

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

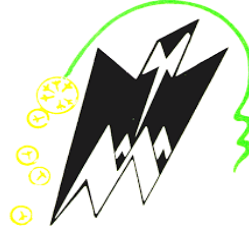
Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri  
Faculté de Médecine  
Tizi Ouzou

جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزو

قسم الصيدلة



Département de Pharmacie

†.⊙:∞∞.∪ξ† †:∞:∞ † †∞:∞∞:∞

## Mémoire de fin d'études

N° d'ordre : /FM/DP/2021

Présenté et soutenu publiquement

Le : 06 octobre 2021

En vue de l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

### Toxicité des produits cosmétiques : Tests in Vivo

Réalisé par :

BENNEOUALA Celina

BERCHICHE Lydia

MELLAZ Nouria

Encadré par :

Pr. MEKACHER Lamine Redouane

Dr. MATMAR Anis

Composition du jury :

Pr. BELKACEM Ali Ouramdane	MCA Faculté de Médecine	UMMTO	Président de jury
Pr. MEKACHER Lamine Redouane	MCA Faculté de Médecine	UMMTO	Promoteur
Dr. MATMAR Anis	AHU Faculté de Médecine	UMMTO	Co-promoteur
Dr. YAMANI Arezki	AHU Faculté de Médecine	UMMTO	Examineur
Dr. LAHMEK Kahina	AHU Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice

## Remerciements

A notre seigneur Dieu qui bien que toujours à nos côtés, souvent on oublie de le remercier. Quand toutes les portes sont fermées, c'est à lui qu'on pense en premier. Celui qui répond à nos prières en secret, qui nous insuffle la force de continuer. Quand tout semble sur le point de s'écrouler, c'est vers lui que toutes les prières sont tournées. Tous les mots quels qu'ils soient ne sauraient traduire cette relation si unique qu'avec lui nous entretenons.

A notre prometteur, Pr. L.R Mekacher qui nous a accompagnées tout au long de notre mémoire, et qui a fait preuve d'écoute, de patience et de compréhension. Nous vous remercions pour votre encadrement, votre confiance et vos précieux conseils. Nous souhaitons vous exprimer notre immense gratitude.

A notre co-promoteur, Dr. A Matmar qui nous a, depuis le début, apportées 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 et votre disponibilité.

Un grand merci au Pr. A.O Belkacem 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 Dr. A Yamani et au Dr. K Lahmek qui nous ont fait l'honneur de bien vouloir siéger dans ce jury. Nous vous sommes reconnaissantes pour l'attention que vous porterez à la lecture de ce modeste travail.

Enfin, nous remercions toute personne qui a contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

## Dédicaces

A mes parents qui ont sacrifié tellement de choses pour nous offrir le meilleur. C'est grâce à vous que je suis devenue la personne que je suis et que j'ai affronté toutes les difficultés de la vie, vous êtes restés à mes côtés depuis toujours, vous m'avez soutenue quelle que soit l'étape à franchir et vous m'avez protégée. Aujourd'hui encore, vous continuez à m'encourager et à faire en sorte que je réussisse ce que j'entreprends, alors tous les remerciements du monde ne peuvent exprimer ma gratitude à votre égard. Vous êtes tout pour moi.

A mon petit frère, tu es certes à des milliers de kilomètres mais tu es toujours dans mon cœur et dans mes pensées. Nous avons fait beaucoup de chemin ensemble, nous avons partagé tellement de choses et nous continuons à le faire. Tu es une personne formidable et un frère exceptionnel. Je t'aime énormément.

A mes grands-parents qui ont toujours été très fières de nous, je souhaite que le bon dieu vous accorde encore beaucoup d'années pour profiter de ceux qui vous sont chers.

A tous mes oncles et toutes mes tantes, merci pour tous les moments que j'ai eu la chance de partager avec vous et merci de faire partie de ma vie. A mes deux oncles qui vivent loin d'ici, vous êtes près de mon cœur.

