

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA -1-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Intitulé :

L'ÉVALUATION TOXICOLOGIQUE DE L'INCIDENCE DE
L'IRRITATION PAR LES PRODUITS
DERMOCOSMÉTIQUES
« RÉALISATION DU TEST HET-CAM »

Soutenu le : 04 /07/2022

Réalisé par :

BOUZERIDA Zoubida

LAGHROUR Halima Ghada

Devant le jury :

- **Promotrice :** Dr. L. RAHMANI..... Assistante en toxicologie
- **Co-promoteur :** Pr. K. MAMMERI...Maitre de conférence B en toxicologie
- **Président de jury:** Pr.A.DEKKOUMI..Maitre de conférence A en oncologie
- **Examinatrice :** Pr.N. BELAHSENE.....Maitre conférence A en cardiologie
- **Examinatrice :** Dr.K. ARAR.....Maitre assistante en pharmacognosie

Année universitaire : 2021/2022

Session : juillet 2022

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA -1-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Intitulé :

L'ÉVALUATION TOXICOLOGIQUE DE L'INCIDENCE DE
L'IRRITATION PAR LES PRODUITS
DERMOCOSMÉTIQUES
« RÉALISATION DU TEST HET-CAM »

Soutenu le : 04 /07/2022

Réalisé par :

BOUZERIDA Zoubida

LAGHROUR Halima Ghada

Devant le jury :

- **Promotrice :** Dr. L. RAHMANI..... Assistante en toxicologie
- **Co-promoteur :** Pr. K. MAMMERI...Maitre de conférence B en toxicologie
- **Président de jury:** Pr.A.DEKKOUMI..Maitre de conférence A en oncologie
- **Examinatrice :** Pr.N. BELAHSENE.....Maitre conférence A en cardiologie
- **Examinatrice :** Dr.K. ARAR..... Maitre assistante en pharmacognosie

Année universitaire : 2021/2022

Session : juillet 2022

Remerciements

Ce travail est le fruit d'un effort de plusieurs années de dur labeur ...

Nous remercions tout d'abord **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de poursuivre nos études et mener à terme ce travail.

A notre chère promotrice, **Dr. L. RAHMANI** qui a accepté de nous encadrer et qui nous a, depuis le début, apporté son soutien et son aide incontestables. Merci de nous avoir guidé et d'avoir su répondre à nos interrogations et nos attentes quant à la réalisation de ce travail. Nous vous sommes reconnaissantes pour votre présence, votre écoute et votre disponibilité.

A notre co-promoteur, **Pr. K. MAMMERI** qui a accepté de nous encadrer et nous a accompagné tout au long de notre mémoire, qui a fait preuve d'écoute et de compréhension. Nous vous remercions pour votre confiance et vos précieux conseils. Nous souhaitons vous exprimer notre immense gratitude.

Un grand merci au **Pr. DEKKOUMI Adel** qui a accepté de nous faire l'honneur de présider ce jury. Nous tenons à vous remercier pour le temps que vous consacrerez à lire et à corriger ce manuscrit.

Au **Pr. N. BELAHSENE** et au **Dr. K. ARAR** qui nous ont fait l'honneur de bien vouloir siéger dans ce jury et examiner notre travail. Nous vous sommes reconnaissantes pour l'attention que vous porterez à la lecture de ce modeste travail.

Au **Pr. S. ABDI**, Chef de service du laboratoire centrale du CHU Frantz Fanon ainsi qu'au **Pr. BELLOUNI** de nous avoir permis d'effectuer notre pratique au sein du laboratoire.

A notre chef de département et enseignante **Pr. O. BENAZIZ** et notre chère enseignante de parasitologie **Dr. REZKELLAH** qui s'est donnée à fond pour nous former durant la 4^{ème} année ainsi que notre stage d'internat, que votre compétence pratique, votre rigueur au travail et vos qualités humaines et professionnelles soient pour nous le meilleur exemple.

A madame **KOUADRIA Nacera** pour sa disponibilité et son aide inestimable.

A nos familles, nos proches et amis qui ont été toujours là pour nous.

Un immense remerciement à toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce travail par leurs connaissances et leur soutien.

Dédicaces

A Ma chère mère : BENOUADA KELTOUM

Je voie la maman parfaite qui a souffert pour ma réussite, qui m'a entouré d'amour pour arriver à ce que je suis aujourd'hui que dieu a gardé pour nous. Merci pour la première lettre que tu m'as apprise et merci encore de m'avoir épaulé durant toute mes études tu es la meilleure maman au monde.

A Mon très cher père : LAGHROUR ABBÈS

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse ; je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

A Mes frères : ABDERRAHMANE ET HASSAN

A tous les moments d'enfance passés avec vous mes frères, en gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apporté. Vous m'avez soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

A Mon fiancé : DJAOUTI ABDERRAHMANE

Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. je t'aime mon chéri

A Mes amies : CHANAI DOUNIA ET BITTOUR CHAIMA

Merci Hnoufaté de m'avoir encouragé tout au long de mon parcours d'études et pour les beaux moments que nous avons partagés.

A toute la famille LAGHROUR et la famille BENOUADA.

A Ma belle-famille DJAOUTI :

Merci pour votre soutiens et encouragement et vos douaa.

A ma chère binôme BOUZERIDA ZOUBIDA

Ma douce sœur qui a eu la patience de me supporter durant ce mémoire, et qui m'a soutenu et encouragé pendant tous les moments difficiles vécus.

Ghada

Dédicaces

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries » Marcel Proust

Je dédie humblement ce travail :

A mes parents, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit des sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation. Ma très chère mère HALTIM smahen ; Tu représentes pour moi le symbole de la bonté, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Mon cher papa, Yazid, Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifices.

A mon petit frère akram ; Nous avons eu des aventures ensemble, nous avons partagé tellement de choses et nous continuons à le faire. Merci d'être une personne formidable et un frère exceptionnel.

A mon meilleur Aïmen, pour ta patience, ta bienveillance, ton aide et ton soutien au quotidien depuis toujours, tu as toujours cru en mes capacités et tu as su être là pour m'encourager et me suivre dans tous mes projets. Tous ces moments avec toi m'ont permis de me ressourcer, et m'ont donné la force et la motivation de m'investir pleinement dans cette aventure. Je ne te remercierais jamais assez pour tout le bonheur que tu me procures, pour tout ce que tu fais pour moi. Merci d'être, pour moi, un homme extraordinaire, merci d'avoir rendu ma vie un rêve que je vis réellement chaque jour.

A mes grands-parents ; ma grand-mère ; mes oncles Halitim Hchem et Abdenour ; mes oncles et tantes paternels qu'également je remercie.

A ma copine de cœur Selma et ma très chère cousine Batoul ; Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des soeurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments de joie que nous avons

passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A Celya et Soumia vous rencontrer fut l'une des plus belles choses qui me soit arrivée, vous êtes des personnes magnifiques, incroyablement drôles et uniques en votre genre.

A ma chère binôme LAGHOUR Ghada ; tous les moments que nous avons passés ensemble sont gravés en moi, Nous nous sommes co-soutenues pour ces 3 années, surmonter ces épreuves m'aurait été impossible sans toi ; je te souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur.

A ma collègue Zahrat ezzouhour, et mes collègues d'internat, Merci pour ces mois mémorables passés en très agréable compagnie.

A mes collègues: Dr. BenYoussef Yasmine ; Dr. Chalbab salima ; Dr. Bennihoub abdelmoumen ; Dr. bellamech ayoub ; Dr. selatni Anfel ; Dr. Abdich amel ; merci pour vos encouragements et conseils.

A mi profesor de español, señor Farid Khodja, y mis compañeros de clase.

Après tout, je me dédie ce travail qui est le symbole d'une fin d'un réel combat, un combat où j'en sors enfin gagnante. Des années de durs labeurs s'achèvent aujourd'hui et une vie professionnelle, que j'espère productive, commencera demain Incha'Allah.

Zoubida ❤️ ...

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des annexes

Introduction 2

Partie 1 : Partie bibliographique

Chapitre I : Site d'application des produits cosmétiques

I.1	Rappel anatomo-physiologique sur la peau	6
I.2	La peau	7
I.2.1	L'épiderme	7
I.2.2	La jonction dermo-épidermique	7
I.2.3	Le derme	8
I.2.3.1	Le derme papillaire	8
I.2.3.2	Le derme réticulaire	8
I.2.4	L'hypoderme	8
I.3	Annexes cutanées	9
I.4	Pénétration percutanée des cosmétiques	10
I.4.1	Définition	10
I.4.2	Les différentes voies de pénétration percutanée des molécules	10
I.4.3	Facteurs influençant la pénétration percutanée	11
I.5	Etats de la peau	13
I.5.1	Histophysiologie et pathologie du vieillissement	13
I.5.2	Peau déshydratée	14
I.6	Types de peau	15
I.6.1	Peau Normale	15
I.6.2	Peau Sèche	15
I.6.3	Peau grasse	16
I.6.4	Peau mixte	17

Chapitre II : Produits cosmétiques

II.1. Généralités sur les produits cosmétiques.....	19
II.1.1 Historique.....	19
II.1.2 Définition.....	19
II.1.3 Différence entre médicament ; produit cosmétique et produit dermocosmétique (Frontière cosmétiques médicaments).....	19
II.1.4 Législation des produits dermocosmétiques.....	21
II.2. Réglementation des produits cosmétiques.....	22
II.2.1. Réglementation en Europe.....	22
II.2.1.1. Réglementations applicables.....	22
II.2.1.1.1 Historique et mise en place de la réglementation cosmétique européenne.....	22
II.2.1.1.2 Règlement cosmétique européen n°1223/2009.....	23
II.2.1.1.3 Règlement CLP (CE) n°1272/2008.....	24
II.2.1.1.4 Règlement REACH (CE) n°1907/2006.....	25
II.2.1.2. Autorités compétentes.....	26
II.2.1.2.1 Autorités françaises en charge des produits cosmétiques.....	26
II.2.1.2.2 Institutions européennes en charge des produits cosmétiques..	26
II.2.1.3. Organisations professionnelles.....	27
II.2.1.3.1 Cosmetics Europe.....	27
II.2.1.3.2 FEBEA.....	27
II.2.1.3.3 COSMED.....	27
II.2.1.3.4 Autres organisations professionnelles.....	28
II.2.2. Réglementation en Algérie.....	28
II.2.2.1 Définition d'un produit cosmétique selon la réglementation.....	28
II.2.2.2 Composition d'un produit cosmétique.....	28
II.2.2.3 Modalités d'étiquetage.....	29
II.2.2.4 Mise sur le marché d'un produit cosmétique.....	30
II.2.3 Allégations en cosmétique	32
II.3. Types de produits cosmétiques.....	33
II.3.1 Classification des produits cosmétiques.....	33

II.3.2 Composants des produits cosmétiques.....	34
II.3.3. Cosmétologie traditionnelle.....	34
II.3.3.1 Cosmétologie naturelle : produits naturels.....	35
II.3.3.2. Bio-cosmétologie : produits bio.....	35
II.3.3.2.1 Labels bio.....	35
II.3.3.3 Différence entre produit naturel et bio.....	36
II.3.4. Cosmétologie conventionnelle : produits synthétiques.....	36
II.3.4.1Composition des cosmétiques conventionnelles.....	36
II.4. Crèmes en cosmétique.....	37
II.4.1 Définition.....	37
II.4.2 Composition des crèmes.....	38
II.4.3 Types de crèmes.....	39

Chapitre III : Toxicité des produits cosmétiques

III.1	Définition de la toxicité.....	42
III.2.	Toxicité des produits cosmétiques.....	42
III.2.1.	Effets à court terme.....	43
III.2.1.1	Corrosion cutanée.....	43
III.2.1.2	Irritation cutanée.....	43
III.2.1.3	Corrosion et irritation oculaire.....	44
III.2.2.	Effets à long terme.....	46
III.2.2.1	Perturbation endocrinienne.....	46
III.2.2.2	Cancérogénicité ; mutagénéicité et reprotoxicité (CMR)....	46
III.3.	Agents toxiques dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle..	47
III.3.1.	Irritants.....	47
III.3.1.1	Méthylisothiazolinone (MIT) et Méthylchloroisothiazolinone (MCI).....	47
III.3.1.2	Sulfates (SLS et SLES)	48
III.3.1.3	Ethers de glycol	49
III.3.1.4	Alcool	49

III.3.2.	Perturbateurs endocriniens	50
III.3.2.1	Parabènes	50
III.3.2.2	ButylHydroxyAnisol et ButylHydroxyToluène	51
III.3.2.3	Triclosan.....	51
III.3.3	Allergènes.....	51
III.4.	Evaluation toxicologique.....	52
III.4.1.	Expérimentation animale : Tests in vivo.....	52
III.4.1.1	Test de draize cutané : test de tolérance cutanée.....	52
III.4.1.2	Test de draize oculaire : test de tolérance oculaire.....	54
III.4.1.3	Tests de sensibilisation cutanée.....	56
III.4.1.4	Inconvénients des tests in vivo.....	57
III.4.2.	Méthodes alternatives à l'expérimentation animale : Tests in vitro	
III.4.2.1	Règle des 3R.....	58
III.4.2.2	Définition des tests ex vivo.....	60
III.4.2.3	Définition des tests in vitro.....	60
III.4.2.3.1.	Méthodes alternatives au draize cutané : Tests in vitro de L'irritation et la corrosion cutanée.....	60
1.	Test d'irritation/corrosion cutanée sur épiderme humain reconstitué (RHE EpiSkin™) (OCDE 439/431)	60
2.	Test de corrosion cutanée sur membrane d'étanchéité artificielle (Corrositex®) (OCDE 435	62
3.	Test de corrosion cutanée : résistance transcutanée électrique (RET) : OCDE430.....	63
III.4.2.3.2	Méthodes alternatives au draize oculaire : Tests in vitro de l'irritation et la corrosion oculaire	64
1.	Test d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine (BCOP) :	64
2.	Test Isolated Chicken Eye/œil de poulet isolé (ICE/OPI) :.....	66
3.	Test Fluorescing Leakage Test ou diffusion de fluorescéine (FLT°) : OCDE 460	67
4.	Test sur cellules de cornée de lapin : OCDE491.....	68
5.	Test sur épithélium cornéen humain reconstitué (RhCE) :.....	68

6. Test de HET-CAM la membrane chorio allantoïdienne de l'œuf de poule.....	69
III.5 Cosmétovigilance et système de vigilance.....	76

Chapitre IV : Précautions d'emploi et alternatives

IV.1 COMMENT BIEN UTILISER UN PRODUIT COSMETIQUE.....	81
IV.2. Les produits cosmétiques en officine.....	82
IV.2.1 Le rôle du pharmacien et la cosmétologie à l'officine.....	82
IV.2.2 Identification d'irritation cutanée et conseils en officine.....	82
IV.3 Les innovations et alternatives	83
IV.3.1 Les formes innovantes	83
IV.3.2 Formulations auto-conservées	84
IV.3.3 Cosmétiques stériles	84
IV.3.4 La nutricosmétique	85

Partie 2 : partie pratique

I. Partie 1 : évaluation in vitro du potentiel irritant oculaire d'une gamme de produits dermocosmétique (24 produits) (test Het-Cam)	
I.1. Matériel et méthode.....	87
I.2 Résultats	93
I.3 Discussion des résultats	96
II. Partie 2 : estimation de l'incidence des effets indésirables relatifs à l'application des produits dermocosmétiques chez une population de 160 personnes.....	
II.1 Matériel et méthode	97
II.2 Résultat	97
A/ Description de la population.....	97
B/ Description des produits	99
C/ Description des effets secondaires.....	100
II.3 Discussion des résultats	104
Conclusion	106

Annexes

Références

Résumé et mots clés

Liste des abréviations

AG : Acide gras

AHA : Acides α -hydroxylés

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BCOP : opacité et de perméabilité de la cornée bovine

BHA : ButylHydroxyAnisol

BHT : ButylHydroxyToluène

BPF : bonnes pratiques de fabrication

CAM : chorioallontoic membrane

CASNOS : Caisse Nationale de Sécurité Sociale des non-Salariés

CDS : système de détection chimique

CE : Conseil de l'Europe

CIR : Cosmetic Ingredient Review

CLP : Classification, Labelling, Packaging

CMR : Cancérogénicité ; mutagénécité et reprotoxicité

CNAS : Caisse Nationales des Assurances Sociales

CoRAP : plan d'action continu communautaire

COVID19 : COronaVirus Disease appeared in 2019

CSP : code de santé public

DCI : dénomination commune internationale

DDM : date de durabilité minimale

DEFI : Dispositif Exclusif Formule Intacte

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

ECHA : European Chemicals Agency

ECVAM : European center for the validation of alternative methods

FDA : Food and Drug Administration

FIP : Fédération internationale pharmaceutique

H : Huile

HE : Huile essentielle

HV : Huile végétale

HIE : émulsions de type Huile dans Eau

E/H : émulsion eau dans huile

ICE : Isolated Chicken Eye

MCI : Méthylchloroisothiazolinone

MIT : Méthylisothiazolinone

MCA : membrane chorio allantoïdienne

OMS : L'Organisation Mondiale de Santé

ONU : Organisation des nations unies

OPI : œil de poulet isolé

PAO : Période après ouverture

PCPC : Personal Care Products Council

PEG : Polyéthylène glycol

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and registration of CHemicals

RET : résistance transcutanée électrique

Rhe : épiderme humain reconstitué

SCCS : Scientific committee on consumer safety

SE : système d'encapsulation

SGH : système général harmonisé

SLES : Sodium Laureth Sulfate

SLS : Sodium lauryl sulfate

UFC : l'Union fédérale des consommateurs

UV : ultraviolet

Liste des figures

Figure 1: structure de la peau	6
Figure 2: Différence de structure entre la peau jeune et la peau âgée	14
Figure 3 : Diagramme représentant la composition d'un produit cosmétique	34
Figure 4: Différence de structure entre MIT et MCI	47
Figure 5: Différence de structure entre SLS et SLES	48
Figure 6: Test de draize cutané	53
Figure 7: Test de draize oculaire	55
Figure 8: Coupe histologique d'un modèle de peau reconstruit (Episkin modèle T-skin TM)	61
Figure 9: Membrane d'étanchéité artificielle (Corrositex®)	62
Figure 10: Anatomie de l'œuf	71
Figure 11: présentation de la membrane chorioallantoïdienne MCA	72
Figure 12: Symbole de la période après ouverture	81
Figure 13: Système de fermeture breveté parfaitement hermétique grâce au système D.E.F.I	85
Figure 14: Enceinte thermostatée réglée à 37.8c°.	88
Figure 15: Mise en couveuse.	89
Figure 16: Œuf au dixième jour d'incubation.	89
Figure 17: vérification des œufs.	90
Figure 18 : Découverte de la membrane coquillère.	90
Figure 19 : Préparation de la MCA.	91
Figure 20 : Les œufs rejetés.	91
Figure 21 : Phénomène observé pour le M7 (la coagulation).	93
Figure 22 : Hyperémie observée pour le M8.	94
Figure 23 : Le phénomène observé pour le M21 (Hémorragie)	94
Figure 24 : Hyperémie observée pour le M23	95
Figure 25 : Hyperémie observée après 2 minutes pour le M25.	95
Figure 26 : Répartition de la population selon l'âge.	97
Figure 27 : Répartition de la population selon le type de peau.	98
Figure 28 : La répartition de la population selon la fréquence de soin.	98
Figure 29 : La répartition de la population selon les types de produits préférés.	99

Figure 30 : Lieu d'achat de produits cosmétiques.	99
Figure 31 : Préférence de produits	99
Figure 32 : Le principe du choix des produits.	100
Figure 33 : Les produits les plus utilisés.	100
Figure 34 : Répartition de la population étudiée selon l'âge.	101
Figure 35 : Répartition de la population étudiée selon le type de peau et le lieu d'achat de leurs produits.	101

Liste des tableaux

Tableau I: tableau comparatif entre médicament, produit cosmétique et produit dermocosmétique.....	21
Tableau II: tableau comparatif entre la composition des cosmétiques bio et naturels....	36
Tableau III: Critères d'évaluation du HET-CAM	74
Tableau IV: Notation en fonction du temps.....	75
Tableau V: Expression des résultats selon la notation.....	76
Tableau VI : Liste des produits dermocosmétiques testés.....	92
Tableau VII : Classification des types de produits et leurs effets indésirables	103

Liste des annexes

Annexe 1 : Liste des nanomatériaux inclus dans les annexes IV et VI du Règlement (CE) n°1223/2009

Annexe 2 : Fiche de cosmétovigilance

Annexe 3 : Enquête sur les produits dermocosmétiques

INTRODUCTION

Introduction générale :

La cosmétologie est présente dans les mœurs depuis de nombreux siècles ; elle a été longtemps considérée comme une science empirique et intuitive. Elle s'est fortement développée durant le XXème siècle.

Actuellement, les produits cosmétiques occupent une vaste place dans la vie, car la société accorde beaucoup d'importance à l'apparence physique de l'être humain ; c'est pourquoi l'industrie cosmétique fait évoluer leurs produits d'avantages, de produits simplement esthétiques, à des produits plus techniques et scientifiques avec une recherche médicale et pharmaceutique de plus en plus poussée. Il existe plusieurs types de cosmétologie : la courante, adaptée, la préventive, la médicale, etc.

Cependant, la formulation de ces produits nécessite l'introduction de certains composants chimiques tel que le Méthylisothiazolinone (MIT) et les parabènes qui peuvent être toxiques et engendrer des effets indésirables tel que l'irritation et la corrosion cutanées et/ou oculaires, la perturbation endocrinienne et les allergies.

La recherche fondamentale développe et utilise des outils alternatifs pour la compréhension du fonctionnement de base des cellules en biologie cellulaire et moléculaire ainsi qu'en complément de l'expérimentation animale pour l'étude des mécanismes biologiques intègres. L'expérimentation animale reste également un outil important de la recherche médicale moderne sur de nombreuses pathologies et pour la production et le contrôle de la qualité des produits de santé animale et humaine.

Elle se situe aussi aux cotés des approches observationnelles (clinique, épidémiologie) chez l'homme ou l'animal. Aujourd'hui, elle se place de plus en regard des méthodes de modélisation mathématique du vivant.

Le recours à des méthodes alternatives en expérimentation animale est aujourd'hui une nécessité, en égard notamment aux exigences du règlement REACH qui requiert des résultats rapides et fiables sur les propriétés toxiques et écotoxiques des substances chimiques.

Cela a suscité l'objectif de notre travail qui s'intéressera à définir la place des tests in vitro en toxicologie et à l'évaluation toxicologique des produits dermocosmétiques en se basant sur la réalisation du test HET-CAM et le traitement des données collectées via un questionnaire (160 sujets).

Nous l'avons donc structuré en deux principales parties :

- La première partie s'inscrivant dans le cadre d'une recherche bibliographique : composée de quatre chapitres, le premier chapitre s'intéresse Principalement au site d'application des

produits cosmétiques principalement la peau, les types de peau, les facteurs influençant la pénétration cutanée, le vieillissement cutané et la déshydratation. Dans le deuxième chapitre nous avons abordé les définitions et la réglementation des produits cosmétiques et leur composition ainsi les types de produits spécifiquement les crèmes. Dans le troisième chapitre, nous nous sommes attardés sur la toxicologie des produits cosmétiques, les effets que peuvent engendrer et les tests in vivo et in vitro pour l'évaluation toxicologique de l'irritation et de la corrosion.

Enfin pour le quatrième chapitre, on a abordé le rôle du pharmacien à l'officine dans la délivrance des produits cosmétiques et les précautions d'utilisation ainsi la prise en charge de l'irritation.

- La seconde partie « expérimentale » : nous avons consacré cette partie à l'évaluation du potentiel irritant oculaire d'une gamme de produits dermocosmétique (24 produits) par le test Het-Cam.

A la fin de cette partie, nous avons discuté l'enquête que nous avons menée auprès des utilisatrices de produits cosmétiques pour évaluer l'incidence des effets indésirables et l'information de ces dernières sur les risques toxiques de ces produits.

PARTIE 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

Site d'application des produits cosmétiques

I.1 Rappel anatomo-physiologique sur la peau :

On peut caractériser la peau comme l'enveloppe du corps. En effet, il s'agit du plus gros organe de l'être humain car elle représente 1/3 du poids de l'organisme et correspond à une surface de l'ordre de 2m² chez un adulte [1]. Cet organe est reconnu pour ses nombreuses propriétés, on peut citer entre autre son rôle dans la photoprotection mais également dans la thermorégulation, c'est-à-dire la régulation de la température de l'épiderme par rétention ou élimination d'eau.

De plus, grâce à la production continue d'un film hydrolipidique de surface, la peau constitue une barrière contre la pénétration des agents microbiens et mycosiques. On connaît également la richesse de la peau en récepteurs sensoriels et ses multiples innervations, ce qui permet de recueillir et de transmettre au cerveau toute sorte d'informations sensorielles.

La peau est un organe qui doit sa souplesse et sa résistance aux couches tissulaires qui la constituent et que nous allons développer par la suite [2].

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, la structure de la peau est complexe (**figure1**) [3]. On distingue 4 régions superposées qui sont, de la superficie vers la profondeur :

- 1) L'épiderme
- 2) La jonction dermo-épidermique
- 3) Le derme
- 4) L'hypoderme

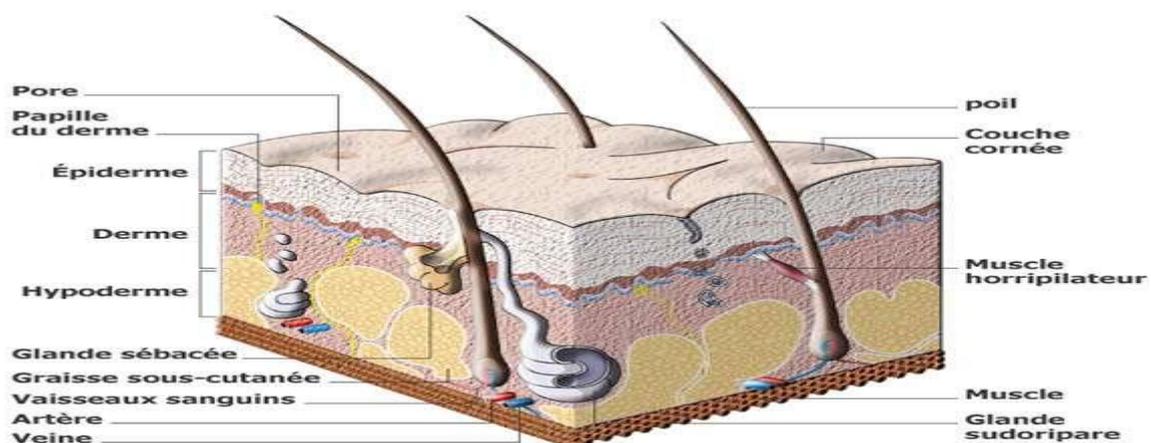


Figure 1: structure de la peau [3].

On parle de peau épaisse ou fine en fonction de l'épaisseur de l'épiderme. Par exemple, on retrouve notamment une peau épaisse au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds.

I.2 La peau :

Il est important d'aborder les différentes couches de la peau et les différentes caractéristiques qui leur sont associées afin de mieux comprendre par la suite les phénomènes qui impactent la peau tout au long de notre vie, comme le vieillissement cutané, la sécheresse cutanée, l'hyper-séborrhée... [2].

I.2.1 L'épiderme :

L'épiderme, est la couche externe de la peau. Mince d'un dixième de millimètre, elle assure l'imperméabilité de la peau et sa résistance. Il s'agit d'un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et kératinisé normalement constitué de 4 types cellulaires qui se renouvelle toutes les quatre semaines environ par l'élimination des cellules mortes superficielles [2].

- Les kératinocytes représentent 80% des cellules épidermiques. Ces cellules en migrant de la profondeur vers la surface donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques. En effet, la fonction primaire des kératinocytes est de produire la couche cornée qui forme une couche protectrice semi-perméable permettant la vie terrestre, en empêchant la perte en eau et en maintenant une hydratation satisfaisante de la peau pour éviter une hyperhydratation.
- Les 20% des autres cellules de l'épiderme sont répartis entre les mélanocytes, dont la fonction est la synthèse de mélanines responsables de la pigmentation de la peau, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. Ces dernières ont des fonctions de mécanorécepteurs, c'est-à-dire que ces cellules sont des récepteurs qui informent le système nerveux central sur les sensations de toucher, de vibration et de tension cutanée. Quant aux cellules de Langerhans, ce sont des cellules immunitaires appartenant au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T. Il est important de préciser que la présence d'autres types cellulaires dans l'épiderme est pathologique.

Malgré ce que l'on peut penser, l'épiderme n'est pas vascularisé, il est nourri par imbibition par les réseaux capillaires des papilles dermiques, qui forment le derme papillaire. Il contient des terminaisons nerveuses sensibles, qui font de la peau un organe sensoriel très développé [1].

I.2.2 La jonction dermo-épidermique :

La jonction dermo-épidermique comme son nom l'indique sépare l'épiderme du derme. La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en font une zone à part entière [1].

I.2.3. Le derme :

Le derme comme l'hypoderme est richement vascularisé par un réseau d'artérioles de moyen et de petit calibre, de capillaires, de veinules et il est fortement innervé.

Considéré comme la charpente de la peau, il a en moyenne une épaisseur de 1 à 2 mm ; en étant particulièrement fin au niveau des paupières et en revanche très épais au niveau des plantes des pieds [4].

Il comporte deux zones : le derme papillaire et le derme réticulaire.

I.2.3.1 Le derme papillaire :

Superficiel, mince, il est formé de tissu conjonctif lâche riche en diverses fibres mais également en entités cellulaires.

On retrouve des fibres de collagène, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale, des fibres de réticuline, des fibres élastiques, mais également des fibroblastes, des cellules d'origine hématopoïétiques autour des anses capillaires terminales des vaisseaux sanguins, des terminaisons nerveuses et les récepteurs au tact que sont les corpuscules de Meissner [5].

I.2.3.2 Le derme réticulaire :

Sous-jacent, il est d'épaisseur variable. Principalement constitué d'un tissu conjonctif dense riche essentiellement en fibres de collagène épaisses disposées en gros faisceaux et de fibres élastiques qui s'entrecroisent dans toutes les directions, le tout dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée. Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles, des veinules, des vaisseaux lymphatiques, des petits nerfs sensitifs, des follicules pilosébacés et les muscles arrecteurs des poils, qui sont des muscles lisses responsables du redressement du poil (sauf au niveau des paumes et des plantes, zones dénuées de poils) et enfin les canaux excréteurs des glandes sudorales [5].

On y retrouve également les glandes sébacées qui sécrètent le sébum, une substance grasseuse et acide, indispensable à la lubrification de la peau et à sa protection contre de nombreuses bactéries [2].

I.2.4 L'hypoderme :

Le derme se continue par l'hypoderme sans limite franche si l'on compare à la séparation visible entre l'épiderme et le derme [1]. L'hypoderme est un tissu grasseux lobulé constitué

d'adipocytes auquel on peut rattacher les propriétés suivantes : protection, isolation thermique et réservoir énergétique [2].

Il est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux de tissu adipeux blanc séparés par des septums interlobulaires servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme. L'abondance du tissu adipeux varie avec les habitudes alimentaires mais aussi les régions du corps et le sexe [1].

Les adipocytes constituant l'hypoderme ont pour fonction principale la synthèse (lipogenèse), le stockage et la dégradation (lipolyse) des triglycérides ; de part ces propriétés, ils constituent un réservoir énergétique important. Les adipocytes ont également une fonction hormonale car ils sécrètent la leptine qui est l'hormone de la satiété [2].

I.3 Annexes cutanées :

Les annexes de la peau sont toutes d'origine épidermique mais situées dans le derme et l'hypoderme ceci est très important car elles constituent une source de cellules profondément ancrées dans la peau, capables de régénérer l'épiderme si besoin. Parmi les annexes cutanées on retrouve :

- **Les glandes cutanées :** dans lesquelles on peut distinguer les glandes sudoripares (sudorales) eccrines et apocrines ainsi que les glandes sébacées.

- **Les phanères :** poils ; ongles ; cheveux.

En règle générale, les glandes sébacées sont annexées aux poils, l'ensemble constituant les follicules pilo-sébacés. Le système pileux est inégalement réparti et a une fonction de régulation dans la production du sébum [2].

Concernant les glandes sudoripares, les apocrines sont annexées à certains de ces follicules pilo-sébacés alors que les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des poils. Mais ce n'est pas la seule différence entre ces deux types de glandes sudoripares : on constate également une différence dans le mode de sécrétion de la sueur [6]. En effet la glande sudoripare eccrine est la principale glande sudoripare, elle produit une sueur composée à 90% d'eau. Cette sueur est à l'origine inodore et incolore car elle contient peu de substances organiques pouvant être dégradées par les bactéries. La glande eccrine déverse la sueur directement à la surface de la peau [7]. Ce qui n'est pas le cas de la glande sudoripare apocrine. Ces dernières sont moins nombreuses que les glandes sudoripares eccrines et sont très localisées (pubis, aisselles...) et

sont stimulées par les émotions et le stress. S'écoulant dans la gaine du poil, puis à la surface de la peau au niveau des embouchures des poils, la sueur apocrine peut devenir malodorante sous l'action combinée de l'oxygène de l'air et des enzymes produites par la microflore cutanée [8].

I.4. Pénétration percutanée des cosmétiques :

L'une des principales fonctions de la peau est la fonction de barrière. Elle permet de ne pas perdre l'eau et les électrolytes et empêche la pénétration de molécule de l'environnement. Cette « barrière » n'est cependant pas infaillible et cette perméabilité relative est mise à profit pour la pénétration percutanée des cosmétiques.

La pénétration percutanée est un élément indispensable pour comprendre les réactions possibles de l'organisme à une substance appliquée sur la peau [9].

I.4.1 Définition :

L'absorption percutanée proprement dite correspond au transfert d'une substance à travers la peau depuis le milieu extérieur jusqu'au sang. Elle peut être définie comme la somme de trois événements successifs :

- un contact au niveau de la couche cornée.
- une pénétration au travers de chaque structure du tégument (couche cornée, épiderme vivant, derme et annexes pilosébacées).
- une phase de résorption dans la microcirculation dermique papillaire et lymphatique.

L'étape de pénétration est, en termes physiques, une diffusion passive sous la dépendance d'un partage qui se produit à l'interface environnement/couche cornée. La pénétration est facilitée si le pénétrant a une forte tendance à se séparer du véhicule de dépôt et à migrer à travers les différentes couches de l'épiderme et du derme jusqu'aux capillaires sanguins [9].

I.4.2 Les différentes voies de pénétration percutanée des molécules :

Anatomiquement, deux voies distinctes s'offrent pour la pénétration des substances, la voie trans épidermique la voie Trans folliculaire.

Dans le cas de la voie trans épidermique, la diffusion de la molécule s'effectue soit à travers les cellules cornées, essentiellement constituées de protéines hydrophiles, soit à travers les espaces intercellulaires de la couche cornée, constitués de lipides. Du fait de son caractère amphiphile, le domaine intercellulaire hydrolipidique constitue un canal de diffusion préférentiel pour les

substances liposoluble et hydrosolubles. Les substances lipophiles diffusent à travers les zones hydrophobes des bicouches lipidiques intercellulaires. Les composés plus hydrophiles migrent, d'une part, à travers les zones hydrophiles des bicouches lipidiques intercellulaires et d'autre part, en utilisant la voie intracellulaire. Les substances lipophiles peuvent également emprunter la voie Trans folliculaire via les follicules pilosébacés et/ou les glandes sudoripares. Cependant, cette voie reste minoritaire [9].

I.4.3 Facteurs influençant la pénétration percutanée :

1) Âge :

– La couche cornée est immature chez le grand prématuré (< à 31 semaines) pour lequel la diffusion percutanée est multipliée par 100 à 1 000 fois par rapport au nouveau-né à terme. S'en suit une normalisation en 15 jours.

– Chez le nourrisson et l'enfant, la barrière cutanée est normale, mais le risque est maintenu en raison du rapport surface/poids, trois fois plus élevé que chez l'adulte.

– Chez le sujet de plus de 60 ans, la sénescence cutanée avec diminution de l'hydratation peut être responsable d'une diminution modérée de l'absorption percutanée des molécules hydrophiles (pas de changement pour les molécules lipophiles) [10].

2) Site d'application :

Dans la région rétro-auriculaire, deux fois plus perméable, les applications de systèmes transdermiques sont fréquentes.

Les différences selon les régions s'expliquent par la variation de la composition du stratum corneum (lipides, hydratation) et par la densité des annexes pilo-sébacées [11].

3) Rythme et durée d'application :

La couche cornée agit comme un réservoir en principe actif, relarguant pendant des heures la substance appliquée en surface (effet réservoir) et ne nécessitant donc pas des applications itératives dans la journée [11].

4) Etat de la peau :

Certains états plus ou moins pathologiques vont faciliter l'absorption des produits cosmétiques (inflammations, poussées psoriasiques, lésions de grattage, brûlures ...) par augmentation de la perméabilité cutanée [11].

5) Température :

Lorsque la température cutanée est élevée, elle favorise toute diffusion à travers la couche cornée. En créant une vasodilatation, le flux sanguin superficiel et la résorption par le système capillaire du derme se trouvent augmentés, ce qui pourrait conférer à la molécule un effet systémique. Cet effet sera plus important pour les molécules ayant déjà une forte pénétration cutanée [11].

6) Flux sanguin :

Le flux sanguin participe à une meilleure pénétration des produits dans le sens où, en éliminant au fur et à mesure les molécules, il crée un gradient de concentration entre la surface de la peau et le derme. Il faut savoir que certaines zones corporelles sont plus vascularisées que d'autres ; c'est le cas du visage, du cou, de la paume des mains et de la pulpe des doigts [11].

7) Occlusion et hydratation de la peau :

La perméabilité de la couche cornée normalement hydratée (environ 10%) est 10 fois supérieure à celle du stratum corneum sec [12].

Plus précisément, cette hydratation favoriserait la diffusion des substances hydrophiles. En effet, les molécules d'eau encombreraient les têtes polaires des lipides et réduiraient les interactions entre les chaînes carbonées [13].

L'hydratation de l'épiderme doit être augmentée afin de favoriser la pénétration, on peut pour cela favoriser la migration de l'eau des couches profondes vers le stratum corneum par un apport externe ou en réalisant une occlusion [12].

8) Nature physico-chimique de la substance active :

L'absorption et la diffusion cutanée d'une molécule vont dépendre de ses caractéristiques physicochimiques (taille, poids moléculaire, état ionique, polarité), de son affinité pour le stratum corneum et de sa stabilité dans le véhicule. Le poids moléculaire d'une substance est le paramètre le plus important permettant de prédire sa diffusion à travers la peau, les molécules complexes de haut poids moléculaire pénétrant difficilement dans la couche cornée. La diffusion percutanée décroît de manière exponentielle avec l'augmentation du poids moléculaire [14]. La diffusion à travers la peau humaine de molécules de poids moléculaire supérieur à 500 daltons est très faible. D'autre part, compte tenu de la structure de la couche cornée, les molécules les mieux absorbées sont à la fois liposolubles et hydrosolubles. Les molécules non ionisées diffusent plus facilement à travers le stratum corneum que les molécules

ionisées, les différences de diffusion sont plus faibles pour les molécules hydrophiles que pour les molécules lipophiles [15].

9) Véhicule :

Il transporte, renferme la molécule active et la cède au film hydrolipidique de surface dans lequel il se mélange. Ce véhicule aura peu de possibilités de pénétration mais il peut faciliter celle des substances actives [11].

I.5. Etats de la peau :

I.5.1 Histophysiologie et pathologie du vieillissement :

Le prolongement de la durée de vie, associé à un désir de conserver une apparence jeune, a eu un impact non négligeable dans la compréhension et l'étude des changements de structure de la peau lors du vieillissement [16].

Le vieillissement de la peau est un processus physiologique normal génétiquement programmé mais qui peut s'accélérer à la suite de la combinaison de tous les événements biologiques qui surviennent au cours de la vie. Il est donc très dépendant des comportements et nous ne sommes pas tous égaux face au vieillissement de la peau [17] (**figure2**) [18].

Il faut savoir que la peau est un organe en renouvellement permanent. Dans leur fonctionnement normal, les cellules de la peau se renouvellent tous les 28 jours. Mais au fur et à mesure que la peau vieillit, le renouvellement des cellules de la peau se ralentit et se fait moins efficacement, il peut passer à plus de 30 jours.

Les cellules les plus anciennes peuvent alors s'accumuler et donner l'impression d'un teint brouillé et d'une peau épaissie, traduisant également un dessèchement cutané.

Si ce dernier n'est pas corrigé, les rides vont laisser plus facilement leur empreinte sur la peau, d'autant que cette dernière a tendance également à s'amincir.

Parallèlement, apparaissent des modifications du derme, responsables de la perte de tonicité et du relâchement de la peau qui est également sous-tendu par la fonte du tissu graisseux et musculaire qui ne joue plus son rôle de soutien. Les volumes et l'aspect du visage se modifient progressivement tandis que les rides se creusent [19].

Le vieillissement de la peau résulte de deux processus biologiques différents qui peuvent être néanmoins concomitants [17] :

- Le vieillissement intrinsèque ou chronologique qui correspond aux modifications inévitables liées à l'âge ; il affecte la peau comme les autres organes [1]. Il s'agit d'un processus lent dépendant du temps et du bagage génétique de chacun qui aboutit à des changements dans la structure et la fonction de la peau [17].
- Le vieillissement extrinsèque qui est influencé par des facteurs l'environnementaux, les plus connus étant l'exposition aux UV, la pollution atmosphérique, la consommation de tabac, l'abus d'alcool, et la malnutrition. Par ailleurs, le terme de « vieillissement actinique ou héliodermite » correspond à des modifications cliniques, histologiques et fonctionnelles caractéristiques de la peau liées à l'exposition solaire chronique et siégeant donc sur les zones photo-exposées [17].

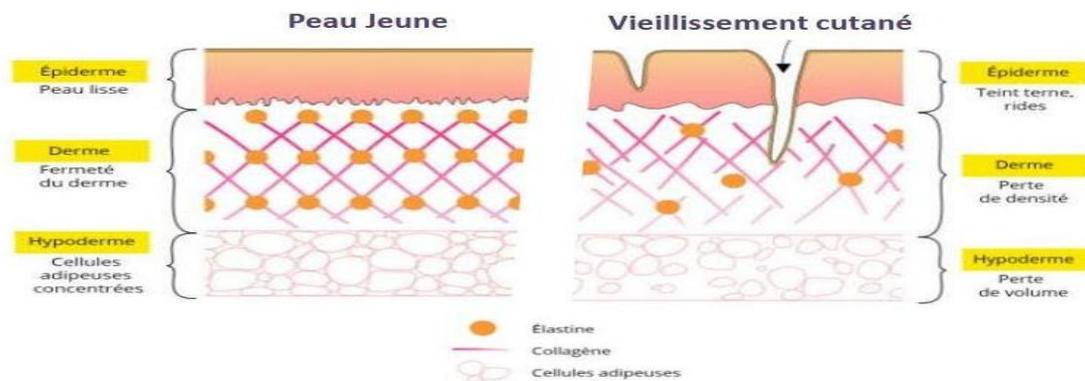


Figure 2: Différence de structure entre la peau jeune et la peau âgée [18].

Une certaine importance est attribuée au vieillissement cutané, qui est lié d'une part aux aspects esthétiques et psychosociaux qui découlent de ces modifications physiques qui sont directement visibles, et d'autre part à la relation qui existe entre le vieillissement cutané, en particulier vieillissement actinique, et la survenue des cancers cutanés. En effet l'héliodermite et la photo carcinogénèse ont en commun certaines modifications moléculaires et cellulaires liées à l'irradiation solaire et de ce fait leurs voies de recherche sont proches [17].

I.5.2 Peau déshydratée :

Par définition, une peau déshydratée est une peau qui manque d'eau. La principale cause est l'altération de la fonction barrière de la peau qui peut être d'origine extérieure, donc due à des facteurs environnementaux..., ou qui peut être endogène comme un dysfonctionnement des éléments constitutifs de l'épiderme ou encore un film hydrolipidique altéré [20].

Cela se traduit par les symptômes suivants :

-La peau tiraille ponctuellement, pique et manque de souplesse ce qui entraîne une sensation d'inconfort.

-Des ridules de déshydratation peuvent aussi apparaître aux coins des yeux, même avant 30 ans [21].

- Elle est terne et manque d'éclat [20].

La déshydratation cutanée est un facteur important dans l'apparition des rides. Comme la peau de la pomme, une peau qui vieillit sans hydratation se flétrit, car son tissu de support n'est plus aussi souple. Plus la peau est déshydratée, plus les rides seront marquées. Il est important de noter que la peau a besoin d'eau à n'importe quel âge, c'est pourquoi les crèmes anti-âges, en plus d'une action sur les signes du vieillissement cutané, apportent une certaine hydratation à la peau [19].

I.6. Types de peau :

Comprendre les quatre types de peau :

I.6.1 Peau Normale :

Le terme « peau normale » est largement utilisé pour décrire une peau équilibrée. Le terme scientifique désignant une peau saine est « eudermique ». La zone T (front, menton et nez) peut être légèrement grasse, mais l'équilibre sébum et hydratation n'est globalement pas altéré. La peau n'est ni trop grasse ni trop sèche [22].

- A une bonne circulation sanguine.
- A une texture douce, lisse et veloutée.
- A un aspect translucide frais et une couleur rosée uniforme.
- N'a pas d'imperfection.
- N'est pas sensible [22].

I.6.2 Peau Sèche :

Le terme « peau sèche » est utilisé pour décrire un type de peau qui produit moins de sébum qu'une peau normale. À cause de cette carence en sébum, une peau sèche ne dispose pas des lipides dont elle a besoin pour retenir l'humidité et construire une barrière protectrice contre les agressions extérieures. Cela peut altérer la fonction de barrière. Il existe plusieurs formes et

degrés de gravité en matière de peau sèche (xérosis). Il est parfois difficile de les distinguer [23].

Bien plus de femmes que d'hommes souffrent d'une peau sèche et toutes les peaux se dessèchent avec l'âge.. Les problèmes associés à une peau sèche sont courants : une partie des consultations chez les dermatologues y sont liées [23].

Les causes d'une peau sèche :

A/La peau perd de l'eau en permanence via :

- La transpiration : perte active d'eau des glandes engendrée par la chaleur, le stress et l'activité physique.
- La perte insensible d'eau : perte naturelle et passive. La peau diffuse environ un demi-litre d'eau des couches les plus profondes de la peau par jour.

B/La sécheresse de la peau est causée par une carence :

- En facteurs naturels d'hydratation (Natural Moisturizing Factors ou NMF), particulièrement l'urée, les acides aminés et l'acide lactique, qui aident à retenir l'eau.
- En lipides épidermiques, tels que les céramides, les acides gras et le cholestérol, nécessaires pour conserver une fonction de barrière cutanée saine [23].

I.6.3 Peau grasse :

Le terme « peau grasse » est utilisé pour décrire un type de peau dont la production de sébum est accrue. Une surproduction s'appelle une séborrhée [22].

Plusieurs facteurs peuvent déclencher une surproduction de sébum :

- Le patrimoine génétique ;
- Des déséquilibres ou des changements hormonaux ;
- La prise de médicaments ;
- Le stress ;
- Des cosmétiques comédogènes (produits de maquillage qui provoquent des irritations).

Une peau grasse se caractérise par :

- Des pores clairement visibles et dilatés ;
- Un aspect brillant ;
- Une peau pâle et plus épaisse : les vaisseaux peuvent être imperceptibles.

Les peaux grasses sont sujettes aux comédons (points noirs ou blancs) et à diverses formes d'acné. En cas d'acné légère, un nombre important de comédons apparaît sur le visage, mais également souvent sur le cou, les épaules, le dos et la poitrine. En cas d'acné modérée à légère, des papules (de petits boutons sans points blancs ou noirs visibles) et des pustules (des boutons de taille moyenne avec un point blanc ou noir visible au centre) apparaissent ; la peau devient rouge et enflammée [22].

I.6.4 Peau mixte :

La variation des types de peaux sur les joues et la zone T est caractéristique d'une peau mixte. La surface de ce que l'on appelle la zone T peut beaucoup varier : elle peut être très fine ou étendue.

Une peau mixte se caractérise par :

- Une zone T grasse (front, menton et nez)
- Des pores dilatés dans cette zone et de possibles impuretés
- Des joues sèches à normales

Les zones plus grasses de la peau mixte sont dues à une surproduction de sébum. Les zones plus sèches de la peau mixte sont dues à un manque de sébum et à la carence en lipides qui va avec [24].

CHAPITRE II

Produits cosmétiques

II.1. Généralités sur les produits cosmétiques :

II.1.1 Historique :

Le mot cosmétique vient du grec kosmêtikos, de kosmos qui désigne la beauté, l'ordre, l'ornement, la parure et la belle apparence [25].

La dermocosmétique est née en France dans les années 60/70. À l'époque, le monde du cosmétique est régi par les prêtresses américaines Elizabeth Arden et Helena Rubinstein, Jean-Charles Lissarague (fondateur du laboratoire Roc) ou Pierre Fabre, docteurs en pharmacie et travaillant pour l'industrie du médicament, décident de se pencher sur l'élaboration de produits à mi-distance entre la beauté et la santé [26].

II.1.2 Définition :

On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles [27].

À la croisée entre le domaine des cosmétiques et de la dermatologie se trouvent les produits dermo-cosmétiques. Par leurs actions sur la peau, le cuir chevelu et les cheveux, ils permettent de préserver la santé et la beauté en répondant à certains problèmes cutanés. Les agents dermo-cosmétiques sont considérés comme des produits cosmétiques, et sont donc soumis à la même réglementation ; les dermo-cosmétiques se rapprochent des médicaments par la présence de substance(s) active(s) ; La différence se situe dans la fonction du produit tel que le produit dermo-cosmétique s'emploie principalement pour corriger ou soulager une pathologie [28].

II.1.3 Différence entre médicament ; produit cosmétique et produit dermocosmétique : (Frontière cosmétiques médicaments)

Actuellement, la société accorde beaucoup d'importance à l'apparence physique de l'être humain, c'est pourquoi l'industrie cosmétique fait de plus en plus évoluer ses produits, de

produits simplement esthétiques, vers des produits de plus en plus techniques et scientifiques avec une recherche médicale et pharmaceutique de plus en plus poussée [29].

Un produit classé comme médicament est une substance ou une combinaison de substances qui a la capacité de guérir ou de prévenir une maladie particulière. Son but principal est de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques par l'action pharmacologique [30].

Un produit cosmétique ne peut être appliqué qu'à la surface extérieure de la peau et ne peut donc pas traiter directement une maladie spécifique. Il ne peut pas passer à travers la jonction dermo-épidermique, qui est la zone entre l'épiderme et le derme. Toutefois, il peut maintenir, protéger, nettoyer, ajouter du parfum et modifier l'apparence de toute partie de la surface de l'épiderme sur laquelle il est appliqué [31].

En revanche, les dermocosmétiques sont capables de pénétrer l'épiderme. Les principes actifs peuvent passer à travers l'épiderme et agir en profondeur dans le derme ; ils produisent des changements physiologiques, provoquant des changements dans la peau. Les cosmétiques traditionnels fonctionnent avec une action instantanée ; améliorant ainsi l'apparence momentanée, mais n'agissent pas dans les causes réelles de ces problèmes. Dans la pratique, les dermocosmétiques sont classés comme cosmétiques, mais développés sur la base de recherches scientifiques pour assurer leur efficacité et leur sécurité au moment de leur utilisation [32].

Pour un produit cosmétique les démarches de commercialisation sont beaucoup plus simples : contrairement au médicament, qui exige des essais cliniques et une AMM qui nécessite la constitution du Common Technical Document (CTD), il n'existe pas d'autorisation préalable de mise sur le marché [33]. C'est aux fabricants de garantir que leurs produits satisfont aux exigences législatives, réglementaires et ne présentent aucun danger pour la santé par des contrôles des matières premières et du produit fini par des méthodes décrites effectuées par l'entreprise elle-même ou par des sous-traitants nommément désignés [34].

Les produits cosmétiques font donc l'objet d'une étude de stabilité dont les objectifs réglementaires sont de déterminer la date de durabilité minimale (DDM) qui est indiquée sur le conditionnement et qui représente la date jusqu'à laquelle le produit cosmétique, conservé dans des conditions appropriées, continue à remplir sa fonction initiale sans danger pour le consommateur. Les tests de stabilité permettent d'étudier plusieurs critères à savoir : la stabilité de composition chimique qualitative et quantitative, la stabilité physique, la stabilité microbiologique, stabilité des propriétés organoleptiques (la couleur, l'odeur, l'aspect),

l'absence d'interaction contenant-contenu, et la sécurité du produit (vieillesse du produit, dosage de substances réglementées). Les produits subissent une évaluation de pénétration cutanée et d'efficacité à différents stades de développement avant les tests d'objectivation menés sur l'homme réalisés in vitro, ex vivo et in vivo afin d'évaluer de façon objective l'efficacité des produits cosmétiques. Cela permet de valider l'efficacité des produits cosmétiques sur des modèles de peau avant de passer aux essais sur des volontaires [35].

	Médicament	Dermocosmétique	cosmétique
Utilisation	Traitement médical [30]	Prévention et maintenance [31]	Embellissement [29]
Mode d'action	guérir ou de prévenir une maladie particulière [30]	produire des changements physiologiques [31]	protéger, nettoyer, ajouter du parfum et modifier l'apparence [31]
Voie d'administration	Voie dermique, parentérale, orale... [30]	Pénétrer l'épiderme [31]	la surface extérieure de la peau [28]
Réglementation	AMM ; Etudes cliniques Phase I ; Phase II ; Phase III ; Phase IV [33]	Tests d'efficacité multiples ; test de tolérance et d'innocuité [34]	Tests d'efficacité minimes ; test de tolérance et d'innocuité [34]

Tableau I: tableau comparatif entre médicament, produit cosmétique et produit dermocosmétique.

II.1.4 Législation des produits dermocosmétiques :

D'un point de vue législatif les produits « dermo-cosmétiques » ne sont pas nommés en tant que tels, ils relèvent de la définition des cosmétiques et doivent donc suivre la législation de ces derniers. Malgré l'absence de définition de ces produits dans le CSP (code de santé public), il fait allusion aux « produits cosmétiques vendus sur conseil pharmaceutique ». Cela ne change en rien leur statut tout en constatant une certaine reconnaissance de produits dermo-cosmétiques qui commencent à être différenciés des cosmétiques classiques [36].

II.2. Réglementation des produits cosmétiques :**II.2.1. Réglementation en Europe :****II.2.1.1. Réglementations applicables :****II.2.1.1.1 Historique et mise en place de la réglementation cosmétique européenne :**

Les produits cosmétiques ayant pendant longtemps été considérés comme anodins et sans risques, n'étaient encadrés par aucune réglementation spécifique jusqu'en 1975.

En 1972, la tragique « affaire du talc Morhange » provoque le décès de 36 nourrissons et environ 200 intoxications. Plus de 3 000 boîtes de talc contaminées avec une forte dose d'hexachlorophène, une substance antifongique et antibactérienne, ont été mises sur le marché. Une erreur dans le processus de conditionnement du talc est à l'origine du scandale sanitaire : dans l'usine, l'hexachlorophène étant stocké dans des fûts sans précautions particulières, il avait été confondu avec du talc et 38 kilos d'hexachlorophène se sont ainsi retrouvés incorporés à la chaîne de fabrication du talc Morhange [37].

L'hexachlorophène avait été découvert et synthétisé aux États-Unis en 1939 et était largement utilisé pour ses propriétés antiseptiques, d'abord en médecine puis en cosmétique. Cependant, en février 1972, soit deux mois avant la crise sanitaire du talc Morhange, des études menées aux États-Unis avaient prouvé la toxicité de l'hexachlorophène et avaient conduit à l'interdiction de l'utilisation de la substance par la FDA (Food and Drug Administration).

En France, l'affaire du talc Morhange a mis en évidence le vide juridique en matière de responsabilité du fabricant et de réaction des pouvoirs publics. C'est ainsi qu'a été adoptée le 10 juillet 1975, la première loi française relative à la fabrication, au conditionnement, à l'importation et à la mise sur le marché de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle [38].

La loi VEIL fixait les bases de la législation relative aux produits cosmétiques et a servi de fondement à la législation européenne de juillet 1976. Les fabricants, importateurs et conditionneurs avaient désormais des obligations, notamment:

- Effectuer une « déclaration d'établissement » aux autorités de santé afin de déclarer leur activité.
- Respecter lors de la formulation, des listes de substances utilisées et sous quelles conditions.
- Tenir à disposition un dossier cosmétique sur le produit.
- Déposer la formule du produit aux centres anti-poisons avant la mise sur le marché.

En 1976, la Communauté Européenne adopte la première directive européenne relative aux produits cosmétiques (la Directive 76/768/CEE) qui reprend les principes établis dans la loi française de 1975. Chaque État membre est tenu de transposer les dispositions de la directive

en droit national. Cette étape de transposition crée des incertitudes juridiques et des incohérences, du fait du grand nombre d'amendements et d'adaptations de la directive, et les transpositions divergent entre les États membres. Les différences entre les 27 législations de transposition en droit national créent des coûts et des contraintes pour l'industrie, sans contribuer pour autant à la sécurité des produits.

Afin de garantir un haut niveau de protection de la santé humaine dans l'Union Européenne et d'assurer un marché intérieur pour les produits cosmétiques, la Commission européenne décide d'une refonte de la directive qui aboutit en 2009 à un Règlement cosmétique européen : le Règlement (CE) n°1223/2009 [39].

II.2.1.1.2 Règlement cosmétique européen n°1223/2009 :

Le Règlement n°1223/2009 promulgué en 2009 constitue désormais une législation unique et standardisée applicable immédiatement dans tous les États membres. Il rentre en vigueur en 2013 et introduit de nouvelles obligations :

- Désignation d'une personne responsable pour chaque produit cosmétique ;
- Constitution d'un rapport complet sur la sécurité, intégré dans le dossier d'Information Produit (ancien dossier cosmétique) ;
- Notification et étiquetage des nanomatériaux ;
- Notification des produits auprès de la Commission européenne ;
- Respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ;
- Mise en place d'un système de cosmétovigilance.

L'objectif de ce règlement est de garantir la sécurité des produits mis sur le marché européen. Selon l'article 3 intitulé « Sécurité », un produit cosmétique mis à disposition sur le marché doit être « sûr pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles ». La sûreté d'un produit cosmétique et de ses ingrédients, et la conformité aux obligations établies dans le règlement reviennent à la personne responsable (article 4). Afin de s'assurer de la sécurité de chaque produit mis sur le marché, celle-ci doit réaliser une évaluation de la sécurité dont le contenu est décrit dans l'annexe 1 du règlement. Cette évaluation prend en compte de nombreuses informations sur le produit cosmétique, dont l'utilisation raisonnablement prévisible du produit, les données liées à l'exposition au produit ainsi qu'aux substances, et le profil toxicologique de chaque substance.

De nombreuses substances sont réglementées et se retrouvent classées dans des annexes :

- L'annexe II répertorie les substances interdites.
- L'annexe III indique les substances faisant l'objet de restrictions et qui ne peuvent être utilisées que dans le respect de certaines conditions.

- Les annexes IV, V et VI sont des listes positives des seuls colorants, conservateurs et filtres UV dont l'utilisation est autorisée en cosmétique.

Les substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) sont abordées dans l'article 15. L'utilisation de substances classées comme CMR de catégorie 1A, 1B ou 2 selon le règlement (CE) n°1272/2008 est interdite.

L'article prévoit toutefois des dérogations à cette interdiction d'utilisation. Les substances classées CMR 2 peuvent être utilisées à condition que le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) ait publié un avis favorable sur celles-ci, jugeant leur utilisation dans les produits cosmétiques sûre pour la santé humaine.

Les substances classées CMR 1A et 1B peuvent être utilisées de façon exceptionnelle sous certaines conditions spécifiées dans le règlement.

Les nanomatériaux, autres que ceux inclus dans les annexes IV, V, et VI (**voir annexe 1**), font l'objet de l'article 16 du règlement, qui impose un niveau élevé de protection de la santé humaine pour tout produit cosmétique contenant des nanomatériaux.

La réglementation cosmétique européenne a progressivement banni la réalisation des tests sur animaux. Ainsi, l'interdiction d'expérimentation sur les animaux, des produits cosmétiques finis, s'applique depuis septembre 2004. L'interdiction d'expérimentation des ingrédients utilisés exclusivement en cosmétique est en vigueur depuis mars 2009, sauf pour les expérimentations sur la toxicité des doses répétées, la toxicité pour la reproduction et la toxicocinétique pour lesquelles il n'existait pas encore de méthodes alternatives à l'étude. En 2013, l'expérimentation animale est devenue totalement interdite pour les substances utilisées exclusivement en cosmétique, indépendamment de la disponibilité de méthodes alternatives [40].

L'ECVAM (European center for the validation of alternative methods) est chargé d'élaborer des méthodes alternatives pour remplacer les tests autrefois surtout réalisés sur animaux et parvenir à obtenir d'une façon différente, les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits finis [39].

II.2.1.1.3 Règlement CLP (CE) n°1272/2008 :

Le Règlement européen n°1272/2008 est mis en œuvre par l'ECHA (*European Chemicals Agency*). Ce règlement, dit CLP (*Classification, Labelling, Packaging*), définit les règles en matière de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances et des mélanges. Il permet d'instaurer un système unique harmonisé de classification et d'étiquetage des

produits chimiques et de communiquer sur les dangers de toutes les substances chimiques au niveau européen. Ainsi, les substances se voient attribuer des classes de danger selon la nature du danger, qui sont subdivisées en catégories (1, 1A, 1B, 1C, 2, 3, 4) selon le degré du danger. La catégorie 1 représente le danger le plus élevé [41]. Le règlement CLP prévoit 28 classes de danger, dont 10 classes de danger pour la santé [42].

Lorsqu'un État membre souhaite proposer l'harmonisation de la classification d'une substance au niveau de l'Union européenne, il peut préparer et soumettre son dossier de proposition CLH (classification et étiquetage harmonisés). Le dossier, les commentaires émis lors de la phase de consultation organisée par l'ECHA ainsi que les réponses faites à ces commentaires, sont transmis au Comité d'Évaluation des Risques de l'ECHA qui émettra un avis scientifique sur la proposition transmis ensuite à la Commission européenne, qui, assistée du comité REACH, prendra une décision relative à la classification et à l'étiquetage proposés [43].

II.2.1.1.4 Règlement REACH (CE) n°1907/2006 :

Également mis en œuvre par l'ECHA, le règlement (CE) n°1907/2006, dit REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals*) vise à assurer la protection de la santé et de l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, en regroupant quatre actions majeures : l'enregistrement et l'évaluation de substances, l'autorisation des substances dites « préoccupantes », et la restriction qui cible certaines utilisations pour lesquelles des risques sont identifiés.

Le CoRAP (plan d'action continu communautaire) fait partie du processus d'évaluation dans le cadre du Règlement REACH. Il s'agit d'une liste qui répertorie les substances devant être évaluées de façon prioritaire par les États membres de l'Union européenne dans les trois prochaines années, en vue de leur interdiction ou de restrictions de leurs usages. Une substance préalablement enregistrée dans REACH est inscrite au CoRAP lorsqu'elle est préoccupante pour la santé humaine et/ou l'environnement, et que les informations disponibles sont insuffisantes pour lever ces préoccupations.

La liste des substances devant faire l'objet d'une évaluation dans le cadre du CoRAP de 2018 à 2020 a été publiée en mars 2018 et contient 108 substance [44].

A l'issue de l'évaluation d'un ingrédient par le CoRAP, celui-ci peut être jugé sûr et l'évaluation ne débouchera sur aucune décision. Dans le cas contraire, l'évaluation peut conduire à la proposition de différentes actions de suivi :

- Proposition de classification et d'étiquetage harmonisés (CLH) pour les substances cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, sensibilisantes... Proposition d'identification de la substance comme substance extrêmement préoccupante (SVHC : substance of very high concern).

- Proposition de restrictions.

- Proposition d'actions ne relevant pas de REACH (mesures nationales...) [44].

II.2.1.2. Autorités compétentes :

II.2.1.2.1 Autorités françaises en charge des produits cosmétiques :

Deux autorités compétentes sont habilitées pour contrôler les cosmétiques commercialisés en France et assurer la sécurité des utilisateurs de ces produits : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Elles effectuent conjointement une surveillance constante du marché et les pouvoirs dont elles disposent sont communs et complémentaires. Elles veillent ensemble au respect des réglementations par les entreprises cosmétiques, et contrôlent la conformité des produits mis sur le marché. Ces deux entités sont amenées à coopérer à de nombreuses reprises (échange d'informations, conduite d'inspections communes, réalisation de contrôles en laboratoire) [45].

II.2.1.2.2 Institutions européennes en charge des produits cosmétiques :

- **Conseil européen et Parlement :**

Le Conseil Européen et le Parlement sont à l'origine du Règlement (CE) n°1223/2009 relatif aux produits cosmétiques [46].

- **Commission européenne :**

La Commission européenne est l'une des principales institutions de l'Union européenne. Elle propose des textes législatifs et veille à leur application. Elle se compose de plusieurs départements et services. Le département responsable de la cosmétique est la Direction Générale GROW (Marché intérieur, industrie, entrepreneuriat et PME).

Dans le contexte de la réglementation des produits cosmétiques, la Commission européenne, les États membres de l'Union européenne et de l'Espace Économique Européen, les organisations professionnelles, les associations de consommateurs, se réunissent au sein

d'un groupe de travail sur les cosmétiques (*Working Group on Cosmetic Products*) afin de préparer les différents textes (règlements, guides...) [46].

La Commission européenne publie des projets de règlements modifiant les annexes du Règlement (CE) n°1223/2009.

Deux comités assistent la Commission européenne :

- Le **Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs** (CSSC ou SCCS)

Le SCCS est un groupe d'experts indépendants régulièrement sollicité par la Commission européenne pour émettre des avis scientifiques relatifs à la sécurité des substances utilisées en cosmétique [47].

- Le **Comité Permanent** pour les produits cosmétiques (COMCOS ou Standing Committee)

Ce comité se compose des représentants officiels des États membres de l'Union européenne. Il prend des décisions relatives à la modification de la réglementation (interdictions ou restrictions de certains ingrédients) sur la base d'avis scientifiques du SCCS [48].

II.2.1.3. Organisations professionnelles :

II.2.1.3.1 Cosmetics Europe :

Cosmetics Europe est la fédération européenne des industries cosmétiques. Elle représente les entreprises (plus de 4 500 compagnies) auprès des instances européennes [49].

II.2.1.3.2 FEBEA :

La FEBEA est l'unique syndicat professionnel des entreprises fabricantes opérant en France. Son rôle est de défendre les intérêts du secteur cosmétique en France auprès des pouvoirs publics, de la communauté économique et scientifique et de la société civile [50].

II.2.1.3.3 COSMED :

COSMED est le premier réseau représentatif des PME de la filière cosmétique en France. Les 790 entreprises adhérentes (dont 90% sont des PME) rassemblent l'ensemble des métiers de la filière [51].

II.2.1.3.4 Autres organisations professionnelles :

Aux États-Unis, le PCPC (Personal Care Products Council) est le syndicat professionnel représentant les industriels de la cosmétique (plus de 600 industries). Le PCPC et la FDA travaillent avec le CIR (Cosmetic Ingredient Review), un comité d'experts indépendant chargé d'évaluer la sûreté des ingrédients utilisés en cosmétique [50].

II.2.2. Réglementation en Algérie :

En droit algérien le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 définissant les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation et de commercialisation sur le marché national des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle modifié et complété par le décret exécutif n°10-114 du 18 avril 2010 [52].

II.2.2.1 Définition d'un produit cosmétique selon la réglementation :

Les produits cosmétiques sont définis par l'article 2 de la section I du décret exécutif n° 97-37 du 14 janvier 1997 comme suit : "Au sens du présent décret, on entend par un produit cosmétique et produits d'hygiène corporelle, toute substance ou préparation, autre que le médicament, destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain tels que l'épiderme, le système pileux et capillaire, les ongles, les lèvres, les paupières, les dents et les muqueuses en vue de les nettoyer, de les protéger, de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect, de les parfumer ou d'en corriger l'odeur " [52].

II.2.2.2 Composition d'un produit cosmétique :

Selon la section II du décret exécutif n° 97-37 complété par le décret n°10-114 du 18 avril 2010 ; les composants d'un produit cosmétique sont indiqués dans 6 annexes :

- ❖ **Annexe I du décret exécutif n°10-114** : Fixe la liste des catégories de produits cosmétiques.
- ❖ **Annexe II détaillant** : La liste des substances dont l'utilisation est prohibée dans la composition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle objet de l'article 5 du décret exécutif n°10-114.
- ❖ **Annexe III détaillant** : La liste des substances, que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ne peuvent contenir que dans le respect des restrictions objet de l'article 6 du décret exécutif n°10-114.

- ❖ **Annexe IV détaillant** : La liste des colorants, que peuvent contenir les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle objet de l'article 7 du décret exécutif n°10-114.
- ❖ **Annexe V détaillant** : La liste des agents conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle objet de l'article 8 du décret exécutif n°10-114.
- ❖ **Annexe VI détaillant** : La liste des filtres ultraviolets, que peuvent contenir les produits cosmétiques objet de l'article 8 du décret exécutif n°10-114.

Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 susvisé, un article 8 bis rédigé comme suit : ' Art. 8 bis : Les copies des annexes II, III, IV, V, VI, jointes à l'original du présent décret, sont disponibles au niveau des directions régionales du commerce, des directions de wilayas du commerce, du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage et des chambres de commerce et d'industrie ' [52].

II.2.2.3 Modalités d'étiquetage :

Les modalités d'étiquetage sont définies dans l'article 10 de la section II du décret exécutif n° 97-37 du 14 janvier 1997 comme suit :

« Art.10- L'étiquetage tel que défini à l'article 2 du décret exécutif n°90-39 du 30 janvier1990 susvisé, des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle doit comporter les indications suivantes apposées de façon visible, lisible et indélébile en langue nationale et, à titre complémentaire, dans une autre langue :

- a) La dénomination du produit, accompagnée immédiatement si elle n'est pas déjà contenue dans cette dénomination, de sa désignation, par référence à l'article 3 du présent décret ;
- b) Le nom ou la raison sociale et l'adresse ou le siège sociale du fabricant, du conditionneur ou de l'importateur ainsi que l'indication du pays d'origine lorsque ces produits sont importés ;
- c) La quantité nominale au moment du conditionnement, exprimée dans une unité de mesure légale appropriée ;
- d) La date de péremption et les conditions particulières de conservation et/ou de stockage, cette date de péremption n'est obligatoire que pour les produits cosmétiques et d'hygiènes corporelle dont la durabilité minimale n'excède pas trente (30) mois ;
- e) La date de fabrication ou de la référence permettant l'identification de la fabrication ;
- f) Au cas où il est fait référence à un composant dans la dénomination commerciale, la proportion de ce composant doit être indiquée ;

g) La composition, les conditions particulières de l'emploi, et les contre-indications figurant aux annexes III et V.

En cas d'impossibilité pratique, ces indications doivent figurer sur l'emballage extérieur ou sur une notice jointe. Dans ce cas, une indication abrégée faisant renvoi aux dites indications, doit figurer sur le contenant. ».

L'article en question est complété par l'article 11 et l'article 12 :

« Art. 11.- L'étiquetage des parfums et de l'eau de Cologne peut ne comporter que les mentions prévues aux alinéas a.b.c.e.g. de l'article 10 ci-dessus ».

« Art. 12. – Est interdit dans le commerce des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ; l'emploi , sous quelque forme que ce soit , de toute indication , signe , dénomination de fantaisie , mode de présentation d'étiquetage , tout procédé de publicité , d'exposition ou de vente de nature à laisser croire que le produit a des caractéristiques qu'il ne possède pas , notamment en ce qui concerne , la composition , les qualités substantielles , le mode de fabrication , les dimensions ou l'origine des produits » [52].

II.2.2.4 Mise sur le marché d'un produit cosmétique :

Les dispositions de l'article 13 de la section III du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, sont modifiées et complétées par l'article 8 du Décret exécutif n°10-114 comme suit :

« Les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle sont soumis à une autorisation préalable à leur fabrication, conditionnement ou importation, délivrée sur la base d'un dossier adressé aux services de la direction de wilaya du commerce territorialement compétente et comprenant les éléments suivants :

- 1) Une copie légalisée de l'extrait du registre de commerce du fabricant, du conditionneur ou de l'importateur du produit ;
- 2) Une copie légalisée de l'identifiant fiscal ;
- 3) Une copie légalisée des statuts de la société ;
- 4) Une copie légalisée de l'attestation de dépôt des comptes sociaux auprès du centre national du registre du commerce ;
- 5) Un extrait de rôle apuré ;

- 6) Une copie légalisée de l'attestation de mise à jour avec la Caisse Nationales des Assurances Sociales (CNAS) et /ou la Caisse Nationale de Sécurité Sociale des non-Salariés (CASNOS) ;
- 7) La dénomination et la désignation du produit en conformité avec l'annexe n° I prévue à l'article 3 du présent décret ;
- 8) L'usage et le mode d'emploi du produit ;
- 9) L'indication de la composition qualitative du produit ainsi que la qualité analytique des matières premières. Les substances chimiques doivent être désignées par leur dénomination usuelle et leur dénomination scientifique, lorsqu'elle existe, ou par leur dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé. Les substances d'origine végétale ou animale doivent être désignées par leur dénomination usuelle et accompagnées de l'indication de leur mode d'obtention ;
- 10) Les résultats des analyses et des tests effectués sur les matières premières et les produits finis ;
- 11) Les résultats des essais effectués et méthodes utilisées en ce qui concerne, notamment, le degré de toxicité cutanée, transcutanée ou muqueuse ;
- 12) Le mode d'identification des lots de fabrication ;
- 13) Les précautions particulières d'emploi du produit ;
- 14) Le modèle et/ou la maquette de l'étiquetage du produit concerné ;
- 15) Le nom, la fonction, et la qualification professionnelle de la ou des personnes physiques responsables de la fabrication, du conditionnement ou de l'importation et des contrôles de conformité ».

Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 susvisé, un article 13 bis rédigé comme suit : ' Art. 13. Bis- L'autorisation préalable, visée à l'article 13 du présent décret, est délivrée par le ministre du commerce après avis de la commission scientifique et technique du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage '.

Les dispositions de l'article 17 du décret exécutif n° 97-37, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit : ' Art. 17.-Toute modification apportée à la formule de fabrication doit

faire l'objet d'une autorisation préalable délivrée dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus ' [52].

II.2.3 Allégations en cosmétique :

Compte-tenu de l'importance des allégations, la réglementation algérienne, régit par le décret exécutif n° 13-378 du 5 Muharram 1435 correspondant au 9 novembre 2013 fixant les conditions et les modalités relatives à l'information du consommateur définit l'allégation :

'Art. 3. - Au sens du présent décret, il est entendu par :

- allégation : toute représentation ou publicité qui énonce, suggère ou laisse entendre qu'un produit possède des qualités particulières liées à son origine, ses propriétés nutritives, le cas échéant, sa nature, sa transformation, sa composition ou toute autre qualité.' [53]

Sur tout produit ou publicité cosmétique, des allégations sont faites ; il s'agit des textes, images et symboles utilisés par les marques pour informer les utilisateurs des caractéristiques et qualités des cosmétiques. Outre ce rôle d'information, les allégations servent aussi à se différencier des concurrents, à faire sa promotion [54].

Elles peuvent être des arguments marketing car ils rassurent le consommateur en étant des allégations qui touchent à la santé comme l'allégation « hypoallergénique » ; « testé sous contrôle dermatologique / élaboré en collaboration avec des dermatologues », ou des allégations qui mentionnent la fonction ou la composition d'un produit par exemple « sans conservateurs » ; « à base de... » qui vise généralement à mettre en avant l'ingrédient phare du cosmétique mais cette allégation peut être trompeuse car en tant que consommateur, on ne connaît pas les dosages des ingrédients. Aussi les allégations jeunesse/antirides/anti-âge ; ces allégations peuvent quelquefois être ambiguës pour le consommateur.

Et enfin les allégations éthiques comme « X % d'origine naturelle » et « à base de [tel ingrédient] bio » car sans certification, un fort pourcentage d'origine naturelle ne garantit pas que le produit ne contient pas d'ingrédients indésirables dans le reste de la formule. « Non testé sur les animaux » qui laisse à penser que le produit est plus éthique que les autres alors qu'il est simplement conforme aux exigences légales [54].

II.3.Types de produits cosmétiques :**II.3.1 Classification des produits cosmétiques :**

Les cosmétiques sont classés en quatre grandes familles : les produits capillaires, les produits d'hygiène et de soins, les produits « d'embellissement » ou maquillage et la parfumerie alcoolique qui se subdivisent elles-mêmes en plusieurs sous-catégories [55].

La liste des catégories de produits cosmétiques mentionnée par l'arrêté du 30 juin 2000 de l'article R. 5263 du code de santé publique et est retranscrite dans le considérant 7 du règlement CE N°1223/2009 est fixée comme suit [56] :

- crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau (mains, visage, pieds) ; masques de beauté, à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique ;
- savons de toilette, savons déodorants et autres savons ;
- parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;
- préparations pour le bain et la douche (sels, mousses, huiles, gel et autres préparations) ; dépilatoires ;
- déodorants et antisudoraux ;
- produits de soins capillaires : teintures capillaires et décolorants ; produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation ; produits de mise en plis ; produits de nettoyage (lotions, poudres, shampooings) ; produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles) ; produits de coiffage (lotions, laques, brillantines) ;
- produits pour le rasage (savons, mousses, lotions et autres produits) ;
- produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux ; produits destinés à être appliqués sur les lèvres ; fonds de teint (liquides, pâtes, poudres) ; poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle et autres poudres ;
- produits pour soins dentaires et buccaux ;
- produits pour les soins et le maquillage des ongles ;
- produits pour les soins intimes externes ;
- produits solaires ; produits de bronzage sans soleil ;
- produits permettant de blanchir la peau ; et produits antirides [56].

II.3.2 Composants des produits cosmétiques :

Outre les parfums, les émulsions sont potentiellement utilisées en cosmétique. Ce sont des milieux bi phasiques complexes composés d'une phase aqueuse ou huileuse (organique) dispersée dans une seconde phase aqueuse [57]. Quelles que soient leurs formes (crèmes, gels, lotions etc.), les cosmétiques sont généralement composés :

- D'un ou plusieurs principes actifs : L'activité et l'efficacité ciblées des produits cosmétiques dépendent tout particulièrement du ou des principes actifs introduits.
- D'un excipient : il constitue le support du ou des principes actifs. Par sa composition, il module la pénétration de l'actif à travers la peau. Dans la crème, l'excipient correspond à la matrice de l'émulsion, soit : la phase aqueuse, la phase organique, les tensioactifs et co-tensioactifs et les épaississants.
- D'adjuvants : indispensables aux formulations, ils comprennent les conservateurs (antiseptiques et antioxydants), les stabilisants (gélifiants) et les humectants qui empêchent la préparation de se dessécher.
- Des additifs : composés essentiellement de parfums et de colorants mais également d'agents de texture, d'agents hydratants et d'agents filtrants (photo-protecteurs). Ces derniers sont utilisés dans les crèmes solaires. Les photo-protecteurs sont soit des écrans qui réfléchissent ou dispersent les rayons solaires (oxydes de titane, de zinc ou de fer ou encore du talc), soit des filtres qui absorbent les radiations ultraviolettes (UV A et UV B) [58].

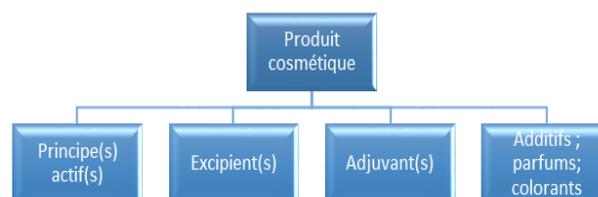


Figure 3 : Diagramme représentant la composition d'un produit cosmétique.

II.3.3. Cosmétologie traditionnelle :

La cosmétologie, longtemps considérée comme une science empirique et intuitive. Depuis les temps la cosmétologie naturelle est le centre d'intérêt des gens et existe depuis des siècles, les premières pommades étaient à base de jus de pommes ; les grecques s'enduisaient les lèvres au miel et les gaulois utilisaient de cendres végétales comme savon [59].

II.3.3.1 Cosmétologie naturelle : produits naturels :

Selon le Comité d'Experts sur les produits cosmétiques du Conseil de l'Europe (CE), septembre 2000 : Par « produit cosmétique naturel », on entend tout produit qui se compose de substances naturelles (toute substance d'origine végétale, animale ou minérale, ainsi que les mélanges de ces substances), et qui est produit (obtenu et traité) dans des conditions bien définies (méthodes physiques, microbiologiques et enzymatiques).

« Un produit fini ne peut être qualifié de « naturel » que s'il ne contient aucun produit de synthèse (à l'exception des conservateurs, parfums et propulseurs) ». Les ingrédients des cosmétiques naturels sont principalement des composants utilisés en phytothérapie [60].

II.3.3.2. Bio-cosmétologie : produits bio :

Un cosmétique bio est un cosmétique naturel, auquel on impose, en plus, d'avoir un pourcentage limité d'ingrédients issus de l'agriculture biologique. Un produit de beauté est certifié COSMOS ORGANIC seulement si 95% au minimum des végétaux qu'il contient sont biologiques et 20% d'ingrédients biologiques au minimum sont présents dans la formule au total (10% pour les produits à rincer comme l'eau ou encore les minéraux ne sont pas considérés 'bio' car ils ne sont pas issus de l'agriculture) [61]. La certification bio ne porte pas que sur les matières premières mais aussi sur le procédé de fabrication. Les cahiers des charges listent les procédés autorisés et interdits [62].

II.3.3.2.1 Labels bio :

Les cosmétiques ne relèvent pas de la certification bio européenne officielle. Si des logos, mentions, ou labels sont apposés sur ces produits, c'est qu'ils relèvent de certifications privées ou associatives. Plusieurs labels bio existent avec leur propre cahier des charges donnant lieu à des certifications réalisées par des organismes indépendants et reconnus. L'ensemble de ces labels bio sont une garantie sérieuse de la qualité des produits et de leur conformité aux différents cahiers des charges qui sont des documents évolutifs [63].

Il existe des organismes certificateurs d'une part et des labels qui sont apposés sur les produits. Les organismes certificateurs permettent de certifier un produit en vue de l'obtention d'un logo prédéterminé qui sont **Ecocert, Qualité France, Nature et progrès, Icea ,BDIH.** Les labels sont **Cosmébio, Eco, Cosmos cosmebio, Cosmos natural, BDIH, Natrue** (avec 3 niveaux différents selon les étoiles apposées dans le logo), et le logo Agriculture biologique (AB) européen pour certains produits cosmétiques [64 ;65].

II.3.3.3 Différence entre produit naturel et bio : (tableau II) :

COMPOSANT	COSMETIQUE NATUREL	COSMETIQUE BIO
PHASE AQUEUSE	Eau , glycérine d'origine pétrochimique	Eau de source , eau florales , glycérine végétale
PHASE GRASSE	AG , HV , H. Minérale , silicone	AG , HV (jojoba , argan)
PRINCIPE ACTIF	Origine pétrochimique	Origine naturelle (extrait végétaux , vitamines)
EMULSIONNANT	Origine pétrochimique ou naturelle	Origine naturelle (extrait de blé)
GELIFIANT	Polymères d'origine pétrochimique	Origine naturelle
CONSERVATEUR	Parabènes , phenoxyethanole	Liste restrictive (alcool naturel , HE)
PARFUM ET CONSERVATEUR	Origine pétrochimique	Origine naturelle (HE)

Tableau II: tableau comparatif entre la composition des cosmétiques bio et naturels [66].**II.3.4. Cosmétologie conventionnelle : produits synthétiques :**

Les grandes révolutions de la cosmétologie en termes de formulation n'arriveront réellement qu'après la Première Guerre mondiale, grâce à l'utilisation de dérivés issus de la chimie du pétrole. Les produits cosmétiques doivent leur évolution constante aux apports successifs de la chimie des solutions, de la chimie de synthèse, de la chimie des polymères et plus récemment, de la chimie des colloïdes ; la cosmétologie se caractérise aujourd'hui par une approche multiple très technologique [67].

Les cosmétologues ont petit à petit introduit dans les produits cosmétiques des ingrédients actifs qui ont appris à la peau à s'autoréguler ; Stimuler son renouvellement, augmenter ses collagènes, renforcer sa jonction dermo-épidermique, inhiber ses métalloprotéinases après l'emploi des liposomes, des AHA (acides α -hydroxylés), du rétinol, de la vitamine C, des stimulateurs de la synthèse du collagène [67].

II.3.4.1 Composition des cosmétiques conventionnelles :

Exception faite des parfums, qui ont le privilège de leur secret, la composition des produits cosmétiques doit figurer sur l'emballage, exacte et complète. L'ensemble d'ingrédients doit

être autorisé, ou qui ne figure pas dans les interdits, de bonne qualité, efficace, inoffensif pour la santé et pour l'environnement [68].

L'eau est de l'eau distillée, qui ne possède pas de propriétés particulières. L'huile est généralement minérale issue des déchets de la pétrochimie (paraffine, cires synthétiques d'hydrocarbures) ou huile de silicone, pour des raisons de simplicité de fabrication et de coût.

L'émulsifiant est d'origine synthétique et s'appelle PEG (glycols) le plus souvent. Issus généralement du pétrole, ils peuvent être très agressifs pour notre peau. Tensioactifs qui sont utilisés dans les shampoings et gels douches : Sodium Lauryl Sulfate. Les conservateurs sont les parabènes, triclosans, formaldéhydes, phénoxyéthanol, BHT...

Les parfums et colorant d'origine synthétique [69].

II.4. Crèmes en cosmétique :

II.4.1 Définition :

Les crèmes, du fait de leurs propriétés rhéologiques, sont souvent considérées comme "semi-solides". Les micelles présentes à haute concentration sont immobilisées dans une très faible quantité de liquide ; de ce fait le fluide visqueux obtenu ne peut s'écouler difficilement sous l'action de la pesanteur. En revanche, les crèmes se déforment irréversiblement sous l'action de forces suffisantes, permettant ainsi leur étalement sous forme de films adhérents à la surface de la peau. Les crèmes sont obtenues par une agitation plus ou moins violente des deux phases aqueuse et huileuse ainsi que les molécules amphiphiles, laissant ensuite le système revenir au repos [70].

Deux modes de préparation sont utilisés :

- Soit l'ensemble des produits hydrosolubles et liposolubles est mélangé en même temps.
- Soit les phases aqueuse et huileuse contenant leurs constituants respectifs sont préparées séparément. Une augmentation de la température de chacune des deux phases, pouvant aller jusqu'à 80°C, permet de solubiliser toutes les molécules. Les deux phases sont mises en contact et soumises au processus d'agitation après refroidissement à une même température. Certains ingrédients, sensibles à haute température, sont ajoutés à froid à la formulation finale [71].

II.4.2 Composition des crèmes :

Les matières premières fréquemment rencontrées dans les formulations des crèmes sont les solvants, les corps gras, les tensioactifs, les conservateurs antimicrobiens, les antioxydants, les agents viscosifiants, les aromatisants et les colorants [72].

- Phase aqueuse (les solvants) : l'eau est la plus utilisée à cause de ces propriétés de solvation, hydratantes et adoucissantes. Sa teneur dans la formulation des émulsions à usage cosmétique est de l'ordre de 60 à 85 %. Il peut s'agir d'une eau potable rarement utilisée ; une eau adoucie ou déminéralisées qui sont les plus utilisées ou une eau stérilisée. On peut retrouver également, dans la phase aqueuse des émulsions les polyols (composés organiques oxygénés, dérivés des hydrocarbures) utilisés comme solvants, 5 hydratants ou humectants (5 % à la % m/m). Les principaux polyols utilisés dans la formulation des crèmes sont le glycérol, le sorbitol et le propylène glycol [72].
- Phase huileuse (les corps gras) : leur concentration dépasse rarement 40 % des émulsions de type Huile dans Eau (HIE). Les principaux corps gras rencontrés dans les préparations cosmétiques sont : les acides et les alcools gras qui sont utilisés comme des facteurs de consistance ; les huiles végétales qui forment la majeure partie de la phase grasse des émulsions cosmétiques ; les beurres et enfin les cires comme facteurs de consistance ou comme émulsifs (lanoline) [72].
- Tensio-actifs (surfactifs) : Les émulsions doivent être stabilisées par des agents tensio-actifs qui sont des molécules amphiphiles, Les tensioactifs naturels qu'on rencontre le plus dans la formulation des émulsions sont la lécithine (extraite du jaune d'œuf ou de soja), la caséine (protéine issue du lait, utilisée en association avec un autre tensio-actif), les saponines et la lanoline. Les tensioactifs de synthèse, qui sont de loin les plus nombreux et les plus utilisés par l'industrie du cosmétique, peuvent être classés selon leur nature chimique en tensioactifs anioniques, cationique, amphotères et neutres [72].
- Les agents viscosifiants : appelés aussi substances épaississantes, ils contribuent à la stabilisation des émulsions. Dans les émulsions H/E, on utilise surtout les polysides d'origine végétale (alginates, les celluloses et dérivés, les gommes, les pectines, le gel d'aloès) ou synthétique (méthylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, ...) et les carbomères. Pour les émulsions E/H, les agents épaississants sont des huiles minérales telles la silice colloïdale.
- Les conservateurs : on distingue les conservateurs antimicrobiens comme les Parabènes ou sels sodiques des esters de l'acide parahydroxybenzoïque et les antioxydants qui sont

obligatoires dans la formulation des émulsions contenant des corps gras insaturés (huiles végétales) comme l'acide ascorbique et les tocophérols.

- Les adjuvants (matières aromatiques et colorantes) : selon les caractéristiques organoleptiques (odeur, couleur) recherchées, le formulateur peut ajouter les matières aromatiques et / ou colorantes. Les arômes, utilisés à raison de 0,1 à 0,3 %, sont des substances odorantes et volatiles, d'origine naturelle (extraits de fleurs, de feuilles, de fruits, résines, le castoréum, le musc, ...) ou synthétique (vanilline, ...). Les colorants les plus utilisés dans la formulation des crèmes sont les colorants hydrosolubles (sels) d'origine naturelle ou synthétique [72].

II.4.3 Types de crèmes :

Le choix des ingrédients détermine le type et les propriétés des émulsions. La diversité des fonctions des crèmes dermocosmétiques et la multiplicité des constituants rendent difficile l'établissement d'une liste exhaustive.

Beaucoup de produits de soins du visage et du corps sont aussi des préparations crémeuses. Tel que les crèmes dites protectrices de nuit ou de jour, hydratantes, les crèmes pour peaux grasses, sèches, très sèches, sénescents, les crèmes antisolaire et « après soleil », crèmes anti âge, certains masques, produits de gommage chimique, les bases de maquillage, etc. Au niveau des produits capillaires, des crèmes sont souvent utilisées dans la mise en forme permanente des cheveux (crèmes oxydantes et réductrices), dans les soins capillaires (crèmes hydratantes pour la sécheresse capillaire), pour la teinture (coloration) et la décoloration capillaire. Enfin, dans les produits de maquillage, on les retrouve dans les "rouges" à lèvres à action hydratante (crèmeux), les fonds de teints (fluides, crèmes, crèmes teintées), les produits de maquillage des yeux (fards à paupières, crèmes anticernes), crèmes de la pigmentation et la dépigmentation de la peau comme les produits bronzants artificiels, les photo-dynamiseurs de la pigmentation et les crèmes dépigmentantes à usage thérapeutiques [73].

Les crèmes sont des véhicules (bases de formulation) qui favorisent la pénétration percutanée des principes actifs des produits dermocosmétiques. Les émulsions, à cause de leur double polarité (phase lipidique et phase aqueuse) et de leurs propriétés intrinsèques. Selon la composition des bases émulsionnées utilisées en pharmacie, on distingue :

Les véhicules évanescents (crèmes H/E), qui laissent sur la peau après application et évaporation de l'eau un film résiduel mince et non occlusif. Ce type de véhicules est indiqué

pour incorporer des principes actifs destinés aux traitements des peaux séborrhéiques, de l'acné, des affections des zones pileuses, des dermatoses exsudatives, etc. [74].

Les véhicules émoullients (crèmes (H/E ou E/H)) qui laissent sur la peau, après évaporation de l'eau, un film résiduel gras, suffisamment épais et occlusif. Ce type de véhicules, qui hydrate la couche cornée, est préconisé pour l'incorporation des principes actifs destinés aux traitements des dermatoses hyperkératosiques, des brûlures, des peaux sèches et très sèches [74].

CHAPITRE III

Toxicité des produits cosmétiques

III.1 Définition de la toxicité :

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant ; c'est la capacité innée d'un produit chimique à provoquer des effets nocifs dans un organisme vivant qui en fait une substance dangereuse. La prédiction du potentiel toxique est liée à la dose, à la voie d'absorption, au type et à la gravité des lésions ainsi qu'au temps nécessaire à l'apparition d'une lésion.

Un effet aigu est ressenti dans un laps de temps relativement court (minutes, heures, jours), tandis qu'un effet chronique n'apparaît qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années).

Un effet local survient au point de contact, tandis qu'un effet systémique se produit à un endroit éloigné du point de contact initial [75].

III.2. Toxicité des produits cosmétiques :

Les produits cosmétiques sont largement utilisés dans la vie quotidienne. Ils contiennent diverses substances chimiques, Certains de ces produits chimiques ont un avantage évident. Par exemple, les filtres ultraviolets protègent la peau humaine contre l'exposition directe aux rayonnements ultraviolets délétères.

Cependant, ces molécules peuvent pénétrer chez les humains par différentes voies d'exposition. La plupart des produits cosmétiques sont appliqués directement sur la peau et leurs ingrédients peuvent traverser la barrière cutanée pour atteindre la circulation systémique. L'exposition peut également se produire par contact avec les muqueuses, par ingestion (comme avec le rouge à lèvres, par exemple) et par inhalation (pour les cosmétiques sous forme d'aérosols, ou lors de l'application d'un vernis).

Les effets indésirables liés à l'utilisation de produits dermo-cosmétiques peuvent se diviser en deux catégories : les effets cutanés d'apparition plus ou moins immédiate, et les effets à long terme affectant le système endocrinien, la reproduction ou augmentant le risque de cancers et d'effets mutagènes [76].

III.2.1.Effets à court terme :**III.2.1.1 Corrosion cutanée :**

La corrosion cutanée désigne des lésions cutanées irréversibles, telles qu'une nécrose visible au travers de l'épiderme et dans le derme, à la suite de l'application d'une substance d'essai pendant une période allant jusqu'à 4 heures. Les réactions corrosives sont caractérisées par des ulcérations, saignements, escarres ensanglantées, et à la fin d'une période d'observation de 14 jours, par une décoloration due au blanchissement de la peau, par des zones d'alopecie et par des cicatrices. Un examen histopathologique peut s'avérer nécessaire pour évaluer des lésions équivoques.

Certaines autorités utilisent une seule catégorie (catégorie 1), tandis que certaines utilisent plus d'une classe d'effets corrosifs :

*La sous-catégorie 1A se rapporte à des réponses suite à une exposition de 3 minutes et une période d'observation d'une heure.

* La sous-catégorie 1B se rapporte à des réponses suite à une exposition allant de 3 minutes à une heure et une période d'observation allant jusqu'à 14 jours.

*La sous-catégorie 1C se rapporte à des réponses suite à une exposition de 1 à 4 heures et une période d'observation allant jusqu'à 14 jours [77].

III.2.1.2 Irritation cutanée :

L'irritation cutanée correspond à l'apparition sur la peau de lésions réversibles suite à l'application d'une substance d'essai pendant une période allant jusqu'à 4 heures.

Une seule catégorie (2) est définie pour l'irritation cutanée qui représente une moyenne des valeurs utilisées dans les classifications existantes ; tient compte du fait que certaines substances provoquent des lésions qui persistent tout au long de l'essai mais aussi du fait que les résultats d'essais sur animaux peuvent être très variables.

Les autorités qui souhaitent utiliser plus d'une catégorie d'irritation cutanée peuvent avoir recours à une catégorie supplémentaire pour les produits faiblement irritants.

La réversibilité des lésions est à prendre en compte lors d'évaluations de réponses d'irritation. Si l'inflammation (apparition d'alopecie sur une zone limitée, hyperkératose, hyperplasie et desquamation) sur deux animaux ou plus perdure jusqu'à la fin de la période d'observation, la substance d'essai doit être considérée comme irritante [77].

La Catégorie 2 est basée sur des résultats de tests de laboratoire ; certaines autorités compétentes peuvent aussi utiliser une catégorie moyenne pour les irritations moins sévères (Catégorie 3). Plusieurs critères différencient ces 2 catégories. La différence tient essentiellement dans le niveau de gravité de la réponse cutanée.

*Irritant pour la peau (Catégorie 2) : s'applique à toutes les autorités

1) Score moyen entre 2.3 et 4.0 pour érythèmes et escarres ou œdèmes, pour au moins deux animaux sur trois testés, à 24, 48 et 72 heures après l'enlèvement du timbre, ou obtenu, dans le cas de réactions différées, au cours d'observations faites pendant les trois jours consécutifs à l'apparition des premiers effets cutanés

2) Inflammation (alopécie locale, hyperkératose, hyperplasie et desquamations) qui persiste jusqu'à la fin de la période normale d'observation de 14 jours pour au moins 2 animaux.

3) Des scores plus faibles lus sur un seul animal, lorsque les réponses varient fortement d'un animal à l'autre mais indiquent cependant des effets nettement positifs en relation avec une exposition chimique.

*Irritant pour la peau (Catégorie 3) : s'applique seulement à certaines autorités

Score moyen entre 1.5 et 2.3 pour érythèmes et escarres ou œdèmes, pour au moins deux animaux sur trois testés, à des moments d'observation situés à 24, 48 et 72 heures après l'enlèvement du timbre, ou obtenu, dans le cas de réactions différées, au cours d'observations faites pendant les trois jours consécutifs à l'apparition des premiers effets cutanés (pour autant que la substance n'a pas été retenue dans la Catégorie 2) [77].

III.2.1.3 Corrosion et irritation oculaires :

Les dégâts importants aux yeux (la corrosion) et l'irritation consistent en la production de dégâts des tissus de l'œil ou une dégradation sévère de la vue, qui, suite à l'application d'une substance d'essai à la surface antérieure de l'œil, ne sont pas totalement réversibles au cours des 21 jours qui succèdent à l'application.

Dans la détermination du potentiel de dégâts importants pour les yeux ou d'irritation oculaire de produits chimiques il faut prendre en considération plusieurs facteurs avant de commencer les essais [77].

La première rangée est l'expérience des effets sur les humains et les animaux, car elle fournit des informations directement liées aux effets sur les yeux. Dans certains cas, des informations

suffisantes peuvent être obtenues en examinant des produits structurellement apparentés pour déterminer l'étendue du danger potentiel. De même, des valeurs de pH extrêmes (telles que < 2 et $> 11,5$) peuvent provoquer de graves lésions oculaires, en particulier avec une capacité tampon adéquate. Avant de considérer que des produits chimiques peuvent causer des lésions oculaires graves ou une irritation oculaire, le potentiel de corrosion cutanée doit être évalué afin d'éviter de tester les effets locaux des produits corrosifs pour la peau [77].

Effets irréversibles sur les yeux / dégâts sévères aux yeux (Catégorie 1) :

Une seule catégorie harmonisée de danger est utilisée pour les substances qui ont le potentiel de causer des dégâts importants aux yeux. Les effets observés incluent des animaux qui manifestent des lésions de grade 4 de la cornée et d'autres réactions sévères, comme la destruction de la cornée, la coloration de la cornée par un colorant, l'opacité persistante de la cornée, des adhésions, le pannus et des interférences avec le fonctionnement de l'iris et d'autres effets qui affectent la vue. Dans ce cas, les lésions persistantes sont considérées comme des lésions qui ne sont pas totalement réversibles au cours de la période d'observation normale de 21 jours.

Un irritant oculaire de Catégorie 1 est une substance d'essai qui provoque :

- au moins dans un animal des effets sur la cornée, l'iris ou la conjonctive que l'on ne juge pas réversibles ou qui ne sont pas totalement réversibles pendant la période d'observation, normalement 21 jours, et/ou
- au moins dans deux des trois animaux soumis à l'essai une réponse positive d'opacité de la cornée > 3 , et/ou iritis > 1.5 ,
- en termes de la moyenne des scores enregistrés 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai.

Effets réversibles sur les yeux (Catégorie 2)

Une seule catégorie groupe les substances susceptibles de provoquer une irritation oculaire réversible. Il existe l'option d'une sous-catégorie groupant des substances qui provoquent des effets réversibles en 7 jours.

Pour la classification de l'irritation oculaire, certaines autorités préfèrent une seule Catégorie 2 "Irritant pour les yeux" qui est harmonisée. D'autres autorités penchent vers une distinction entre Catégorie 2A "Irritant pour les yeux" et 2B "Faiblement irritant pour les yeux"

La Catégorie 2A d'irritation sur les yeux comprend les substances d'essai qui provoquent :

- Une réponse positive (en termes de la moyenne des scores enregistrés 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai) dans au moins deux animaux sur trois soumis à essai de : opacité de la cornée > 1 , et/ou irritation de l'iris -iritis- > 1 , et/ou rougeur de la conjonctive > 2 , et/ou œdème de la conjonctive (chemosis) > 2 en termes de la moyenne des scores enregistrés 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai, et
- Une réponse totalement réversible endéans une période d'observation normale de 21 jours.
- La catégorie 2B, les substances modérément irritantes pour les yeux lorsque les effets mentionnés dans le tableau sont totalement réversibles endéans 7 jours d'observation [77].

III.2.2.Effets à long terme :

III.2.2.1 Perturbation endocrinienne :

Le système endocrinien regroupe les organes qui sécrètent des hormones : thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse ; il s'agit d'un système de communication entre les organes, en libérant ses médiateurs chimiques dans la circulation sanguine, pour agir à distance sur certaines fonctions de l'organisme.

Les perturbateurs endocriniens sont des substances exogènes qui altèrent le fonctionnement habituel de ce système en interagissant avec la synthèse, la dégradation, le transport et le mode d'action des hormones. Ces molécules se caractérisent donc par un effet toxique indirect via les modifications physiologiques qu'elles engendrent [78].

III.2.2.2 Cancérogénicité ; mutagénéité et reprotoxicité (CMR) :

Certains agents chimiques ont, à moyen ou long terme, des effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. Ils sont dénommés agents CMR.

- Cancérogène : produit chimique pouvant provoquer l'apparition d'un cancer ou en augmenter la fréquence.
- Mutagène ou génotoxique : une substance qui induit des altérations de la structure ou du nombre de chromosomes des cellules ; L'effet mutagène (ou atteinte génotoxique) est une étape initiale du développement du cancer.
- Toxique pour la reproduction ou reprotoxique : agent chimique pouvant altérer la fertilité de l'homme ou de la femme, ou altérer le développement de l'enfant à naître (avortement spontané, malformation...) [79].

III.3. Agents toxiques dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle :

III.3.1. Irritants :

III.3.1.1 Méthylisothiazolinone (MIT) et Méthylchloroisothiazolinone (MCI) :

Les conservateurs isothiazolinones sont indispensables dans les produits aqueux afin de prévenir la prolifération microbienne ; sont largement utilisées par leur efficacité bactéricide, fongicide, et algicide, et par leur faible coût. Leurs activités s'exercent sur une large plage de pH et présentent l'avantage d'induire peu de résistances. Ils sont compatibles avec la plupart des formulations industrielles. Ils comprennent quatre principales molécules, dont deux sont présentes dans tous les types de produits : Méthylchloroisothiazolinone (MCI) et Méthylisothiazolinone (MI) [80] (**figure 4**) [81].

Le CMIT/MIT induit, par inhalation ou par voies orale et cutanée, des effets toxiques liés à son fort pouvoir irritant sur les muqueuses ou la peau. Il est corrosif et sensibilisant par contact cutané. Les effets observés chez les lapins sont uniquement des effets au niveau du site d'application (irritation, œdème, escarres) et ils sont corrosifs pour les yeux [82].

Chez l'homme, dans les conditions d'utilisation, le CMIT/MIT peut provoquer des réactions d'allergie cutanée ou respiratoire. Les solutions concentrées sont fortement irritantes pour la peau et les muqueuses. Le contact cutané ou oculaire avec des solutions concentrées (de 1,5 à 14 %) entraîne des réactions locales d'irritation sévère, voire des brûlures, d'apparition parfois retardée de plusieurs heures. Ainsi, on considère que les solutions sont très irritantes à partir d'une concentration de 0,6 % et irritantes à 0,3 % ; des solutions à 0,06 % ne sont pas considérées comme irritantes [82].

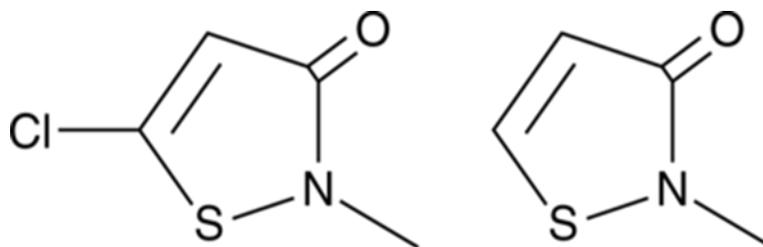


Figure 4: Différence de structure entre MIT et MCI [81].

III.3.1.2 Sulfates (SLS et SLES) :

Le Sodium lauryl sulfate est un tensioactif anionique sulfaté à fort pouvoir moussant ; Actuellement on le retrouve dans les cosmétiques comme par exemple les shampooings et les gels douche et aussi dans de nombreux produits de soin personnel tels que les lotions ou les crèmes.

Le Sodium Laureth Sulfate est également un tensioactif anionique fort utilisé comme agent moussant dans les produits cosmétiques. Ce composé est un dérivé du Sodium Lauryl Sulfate (**figure 5**) obtenu par une réaction d'éthoxylation qui diminue les propriétés abrasives du SLES par rapport au SLS et augmente son pouvoir moussant.

Selon le Journal of the American College of Toxicology, les sulfates peuvent être irritants à des concentrations de 2% ou plus ; cependant de nombreux produits pour bébé ne contiennent pas de SLS, de façon à minimiser le risque d'irritation chez les nourrissons.

Le Sodium lauryl sulfate est un composé soupçonné d'être fortement irritant pour la peau et les yeux et asséchant pour les cheveux , c'est la raison pour laquelle il est fréquemment utilisé pour induire expérimentalement des dermatites de contact .Dans les différents produits cosmétiques applicables par voie cutanée le SLS après absorption provoque un dysfonctionnement des systèmes biologiques de la peau et retarde la guérison de l'épiderme pour les peaux déjà endommagés ; le SLS aurait des propriétés corrosives ce qui induit la corrosion des graisses et des protéines qui composent la peau.

Aussi les effets néfastes du SLS pour la santé de l'œil sont également préoccupants. Dans des tests oculaires expérimentaux, on révèle qu'une solution de 10% de SLS causerais des dommages à la cornée. Chez l'adulte il entrainerait la cataracte et il est prouvé qu'il inhibe la formation adéquate des yeux chez les petits enfants [83].

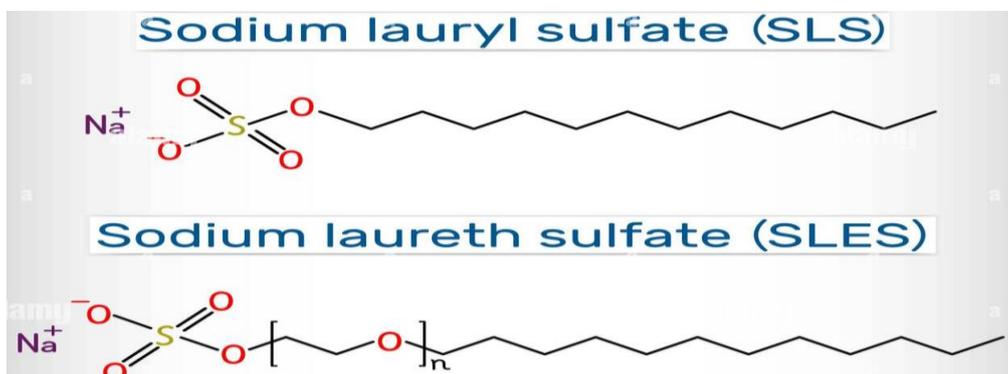


Figure 5: Différence de structure entre SLS et SLES [84].

III.3.1.3 Ethers de glycol :

Selon la FIP, seuls quatre éthers sont encore utilisés dans les produits cosmétiques fabriqués en France (DEGEE, EGPhE, EGBE et DEGBE). Selon un sondage effectué en début d'année, tous les industriels du secteur utilisent ces produits chimiques à des fins similaires. Présentent de multiples usages industriels (comme solvants, conservateurs, agents de tension, de coalescence, véhicules d'additifs ...).

L'intoxication aiguë, généralement due à une ingestion accidentelle, peut être responsable de troubles neurologiques (dépression du système nerveux central), hématologiques, métaboliques et rénaux. Les cas publiés sont très peu nombreux et ne concernent que l'EGME, l'EGEE et l'EGBE. Quelques cas de dermatites de contact, peu nombreux si l'on se réfère à la très large diffusion de ces solvants, ont été reportés en milieu professionnel. Dans les cas publiés, les lésions dermatologiques sont probablement imputables aux éthers de glycol ; le mécanisme est plus probablement irritatif qu'allergique.

L'UFC a réalisé 2 enquêtes : en avril 1998, une analyse de 11 crèmes hydratantes a montré que 7 contenaient de l'EGPhE en concentration allant de 0,2% à 0,8%.

Dans le cas où l'individu utilise un produit qui doit ensuite être rincé, la fraction qui pénètre dépend des relations entre la vitesse d'absorption par la peau et la durée du contact (donc des soins capillaires). Cela a conduit à modéliser cette exposition selon deux hypothèses extrêmes : (1) si la vitesse d'absorption des éthers de glycol contenus dans les teintures capillaires est jugée importante, au point de pénétrer intégralement avant rinçage, c'est 100% des EG contenus dans le produit qui pénètrent ; (2) si cette vitesse est faible, alors le rinçage élimine la plus grande fraction, et seuls 10 % restant sont jugés passer à travers la peau [85].

III.3.1.4 Alcool :

Dans les crèmes (en plus de son effet conservateur), l'alcool rend la formule plus légère et plus facilement absorbable par la peau, car il accélère le séchage et donne une sensation de fraîcheur.

Aujourd'hui, on trouve de l'alcool dans un bon nombre de produits de consommation, dont les cosmétiques : crèmes corporelles, colorations capillaires, lotions après-rasage, parfums, etc. Ceci est dû à ses propriétés, car l'alcool a un effet bactéricide, dissout la graisse, sert d'agent conservateur et protège de la contamination, de plus de son action anti-inflammatoire et son effet désodorisant, il est utilisé comme solvant, afin d'extraire des plantes les substances insolubles dans l'eau comme les huiles essentielles volatiles par exemple.

Il existe différents types d'alcool. L'éthanol n'est malheureusement pas le meilleur, car il a tendance à endommager et assécher la peau. L'éthanol a une action dégraissante sur la peau, et étant donné ses propriétés hygroscopiques, il absorbe l'eau et laisse la peau sèche et gercée. On retrouve souvent alcool dénaturé, mélangé avec des plastifiants (phtalates) ceci est un problème, car utilisé en grandes quantités, il peut provoquer l'infertilité et le diabète [86].

III.3.2.Perturbateurs endocriniens :

Selon les réglementations européennes, pour être considérée comme un perturbateur endocrinien, une substance, naturelle ou synthétique, doit répondre à ces trois paramètres :

- Provoquer un effet indésirable
- Du fait d'un mécanisme d'action hormonal
- Le lien de causalité entre le mécanisme d'action et l'effet indésirable observé étant plausible [87].

III.3.2.1 Parabènes :

Les parabènes constituent un groupe de produits chimiques synthétiques. Ce sont des homologues alkyl ou aryle de l'acide p-hydroxy benzoïque.

Les parabènes sont des produits chimiques largement utilisés dans l'industrie cosmétique mais aussi pharmaceutique comme conservateurs, afin d'empêcher le développement des champignons et des bactéries [88].

Pour étudier les effets des parabènes sur la santé, plusieurs expériences ont été réalisées qui ont mené à les classer comme perturbateurs endocrines.

Après leur absorption cutanée, les parabènes sont hydrolysés au niveau des kératinocytes en acide p-hydroxy benzoïque. Toutefois, cette hydrolyse ne constitue pas un mécanisme de détoxification puisque leurs effets nocifs, comme la production d'espèces réactives oxygénées et de monoxyde d'azote ou encore la nécrose des kératinocytes, ne décroissent pas [89].

Plusieurs études ont démontré que l'absorption des parabènes à travers la peau se fait de manière rapide et qu'il existe une accumulation dans les tissus. Les résultats obtenus via des tests réalisés in vivo et in vitro indiquent que les parabènes sont doués d'une activité oestrogénique, qui peut favoriser la prolifération de cellules tumorales sensibles à l'œstrogène et impliquées dans la survenue du cancer du sein. Ils sont aussi responsables d'une diminution de la viabilité

cellulaire et d'un changement de la pigmentation cutanée, qui peut être à l'origine de l'apparition d'un cancer de la peau [90].

III.3.2.2 ButylHydroxyAnisol et ButylHydroxyToluène (BHA et BHT) :

Le BHA et le BHT sont généralement des ingrédients synthétiques apparentés non naturels et sont utilisés comme ingrédients actifs dans les cosmétiques.

Ce sont des agents antioxydants qui empêchent l'oxydation des formulations contenant des acides gras insaturés, notamment la phase grasse des émulsions qui peut se détériorer. Le BHT est assez fréquemment utilisé, notamment en remplacement du BHA.

Ils sont utilisés dans les produits soin ; les crèmes hydratantes, les crèmes solaires, les lait corporels, les savons et les produits d'hygiène corporelle.

Le BHA est toxique à la fois pour la reproduction et perturbateur endocrinien. Le BHT est utilisé fréquemment, en particulier pour remplacer le BHA, et a été critiqué pour son potentiel toxique multiple. Le BHT pourrait stimuler la production d'œstrogène et empêcher l'expression des hormones masculines, altérant les capacités de reproduction [91].

III.3.2.3 Triclosan :

Le Triclosan est un composé chimique organique aussi appelé 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy) phénol ; Il entre dans la composition de cosmétiques et produits de soins en tant que conservateur ; déodorant et agent antimicrobien.

La réglementation européenne limite l'utilisation du Triclosan en tant que conservateur à une concentration maximale de 0,3 % en cosmétique.

Son aptitude à dérégler l'équilibre endocrinien viendrait de sa structure chimique, similaire à celles des hormones endogènes ; les informations obtenues in vitro laissent supposer qu'il puisse perturber la relation fœto-maternelle, avoir une incidence sur le développement des cancers hormonodépendant via son mimétisme avec les œstrogènes et altérer la stéroïdogénèse ainsi que la détoxification des xénobiotiques [92].

III.3.3 Allergènes :

L'allergie résulte d'une interaction entre l'environnement (l'allergène) et une prédisposition personnelle entraînant un dysfonctionnement du système immunitaire de l'individu. Afin que l'allergie se développe il faut avoir un contact au moins deux fois avec l'allergène.

Les allergènes sont des substances étrangères à l'organisme qui peuvent se fixer aux protéines de la peau et engendrer une réponse exagérée du système immunitaire. Il s'agit donc d'un phénomène individuel et plus ou moins fréquent dans la population selon le potentiel allergisant de la substance et les expositions à cette substance.

Le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs(CSSC) a identifié 26 allergènes en 1999. La Commission européenne a donc décidé de les mentionner obligatoirement dans la liste des ingrédients des produits cosmétiques lorsqu'ils sont présents à une concentration supérieure à 0,001% dans les produits non rincés et à 0,01% dans les produits rincés [93].

Ces substances sont donc inscrites à l'annexe III du Règlement Cosmétique entrées 45 et 67 à 92 :

Alpha-isomethylionone - Amyl cinnamal - Amylcinnamyl alcohol - Anise alcohol - Benzyl alcohol - Benzyl benzoate - Benzyl cinnamate - Benzyl salicylate – Cinnamal - Cinnamyl alcohol – Citral – Citronellol – Coumarin – Eugenol - Evernia furfuracea extract - Evernia Prunastri extract – Farnesol – Geraniol - Hexyl cinnamal – Hydroxycitronellal – Isoeugenol - Limonene - Linalool – Methyl 2-Otynoate – Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde [93].

III.4. Evaluation toxicologique :

III.4.1.Expérimentation animale : Tests in vivo :

Le mot vivo provient du latin « vivus » = au sein du vivant, c'est donc une expression latine qualifiant des recherches ou des examens pratiqués sur un organisme vivant, dans le cadre de l'évaluation du potentiel danger que pourrait induire la ou les substance(s) étudiée(s) [94 ;95].

III.4.1.1 Test de draize cutané : test de tolérance cutanée :

C'est un test qui fut développé pour la première fois en 1944 par John. H Draize, toxicologue à la FDA (Food and Drug Administration). Il consiste à appliquer sur la peau d'un animal de laboratoire une dose du produit chimique à tester [96]. Les zones non traitées de la peau servent de témoin lors de l'observation et de l'interprétation des résultats. La durée de l'étude doit s'étaler sur une période suffisante permettant d'évaluer la réversibilité des effets observés [97].

Le lapin albinos est l'animal de prédilection du test d'irritation cutanée en raison de la sensibilité de sa peau.

L'objectif de ce test est d'identifier les substances possédant un effet irritant qui se manifeste, après leur application sur la peau, par des réactions caractéristiques comme une rougeur, une urticaire ou encore une nécrose.

La peau de l'animal est rasée puis incisée et le produit (0,5ml ou 0,5 g) est appliqué de façon répétée sur les plaies puis recouverte d'une compresse de gaze et maintenue pendant 4 heures. On observe les réactions cutanées qui peuvent se produire 24, 48 ou après 72 heures, notamment des inflammations ou des œdèmes [97] (**Figure6**).



Figure 6: Test de draize cutané [98].

A la fin de cette période le pansement est enlevé et la réaction est évaluée sur la base des valeurs indiquées dans le tableau suivant [97] :

Formation d'érythème et d'escarre :

Pas d'érythème	0
Erythème léger	1
Erythème bien visible	2
Erythème modéré à sévère	3
Erythème sévère -escarre légère	4

Formation d'œdème :

Pas d'œdème	0
Très léger œdème	1
Léger œdème	2
Œdème modéré	3
Œdème sévère	4

L'index d'irritation est obtenu selon l'équation :

Score Erythème (24h+72h) /2+ score œdème (24h+72h) /2

Ce qui permet de classer les substances en :

≤ 2 → produit faiblement irritant.

2 à 5 → produit moyennement irritant.

> 6 → produit fortement irritant [97].

III.4.1.2 Test de draize oculaire : test de tolérance oculaire :

L'exposition de l'homme aux produits chimiques doit être garantie par l'évaluation préalable de leur potentiel d'irritation oculaire dans le but d'assurer l'intégrité de la vision. Tous doivent être soumis à des tests.

Les tests d'irritation oculaire bien qu'ayant été mis au point à partir du 19^e siècle, essentiellement pour répondre à des fins militaires, n'étaient pas obligatoires [99].

J.H. Draize est un toxicologue américain qui a standardisé divers tests sur animaux, mais dont le nom est surtout resté attaché à un « test d'irritation oculaire ». Le but en est d'évaluer l'effet irritant ou corrosif de toute substance pouvant venir en contact avec les yeux [100].

L'objectif principal étant d'évaluer, lors d'expositions aiguë, intermédiaire ou chronique, la toxicité d'une substance appliquée sur la peau, le pénis et les yeux de lapins [101].

Dans ce cadre, plusieurs substances destinées à un usage oculaire seront testées tels que les produits de soins oculaires ou produits cosmétiques, les préparations ophtalmologiques et les médicaments ophtalmiques topiques avant leur commercialisation [101].

Le test de Draize sera également employé pour sécuriser l'emploi de certains produits qui entrerait accidentellement en contact avec les yeux tels que les produits ménagers et les produits chimiques agricoles [102].

On utilise le lapin, parce que ses yeux produisent peu de larmes (**figure7**).

Le test décrit par Draize et Kelley (1952) a été une procédure standard pour tester l'irritation oculaire. Il nécessite l'utilisation de neuf lapins ; dans un œil de chaque lapin, on instille 0,1 ml du produit à tester ; chez trois animaux, le produit est ensuite lavé avec 20ml d'eau tiède 2 secondes après l'instillation, et pour trois autres, 4 secondes après l'instillation chez les trois derniers, le produit est laissé au contact de l'œil.

Les réactions oculaires sont appréciées à l'œil nu ou à l'aide d'une fente lumineuse pendant 1, 2, 3, 4, et 7 jours après le traitement.

La lésion cornéenne est estimée en notant sur 80 le degré et la surface d'opacification. L'atteinte irienne est évaluée par l'examen de la congestion et du gonflement irien, et de la repense à la lumière sur 10. L'atteinte conjonctivale par l'examen de la rougeur, du chemosis et du larmoiement noté sur 20 [103].

L'évaluation à l'aide d'une échelle de points comporte 04 degrés importants en fonction d'Indice d'irritation Oculaire maximum (IO max) :

- IO max inférieure à 15 : faiblement irritant
- IO max 10-30 : moyennement irritant
- IO max 30-50 : irritant
- IO max supérieur à 50 : très irritant [103].



Figure 7: Test de draize oculaire [104].

III.4.1.3 Tests de sensibilisation cutanée :

Ceux sont des tests de la toxicité aiguë ayant pour objectif de mettre en évidence l'effet inflammatoire d'origine immunologique (dermite de contact) d'une substance par l'application répétée de cette dernière sur la peau d'un animal. Ce type de réponse en deux étapes (induction et déclenchement) est appelé hypersensibilité retardée en raison de la période de latence nécessaire pour le développement de l'inflammation après exposition [105].

Il existe des méthodes officielles pratiquées chez le cobaye, basées sur la réponse au déclenchement dont deux de référence : test de maximalisation de Kligman et Magnusson (avec adjuvant GPMT) et test de Buehler (sans adjuvant). Après une première exposition (période d'induction), les animaux sont soumis, environ deux semaines après la dernière exposition à une exposition de déclenchement en vue d'établir par un examen de la réaction cutanée si un état d'hypersensibilité a été induit [105].

✓ Méthode de maximisation chez le cobaye :

-On utilise un minimum de 10 animaux dans le groupe de traitement et de 5 animaux dans le groupe témoin.

-La concentration de substance d'essai utilisée pour chaque exposition inductrice doit être bien tolérée par l'organisme et doit correspondre à la concentration maximale entraînant une irritation cutanée légère à modérée.

-La concentration utilisée pour l'exposition déclenchante doit être la concentration maximale non irritante.

-J0 : induction : injection intradermique d'un volume de 0,1 ml sont effectuées dans la région de l'épaule préalablement débarrassée de ses poils

-J6 : induction : La zone d'essai est de nouveau débarrassée de ses poils. Un papier filtre (2x4 cm) est complètement imprégné de substance d'essai dans un véhicule approprié. Il est appliqué sur la zone d'essai et maintenu au contact de la peau pendant 48 heures à l'aide d'un pansement occlusif.

-J20 : déclenchement : application topique Les flancs des animaux traités et des animaux témoins sont débarrassés de leurs poils. Un timbre ou une cupule chargée de substance d'essai est appliqué sur l'un des flancs des animaux. Les timbres sont maintenus au contact de la peau pendant 24 heures à l'aide d'un pansement occlusif [105].

✓ Méthode de Buehler :

-On utilise un minimum de 20 animaux dans le groupe traité et au moins 10 dans le groupe témoin.

- La concentration de substance d'essai utilisée pour chaque exposition inductrice doit être la concentration maximale entraînant une légère irritation.

-La concentration utilisée pour l'exposition déclenchante doit être la concentration maximale non irritante.

-J0, J6, J13 : induction : Un flanc est dégagé de ses poils (tondu à ras). Le timbre d'essai doit être complètement imbibé de substance d'essai dans un véhicule approprié Le timbre d'essai est appliqué sur la zone d'essai et est maintenu au contact de la peau pendant 6 heures à l'aide d'un pansement occlusif.

-J27 : déclenchement : Le flanc non traité des animaux d'essai et témoins est débarrassé de ses poils (tondu à ras). Un timbre occlusif ou une cupule contenant la quantité appropriée de substance d'essai est appliqué sur la partie postérieure du flanc non traité des animaux d'essai et témoins [105].

III.4.1.4 Inconvénients des tests in vivo :

- Utilisation d'un grand nombre d'animaux
- Valeur très limitée, car elle ne concerne que la mortalité et ne donne aucune information sur les mécanismes en jeu et la nature des lésions.
- Appréciation grossière et préliminaire (première analyse) qui peut être influencée par plusieurs facteurs tels : espèce animale, sexe, voie d'administration, nature du véhicule, vitesse d'administration.
- Résultats obtenus (effets toxiques) ne préjugent en rien ce qui pourrait être observé après administration chez l'homme.
- Les différences dans le système ADME entre l'homme et l'animal ;
- Certains effets ne peuvent être mis en évidence chez l'animal (Céphalées, vertiges, nausées) [106].

III.4.2.Méthodes alternatives à l'expérimentation animale : Tests in vitro :

Selon la réglementation, une méthode alternative en recherche animale suit le principe des Trois R (3R) qui consiste au remplacement des animaux ; réduction du nombre d'animaux utilisés ; et le raffinement des soins et procédures dans le but de réduire la douleur, le stress et la détresse chez l'animal [107].

La règle des Trois R est élaborée en 1959 par les deux biologistes anglais, William Russel et Rex Burch dans leur ouvrage « Les principes d'une technique expérimentale conforme à l'éthique » (The Principles of Humane Experimental Technique) ces auteurs proposent le principe des Trois R qui est devenu, après quelques années, une référence largement reconnue, acceptée comme des principes d'éthique et appliquée dans les études nécessitant l'utilisation d'animaux [108].

Le terme « alternatives », qui recouvre les mêmes domaines que les « Trois R », a été inventé en 1978 dans l'ouvrage du physiologiste David Smyth intitulé Alternatives to Animal Experiments [alternatives aux études expérimentales sur les animaux] [107].

Les méthodes alternatives les plus utilisées sont basées sur des cultures cellulaires (lignées ou cellules isolées à partir d'organes ou de tissu – culture primaire d'un type cellulaire isolé – des co-cultures et des modèles de tissus reconstruits à partir de types cellulaires différents) [108].

L'article 18 du règlement 1223/2009 interdit, dans la Communauté Européenne, l'expérimentation animale pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques ou de leurs ingrédients. Elle est interdite pour les produits finis depuis septembre 2004 et pour les ingrédients des produits cosmétiques depuis mars 2009. La 7ème modification interdit également la commercialisation des produits cosmétiques dont la formulation finale ou les ingrédients ont été testé sur les animaux après cette date [109].

III.4.2.1 Règle des 3R :

Diverses institutions ont adopté progressivement le concept des Trois R afin de fixer des lignes de conduite pour l'expérimentation animale : le Conseil Canadien de Protection des Animaux, le Département américain chargé de l'agriculture (Animal Welfare Act), ainsi que le gouvernement britannique (Home Office). Il a été introduit dans la réglementation par :

*le Conseil de l'Europe (convention STE N° 123)

*l'Union européenne (directive n° 2010/63/UE)

* la France (décret n° 2013-118 ; les arrêtés du 1er février 2013) ; 10 mesures visant à mettre en place une véritable politique de l'expérimentation animale dans les organismes publics de recherche (décret n° 2001-464 ; décret n° 2001-486) [110].

La règle des Trois R comprend :

-**Reduce** : (Réduire) le nombre d'animaux en expérimentation.

-**Refine** : (Raffiner) la méthodologie utilisée, ce qui implique la notion de points limites (critères d'interruption, ou "end-points").

-**Replace** : (remplacer) les modèles animaux.

- **Réduire** :

C'est une démarche naturelle pour des raisons éthiques et économiques ; La réduction désigne toutes les solutions qui diminuent le nombre d'animaux utilisés dans le but d'obtenir suffisamment de données pour répondre aux questions relatives à l'étude, ou qui portent au maximum l'information obtenue de chaque animal [111].

- **Raffiner** :

Parfois appelé optimisation, consiste à contrôler, réduire voire supprimer la douleur et la détresse chez l'animal.

* Raffiner avant l'expérimentation : consiste à choisir avec soin le modèle animal utilisé, améliorer les conditions de transport et d'élevage, éviter le stress en planifiant le protocole, entraîner les animaux à coopérer pour les actes non invasifs et non douloureux (renforcement positif), établir des points limites de la procédure.

* Raffiner pendant l'expérimentation : concerne les méthodes choisies et les procédures opératoires utilisées.

* Raffiner après l'expérimentation revient à exploiter au mieux les résultats obtenus lors de l'expérimentation [110].

- **Remplacer (substituer)** :

Consiste à adopter des méthodes qui évitent ou remplacent l'utilisation des animaux dans un domaine où il est d'usage de les utiliser. Pouvant être des remplacements complets comme les méthodes *in vitro* et *in silico* (le remplacement des animaux par des systèmes inanimés, comme un programme d'ordinateur) ou des remplacements relatifs comme les méthodes *ex vivo* (le remplacement d'un vertébré ou d'un animal dont la capacité cognitive est supérieure à celle

d'un autre animal dont le potentiel de perception de la douleur est considérablement moindre) [110].

Le choix du test dépend des propriétés de la substance à tester et les exigences réglementaires :

III.4.2.2 Définition des tests *ex vivo* :

Un essai réalisé *ex vivo* « hors du vivant » est tout essai qui se fait, dans un environnement artificiel, à l'extérieur de l'organisme, sur des tissus d'animaux provenant d'abattoirs, de laboratoires ou sur des tissus humains (les déchets chirurgicaux par exemple) [112].

III.4.2.3 Définition des tests *in vitro* :

Un essai réalisé *in vitro* < Dans le verre > est tout essai réalisé en dehors d'un organisme vivant, dans des conditions artificielles, impliquant des tissus ; des cellules isolées ; ou même des organes. Les données *in vitro* sont utilisées, en alternatif, pour répondre intégralement ou partiellement aux exigences d'informations qui nécessiteraient de générer des données avec des essais *in vivo* [113].

III.4.2.3.1. Méthodes alternatives au draïze cutané : Tests *in vitro* de l'irritation et la corrosion cutanée :

1. Test d'irritation/corrosion cutanée sur épiderme humain reconstitué (RHE EpiSkin™) (OCDE 439/431) : Test *in vitro* :

Des études de pré-validation, d'optimisation et de validation ont été réalisées pour quatre méthodes d'essai *in vitro* disponibles dans le commerce utilisant un modèle d'épiderme humain reconstruit selon les capacités prédictives minimum (sensibilité de 80%, spécificité de 70% et précision de 75%).

Le système d'épiderme humain reconstitué (**figure 8**) est un modèle tridimensionnel qui reproduit fidèlement les propriétés biochimique, histologiques, morphologiques et physiologique des couches supérieures de la peau humaine, composé de kératinocytes non transformés prélevés sur épiderme humain et mis en culture pour former un modèle multicouche hautement différencié d'épiderme humain. Ce modèle se compose de couches organisées (basale, épineuse et granuleuse), un stratum corneum multicouche contenant des couches lipidiques lamellaires intercellulaires qui représente les principales classes de lipides, comme celles trouvées *in vivo*.

Cette ligne directrice est utilisée pour tester des solides, des liquides, des semi-solides et des cires. Les liquides peuvent être aqueux ou non ; les solides peuvent être solubles ou insolubles dans l'eau. Si possible, les solides sont moulus finement avant application [114].

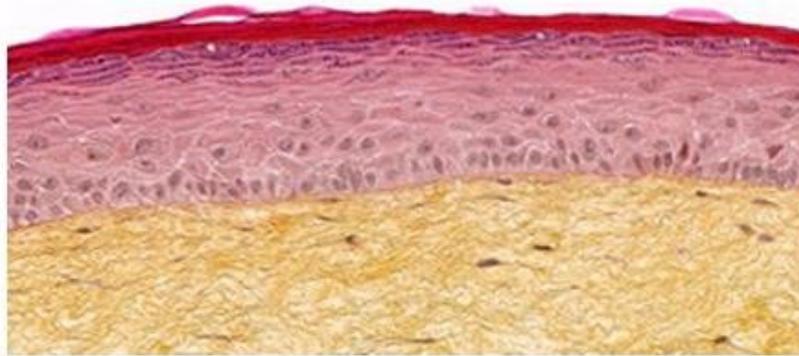


Figure 8: Coupe histologique d'un modèle de peau reconstruit (Episkin modèle T-skin TM) [115].

Principe du test :

L'irritation cutanée survient suite à l'application d'un produit chimique résulte d'une cascade d'évènements débutant par sa pénétration à travers le stratum corneum. Il peut causer la lésion des couches sous-jacentes de kératinocytes et les autres cellules de la peau. En mourant, les cellules lésées peuvent soit rejeter des médiateurs de l'inflammation ou induire la cascade inflammatoire qui agit aussi sur les cellules du derme, en particulier les cellules stromales et endothéliales des vaisseaux sanguins. C'est la dilatation et la perméabilité accrue des cellules endothéliales qui sont responsables des érythèmes et des œdèmes observés et donc de l'irritation cutanée.

On calcule, ensuite, le pourcentage de viabilité cellulaire, qui est un test quantitatif, via la conversion enzymatique du colorant vital MTT [bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) -2,5-diphényltétrazolium, numéro CAS 298-93-1] en un sel de formazan bleu mesuré quantitativement après son extraction des tissus.

Les produits chimiques irritants/corrosifs sont mis en évidence par leur capacité à faire chuter la viabilité cellulaire sous un seuil prédéterminé dans le système de classification du SGH de l'ONU [114].

2. Test de corrosion cutanée sur membrane d'étanchéité artificielle (Corrositex®) (OCDE 435) : Test *in vitro* :

Des études de validation de la méthode d'essai *in vitro* sur membrane d'étanchéité disponible dans le commerce sous l'appellation Corrositex® ont été réalisées, démontrant une précision de 79% pour la prédiction de la corrosivité de la peau, une sensibilité de 85%, et une spécificité de 70% pour une base de données de 163 produits chimiques (substances et mélanges).

La membrane d'étanchéité peut être utilisée pour identifier les produits chimiques corrosifs, la méthode d'essai emploie une membrane artificielle conçue au traitement par des produits chimiques de façon similaire à la peau des animaux vivants (**figure 9**).

Le système d'essai comporte deux éléments, une membrane biologique macromoléculaire synthétique qui est composée d'un gel aqueux macromoléculaire protéique et une membrane de support perméable et un CDS (système de détection chimique).

Les procédés d'essai *in vitro* sur membrane d'étanchéité peuvent être utilisés pour tester des matières solides (solubles ou insolubles dans l'eau), des liquides (aqueux ou non aqueux) et des émulsions [116].



Figure 9: Membrane d'étanchéité artificielle (Corrositex®) [117].

Principe du test :

Le procédé d'essai est fondé sur la détection par le CDS des dommages provoqués par des produits chimiques testés corrosifs sur la membrane d'étanchéité après l'application du produit chimique testé sur la surface de la membrane d'étanchéité macromoléculaire synthétique, les dommages vraisemblablement dus à un ou des mécanismes de corrosion similaires à ceux qui agissent sur la peau vivante. Il convient de mesurer la pénétration de la membrane d'étanchéité

(ou sa percée) par plusieurs protocoles ou CDS, en particulier un changement de couleur d'un colorant indicateur de Ph ou d'une quelconque autre propriété de la solution indicatrice située sous la barrière [116].

La validité de la membrane d'étanchéité, c'est-à-dire sa pertinence et sa fiabilité, doit être déterminée pour l'utilisation prévue. Il faut ainsi s'assurer que les différentes préparations confèrent effectivement des propriétés d'étanchéité, par exemple, qu'elles sont capables de maintenir une barrière contre des produits chimiques non corrosifs, et aptes à classer des propriétés corrosives des produits chimiques en diverses sous-catégories de corrosivité du SGH des NU. La classification attribuée dépend du temps nécessaire à un produit chimique pour pénétrer la membrane d'étanchéité jusqu'à la solution indicatrice.

La durée (en minutes) écoulée entre l'application du produit chimique testé à la membrane d'étanchéité et la pénétration de la membrane est utilisée pour classer le produit chimique testé en sous-catégories de corrosivité selon le SGH de l'ONU [116].

3. Test de corrosion cutanée : résistance transcutanée électrique (RET) : OCDE430 : test *in vitro* :

Selon une étude de validation et d'autres études publiées, la méthode d'essai de RET sur peau de rat permet de faire la distinction entre produits corrosifs et produits non corrosifs pour la peau avec une sensibilité globale de 94 % et une spécificité de 71 % pour une base de données de 122 substances.

La ligne directrice s'appuie sur la méthode d'essai de résistance électrique transcutanée (RET) pratiquée sur un épiderme de rat, laquelle utilise des disques cutanés pour identifier les produits chimiques corrosifs sur la base de leur capacité à provoquer la perte de l'intégrité du stratum corneum normal et de la fonction de barrière.

Les disques cutanés d'un diamètre approximatif de 20 mm chacun sont prélevés sur la peau dorso-latérale de jeunes rats âgés de 28 à 30 jours et euthanasiés ; il est essentiel que les follicules pileux soient en phase dormante avant le début de la pousse de la fourrure adulte. On prélève la peau de chaque animal et on la débarrasse soigneusement du tissu adipeux en excès.

Cette Ligne directrice peut être utilisée pour tester un large éventail de classes chimiques et d'états physiques, notamment des liquides, des semi-solides, des solides et des cires. Les liquides peuvent être aqueux ou non ; les solides peuvent être solubles ou insolubles dans l'eau [118].

Principe de l'essai :

Le produit chimique testé est appliqué pour une durée n'excédant pas 24 heures sur la surface épidermique de disques de peau, placés dans un système d'essai à deux compartiments pour lequel les disques de peau font office de séparation entre les compartiments. Les produits chimiques corrosifs sont identifiés sur la base de leur capacité à provoquer la perte de l'intégrité du stratum corneum normal et de la fonction de barrière, cette perte étant mesurée comme une diminution de la RET en deçà d'une valeur seuil. Dans le cas de l'épiderme de rat, une valeur de seuil de la RET de 5 k Ω a été retenue, sur la base de nombreuses données relatives à un large éventail de substances, desquelles il ressortait que l'immense majorité des valeurs étaient soit très supérieures (souvent > 10 k Ω), soit très inférieures (souvent < 3 k Ω) à cette valeur de seuil. De manière générale, les produits chimiques non corrosifs sur les animaux, mais irritants ou non irritants, ne font pas baisser la RET en dessous de ce seuil. Par ailleurs, l'utilisation d'autres préparations de peau ou d'autres équipements est susceptible de modifier la valeur de seuil, ce qui impose de procéder à une validation supplémentaire.

Une étape de fixation d'un colorant est incorporée dans la procédure d'essai pour confirmer les résultats positifs de la RET présentant des valeurs autour de 5 k Ω . Cette étape de fixation d'un colorant détermine en effet si l'accroissement de la perméabilité ionique est imputable à la destruction physique du stratum corneum. Dans la pratique, la méthode de l'essai de RET sur peau de rat prédit très bien la corrosivité in vivo sur le lapin évalué dans la Ligne directrice 404 de l'OCDE [118].

III.4.2.3.2 Méthodes alternatives au draize oculaire : Tests in vitro de l'irritation/corrosion oculaire :**1. Test d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine (BCOP) : OCDE 437 :**

La base de données de validation de la méthode OPCB utilisant l'appareil OP-KIT pour la mesure de l'opacité contient au total 113 substances et 100 mélanges. La méthode OPCB utilisant l'appareil LLBO pour la mesure de l'opacité contient 145 substances. A ce jour, aucun mélange n'a fait l'objet de tests par l'appareil LLBO, néanmoins les deux appareils semblent donc pouvoir s'appliquer aux essais des substances et des mélanges.

La méthode d'essai OPCB OP-KIT présente une précision globale de 79 % (150/191), un taux de faux positifs de 25 % (n=126) et un taux de faux négatifs de 14 % (n=65), en comparaison avec les données de la méthode d'essai sur œil de lapin in vivo, classés selon le système de classification du SGH de l'ONU [119].

Cette méthode ne prend pas en considération les lésions conjonctivales et iridiennes, elle prend en compte les lésions cornéennes, qui sont le facteur principal dans la classification selon les effets *in vivo*, dans le cadre d'application du SGH de l'ONU. La réversibilité des lésions cornéennes ne peut pas, par définition, être évaluée avec la méthode OPCB [119].

La méthode d'essai OPCB est un modèle organotypique qui permet de maintenir *in vitro* les fonctions physiologiques et biochimiques normales de la cornée bovine pendant une courte période. Les bovins (bœuf ou veau) envoyés à l'abattoir sont généralement destinés à la consommation humaine ou à d'autres usages commerciaux. Seules les cornées de bêtes en bonne santé, considérées comme propres à intégrer la chaîne alimentaire humaine, sont prélevées pour la méthode OPCB. Les yeux sont prélevés par les employés formés des abattoirs doivent être immédiatement et totalement immergés dans une solution froide saline équilibrée de Hank (HBSS), dans un récipient de taille adaptée, et transportés jusqu'au laboratoire en ayant soin de minimiser tout endommagement et/ou contamination bactérienne.

Les yeux sont examinés avec soin pour déceler d'éventuels défauts, tels qu'une opacité avancée, des éraflures ou une néo vascularisation. Seules les cornées d'yeux exempts de tout défaut seront utilisées. La qualité de chaque cornée est également évaluée à des stades ultérieurs de l'essai. Pour l'appareil OP-KIT, les cornées non-traitées présentant une opacité supérieure à sept unités d'opacité ou l'équivalent après une période initiale d'équilibration d'une heure (t_0) doivent être écartées. Concernant l'appareil LLBO, les cornées non traitées au temps t_0 présentant une mesure laser inférieure à 1200 lux ou supérieure à 1850 lux doivent être écartées [119].

Principe de l'essai :

Selon cette méthode, les dommages causés par le produit chimique testé sont évalués par des mesures quantitatives des modifications de l'opacité et de la perméabilité de la cornée réalisées, respectivement, à l'aide d'un opacitomètre et d'un spectrophotomètre visible. Ces deux mesures entrent dans le calcul de l'IVIS ou SIL, valeur utilisée pour assigner une catégorie de classification de danger d'irritation *in vitro* permettant d'estimer le potentiel d'irritation oculaire *in vivo* d'un produit chimique testé.

L'opacité cornéenne est mesurée par la quantité de lumière traversant la cornée. La perméabilité est mesurée par la quantité de fluorescéine sodique traversant toute l'épaisseur de la cornée, et détectée dans le milieu de la chambre postérieure. Les produits chimiques testés sont appliqués sur la surface épithéliale de la cornée en étant ajoutés dans la chambre antérieure du porte-

cornée, composés de deux compartiments, respectivement en contact avec les faces épithéliale et endothéliale de la cornée. Le produit chimique est appliqué sur la face épithéliale de la cornée. Chaque groupe de traitement (produit chimique testé et témoins négatifs et positifs) est composé de trois yeux au minimum. L'essai OPCB nécessite trois cornées servant de témoins négatifs [119].

2. Test Isolated Chicken Eye/œil de poulet isolé (ICE/OPI) : OCDE 438 :

Les essais réalisés dans le cadre de l'étude d'évaluation sous-tendant cette ligne directrice ont porté sur un large éventail de produits chimiques et la base de données utilisée comporte 184 produits chimiques testés dont 75 substances et 109 mélanges. Pour l'identification des produits chimiques provoquant des lésions oculaires graves et ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave.

La présente Ligne directrice peut être utilisée pour tester des solides, des liquides, des émulsions et des gels. Les liquides peuvent être aqueux ou non ; les solides peuvent être solubles ou insolubles dans l'eau. Les gaz et les aérosols n'ont pas encore fait l'objet d'une étude de validation [120].

La méthode d'essai OPI est un modèle organotypique qui permet le maintien à court terme d'yeux de poulet in vitro ; on utilise dans cet essai des yeux prélevés sur des poulets tués en abattoirs pour la consommation humaine et animale, Les têtes sont coupées immédiatement après un étourdissement électrique et l'étourdissement en atmosphère contrôlée sans cruauté des poulets et incision des cous pour la saignée, Les yeux étant disséqués au laboratoire, les têtes sont transportées intactes depuis l'abattoir , Les paupières sont soigneusement excisées en veillant à ne pas endommager la cornée, les yeux traités à la fluorescéine sont examinés au biomicroscope pour vérifier si la cornée est ou non endommagée , Lorsque l'œil est retiré de l'orbite, une portion visible du nerf optique reste attachée. Une fois retiré de l'orbite, l'œil est placé sur un tampon absorbant et la membrane nictitante et le reste des tissus conjonctifs sont découpés [120].

Principe de l'essai :

Selon cette méthode, les dommages provoqués par le produit chimique testé sont évalués par détermination du gonflement, de l'opacité et de la rétention de fluorescéine de la cornée. De plus, un examen histopathologique peut être réalisé pour renforcer la sensibilité de la méthode dans l'identification des détergents et tensioactifs à pH non extrême ($2 < \text{pH} < 11.5$) relevant de la catégorie 1 du SGH de l'ONU. Le gonflement de la cornée est une mesure quantitative, tandis

que l'opacité, la rétention de fluorescéine et les changements histopathologiques sont des examens qualitatifs.

Chaque mesure est reportée sous forme d'un score quantitatif utilisé pour assigner une catégorie OPI (1 à 4), ou associée à une catégorie qualitative utilisée pour assigner une catégorie de produit chimique dangereux pour l'œil in vitro, à savoir, soit la catégorie 1 du SGH de l'ONU, soit « sans catégorie » selon le SGH de l'ONU (se référer aux critères de décision). Cependant, aucune prédiction ne peut être établie pour les produits chimiques testés qui ne relèvent pas de la catégorie 1 du SGH de l'ONU et ne sont pas non plus classés « sans catégorie » selon le SGH de l'ONU d'après les essais OPI ; dans cette éventualité, le résultat 'aucune prédiction ne peut être établie' lors du test OPI signifie que des informations supplémentaires sont nécessaires à toute fin de classification [120].

3. Test Fluorescing Leakage Test ou diffusion de fluorescéine (FLT°) : OCDE 460 :

La méthode d'essai ne s'applique qu'aux produits chimiques (substances et mélanges) hydrosolubles. Elle permet généralement de prévoir avec précision l'effet potentiel fortement irritant pour l'œil de produits chimiques qui sont hydrosolubles et/ou dont l'effet toxique n'est pas modifié par la dilution.

La méthode d'essai de DF est un essai in vitro fondé sur des paramètres de cytotoxicité et de fonctionnement cellulaire, réalisé sur une monocouche confluyente de cellules épithéliales tubulaires MDCK CB997 (Madin-Darby Canine kidney) cultivées sur des inserts semi-perméables et qui modélisent l'état non proliférant de l'épithélium cornéen in vivo. La lignée cellulaire MDCK est bien établie et forme des jonctions serrées et des desmosomes similaires à ceux que l'on observe sur la face apicale des épithéliums conjonctif et cornéen. In vivo, les jonctions serrées et les desmosomes empêchent les solutés et les substances exogènes de pénétrer l'épithélium cornéen [121].

Principe de l'essai :

La substance d'essai est appliquée sur la couche confluyente de cellules cultivées sur la face apicale de l'insert, ensuite éliminée et la fluorescéine-sodium, un colorant non toxique et très fluorescent, est ajoutée sur la face apicale de la monocouche pendant 30 minutes. Les lésions induites par la substance d'essai sur les jonctions serrées sont déterminées par la quantité de fluorescéine qui diffuse à travers la couche cellulaire pendant une durée définie. La perte d'imperméabilité Trans épithéliale, qui résulte de lésions des jonctions serrées et des desmosomes, est l'un des effets précoces de l'irritation oculaire d'origine chimique.

La quantité de fluorescéine diffusée à travers la monocouche et l'insert la fluorescéine est utilisée pour calculer l'accroissement de perméabilité de la cornée, elle est mesurée dans la solution qui reste dans les puits après le retrait des inserts. Ces mesures sont effectuées avec un spectrofluorimètre à des longueurs d'onde d'excitation et d'émission de 485 nm et 530 nm, respectivement [121].

4. Test sur cellules de cornée de lapin : OCDE491 :

La méthode d'essai STE convient pour des produits chimiques d'essai dissous ou en suspension uniforme pendant au moins 5 minutes dans du sérum physiologique, dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) à 5 % dans une solution saline, ou dans une huile minérale. La méthode d'essai STE ne convient pas pour des produits chimiques insolubles ou qui ne peuvent pas être en suspension uniforme pendant au moins 5 minutes dans du sérum physiologique, dans du DMSO à 5% en solution saline, ou dans une huile minérale.

La méthode d'essai STE est un test *in vitro* de cytotoxicité, réalisé sur une monocouche confluente de fibroblastes de cornée de lapin du Statens Seruminstitut (SIRC), cultivés sur des plaques micro titres 96 puits. La lignée cellulaire de cornée de lapin SIRC est utilisée dans la méthode d'essai STE. Il est recommandé d'acquérir les cellules SIRC auprès d'une banque de cellules reconnue, par exemple la lignée CCL60 auprès de l'American Type Culture Collection [122].

Principe de l'essai :

Après 5 minutes d'exposition à un produit chimique testé, on détermine quantitativement la cytotoxicité en mesurant, à l'aide du test MTT, la viabilité relative des cellules SIRC. L'observation d'une diminution de la viabilité cellulaire est utilisée pour prédire les effets indésirables potentiels pouvant provoquer des lésions oculaires. Il a été signalé que 80 % d'une solution appliquée sur l'œil d'un lapin est excrétée via le sac conjonctival dans les trois à quatre minutes, tandis que plus de 80 % d'une solution appliquée sur l'œil humain est excrétée en une à deux minutes. La méthode d'essai STE vise à s'approcher de ces durées d'exposition et prend comme effet mesuré la cytotoxicité pour évaluer les lésions subies par les cellules SIRC après cinq minutes d'exposition au produit chimique testé [122].

5. Test sur épithélium cornéen humain reconstitué (RhCE) : OCDE492 :

La présente Ligne directrice décrit une procédure *in vitro* permettant l'identification de produits chimiques (substances et mélanges) ne relevant d'aucune classification pour l'irritation oculaire ou les lésions oculaires graves, conformément au SGH de l'ONU.

Un modèle tissulaire tridimensionnel d'épithélium cornéen humain reconstitué (EChR) est utilisé, reproduit fidèlement les propriétés histologiques, morphologiques, biochimiques et physiologiques de l'épithélium cornéen humain, il est produit à partir de kératinocytes primaires de l'épiderme humain (le modèle EpiOcular™ OCL-200), à partir de cellules épithéliales cornéennes humaines immortalisées (le TIO HCE/S SkinEthic™) ou à partir de cellules épithéliales cornéennes humaines primaires (le TIO LabCyte CORNEA-MODEL24 ou MCTT HCE™). Les modèles tissulaires d'EChR EpiOcular™ OCL-200, HCE/S SkinEthic™, et LabCyte CORNEA-MODEL24 et MCTT HCE™.

Une limite de cette Ligne directrice est qu'elle ne permet pas de distinguer les produits chimiques produisant une irritation oculaire ou des effets réversibles sur l'œil (catégorie 2) de ceux entraînant des lésions oculaires graves ou des effets irréversibles sur l'œil (catégorie 1), ni les produits irritants pour l'œil (catégorie optionnelle 2A) de ceux modérément irritants pour l'œil (catégorie optionnelle 2B), tels que définis dans le SGH de l'ONU [123].

Principe de l'essai :

Le produit chimique testé est appliqué localement sur au moins deux modèles tridimensionnels d'EChR et la viabilité tissulaire est mesurée après l'exposition et une période d'incubation post-traitement.

Les lésions oculaires graves ou l'irritation oculaire consécutives à l'application d'un produit chimique, qui se manifestent in vivo principalement par l'opacité cornéenne, l'iritite et la rougeur et/ou la chémosis conjonctivales, résultent d'une cascade d'événements débutant par la pénétration du produit chimique à travers la cornée et/ou la conjonctive et la production de lésions cellulaires.

La viabilité tissulaire de l'EChR est mesurée via la conversion enzymatique du CT (MTT pour les MRV1 et MRV2, WST-8 pour le TIO LabCyte CORNEA-MODEL24 ou le TIO MCTT HCE™) par les cellules viables du tissu en CF coloré (formazan bleu pour le MTT ou formazan jaune pour le WST-8 et WST-1) [123].

6. Test de HET-CAM la membrane chorio allantoïdienne de l'œuf de poule :

Le test HET-CAM a été utilisé dans l'industrie pour l'identification des matériaux légèrement déformés Irritants de dépistage et de sécurité à domicile ; pour l'évaluation de formulations et/ou de matières premières, et est peu utilisé pour l'évaluation des risques au sens de l'étiquetage et de la classification, car il n'est pas encore reconnu comme une alternative

généralement acceptée aux tests de draize in vivo lapin. Cependant, le test HET-CAM a été accepté par le Royaume-Uni, la France, l'Allemagne pour la classification des irritants graves [124].

Cette méthode est une alternative à l'expérimentation animale pour évaluer le potentiel Irritant cosmétique. Elle a été développée par LUEPKE (LUEPKE, 1985), mais de nombreuses variantes ont ensuite été développées.

La recherche internationale menée par la Commission européenne et le ministère de l'intérieur britannique a déterminé que le test HET-CAM ne remplit pas toutes les conditions Remplace les tests de Draize. Cependant, la plupart des études montrent une corrélation importante entre le test de draize et le HET-CAM [125].

○ **Anatomie de l'œuf de poule :**

L'œuf est une structure biologique destinée à la reproduction. Il protège et fournit une alimentation complète pour l'embryon en développement, et sert de principale source de nourriture pour les premiers jours de la vie du poussin. Un œuf est composé de [126] **(figure10) :**

La coquille : est faite presque entièrement de cristaux de carbonate de calcium (CaCO_3). C'est une membrane semi-perméable, ce qui signifie que l'air et l'humidité peuvent passer à travers ses pores

Membranes interne et externe : Situées entre la coquille et le blanc d'œuf, ces deux membranes protéiques transparentes offrent une défense efficace contre l'invasion bactérienne.

Chambre d'air : Un espace d'air qui se forme lorsque le contenu de l'œuf refroidit et se contracte après la ponte, se situe habituellement entre les membranes externe et interne à l'extrémité la plus grande de l'œuf où la coquille est la plus poreuse et l'air peut facilement pénétrer. La chambre de l'air grandit avec l'âge de l'œuf.

Chalaze : Des cordes opaques de blanc d'œuf, les chalazes tiennent le jaune au centre de l'œuf. Comme de petits ancrages, ils fixent le jaune de l'enveloppe à la membrane qui tapisse la coquille.

Membrane vitelline : L'espace qui renferme le jaune.

Albumine : le blanc d'œuf est connu sous le nom d'albumen, Quatre couches alternées d'albumine épaisse et mince contiennent environ 40 protéines différentes, les principaux composants du blanc d'œuf en plus de l'eau.

Jaune : le jaune contient moins d'eau et plus de protéines que le blanc, un peu de graisse, et la plupart des vitamines et des minéraux de l'œuf [127].

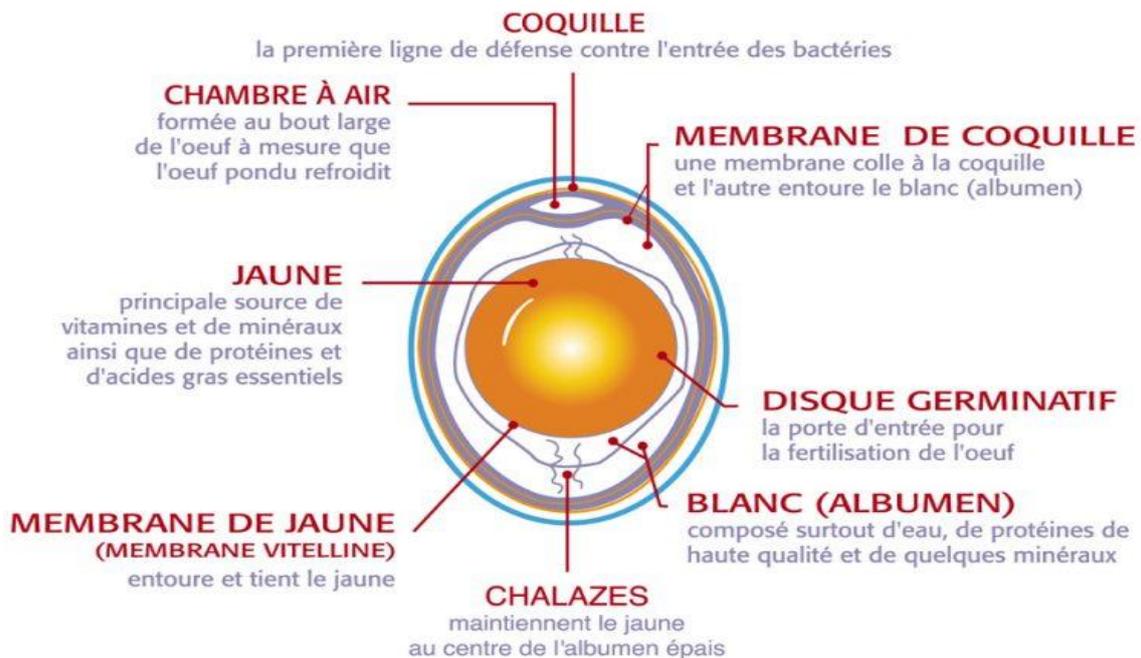


Figure 10:Anatomie de l'œuf [128].

○ **Propriétés de la membrane chorio-allantoïque (MCA) :**

La croissance de la MCA (**figure 11**) se produit à partir du 3^{ème} jour du développement embryonnaire et se termine au jour 10 mais elle n'est complètement différenciée qu'au jour 13. Cette croissance exige des taux impressionnants de division cellulaire avec des cycles cellulaires courts.

La membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf de poule embryonné se développe en interaction étroite avec les membranes coquillières et la coquille par la fusion d'une couche mésodermique de l'allantoïde et d'une couche mésodermique de la séreuse [129].

La MCA se compose de deux feuilles épithéliales qui limitent une mince couche de stroma. L'épithélium supérieur est d'origine ectodermique, tandis que le stroma et l'épithélium inférieur sont d'origine mésodermique et endodermique respectivement. C'est dans le stroma que résident le système vasculaire et lymphatique. De cette façon, il est important de réaliser que tout composé livré à la surface du MCA doit passer à travers l'épithélium de surface et atteindre les vaisseaux dans le stroma

Le rôle principal de la MCA est la respiration et les échanges gazeux via les vaisseaux sanguins et les pores de la coquille, la limite de la perte en eau par la réabsorption de l'eau et des électrolytes contenus dans le fluide allantoïque ; la défense de l'embryon contre les pathogènes extérieurs (défense physique, moléculaire et cellulaire), la dissolution et transport du calcium de la coquille vers l'embryon pour la constitution de son squelette [129].

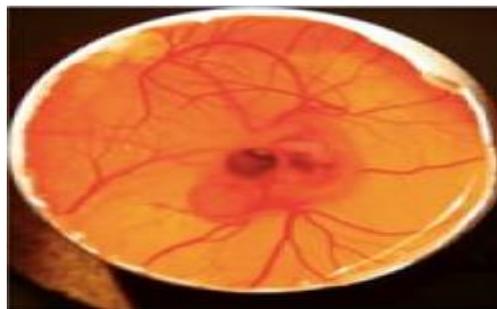


Figure 11: présentation de la membrane chorioallantoïdienne MCA [130].

Objectif et principe :

Cette méthode est une alternative à l'expérimentation animale pour l'évaluation du potentiel irritant des produits cosmétiques. Le principe en est basé sur l'observation, par une personne entraînée, des effets irritants (hyperémie, hémorragie, coagulation) pouvant survenir dans les cinq minutes suivant le dépôt d'un produit sur la membrane chorio-allantoïdienne d'œuf de poule embryonné, au dixième jour d'incubation. Dans le cas des produits cosmétiques, notamment à base de tensioactifs, cette méthode est applicable à l'évaluation du potentiel irritant oculaire [125].

Protocole expérimental :

- **Réception des œufs :**

Dès réception, les œufs fêlés ou cassés sont éliminés. Les autres sont conservés à l'abri de la lumière et à une température de 12 °C ± 1 °C (enceinte ou local adapté) pendant au moins vingt-quatre heures avant de les placer en couveuse [125].

- **Mise en couveuse :**

Les œufs sont pesés et identifiés puis placés dans l'incubateur (température optimale : 37,8 °C, humidité comprise entre 50 et 60 p. 100). Si l'incubateur n'est pas équipé d'un système de retournement automatique, les œufs doivent être retournés manuellement au moins deux fois par jour. Pendant toute la durée de l'incubation, la température et l'humidité sont contrôlées et réglées si nécessaire.

Les œufs sont placés en position verticale (poche d'air vers le haut) dès le début dans le cas d'incubateurs équipés de plateaux oscillants et au huitième jour d'incubation dans les autres cas [125].

- **Vérification des œufs :**

Au dixième jour d'incubation, les œufs sont mirés et les œufs défectueux sont rejetés.

- **Essai proprement dit :**

Les différentes étapes de l'essai sont enchaînées rapidement sous un éclairage d'une intensité suffisante ne dégageant pas de chaleur afin de ne pas dessécher la MCA. Dans le cas contraire, l'atmosphère est humidifiée à l'aide, par exemple, d'un brumisateur. L'œuf étant placé verticalement sur un support (poche d'air vers le haut), la coquille est entaillée au niveau de la poche d'air en prenant soin de ne pas léser la MCA. A l'aide d'une pince ou d'une paire de ciseaux à bouts ronds, la coquille est enlevée jusqu'au niveau de la membrane coquillière. Toute la surface de la membrane coquillière est alors humidifiée avec du soluté isotonique de chlorure de sodium tiédi à 37 °C. Le soluté est ensuite éliminé par inclinaison de l'œuf. Avec une pince la membrane coquillière est décollée délicatement puis retirée afin de découvrir la membrane chorio-allantoïdienne sous-jacente. Tout œuf dont la membrane chorio-allantoïdienne est défectueuse ou présente des traces d'hémorragie est rejeté. 0,30 ml du produit à l'essai (pur ou dilué), maintenu à 37 °C, sont alors déposés délicatement sur la MCA à l'aide d'une seringue ou d'une pipette et le chronomètre est aussitôt déclenché. Après 20 secondes de

contact, la membrane est rincée avec 5 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium (maintenu à 37 °C) à l'aide d'une seringue en évitant toute projection brutale. Le liquide de rinçage est éliminé par inclinaison de l'œuf. Les éventuels phénomènes d'irritation sont observés pendant 5 minutes selon la procédure décrite ci-après. Le temps exact d'apparition de chaque phénomène est relevé. L'effet irritant du produit à l'essai (ou de chacune de ses dilutions) est évalué sur quatre œufs. En fin d'essai, les œufs reçoivent une injection de pentobarbital puis sont éliminés [125].

- **Procédure de lecture :**

Les observations prises en compte pour la notation du produit doivent être réalisées à l'œil nu.

Les phénomènes observés (hyperémie, hémorragie, coagulation) ne sont pas retenus en fonction de leur intensité mais en fonction de leur présence : il s'agit d'une réponse de type tout ou rien.

Le temps est noté à l'apparition de chacun des phénomènes [125] (**tableau III**).

Phénomène observé	Description
Hyperémie	Des capillaires non visibles avant l'ajout du produit deviennent visibles, alors que les capillaires visibles se dilatent et deviennent plus rouges. Ce phénomène peut également affecter les vaisseaux de diamètre supérieur.
Hémorragie	Libération de sang s'échappant des vaisseaux et/ou des capillaires, pouvant se présenter sous différents aspects, et notamment en " chou-fleur ", en nappe, en voile diffus, en piqueté (le sang s'échappe ponctuellement à différents endroits de la membrane). Il est à noter que : -l'hémorragie peut présenter un caractère éphémère ; elle doit néanmoins être prise en compte - l'observation, dans les 30 premières secondes, d'une hémorragie massive impose la prise en compte de l'hyperémie masquée.
Coagulation(opacité/thrombose)	* Opacité : Apparition sur tout ou partie de la membrane, soit d'un voile opalescent évoluant éventuellement vers une opacification, soit d'une opacification directe. Il est nécessaire de vérifier que le phénomène n'est pas lié au comportement physicochimique du produit en milieu aqueux (par exemple formation d'un colloïde, d'un précipité, ...). * Thrombose : Rupture du flux sanguin dans les vaisseaux se traduisant par un aspect segmenté (Alternance d'étranglements et de zones turgescents plus ou moins sombres). Il est à noter que les observations ne doivent pas prendre en compte les modifications intervenues au niveau des capillaires.

Tableau III: Critères d'évaluation du HET-CAM [125].

✓ **Résultats**

Les phénomènes observés sont quantifiés selon le tableau ci-après, en fonction de leur délai d'apparition. :

✓ **Notation en fonction du temps : (Tableau IV)**

PHENOMENE	TEMPS	SCORE
Hyperémie	T inférieure ou égal à 30 s	5
	T supérieure à 30 s et inférieur ou égal à 2 min	3
	T supérieure à 2 min et inférieure ou égale à 5 min	1
Hémorragie	T inférieure ou égal à 30 s	7
	T supérieure à 30 s et inférieur ou égal à 2 min	5
	T supérieure à 2 min et inférieure ou égale à 5 min	3
Coagulation	T inférieure ou égal à 30 s	9
	T supérieure à 30 s et inférieur ou égal à 2 min	7
	T supérieure à 2 min et inférieure ou égale à 5 min	5

Tableau IV: Notation en fonction du temps [125].

✓ **Détermination du score :** Le score pour chaque œuf est la somme des notes d'hyperémie, d'hémorragie et de coagulation. La notation du produit testé est la moyenne arithmétique, arrondie à une décimale des scores obtenus sur quatre œufs. La notation maximum est 21 [125].

✓ **Expression des résultats :**

Le potentiel irritant sur la membrane chorio-allantoïdienne du produit à l'essai (pur ou dilué) est donné par l'échelle suivante (**tableau V**) :

NOTATION(N)	CLASSIFICATION
N inférieur à 1.	Pratiquement non irritant.
N supérieur ou égal à 1 et inférieur à 5.	Faiblement irritant.
N supérieur ou égal à 5 et inférieur à 9.	Modérément irritant.
N supérieur ou égal à 9.	Irritant.

Tableau V: Expression des résultats selon la notation [125].

✓ Remarques importantes

Il est à noter que la reproductibilité des résultats est d'autant meilleure que la personne réalisant l'essai est entraînée et que les conditions expérimentales sont respectées. De manière à vérifier la qualité des conditions opératoires et celle des expérimentateurs, il est conseillé de procéder régulièrement à des contrôles à l'aide d'une référence. A cet effet, l'établissement préalable d'une courbe étalon avec des solutions aqueuses à 0,05 p. 100 - 0,4 p. 100 et 3,2 p. 100 (m/v) de lauryl sulfobétaïne est recommandé. L'expérimentateur appréciera le potentiel irritant du produit à l'essai par comparaison aux données acquises pour des produits de même catégorie. Le rapport d'essai doit comporter toutes les indications prévues par les règles de bonne pratique de laboratoire [125].

III.5 Cosmétovigilance et système de vigilance :

La cosmétovigilance est un système de surveillance et d'enregistrement des effets indésirables liés à l'utilisation des cosmétiques chez l'homme. Elle porte sur tout effet indésirable, grave ou non, qui s'est produit dans des conditions d'emploi normales ou raisonnablement prévisibles d'un produit cosmétique ou qui est susceptible de résulter d'un mésusage [131].

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

L'effet indésirable grave EIG 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.

Le mésusage correspond à une utilisation non conforme à la destination du produit, à son usage normal ou raisonnablement prévisible, ou à son mode d'emploi ou aux précautions particulières d'emploi [131]

❖ **Acteurs de la cosmétovigilance et leurs obligations :**

Médecins, pharmaciens, infirmiers, dentistes... peuvent déclarer tous les effets indésirables graves dont ils ont connaissance, susceptibles de résulter de l'utilisation d'un produit cosmétique. Ils peuvent également déclarer les autres effets indésirables dont ils ont connaissance ainsi que les effets susceptibles de résulter d'un mésusage du produit.

Les Consommateurs et les professionnels de la beauté, les coiffeurs... peuvent déclarer tout effet indésirable ainsi que les effets indésirables susceptibles de résulter d'un mésusage [132].

En Algérie, la déclaration des effets indésirables se fait en utilisant les fiches de déclarations où via l'adresse mail du CNPM (cnpm.org.dz), dossiers malades, ou sur la page Facebook CNPM (déclaration Grand publique). Il n'est pas nécessaire que le patient soit identifiable pour pouvoir signaler un événement d'où l'importance de protéger la confidentialité des informations des patients.

Il s'agit des fiches colorées dont chaque couleur est destinée à une déclaration précise, on a : La fiche rose : fiche de cosmétovigilance (**annexe 2**) [132].

En Europe selon le Comité des Ministres le 8 novembre 2006, lors de la 979 ème réunion des Délégués des Ministres : les professionnels de santé et les fabricants devraient signaler sans tarder les EIG aux autorités compétentes. Il convient d'encourager les professionnels de santé à déclarer également les EI qui ne répondent pas à la définition d'un EIG mais qu'ils jugent utile de signaler. En outre, il faudrait les encourager à déclarer toute augmentation du nombre des EI observés ou des cas de mésusage [133].

Liste non exhaustive d'EI observés à la suite de l'utilisation de produits cosmétiques :

- dermatite de contact allergique ; irritative ; photoallergique ; causée par un phototoxique ;
- conjonctivite ;
- urticaire ;
- acné cosmétique/acné folliculite ;
- hypopigmentation ;

- hyperpigmentation ;
- granulome ;
- onycholyse, hémorragie sous unguéale, onychie ;
- alopecie ;
- desquamation de la muqueuse de la cavité buccale ;
- irritation de la muqueuse de la cavité buccale ;
- sensibilisation des dents ;
- effets divers sur l'organisme.

❖ **Imputabilité :**

Il est indispensable de vérifier s'il existe un lien de causalité entre un EI et le(s) produit(s) cosmétique(s) utilisé(s).

L'évaluation de l'imputabilité ne devrait être entreprise qu'après que les informations concernant l'EI ont été validées (présence des informations pertinentes minimales) et évaluées (par exemple symptomatologie, chronologie, types de tests effectués et résultats de ces tests). L'évaluation de l'imputabilité est particulièrement justifiée lorsque le même produit intervient dans la survenue de plusieurs cas d'EI, quand elle permet de déterminer le degré de relation de cause à effet entre le produit cosmétique et les EI observés et de prendre ces effets en compte dans l'élaboration ultérieure de mesures correctives telles que des investigations, des recommandations sur le bon usage du produit ou une réglementation au niveau national ou européen (restrictions d'utilisation, mentions sur l'étiquette, limitation du dosage ou interdiction). Pour évaluer l'imputabilité, il importe d'appliquer une méthode qui permette de déterminer de manière rationnelle et reproductible le lien de causalité entre un EI et le(s) produit(s) concerné(s).

L'appréciation de la méthode d'imputabilité repose sur trois principaux critères :

- Symptomatologie : description précise des EI observés (localisation, gravité, imprévisibilité) ;
- Chronologie : délai entre l'application du produit cosmétique et la survenue des EI ;

– Résultats de tests spécifiques : les tests devraient être spécifiques et pertinents. Ils peuvent être conduits avec les ingrédients et/ou les produits cosmétiques concernés, ou consister en une réexposition au produit cosmétique [134].

CHAPITRE IV

Précautions d'emploi et alternatives

IV.1 COMMENT BIEN UTILISER UN PRODUIT COSMETIQUE :

- Consulter la liste des « INGREDIENTS » figurant sur l'étiquetage qui permet aux consommateurs, qui se savent allergiques, d'identifier la présence éventuelle de l'allergène auquel ils se sont sensibilisés et d'aider les professionnels de santé en leur facilitant le diagnostic des allergies de contact et leur prise en charge. Aussi, il est important de garder l'emballage, la notice ou tout autre support sur le(s)quel(s) figure la liste des ingrédients du produit cosmétique pendant une certaine période après la première utilisation du produit cosmétique.
- Respecter « le mode et les précautions particulières d'emploi » en lisant attentivement le mode et les précautions d'emploi avant la première utilisation d'un produit cosmétique. Il faut respecter la zone où doit être utilisé le produit ; la fréquence d'utilisation ; la durée d'application du produit (temps de pose d'un dépilatoire par exemple) ; le rinçage du produit, si la fonction du produit (gel douche, shampooing, ...) le nécessite ou si le rinçage est clairement indiqué (par exemple : certains produits démaquillants, ...). Respecter d'éventuelles mises en garde figurant sur l'emballage (par exemple : éviter le contour des yeux, ...) et les consignes de non exposition au soleil après utilisation (exemple : crème décolorante des poils au niveau du visage et du corps, ...) [135].
- Prendre en compte la « durée de vie » du produit cosmétique :

1/La date de durabilité minimale est indiquée par la mention : “à utiliser de préférence avant fin ...”, suivie soit de la date elle-même, soit de l'indication de l'endroit de l'emballage où elle figure. La date est clairement mentionnée et se compose, dans l'ordre, soit du mois et de l'année, soit du jour, du mois et de l'année. En cas de besoin, ces mentions sont complétées par l'indication des conditions qui doivent être remplies pour assurer la durabilité indiquée.

2/ L'indication d'une date de durabilité n'est pas obligatoire pour les produits cosmétiques dont la durabilité minimale excède trente mois. Pour ces produits, les mentions sont complétées par l'indication de la durée d'utilisation optimale après ouverture sans dommage pour le consommateur. Cette information est indiquée par un symbole représentant un pot de crème ouvert, suivi de la durée d'utilisation (exprimée en mois et/ou années) [136] (**figure 12**).

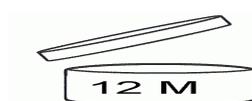


Figure 12: Symbole de la période après ouverture [137].

IV.2. Les produits cosmétiques en officine :

La pharmacie d'officine est le mode de distribution de choix pour les fabricants souhaitant véhiculer une image de « produit-santé ». Les qualités principales recherchées sont la tolérance et l'efficacité. Les marques vendues en pharmacie et parapharmacie vont axer leur stratégie de communication sur ces points, pour se différencier de la grande distribution [138].

IV.2.1 Le rôle du pharmacien et la cosmétologie à l'officine :

Le pharmacien en tant que professionnel de santé de proximité représente le premier interlocuteur du patient concernant les atteintes cutanées. Les patients sont à la recherche d'informations et de produits pouvant améliorer leur qualité de vie, améliorer les effets ou limiter les effets indésirables de leurs traitements. Les produits de soins, destinés à maintenir ou restaurer l'équilibre et l'activité physiologique de la peau, possèdent des actifs différents selon leurs indications. Il est alors important pour le pharmacien d'officine de bien comprendre la composition de ces produits cosmétiques afin de savoir les conseiller selon le type de peau du patient et ses besoins pour éviter les effets indésirables engendrés par les produits comme les irritations [139].

IV.2.2 Identification d'irritation cutanée et conseils en officine :

Les irritations cutanées sont fréquentes et se manifestent de diverses manières : quand elle est aiguë, la peau va apparaître rouge et légèrement gonflée ; lorsqu'elle est plus chronique, la peau sera davantage sèche et fissurée pouvant démanger parfois. Sur le corps la peau peut même se craqueler et peler.

- En premier lieu, il faut éviter tout contact avec l'agent irritant s'il est bien identifié. Dans le cas contraire, cesser tout maquillage ou application de crème (à fortiori une nouvelle crème récemment mise) surtout si l'irritation concerne le visage et les paupières.

-Pour le visage, un savon doux sous forme de pain en gel est utilisé ; Pulvériser de l'eau thermale sur le visage matin et soir [140]. Les eaux thermales sont des eaux chaudes souterraines prélevées à leur source et qui s'enrichissent d'oligoéléments et de sels minéraux au contact des roches le long desquelles elles cheminent. Elles ont des propriétés apaisantes, anti-irritantes, anti-inflammatoires et hydratantes et Appliquer une crème anti-irritante neutre matin et soir sur l'ensemble du visage [141].

-Pour l'irritation au niveau du corps, privilégiez des soins doux pour la toilette. Éviter les fleurs de douches qui sont susceptibles d'irriter la peau davantage et pour le séchage avec la serviette,

éviter les frictions et tamponner la peau. Ne pas utiliser de l'eau trop chaude qui assèche la peau.

Les recommandations citées dans le traitement des irritations cutanées peuvent s'appliquer au quotidien ce qui concerne la toilette et l'hydratation des différentes parties du corps. Si la peau a tendance à vite être irritée, privilégier l'application de soins doux et apaisants. Protéger les mains, pieds et visage du vent et du froid en hiver. Appliquer une crème protectrice telle qu'une cold crème particulièrement sur le visage des enfants exposés à des températures basses et/ou au vent.

-Conseils hygiéno-diététiques : Une bonne santé de la peau passe aussi par une bonne hydratation du corps, il faut boire régulièrement et tout au long de la journée. Si la peau présente régulièrement des irritations cutanées, il s'agit probablement d'une peau fragile. Il convient alors d'appliquer des produits d'hygiène et de soins formulés en conséquence, limiter le nombre de produits utilisés Limiter voire arrêter le maquillage lors d'épisode d'irritation cutanée.

- Quand consulter son médecin ? : En cas de peau brûlée et/ou douloureuse, Irritation étendue, enfants et nourrissons après échec des traitements entrepris [140].

IV.3 Les innovations et alternatives :

IV.3.1 Les formes innovantes :

Aussi impressionnantes que soient les innovations jusqu'à présent, le 21^e siècle représentera un tout nouvel horizon pour l'innovation scientifique dans l'industrie des cosmétiques et des soins personnels. Les scientifiques utilisent des matériaux au niveau moléculaire (nanotechnologies) pour développer une toute nouvelle génération de produits afin d'améliorer la diffusion des actifs cosmétiques dans l'épiderme [142]. L'encapsulation des actifs cosmétiques dans des systèmes d'encapsulation (SE), en particulier nanométriques, peut-être une voie prometteuse afin de favoriser la diffusion cutanée sans causer de dommages à la fonction barrière de la peau [143]. En effet, les actifs cosmétiques, une fois encapsulés, voient leurs propriétés physico-chimiques dissimulées. Seules les propriétés des SE, qui peuvent être maîtrisées, vont conditionner la pénétration cutanée de l'actif cosmétique [144].

Il existe plusieurs types de SE. Les liposomes sont considérés comme l'un des premiers SE. Ensuite, il y a eu le développement des SLN (nanoparticules lipidiques solides) et les LNC (nano-capsules lipidiques). Un autre type de « SE » se développe de plus en plus, il s'agit des

nanoparticules polymériques qui sont utilisées dans les produits anti-âge, ils permettent d'encapsuler la vitamine A pour la transporter et de la libérer de façon continue dans la peau [145].

IV.3.2 Formulations auto-conservées :

Des études qui jettent la suspicion sur certains conservateurs traditionnels/chimiques, à savoir les parabènes, les libérateurs de formaldéhyde et les isothiazolinones, associées à la demande croissante des consommateurs pour des produits "naturels", ont conduit l'industrie cosmétique à développer de nouvelles méthodes de conservation. La « technologie Hurdle » est une technologie utilisée pour le contrôle de la sécurité des produits dans l'industrie alimentaire depuis les années 1970, a également été utilisée dans la production de cosmétiques auto-conservés. Le respect des BPF actuelles le contrôle des facteurs cruciaux pour la croissance des micro-organismes, c'est-à-dire l'activité de l'eau (a_w) et le pH peuvent réduire considérablement la quantité de conservateurs traditionnels/chimiques nécessaires à la stabilité d'une formulation cosmétique. Les conservateurs traditionnels ont été remplacés par d'autres ingrédients cosmétiques aux propriétés antimicrobiennes comme le caprylyl glycol et les huiles essentielles et extraits botaniques. Ces matériaux sont utilisés pour leur effet bénéfique sur la peau et contribuent à la préservation de la formulation. Cependant, l'utilisation de telles substances alternatives ou naturelles ne garantit pas l'élimination complète des événements indésirables, des effets irritants ou de la sensibilisation [146].

IV.3.3 Cosmétiques stériles :

C'est une nouvelle génération de produits dermo-cosmétiques qui gage d'efficacité et de sécurité pour les peaux les plus exigeantes (peau du bébé, peaux hypersensibles, peaux pathologiques et peaux atopiques), elle associe la stérilisation tout au long de la fabrication en atmosphère stérile, avec un contrôle systématique à chaque étape. Un système de fermeture breveté parfaitement hermétique appelé « DEFI » qui est un acronyme (Dispositif Exclusif Formule Intacte) permettant de conserver le produit intact et stérile dans un tube grande contenance et garantir la stérilité du soin pendant toute sa durée d'utilisation (**figure 13**). Et une sélection rigoureuse et limitée aux ingrédients essentiels sélectionnés pour leur efficacité et leur tolérance avec suppression des constituants inutiles et non liés à l'efficacité recherchée tel que les conservateurs et substances à fonction de conservateur, parfums, additifs divers [147].



Figure 13: Système de fermeture breveté parfaitement hermétique grâce au système D.E.F.I [148].

IV.3.4 La nutricosmétique :

La nutricosmétique aussi appelée cosméto-food fait son apparition à la fin des années 1980 avec le biochimiste suédois *Ake Dahlgren* [149]. Elle regroupe l'ensemble des compléments alimentaires destinés à la beauté de la peau et des phanères. Le principe est simple : substituer la voie topique par la voie orale donc ingérer au quotidien des principes actifs, des minéraux ou des nutriments visant à améliorer l'état de la peau ou à renforcer la vitalité des ongles et des cheveux. Gélules, poudres, boissons, ampoules ou même bonbons, les produits de nutricosmétique se présentent sous diverses formes et s'adaptent aux goûts de chacun.

Du fait de la réglementation contraignante des cosmétiques, ces derniers ne peuvent agir qu'au niveau de la couche externe et superficielle de la peau, c'est-à-dire l'épiderme, et comme ces cellules sont destinées in fine à la détérioration, les effets bénéfiques observés ne seront qu'à court terme. Pour une action ciblée, profonde et à long terme au niveau du derme où sont produites les molécules du Facteur Naturel d'Hydratation (NMF) les nutricosmétiques sont à privilégier [150].

PARTIE 2

PARTIE PRATIQUE

Notre pratique est composée de deux (2) parties :

Partie 01 : l'évaluation du potentiel irritant oculaire d'une gamme de produits dermocosmétique (24 produits) par le test HET-CAM.

Partie 02 : l'évaluation de l'incidence des effets relatifs à l'application de produits dermocosmétiques chez une population de 160 femmes par un questionnaire (**annexe 3**).

L'objectif principal de notre étude est l'évaluation toxicologique des produits dermocosmétiques en se basant sur la réalisation du test HET-CAM et le traitement des données collectées via un questionnaire (160 sujets).

I. Partie 1 : évaluation in vitro du potentiel irritant oculaire d'une gamme de produits dermocosmétique (24 produits) (test HET-CAM) :

Cette méthode est une alternative à l'expérimentation animale (voir théorie page 69) pour l'évaluation du potentiel irritant oculaire des produits cosmétiques.

I.1. Matériel et méthode :

I.1.A Matériel :

• Réactifs :

- Soluté isotonique de NaCl 0.9 %.
- Solution de HCl.
- Eau distillée (pour la dilution des échantillons).

• Instrumentation :

- Incubateur à œufs (enceinte thermostatée réglée à 37.8°C) (**Figure 14**).
- Lampe à mirer les œufs.
- Pince anatomique droite (pince à disséquer) à bouts mousse et sans mors.
- Chronomètre.
- Pipettes, tubes à essai, béchers...
- Seringues de 1 ml à 5 ml.
- Balance de précision.
- Œufs embryonnés.



Figure 14: Enceinte thermostatée réglée à 37.8c°.

I.1.B Méthodes : méthode alternative au Draize oculaire (test HET-CAM) :

- **Protocole :**

- ✓ **Réception des œufs :**

Les œufs embryonnés (n=31) ont été fournis par des éleveurs qui exercent dans la région de Blida. D'un poids compris entre 50 et 65 g le jour de la réception.

Dès réception, le *12.02.2022*, les œufs fêlés ou cassés ont été éliminés. Les autres ont été conservés à l'abri de la lumière et à une température ambiante pendant vingt-quatre heures avant de les placer en couveuse.

1. Mise en couveuse :

- Les œufs ont été identifiés puis placés dans l'incubateur le *13.02.2022* (température : 37,8°c) (**figure 15**).
- Les œufs ont été retournés manuellement au moins deux fois par jour pendant 10 jours.
- Pendant toute la durée de l'incubation, la température a été contrôlée.
- Les œufs sont placés en position verticale (poche d'air vers le haut) au huitième jour d'incubation.



Figure 15: Mise en couveuse.

2. Vérification des œufs :

Au dixième jour d'incubation ; le 23.02.2022, les œufs sont mirés et les œufs défectueux ont été rejetés (**Figure 16**).



Figure 16: Œuf au dixième jour d'incubation.

Les différentes étapes de l'essai sont enchaînées rapidement sous un éclairage d'une intensité suffisante ne dégageant pas de chaleur afin de ne pas dessécher la MCA (**Figure 17**).



Figure 17: vérification des œufs.

3. Préparation de la membrane MCA :

L'œuf étant placé verticalement sur un support (poche d'air vers le haut) (1), la coquille est entaillée au niveau de la poche d'air en prenant soin de ne pas léser la MCA. A l'aide d'une pince ou d'une paire de ciseaux à bouts ronds, la coquille est enlevée jusqu'au niveau de la membrane coquillière (2) (Figure 18).



-(1)- Poche d'air vers le haut

-(2)- enlèvement de la coquille

Figure 18 : Découverte de la membrane coquillière.

Toute la surface de la membrane coquillière est alors humidifiée avec du soluté isotonique de chlorure de sodium tiédi à 37°C. Le soluté est ensuite éliminé par inclinaison de l'œuf. Avec

une pince la membrane coquillière est décollée délicatement puis retirée afin de découvrir la membrane chorio-allantoïdienne sous-jacente. (Figure 19).



Figure 19 : Préparation de la MCA.

01 œuf a été retiré à cause de la rupture de la membrane (3), et un 01 œuf dont la membrane chorio-allantoïdienne présentait des traces d'hémorragie a été rejeté (4) (Figure 20).



-(3)- La rupture de la membrane

-(4)-Traces d'hémorragie dans la membrane

Figure 20 : Les œufs rejetés.

✓ **Préparation des produits dermo-cosmétiques :**

Pour la réalisation de ce test 24 produits de marques et de classes dermocosmétiques différentes, commercialisés sur le marché Algérien ont été sélectionnés (**tableau VI**).

Produit	Classe
M1	Crème hydratante
M2	Crème hydratante
M3	Crème hydratante
M4	Crème hydratante pour mains
M5	écran solaire
M6	Ecran solaire
M7	Ecran solaire
M8	Ecran solaire
M9	Gommage
M10	Gel nettoyant
M11	Gel nettoyant
M12	Gel nettoyant
M13	Crème réparatrice
M14	Sérum visage
M15	Soin visage
M16	Masque visage
M17	Mascara
M18	Eye liner
M19	Shampooing pour bébé
M20	Savon liquide
M21	Solution hydro-alcoolique antiseptique
M22	Gel hydro-alcoolique
M23	Gel hydro alcoolique à usage hospitalier
M24	antiseptique

Tableau VI : Liste des produits dermocosmétiques testés.

0,30 ml du produit à l'essai (pur ou dilué), maintenu à 37°C, sont alors déposés délicatement sur la MCA à l'aide d'une seringue ou d'une pipette. Après 20 secondes de contact, la membrane est rincée avec 5 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium NaCl (maintenu à 37°C) à l'aide d'une seringue en évitant toute projection brutale. Le liquide de rinçage est éliminé par inclinaison de l'œufs. Les éventuels phénomènes d'irritation sont observés pendant 5 minutes.

✓ **Procédure de lecture :**

Les observations prises en compte pour la notation du produit ont été réalisées à l'œil nu. Les phénomènes observés (hyperémie, hémorragie, coagulation) sont retenus en fonction de leur présence : il s'agit d'une réponse de type tout ou rien.

Le temps a été noté à l'apparition de chacun des phénomènes.

I.2 Résultats :

Parmi les 24 produits testés, des réactions positives ont été enregistrées pour 05 produits soit 20.83% :

Parmi les 05 produits ; 2 sont des écrans solaires de marques différentes M7 et M8 ; et 3 produits antiseptiques M21 ; M23 et M24.

- Pour le produit M7, on a observé une hyperémie à un T inférieur à 1mnt ; puis une coagulation après 5 minutes (**Figure 21**).



Figure 21 : Phénomène observé pour le M7 (la coagulation).

- Le deuxième produit M8 : on a observé une hyperémie après 2 minutes (**Figure 22**).



Figure 22 : Hyperémie observée pour le M8.

- Le troisième M21 c'était une solution hydro alcoolique : on a observé une hyperémie après 2 minutes ; puis une hémorragie après 5 minutes (**figure 23**).



Figure 23 : Le phénomène observé pour le M21 (Hémorragie).

- Le quatrième M23 un gel hydro alcoolique destiné à usage hospitalier : on a observé une hyperémie à un T inférieur à 30 secondes (**Figure 24**).



Figure 24 : Hyperémie observée pour le M23.

- Le 5ème M24 c'était un alcool pur : on a observé une hyperémie après 2 minutes et une hémorragie après 5 minutes (**Figure 25**).

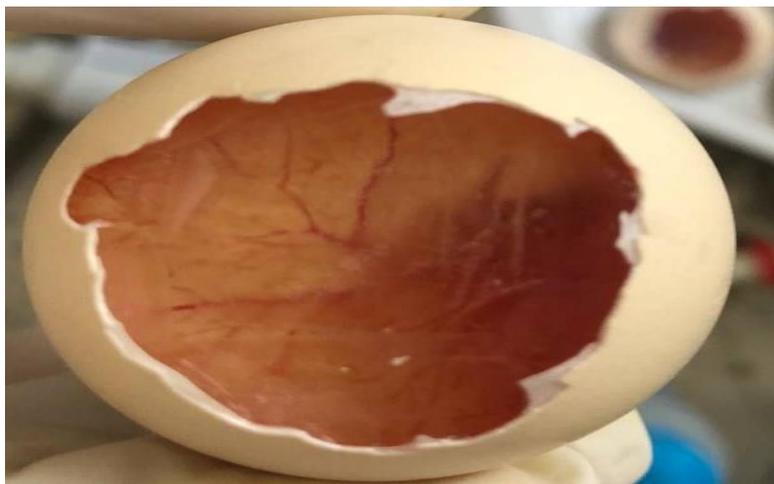


Figure 25 : Hyperémie observée après 2 minutes pour le M24.

I.3 Discussion des résultats :

Le nombre de produits dermocosmétiques testés (24 produits) est loin d'être suffisant pour pouvoir réaliser des tests statistiques à la recherche d'un lien de causalité entre l'application de ces produits dermocosmétiques et l'apparition des effets indésirables.

Parmi les Quatre antiseptiques qui ont été testé trois (03) ont provoqué un résultat positif.

Pour le quatrième 4ème produit antiseptique il n'y'a pas eu l'apparition de manifestations d'irritations. Ce résultat paraît être satisfaisant par rapport à cet effet négatif, mais ça pourrait être lié à une inefficacité quant à l'effet antiseptique recherché.

L'effet antiseptique est en étroite relation avec la concentration en alcool éthylique dont la teneur recommandée par l'OMS (L'Organisation de Santé Mondiale) est de 70% [151], cette valeur qui certainement provoque des irritations ce qui pourrait expliquer un résultat positif pour les 3 premiers produits et un résultat négatif pour le 4ème.

L'incidence de l'effet irritant oculaire témoigne de la présence de l'éthanol à une concentration relativement élevée répondant aux normes de l'OMS. En effet les antiseptiques ne sont pas destinés à l'application sur le visage mais la possibilité du contact par les mains mouillées par ces produits n'est pas à écarter notamment dans la période de la pandémie du COVID19 marquée par un usage exagéré non orienté de cette classe.

Des manifestations cutanées tel que l'eczéma de contact relatif à l'éthanol ont été rapportées dans la littérature [152] d'où la nécessité d'implication du personnel de santé et en particulier du pharmacien quant à la sensibilisation de la population générale et en particulier ceux qui présentent des pathologies cutanées.

En ce qui concerne les 20 produits cosmétiques, Deux (02) produits ont provoqué une réaction positive ; les 2 sont des écrans solaires.

Ce résultat pourrait être attribué à la présence de certains composants tel que les filtres UV chimiques qui ne sont pas toujours dénués d'effets indésirables [153], mais la nature de ces produits et leur consistance n'est pas en faveur de ce genre de manifestations. En revanche il faut attirer l'attention des utilisateurs aux risques liés au contact oculaire avec les produits cosmétiques même ceux dont le résultat du test in vitro était négatif.

II. Partie 2 : estimation de l'incidence des effets indésirables relatifs à l'application des produits dermocosmétiques chez une population de 160 personnes :

II.1 Matériel et méthode :

Un questionnaire a été adressé à une population d'étude de 160 femmes dans la région de BLIDA sur une période allant du 8 janvier 2022 au 10 janvier 2022 à travers un lien électronique : <https://forms.gle/nkrfWcJVqqz6KmYW7> (Annexe 3) vue la situation sanitaire actuelle de la pandémie.

Toute personne ayant accès à internet pouvait en participer tout en gardant son anonymat ; aucune information remise par les participants n'est révélée.

II.2 Résultat :

A/ description de la Population :

Notre population d'étude est de 160 femmes, dont l'âge moyen est de 27 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 18 à 40 ans dont l'âge de 65% varie entre 18 et 25 ans ; celui de 30.6% varie entre 26 et 40 ans et 4.4% ont plus de 41 ans (**Figure 26**).

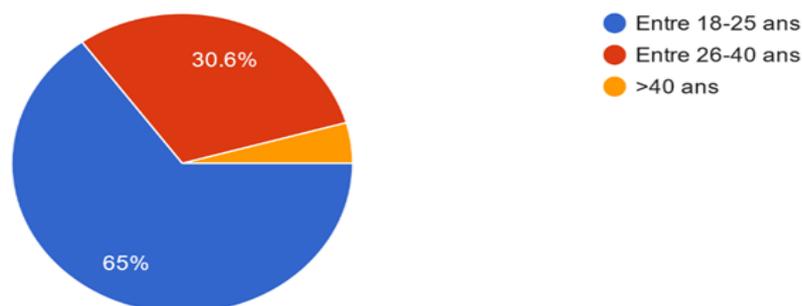


Figure 26 : Répartition de la population selon l'âge.

Parmi les 160 personnes qui ont contribué à notre étude 96.9% sont des universitaires.

Pour que notre étude soit bien détaillée notre population a été classée selon leur type de peau ; 50.6% ont une peau mixte ; 18.1% ont une peau grasse ; 16.3% ont une peau sèche et 15% ont une peau normale (**Figure 27**).

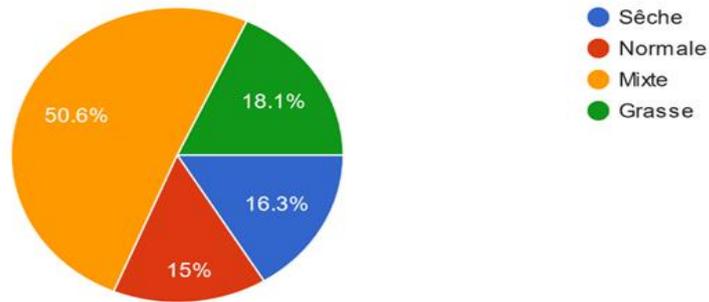


Figure 27 : Répartition de la population selon le type de peau.

Les personnes ayant une routine de soin ont l'habitude d'utiliser des produits dermo-cosmétiques ce qui va nous aider à cibler les personnes qui ont eu une expérience avec les produits ; dans notre échantillon étudié 103 personnes soit 64.4% ont affirmé le fait d'avoir une certaine routine de soin (**figure 28**).

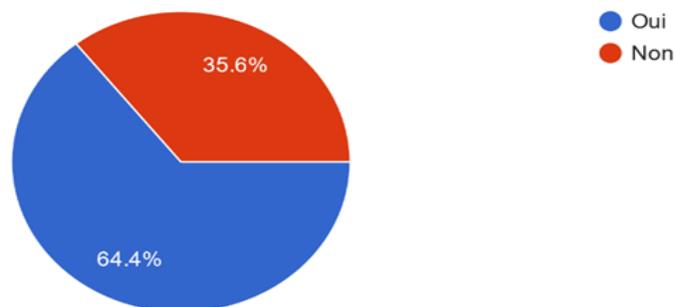


Figure 28 : La répartition de la population selon la fréquence de soin.

Y'avait différentes préférences des produits dermo-cosmétiques utilisés ; 84.4% préfèrent utiliser des produits naturels / bio ; et 15.6% ont une préférence pour les produits chimiques (**figure 29**).

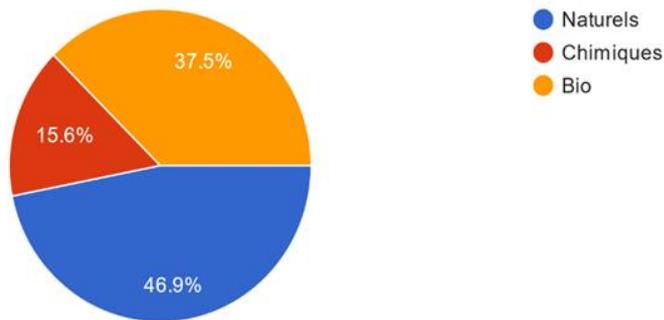


Figure 29 : La répartition de la population selon les types de produits préférés.

Parmi les 160 personnes interrogées 97 personnes soit 60.6% achètent leurs produits dans les grandes surfaces et cosmétiques ; tandis que 54 personnes soit 33.8% les achètent au niveau des pharmacies ; et 9 personnes préfèrent acheter leurs produits chez l'herboriste (**Figure 30**).

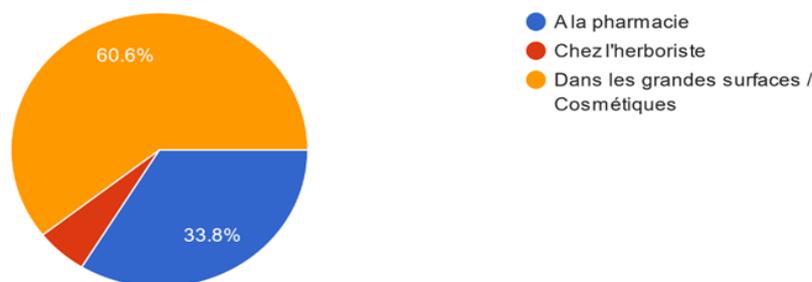


Figure 30 : Lieu d'achat de produits cosmétiques.

B/Description des produits :

Les résultats ont démontré que 73.1% des personnes préfèrent des produits importés ; tandis que 19.4% penchent vers les produits locaux (fabriqué en Algérie) et seulement 7.5% achètent des produits fabriqués par des artisans (**figure 31**).



Figure 31 : Préférence de produits.

Le principe du choix des produits lors de l'achat est résumé dans l'histogramme suivant (figure32) :

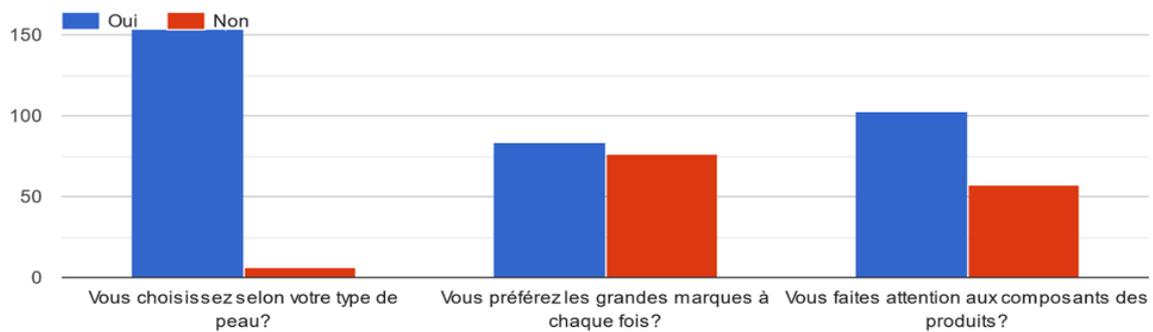


Figure 32 : Le principe du choix des produits.

Concernant les types produits qui sont le plus utilisés ; 76.3% utilisent des crèmes hydratantes, 60% utilisent les écrans solaires, 42.5% et 33.8% utilisent des gommages et des masques soin, 45.6% utilisent des produits d'hygiène corporelle (figure 33).

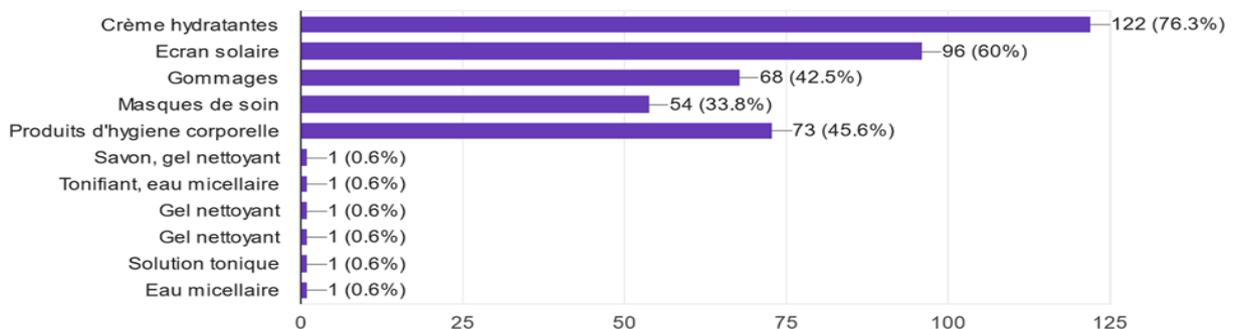


Figure 33 : Les produits les plus utilisés.

C/Descriptions des effets indésirables :

Parmi les 160 personnes interrogées 25 personnes soit 15.62% ont déclaré avoir eu des effets indésirables engendrés par des produits dermo-cosmétiques.

➤ **Etude particulière de la population des 25 personnes :**

Selon les résultats obtenus 25 femmes soit 15.62% de la population ont déclaré les effets indésirables qu'ils ont eu suite à l'utilisation de produits dermo-cosmétiques de différents types et différentes marques.

Les femmes ayant eu des effets secondaires avec des extrêmes d'âge allant de 18 à 40 ans, dont la tranche comprise entre 18 et 25 ans est de 60% (**figure 34**). On a constaté que 96% sont des universitaires.

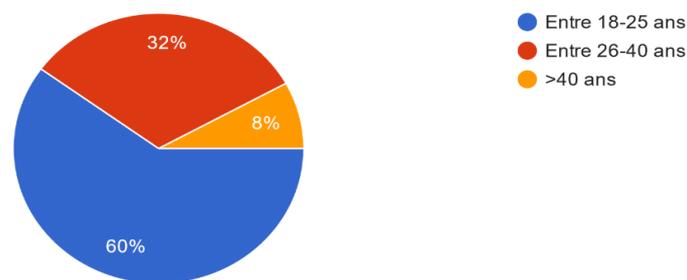
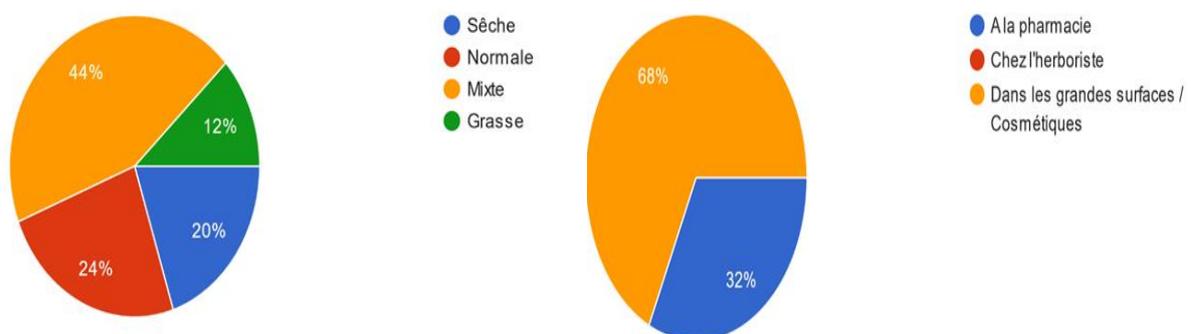


Figure 34 : Répartition de la population étudiée selon l'âge.

Parmi les 25 personnes ; 44% ont une peau mixte ; 24% ont une peau normale et 20 % peau sèche 12% ont la peau grasse (**A35**). La majorité avec 68% achètent leurs produits dans les grandes surfaces tandis que 32% les achètent en pharmacie (**B35**) (**Figure 35**).



-(**A35**) - Les types de peau de la population

-(**B35**) - Le lieu d'achat des produits

Figure 35 : Répartition de la population étudiée selon le type de peau et le lieu d'achat de leurs produits.

On a classé les produits qui ont été utilisés par notre échantillon selon le type ; la marque déclarée et l'effet indésirable engendré par le produit dans le tableau suivant (**tableau VII**) :

Type de produit	Effet indésirable
Crème hydratante	Rougeur de peau
Ecran solaire	rougeurs, sensations de picotement ou de brûlure.
Gel nettoyant	Des boutons
Gel nettoyant	Boutons au niveau du front
Ecran solaire	Boutons au niveau du front
Ecran solaire	Eczéma
Gel nettoyant	Démangeaisons
Crème dépilatoire	Rougeurs et démangeaisons
Gel nettoyant	Acné ; Peau sèche
Ecran solaire	Rougeurs ; Boutons ; irritation
Crème hydratante	Peau qui devient grasse ; acné
Crème hydratante	Boutons ; Rougeurs ; Sécheresse de la peau
Crème dépilatoire	Rougeur à chaque utilisation
Ecran solaire	Boutons rouges
Ecran solaire	Acné et comédons
Ecran solaire	Démangeaisons
Non défini	irritations
Gel nettoyant	irritation de toute la peau
Crème hydratante	Points blanc sur le visage
Sérum pour visage	Rougeurs ; picotement
Masque pour visage	Rougeurs et plaques sur le visage

Cire dépilatoire	
Crème pour visage	acné
Gel nettoyant	Peau asséchée ; irritation

Tableau VII : Classification des types de produits et leurs effets indésirables

II.3 Discussion des résultats :

Le nombre de personnes interrogées est loin d'être suffisant pour pouvoir réaliser des tests statistiques.

Notre population est relativement jeune, en effet plus de 95% ont l'âge compris entre 18 et 40 ans ; mais seulement 103 personnes des 160 ont une routine de soin par les produits cosmétiques, ce qui signifie que plus de 35% n'utilisent pas des produits en routine et de façon stable ce qui pourrait être attribué à l'éviction de produits cosmétiques à base de produits chimiques, en effet la tendance actuelle dans le monde de cosmétologie est les produits naturels.

84.4% de notre population ont déclaré préférer les produits naturels cela pourrait être en relation avec une incidence des effets indésirables loin d'être comparable avec celle des produits chimiques.

Seulement 34% de la population achètent leurs produits auprès des pharmacies.

En réalité l'utilisation de cette gamme de produits nécessite une implication plus importante du personnel de santé notamment les produits dermocosmétiques pour pouvoir adapter le choix en fonction des conditions physio pathologiques des demandeurs ; et pour que cela se passe de façon optimale il va falloir attribuer une attention particulière à ces produits tant sur le plan théorique que pratique.

Plus de 70% des personnes interrogées préfèrent des produits importés, ce qui pourrait se traduire par un manque de concurrence par les produits locaux malgré la richesse de notre pays de la matière première naturelle.

Parmi les 160 personnes ; 25 personnes ont déclaré les effets secondaires qu'ils ont eu suite à l'utilisation de produits cosmétiques dont la tranche d'âge de 92% est comprise entre 18 et 40 ans ; ceci peut s'expliquer par le fait que c'est la tranche d'âge qui suit le plus les tendances de la beauté.

Plus de 50% des effets étaient de nature irritante ; 30% apparition de boutons ; et on a également un cas d'eczéma.

L'incidence de ces effets n'a pas été confirmée par un dermatologue mais 90% de cette population de 25 personnes sont des universitaires, raison pour laquelle on a pris leurs déclarations comme un moyen d'évaluation.

L'incidence des effets déclarés pourrait être expliquée par la qualité des matières premières utilisées.

On a noté que seulement 30% de cette population achètent leurs produits cosmétiques auprès des pharmacies ce qui pourrait témoigner d'un manque de sensibilisation par les pharmaciens.

Effectivement le choix des produits doit être adapté selon la nature de peau et doit être soutenu par des conseils quant à la qualité des composants, notamment la présence de certaines substances qui peuvent apporter des effets très graves à long terme c'est le cas des parabènes qui sont des perturbateurs endocriniens.

Conclusion :

L'incidence des effets indésirables relatifs à l'utilisation des produits dermocosmétiques est relativement élevée et constitue souvent un motif de consultation en dermatologie, ce qui nécessite une attention particulière en matière de cosmétovigilance, en se basant d'abord sur l'évaluation toxicologique de chaque produit par la réalisation des tests recommandés (in-vivo, in-vitro), soutenue par une évaluation analytique quantitative et qualitative.

La sensibilisation et l'accompagnement des utilisateurs quant aux différents types de produits, la toxicité relative à leur application en l'occurrence à long terme et le choix du produit en fonction de caractéristiques cutanées de chaque utilisateur, constituent la première étape de prévention.

Le pharmacien doit occuper une place plus importante quant à la gestion de cette gamme de produits, tant sur le plan contrôle et sensibilisation, que sur le plan formulation et production. Un autre facteur qui semble être sous-estimé, en l'occurrence le régime alimentaire. En effet il constitue la pièce maîtresse non seulement en dermatologie, mais il contribue énormément pour pouvoir atteindre les objectifs thérapeutiques.

Annexes

Annexe 1 : Liste des nanomatériaux inclus dans les annexes IV et VI du Règlement (CE) n°1223/2009

Tableau : Liste des nanomatériaux inclus dans les annexes IV et VI du Règlement (CE) n°1223/2009

Fonction	Nom INCI	Numéro CAS	annexe
Colorant	CI 77266 [nano]	1333-86-4	IV/126 bis
	Noir de carbone [nano]	7440-44-0	
Filtre UV	Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutyl-phenol [nano]	103597-45-1	VI/23 bis
	Titanium dioxide [nano]	13463-67-7/ 1317-70-0/ 1317-80-2	VI/27 bis
	Tris-biphenyl triazine [nano]	31274-51-8	VI/29
	Zinc oxide [nano]	1314-13-2	VI/30a

Annexe 3 :

Enquête sur les produits dermocosmétiques

Nous sommes des étudiantes en 6ème année pharmacie à la faculté de médecine de Blida en phase de préparation de notre thèse de fin d'étude.

De ce fait nous soumettons à votre appréciation un questionnaire préétabli à travers lequel nous pourrions déterminer les problèmes que peuvent engendrer l'utilisation de certains produits cosmétiques et d'en connaître les causes.

* Required

1. Genre *

Mark only one oval.

Homme

Femme

2. Age *

Mark only one oval.

Entre 18-25 ans

Entre 26-40 ans

>40 ans

3. Niveau d'étude: *

Mark only one oval.

Primaire

Collège

Lycée

Université

4. Type de peau *

Mark only one oval.

- Sèche
- Normale
- Mixte
- Grasse

5. Avez-vous une routine soin pour entretenir votre peau ? *

Mark only one oval.

- Oui
- Non

6. Préférez-vous utiliser des produits : *

Mark only one oval.

- Naturels
- Chimiques
- Bio

7. Vous achetez vos produits cosmétiques : *

Mark only one oval.

- A la pharmacie
- Chez l'herboriste
- Dans les grandes surfaces / Cosmétiques

8. Vos produits cosmétiques sont des produits : *

Mark only one oval.

- Locaux (fabriqués en Algérie)
- Importés
- Fabriqués par des artisans

9. Quand vous achetez vos produits : *

Mark only one oval per row.

	Oui	Non
<hr/>		
Vous Choisissez Selon votre Type de Peau ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Vous préférez les grandes marques à chaque fois?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------

Vous faites attention aux composants des produits?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------

10. Quels sont les produits que vous utilisez le plus ? *

Check all that apply.

- Crème hydratantes
- Ecran solaire
- Gommages
- Masques de soin
- Produits d'hygiene corporelle Other:
- _____

11. Avez-vous déjà eu une/des réaction(s) allergique(s) (antécédents allergiques) * ?

Mark only one oval.

Oui

Non

Si oui :

Avez-vous déjà eu une/des réaction(s) allergique(s) (antécédents allergiques) ?

12. La/Lesquelles?

13. Avez-vous eu des effets indésirables lors de l'utilisation de vos produits soin ? *

Mark only one oval.

Oui

Non

Si oui :

(Avez-vous eu des effets indésirables lors de l'utilisation de vos produits soin ?)

14. Précisez le type + la marque du produit :

15. Quel est l'effet que vous avez eu ?

Références

1. Collège des Enseignants en Dermatologie de France - Histologie de la peau et de ses annexes, Mai 2011 [Internet]. [Cité 5 avr 2022]. Disponible sur : http://lyon-sud.univlyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.util.LectureFichiergw?ID_FICHER=1320402908117
2. CNRS, Morphologie et constituants de la peau [Internet]. [Cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/morph.html>
3. Futura. Définition | Peau | Futura Santé. Futura. Accessed April 22, 2022. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-peau-7189/>
4. Martini M-C ; Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie ; Cachan, France ; Ed. Médicales internationales : Lavoisier ; 2011 ; 500 p.
5. CNRS, La peau un tissu précieux [Internet]. [Cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/index.html>
6. Ann Dermatol Venereol, Fonction sudorale, 2005 [Internet]. [Cité 5 avr 2022]. Disponible sur : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/12-fonctionsudorale.pdf>
7. Vichy, Glande sudoripare eccrine [Internet]. [Cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.vichy.fr/site/pages/CMPPPage.aspx?CMPMode=1&CMPWordId=386>
8. Vichy, Glande sudoripare apocrine [Internet]. [Cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.vichy.fr/site/pages/CMPPPage.aspx?CMPMode=1&CMPWordId=387>
9. Evelyne C ; Progrès en dermato-allergologie ; Dijon ; 2002 ; 271 p
10. Comprendre la peau ? Les grandes fonctions de la peau : Barrière cutanée - Absorption percutanée ; Annales de dermatologie et de vénéréologie ; 2005 ; 132 : 8S49-68.
11. Les différents mécanismes de l'absorption par la peau des cosmétiques. Polskin. Accessed May 30, 2022. <https://polskin.com/blogs/le-blog-du-doc/comment-les-cosmetiques-penetrent-ils-dans-la-peau>
12. Robert P ; Dermopharmacologie clinique. ; Sainte-Hyacinthe : Edi serm ; 1985 ; 313 p.
13. Barbaras M ; Soins du visage et produits cosmétiques en officine ; Thèse de Doctorat en Pharmacie, Nancy ; Université Henri Poincaré ; 1996.
14. Magnusson B-M et al : « Molecular size as the main determinant of solute maximum flux across the skin » ; J Invest Dermatol ; 2004 ; 122 ; 993-999.
15. Hadgraft J, Valenta C : « pH, pK(a) and dermal delivery » ; Int J Pharm ; 2000 ; 200 ; 243-247
16. Vargiolu R, Zahouani H. CNRS, Les rides [Internet]. Accessed May 02, 2022. Disponible sur: <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/rides.html>
17. CNRS, Le vieillissement de la peau [Internet]. Accessed May 30, 2022. Disponible sur :
18. Vera CBA. Prendre soin de sa peau !!! 2ème chapitre : lutter efficacement contre le

- vieillessement. Fleurdaloe. Published May 11, 2019. Accessed April 22, 2022.
<https://www.fleurdaloe.com/post/prendre-soin-de-sa-peau-2ème-chapitre-lutter-efficacement-contre-le-vieillessement>
19. Société Française de Dermatologie C de rédaction S. Société Française de Dermatologie, Le vieillissement de la peau [Internet]. 2016 Accessed May 30, 2022. Disponible sur:
http://dermato-info.fr/article/Le_vieillessement_de_la_peau
20. Peau déshydratée : symptômes, origines & traitements [Internet]. La Roche-Posay. [Cité 23 avr 2022]. Disponible sur :
<http://www.laroche-posay.fr/site/pages/ArticlePage.aspx?ArticleI>
21. Quelle différence entre une peau sèche et une peau déshydratée ? [Internet]. [Cité 23 avr 2022]. Disponible sur : <http://www.vichy.fr/site/pages/VMagPage.aspx?ArticleId=34038>
22. Types de peaux - A propos de la peau | EUCERIN. Accessed May 30, 2022.
<https://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/comprendre-la-peau/types-de-peaux>
23. Peau sèche à très sèche [Internet]. BIODERMA France. [Cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.bioderma.fr/fr/votre-peau/peau-seche-tres-seche>
24. Peau mixte : qu'est-ce qu'une peau mixte et comment la traiter ? - Marie Claire. Accessed May 30, 2022. <https://www.marieclaire.fr/peau-mixte-c-est-quoi-au-juste,822583.asp>
25. Les cosmétiques biologiques — Wicri Incubateur. Accessed February 19, 2022.
https://loexplor.istex.fr/Wicri/Incubateur/fr/index.php/Les_cosmetiques_biologiques
26. Quand la cosmétique croise la pharmacie - L'Observatoire des Cosmétiques - Actus produits. Accessed February 19, 2022. <https://cosmeticobs.com/fr/articles/actus-produits-73/quand-la-cosmetique-croise-la-pharmacie-4285>
27. Article L5131-1 - Code de la santé publique - Légifrance. Accessed February 18, 2022.
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023385246/2011-04-19/
28. hortense plainfosse, pauline burger, thomas, anne landreau, xavier fernandez. Actifs cosmétiques pour la réparation cutanée. Techniques de l'Ingénieur. Published novembre. Accessed February 18, 2022.
29. Boysson, Cathel Raymond de. s. d. « Les dermo-cosmétiques : définition et cycle de vie de ces produits entre santé et beauté », 104.
30. Krzysztof. n.d. "The Difference Between Cosmetics and Cosmeceuticals – ZO Skin Health." Accessed May 6, 2022.
31. "Know the Difference between Cosmetics and Cosmeceuticals in India | Le Bonheur." 2019. *Reviera Overseas* (blog). January 31, 2022.
<https://www.revieraoverseas.com/knowledge-center/cosmetics-and-cosmeceuticals/>.
32. "Do You Know the Difference between Dermocosmetics and Cosmetics ?" n.d. Accessed May 6, 2022. <https://www.pmh.pt/en/new/do-you-know-the-difference-between-dermocosmetics-and-cosmetics>.

33. *LOI N° 2011-2012 Du 29 Décembre 2011 Relative Au Renforcement de La Sécurité Sanitaire Du Médicament et Des Produits de Santé*. 2011. 2011-2012.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025053440/>.
34. *Arrêté Du 10 Août 2004 Pris Pour l'application de l'article L. 5131-5 Du Code de La Santé Publique Relatif Aux Bonnes Pratiques de Laboratoire Pour Les Produits Cosmétiques*. n.d. Accessed April4,2022
35. "Réglementation et contrôle qualité des cosmétiques." n.d. Techniques de l'Ingénieur. Accessed April 4, 2022.
36. "Décision 08-D-25 du 29 octobre 2008." 2008. Autorité de la concurrence. October 29, 2008. <https://www.autoritedelaconcurrence.fr/fr/decision/relative-des-pratiques-mises-en-oeuvre-dans-le-secteur-de-la-distribution-de-produits>.
37. Laissus-Leclerc A. La réglementation des produits cosmétiques et ses évolutions. *Actual Chim*. 2008;(323-324) :13-7
38. Bienvault P. Le talc Morhange a empoisonné et tué 36 bébés. *La Croix*. 14 sept 2002.
39. Crestey L. Evolutions de la réglementation des produits cosmétiques et impacts sur l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Caen ; 2011
40. Directive 2003/15/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques.
41. Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le. JO L 353 du 31.12.2008, p.1 2017.
42. Helpdesk REACH & CLP Luxembourg. Classification et étiquetage harmonisés [Internet]. [Cité 4 mai 2022]. Disponible sur : <http://www.reach.lu/>
43. INRS. Le nouveau système de classification et d'étiquetage des produits chimiques. *Documents pour le Médecin du Travail* N°118. 2009 ;181-98.
44. ECHA (European Chemicals Agency). Community rolling action plan update covering years 2018, 2019 and 2020. 2018. p. 1-31.
45. DGCCRF. Les cosmétiques sous surveillance [Internet]. 2016 [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/cosmetiques-sous-surveillance>
46. "Les institutions de l'UE." n.d. Accessed May 1, 2022.
<http://www.europarl.europa.eu/belgium/fr/parlement-europ%C3%A9en/les-institutions-de-l-ue>.
47. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) [Internet]. [Cité 5 mai 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety_fr

48. “4 Projets de Règlements Approuvés Par Le Comité Permanent Pour Les Produits Cosmétiques - Commission Européenne.” n.d. Accessed June 1, 2022. <https://cosmeticobs.com/fr/articles/commission-europeenne-45/4-projets-de-reglements-approuves-par-le-comite-permanent-pour-les-produits-cosmetiques-4624>.
49. Cosmetics Europe [Internet]. [Cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cosmeticseurope.eu/>
50. FEBEA [Internet]. [Cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.febea.f>
51. COSMED [Internet]. [Cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <http://cosmed.fr>
52. “Réglementation | Ministère Du Commerce Algérie.” n.d. Accessed May 2, 2022. <https://www.commerce.gov.dz/reglementation/decret-executif-n-deg-97-37>.
53. “Réglementation | Ministère Du Commerce Algérie.” n.d. Accessed January 30, 2022. <https://www.commerce.gov.dz/reglementation/decret-executif-n-deg-13-378>.
54. “Allégations cosmétiques : que signifient-elles vraiment ? | Cosmébio.” n.d. Accessed January 30, 2022. <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/allegations-cosmetiques-que-signifient-elles-vraiment/https%3A//www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/allegations-cosmetiques-que-signifient-elles-vraiment/>.
55. “Zoom Sur La Formulation et Les Matières Premières Dans La Cosmétique | Mediachimie.” n.d. Accessed February 22, 2022.
56. “Arrêté Du 30 Juin 2000 Fixant La Liste Des Catégories Des Produits Cosmétiques - Légifrance.” n.d. Accessed April 10, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000005629650/>.
57. “Produit cosmétique : types, composition, dangers - Ooreka.” n.d. Ooreka.fr. Accessed April 7, 2022. [//cosmetiques.ooreka.fr/astuce/voir/756535/produits-cosmetiques](https://cosmetiques.ooreka.fr/astuce/voir/756535/produits-cosmetiques).
58. mischa. 2015. “The Chemistry of Cosmetics.” Curious. April 27, 2015. <https://www.science.org.au/curious/people-medicine/chemistry-cosmetics>.
59. Roeck-Holtzhauer, Yannick de. 1988. “La cosmétologie à travers les âges.” *Revue d'histoire de la pharmacie* 76 (279) : 397–99.
60. le Comité d’Experts sur les produits cosmétiques du Conseil de l’Europe (CE). 2000. “Journal officiel des Communautés européennes,” December 20, 2000.
61. “Quelle différence entre cosmétique bio et naturel ?” n.d. Accessed February 19, 2022. <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/difference-cosmetiques-bio-naturels/https%3A//www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/difference-cosmetiques-bio-naturels/>.
62. “Certification COSMOS (Cosmétiques Biologiques Ou Naturels) | Ecocert.” n.d. Accessed February 20, 2022. <https://www.ecocert.com/fr/certification/cosmetiques-biologiques-ou-naturels-cosmos>.
63. “Monde du bio : le cosmétique bio.” n.d. Accessed February 20, 2022. https://www.mondebio.com/cosmetiques_bio.php.

64. "Comprendre les labels bios." n.d. Accessed February 20, 2022
<https://www.economie.gouv.fr/particuliers/comprendre-labels-bios>.
65. Ecocentric. n.d. "Comprendre les labels bio." Ecocentric. Accessed February 20, 2022.
66. "Cosmetique classique et bio." n.d. Accessed February 20, 2022.
https://media.cosmebio.org/filer_public_thumbnails/filer_public/e9/2c/e92cdd33-f789-487c-8061-c23bb60ca857/cosmetique_classique_et_bio.j.
67. Chimie et cosmétiques : une longue histoire ponctuée d'innovations - p10 - N°323-324 - L'Actualité Chimique, le journal de la SCF. Société Chimique de France (SCF). Accessed February 22, 2022.
68. Qu'est-ce qu'un produit cosmétique ? Polskin. Accessed February 23, 2022.
<https://polskin.com/blogs/le-blog-du-doc/qu-est-ce-qu-un-produit-cosmetique>
69. Qu'est-ce que le cosmétique bio ? Qu'est ce qui la caractérise ? Phytéma. Accessed February 22, 2022. <http://www.phytéma-cosmétiques.com/fr/content/16-cosmetique-biologique>
70. Elżbieta Sikora. *Cosmetic Emulsions*. CHAIRMAN OF THE CRACOW UNIVERSITY OF TECHNOLOGY PRESS EDITORIAL BOARD ; 2019. Accessed April 5, 2022.
71. Barus C. *Etude Electrochimique de Molécules Antioxydantes et de Leur Association En Milieux Homogène et Biphase : Application Aux Produits Dermocosmétiques*. Thèse de doctorat. Toulouse 3 ; 2008. Accessed avr 4, 2022.
72. A LH. *abrege de galénique*. 9th ed. Masson ; 2009. Accessed April 8, 2022.
73. Marquez R, Forgiarini AM, Langevin D, Salager JL. Instability of Emulsions Made with Surfactant–Oil–Water Systems at Optimum Formulation with Ultralow Interfacial Tension. *Langmuir*. 2018 ;34(31) :9252-9263. doi: [10.1021/acs.langmuir.8b01376](https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b01376)
74. How To Choose The Right Type of Face Moisturizer For Your Skin. IT Cosmetics. Accessed May 4, 2022. <https://www.itcosmetics.com/different-types-of-moisturizer.html>
75. Notions - Qu'est-ce qu'un effet toxique ? - CNESST. Accessed February 17, 2022.
<https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/toxicologie/notions-toxicologie/Pages/05-effet-toxique.aspx>
76. Marie C, Cabut S, Vendittelli F, Sauviant-Rochat MP. Changes in Cosmetics Use during Pregnancy and Risk Perception by Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 ;13(4) :383. doi:[10.3390/ijerph13040383](https://doi.org/10.3390/ijerph13040383)
77. Nations unies. Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH). Published online May 2013 :581. Doi : <https://doi.org/10.18356/e49ee73a-fr>
78. Perturbateurs endocriniens · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed February 18, 2022.
79. Agents chimiques CMR. Ce qu'il faut retenir - Risques - INRS. Accessed February 18, 2022.

80. Fiches toxicologiques - Publications et outils - INRS. Accessed April 8, 2022. <https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html>
81. Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone Mixture (CAS 55965-84-9). Accessed April 20, 2022. <https://www.caymanchem.com/product/27470>
82. Bouschon P. Eczéma allergique de contact à la Methylisothiazolinone : évaluation des rechutes après conseils d'éviction auprès de 139 patients. *Médecine Interne*. :55.
83. LARROUY Malaury. MONOGRAPHIE LE SODIUM LAURYL SULFATE Accessed April 8, 2022.
84. structure sodium laureth et lauryl sulfate. Accessed April 20, 2022. https://www.google.com/search?q=structure+sodium+laureth+et+lauryl+sulfate&sxsrf=APq-WBsXuII2ADBJNsR_Rat-uvjj2dr2Rg:1650484617771&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwi3w-WqtqP3AhXZgf0HHcaZDIYQ_AUoAXoECAIQAw&biw=1366&bih=657&dpr=1#imgrc=6fIN5pHgLRQZ6M
85. Les éthers de glycol - Fiche - INRS. Accessed April 20, 2022. <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204222>
86. Alcool dans les cosmétiques : risques - Ooreka. Ooreka.fr. Accessed June 2, 2022. <https://cosmetiques.ooreka.fr/astuce/voir/332718/alcool-dans-les-cosmetiques>
87. PERTURBATEUR ENDOCRINIEN | FEBEA. Accessed March 13, 2022. <https://www.febea.fr/fr/perturbateur-endocrinien>
88. Nowak, K., Ratajczak–Wrona, W., Górska, M., Jabłońska, E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and Cellular Endocrinology* [en ligne]. Mar 2018 [consulté le 24/04/2021] ; S0303-7207(18)30106-0 [66 pages]. Disponible sur doi : 10.1016/j.mce.2018.03.014.
89. Matwiejczuk1 N, Galicka1 A, Brzóska MM. Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens. *Journal of Applied Toxicology* [en ligne]. Oct 2019 [consulté le 24/04/2021] ; 2020 ;40 :176–210 [35 pages]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1002/jat.3917>
90. AF. Fransway, PJ. Fransway, DV. Belsito, EM. Warshaw, D. Sasseville, JF. Fowler Jr et al. Parabens. *American Contact Dermatitis Society*. 2019 [consulté le 24/04/2021] ; *DERMATITIS*, Vol 30 • No 1 • January/February, 2019 [29 pages]. Disponible sur DOI : 10.1097/DER.0000000000000429
91. Produits cosmétiques – Les fiches des molécules toxiques à éviter.... Accessed March 10, 2022. <https://www.quechoisir.org/decryptage-produits-cosmetiques-les-fiches-des-molecules-toxiques-a-eviter-n2019/>
92. Duret M. Effets perturbateurs endocriniens du Triclosan chez l'être humain : revue systématique de la littérature. :49.
93. ALLERGIE ET ALLERGENES | FEBEA. Accessed March 13, 2022. <https://www.febea.fr/fr/allergie-allergenes>

94. Dictionary of toxicology. Third Edition. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo. Academic Press. 2015. Toxicity ; p.345. In vivo ; p.192.
95. Gupta PK. Definitions and scope of toxicology. In : Gupta PK. Fundamentals of Toxicology Essential Concepts and Applications. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo. Academic Press. 2016. p. 12,15
96. ECETOC. Monograph No 15 Skin Irritation. July 1990. Disponible sur <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/MON-015.pdf>
97. OCDE. Ligne Directrice n° 404 Effet Irritant/Corrosif Aigu sur la Peau. Lignes Directrices de l'OCDE pour les Essais de Produits Chimiques. 28 juin 2015. Disponible sur <https://www.oecd.org/fr/publications/essai-n-404-effet-irritant-corrosif-aigu-sur-lapeau-9789264242685-fr.ht>
98. Skin Irritation Test - Creative Biolabs. Accessed May 15, 2022. <https://www.creative-biolabs.com/drug-discovery/therapeutics/skin-irritation-test.htm>
99. Christophe Furger. Les tests cellulaires : De la recherche aux applications industrielles en toxicité et santé. ISTE Edition Ltd. 2017. P129.
100. Hayes AW, Kruger C L. Hayes' Principles and Methods of Toxicology. CRC Press/Taylor & Francis Group. 10 jul 2014. P23
101. Wilhelmus KR. The Draize eye test. Surv Ophthalmol. [En ligne]. Juin 2001 [consulté le 20 mar 2021] ; 45(6) :493-515. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11425356/>
102. Teixeira L, Dubielzig RR. Special Senses—Eye. Alden CL, Berridge BR, Bolon B, Bounous DL, Butt MT, Cattley RC. Fundamentals of Toxicologic Pathology (Third Edition). Academic Press. 2018. P25-6. Disponible sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128098417000228>
103. OCDE. Ligne Directrice n° 405 Effet Irritant/Corrosif Aigu sur les yeux. Lignes Directrices de l'OCDE pour les Essais de Produits Chimiques Section 4 Effets sur la santé. 26 juin 2020. Disponible sur <https://doi.org/10.1787/9789264185548-fr>
104. Arafa MG, Girgis GN, El-Dahan MS. <p>Chitosan-Coated PLGA Nanoparticles for Enhanced Ocular Anti-Inflammatory Efficacy of Atorvastatin Calcium</p>. *IJN*. 2020 ;15 :1335-1347. doi:[10.2147/IJN.S237314](https://doi.org/10.2147/IJN.S237314)
105. OCDE Ligne directrice n° 406 Sensibilisation cutanée POUR LES ESSAIS DE PRODUITS CHIMIQUES Adoptée : 17 juillet 1992 Corrigée : 14 juin 2021
106. FRANK C. Toxicologie : données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Masson, 1991
107. Qu'est-ce que la règle des 3 R ? · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed December 10, 2021. <https://www.inserm.fr/modeles-animaux/qu-est-regle-3-r/>
108. Groupement d'intérêt scientifique. Etat des lieux des méthodes alternatives dans le domaine de l'expérimentation animale. Francopa. 2010, p18 – 22

- 109.francopa. *Etat des lieux des méthodes alternatives dans le domaine de l'expérimentation animale en France* ; 2016. Accessed May 4, 2022. <https://www.recherche-animale.org/etat-des-lieux-des-methodes-alternatives-dans-le-domaine-de-lexperimentation-animale-en-france>
- 110.La règle des 3 R : réduire, raffiner, remplacer. Inserm pro. Accessed December 10, 2021. <https://pro.inserm.fr/rubrique/support-a-la-recherche/la-recherche-pre-clinique/lexperimentation-animale/la-regle-des-3-r-reduire-raffiner-remplacer/>
- 111.Céline Boudet I. LES MÉTHODES ALTERNATIVES EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE. Published online December 2013 :32.
- 112.Culture cellulaire, modèles in vitro et ex vivo. Accessed December 10, 2021. <https://www.labtoo.com/fr/page/culture-cellulaire-et-lignes-modeles-in-vitro-et-ex-vivo>
- 113.Méthodes in vitro - ECHA. Accessed December 9, 2021. <https://echa.europa.eu/fr/support/registration/how-to-avoid-unnecessary-testing-on-animals/in-vitro-methods>
- 114.Essai n° 431 : Corrosion cutanée in vitro : Essai sur modèle de peau humaine | READ online. oecd-ilibrary.org. Accessed December 12, 2021. https://read.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-431-corrosion-cutanee-in-vitro-essai-sur-modele-de-peau-humaine_9789264264625-fr
- 115.Figure 8. Coupe histologique d'un modèle de peau de peau reconstruit... ResearchGate. Accessed April 20, 2022. https://www.researchgate.net/figure/Coupe-histologique-dun-modele-de-peau-de-peau-reconstruit-Episkin-modele-T-skin-TM_fig7_339933597
- 116.Essai n° 435 : Méthode d'essai in vitro sur membrane d'étanchéité pour la corrosion cutanée | READ online. Accessed December 19, 2021. https://read.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-435-methode-d-essai-in-vitro-sur-membrane-d-etancheite-pour-la-corrosion-cutanee_9789264242814-fr
- 117.Tests d'irritation - EUROLAB. Accessed May 4, 2022. <https://www.eurolab.com.tr/fr/testler/medikal-tibbi-cihaz-performans-testleri/irritasyon-testleri>
118. Essai n° 430 : Méthode d'essai in vitro Essai de résistance électrique transcutanée (RET) pour la corrosion cutanée | READ online. Accessed December 19, 2021.
- 119.OECD. *Essai n° 437 : Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves ou ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire*. Organisation for Economic Co-operation and Development ; 2020. Accessed December 23, 2021.
120. Essai 438 Adoptée : 25 juin 2018 : Méthode d'essai sur œil de poulet isolé pour la corrosion oculaire | READ online. Accessed December 19, 2021.
- 121.Essai 460 403 Adoptée : 9 octobre 2017 Méthode d'essai de diffusion de fluorescéine pour identifier les substances corrosives et fortement irritantes pour l'œil | READ online. Accessed December 19, 2021.

122. Essai n° 491 : Méthode d'essai d'exposition de courte durée in vitro pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves ou ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave | READ online. Accessed January 1, 2022.

123. Essai n° 492 Méthode d'essai sur modèle d'épithélium cornéen humain reconstitué (EChR) pour irritation oculaire ou lésions oculaires graves | READ online. Accessed January 10, 2022.

124. Balls M, Botham PA, Bruner LH, Spielmann H. The EC/HO international validation study on alternatives to the draize eye irritation test. *Toxicology in Vitro*. 1995 ;9(6) :871-929. doi:[10.1016/0887-2333\(95\)00092-5](https://doi.org/10.1016/0887-2333(95)00092-5)

125. Arrêté Du 29 Novembre 1996 Relatif Aux Méthodes Officielles d'analyse Nécessaires Aux Contrôles Des Produits Cosmétiques.

126. Science of Eggs : Anatomy of an Egg | Exploratorium. Exploratorium : the museum of science, art and human perception. Accessed March 5, 2022. <http://www.exploratorium.edu/cooking/eggs/eggcomposition.html>

127. Structure of the Egg - Incubation and Embryology - University of Illinois Extension. Accessed March 5, 2022. <https://web.extension.illinois.edu/eggs/res16-egg.html>

128. Anatomie de l'œuf. Fédération des producteurs d'œufs du Québec. Accessed April 20, 2022. <https://oeuf.ca/oeuf/tout-sur-oeuf/anatomie-de-oeuf/>

129. Nowak-Sliwiska P, Segura T, Iruela-Arispe ML. The chicken chorioallantoic membrane model in biology, medicine and bioengineering. *Angiogenesis*. 2014 ;17(4) :779. doi:[10.1007/s10456-014-9440-7](https://doi.org/10.1007/s10456-014-9440-7)

130. Plateforme (CAM) : membrane chorio-allantoïque de l'embryon de poulet | LTA. Accessed April 20, 2022. <http://lta-geneve.ch/facility/228/>

131. Cosmétovigilance : définition et modalités de déclaration. VIDAL. Accessed January 30, 2022. <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/cosmetovigilance-definition-et-modalites-de-declaration-id15205.html>

132. La pharmacovigilance et son évolution en Algérie. Santedz. Published July 26, 2021. Accessed January 30, 2022. <https://evenements.sante-dz.com/SIPHAL/articles/la-pharmacovigilance-et-son-evolution-en-algerie>

133. La cosmétovigilance au niveau européen - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessed January 30, 2022. [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/La-cosmetovigilance-au-niveau-europeen/\(offset\)/1](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/La-cosmetovigilance-au-niveau-europeen/(offset)/1)

134. Cosmétovigilance. Accessed January 30, 2022. <http://www.cnpm.org.dz/index.php/d%C3%A9claration/cosmetovigilance.html>

135. Agence française de sécurité sanitaire, des produits de santé. Recommandations de bon usage des produits cosmétiques à l'attention des consommateurs. *Recommandations pour les produits cosmétiques*. Published online November 2010 :12.

- 136.afssaps. RECOMMANDATIONS RELATIVES A L'ESTIMATION DE LA PERIODE APRES OUVERTURE (PAO). *DIRECTION DE L'EVALUATION DE LA PUBLICITE, DES PRODUITS COSMETIQUES, ET BIOCIDES* Département d'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage. :7.
- 137.Comprendre les symboles présents sur vos emballages cosmétiques. Déco'smétique. Accessed April 13, 2022. <https://decosmetique.fr/blogs/infos/comprendre-les-symboles-presents-sur-vos-emballages-cosmetiques>
- 138.Margot LEFRANCOIS. Le développement d'un produit dermo-cosmétique destiné au jeune enfant : enjeux industriels et officinaux. Published online June 5, 2015 :264.
- 139.Kollros M. Dermocosmétologie à l'officine : conseils et prévention. :144.
- 140.Comment soigner une irritation cutanée ? LaSante.net. Accessed April 12, 2022. <https://lasante.net/fiches-conseil/bien-etre/soins-cosmetiques/soigner-irritation-cutanee.htm>
- 141.Irritation cutanée : comment les traiter ? Santédiscount. Accessed April 13, 2022. <https://www.santediscount.com/blog/irritation-cutanee>
- 142.Innovation and Future Trends in the Cosmetics Industry. Cosmetics Europe - The Personal Care Association. Accessed April 12, 2022. <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/innovation-and-future-trends-cosmetics-industry>
- 143.Mihranyan A, Ferraz N, Strømme M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. *Progress in Materials Science*. 2012 ;57(5) :875-910. doi:[10.1016/j.pmatsci.2011.10.001](https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2011.10.001)
- 144.Nguyen HTP, Munnier E, Souce M, et al. Novel alginate-based nanocarriers as a strategy to include high concentrations of hydrophobic compounds in hydrogels for topical application. *Nanotechnology*. 2015 ;26(25) :255101. doi:[10.1088/0957-4484/26/25/255101](https://doi.org/10.1088/0957-4484/26/25/255101)
- 145.Development and evaluation of topical formulation containing solid lipid nanoparticles of vitamin A | SpringerLink. Accessed May 3, 2022. <https://link.springer.com/article/10.1208/pt070491>
- 146.Self-preserving cosmetics - Varvaresou - 2009 - International Journal of Cosmetic Science - Wiley Online Library. Accessed April 12, 2022. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-2494.2009.00492.x>
- 147.La Cosmétique Stérile. Accessed April 12, 2022. <https://www.cosmetique-sterile.com/>
- 148.Découvrir la Cosmétique Stérile. Accessed April 13, 2022. https://www.cosmetique-sterile.com/cosmetique_sterile.html
- 149.La Nutricosmétique : l'avenir de la cosmétologie ? • Pharm&Cie. Pharm&Cie. Published September 13, 2021. Accessed April 17, 2022. <https://pharmandcie.fr/2021/09/13/la-nutricosmetique-lavenir-de-la-cosmetologie/>
- 150.Dini I, Laneri S. Nutricosmetics : A brief overview. *Phytother Res*. 2019 ;33(12) :3054-3063. doi:[10.1002/ptr.6494](https://doi.org/10.1002/ptr.6494)

151. Benedetta Allegranz, Sepideh Bagheri Nejad, Marie-Noëlle Chraïti. Résumé des Recommandations de l'OMS pour l'Hygiène des Mains au cours des Soins. Accessed May 18, 2022.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70469/WHO_IER_PSP_2009.07_fre.pdf

152. M.N C. dermatites de contact professionnelles aux désinfectants et antiseptiques.

Published online March 2016. Accessed May 18, 2022. <https://www.rst-sante-travail.fr/rst/dms/dmt/ArticleDMT/Allergologie/II-RST-TA-99/ta99.pdf>

153. Tuchinda C, Lim HW, Osterwalder U, Rougier A. Novel emerging sunscreen technologies. *Dermatol Clin.* 2006 ;24(1) :105-17

Résumé :

L'objectif principal de notre étude est l'évaluation toxicologique des produits dermocosmétiques en se basant sur la réalisation du test HET-CAM et le traitement des données collectées via un questionnaire (160 sujets).

Pour le test HET-CAM qui est une méthode alternative au test de draize oculaire ; élaboré pour l'évaluation de l'irritation et/ou la corrosion oculaire, son principe en est basé sur l'observation des effets irritants (hyperémie, hémorragie, coagulation) pouvant survenir dans les cinq minutes suivant le dépôt d'un produit sur la membrane chorio-allantoïdienne d'œuf de poule embryonné, au dixième jour d'incubation. On a testé 24 produits ; Parmi lesquelles, des réactions positives ont été enregistrées pour 05 produits soit 20.83% : Parmi les 05 produits ; 2 sont des écrans solaires de marques différentes ; et 3 produits antiseptiques.

Pour la 2^{ème} partie pratique ; un questionnaire a été adressé à une population d'étude de 160 femmes dans la région de BLIDA sur une période allant du 8 janvier 2022 au 10 janvier 2022 à travers un lien électronique vue la situation sanitaire actuelle de la pandémie. On a constaté que 25 personnes soit 15.62% ont eu des effets indésirables suite à l'utilisation de produits dermocosmétiques.

Mots-clés : Cosmétiques / test in vitro / Dermocosmétique / Irritation / HET-CAM / toxicité

Abstract :

The main objective of our study is the toxicological evaluation of dermocosmetic products based on the performance of the HET-CAM test and the processing of the data collected via a questionnaire (160 subjects).

For the Het-Cam test which is an alternative method to the eye balance test ; developed for the evaluation of eye irritation and/or corrosion, its principle is based on the observation of irritant effects (hyperemia, hemorrhage, coagulation) may occur within five minutes of depositing a product on the chorio-allantoic membrane of an embryonic hen egg on the tenth day of incubation. We tested 24 products ; among which, positive reactions were recorded for 05 products or 20.83% : Among the 05 products ; 2 are sunscreens of different brands ; and 3 antiseptic products.

For the second practical part, a questionnaire was sent to a study population of 160 women in the BLIDA region over a period from 8 January 2022 to 10 January 2022 through an electronic link given the current health situation of the pandemic. It was found that 25 people or 15.62% had adverse effects following the use of dermocosmetic products.

Key-words : dermocosmetic / irritation / HET-CAM / toxicity / test in vitro / cosmetics

موجز

الهدف الرئيسي لدراستنا هو التقييم السمي للمنتجات استنادًا إلى أداء اختبار ومعالجة البيانات التي تم جمعها عبر استبيان

HET-CAM

طريقة بديلة لاختبار توازن العين؛ تم تطويره لتقييم تهيج العين و/أو تأكلها، ويستند مبدؤه إلى ملاحظة التأثيرات المهيجة (فرط الدم والنزيف والتخثر) التي قد تحدث في غضون خمس دقائق من ترسيب منتج على غشاء الكوريو - الألتويد لبيضة دجاجة جنينية في اليوم العاشر من الحضانة. اختبرنا 24 منتجًا؛ من بينها، سجلت ردود فعل إيجابية على 05 منتجات أو 20.83% في المائة: من بين 05 منتجات؛ 2 هي واقيات من الشمس من مختلف العلامات التجارية؛ ومنتجات مطهرة 3

وبالنسبة للجزء العملي الثاني، أرسل استبيان إلى مجموعة دراسية من 160 امرأة في منطقة البلدية على مدى الفترة من 8 كانون الثاني/يناير 2022 إلى 10 كانون الثاني/يناير 2022 من خلال وصلة إلكترونية بالنظر إلى الوضع الصحي الحالي للوباء. وجد أن 25 شخصًا أو 15.62% لديهم آثار ضارة بعد استخدام المنتجات الجلدية