A mes cousins et cousines, il est vrai que je ne vois pas certains d'entre vous aussi souvent que je l'aimerais mais, tous les moments que nous avons passés ensemble sont gravés en moi à jamais. Un petit clin d'œil au petit dernier qui est arrivé alors que la maladie faisait rage, tu es venu au monde et tu as réussi à illuminer notre vie.

A mes amis et tout d'abord à Lydia, tu es l'une des plus belles personnes que j'ai rencontrées et la première à m'avoir tendue la main en toute sincérité, c'est grâce à toi que j'ai appris le vrai sens de l'amitié. Tu m'as encouragée, réconfortée et supportée en dépit de mon caractère. J'espère que tu resteras dans ma vie pour toujours.

A Dehbia, tu étais présente quand j'avais besoin de soutien, tu m'as conseillée et tu m'as encouragée à aller de l'avant, un simple merci ne suffit pas.

A Dahbia, Hayat, Sabrina, Sylia, Yani et Hakim, 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.

Vous avez, et aurez toujours, une place très particulière dans mon cœur car grâce à vous tous, les années passées à l'université étaient les meilleures, et tous ces moments que nous avons partagés me manqueront énormément.

A toutes les personnes que j'ai rencontrées durant mes études de Pharmacie et avec lesquelles j'ai passé et je continue de passer du bon temps, merci.

A mes deux binômes et amies, Lydia et Nouria, j'ai été ravi de réaliser ce travail avec vous deux. Nous avons travaillé ensemble jusqu'au bout, nous avons ri, nous nous sommes chamaillées quelques fois mais, nous avons toujours réussi à surpasser les difficultés. Merci pour tout.

**Celina BENNEOUALA**

## Dédicaces

A ma chère maman,

Aucune phrase aussi expressive soit-elle ne saurait montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblée avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes mes années d'études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait, j'aimerais à mon tour exprimer ma reconnaissance et ma plus profonde estime à ton égard. Puisse le tout puissant te procurer santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon très cher papa,

Autant d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer mon immense gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens et la valeur du travail acharné, de la responsabilité et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour te rendre fier et essayer de ne pas trop te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A la mémoire de ma GRAND MERE paternelle (JIDA), comment t'oublier ? ta bonté reste encore gravée dans ma mémoire, j'imagine quelle serait ta joie aujourd'hui, j'aurai voulu que tu sois toujours parmi nous aujourd'hui, j'aurai voulu que tu assiste à l'aboutissement de ces années de dur labeur mais voilà dieu en a décidé autrement, que dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son vaste paradis, je t'aime tellement jida.

A ma petite sœur LOUIZA et mon petit frère MALIK (MILIK), une page entière ne serait pas suffisante pour vous remercier, merci pour cette précieuse complicité que nous avons, merci pour les fous rires, les longues soirées de conversation, pour tous les moments que nous avons pu passer ensemble et que nous passerons encore, bons ou mauvais. Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur je vous aime tellement, j'implore ALLAH de vous réserver un avenir meilleur.

A ma tante KARIMA, je te dédie ce travail en repense à l'affection que tu as toujours eu à mon égard, sache qu'elle est réciproque.

A Mon cher GRAND PERE maternel et à toi MANI. Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A mes cousins WALID et NAZOU, je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A mes amie MELISSA et ASMA, merci d'avoir toujours été là pour moi, d'avoir su me motiver et me pousser vers l'avant quand j'étais au plus bas, merci d'avoir su me reconforter dans les moments les plus difficiles. Vous êtes pour moi un don de dieu.

A mes binômes, CELINA et NOURIA, merci d'avoir accompli ce travail avec moi, merci pour votre implication et votre sérieux, sans vous ce travail n'aurait jamais abouti, je vous souhaite de réussir tout ce que vous entreprendrez ...

**Lydia BERCHICHE**

## Dédicaces

Par ce qui peut paraître fragile, voire peut-être même un peu futile, j'envoie ces quelques mots de reconnaissance qui ne prennent de la puissance qu'aux yeux de ceux dont l'existence est source de mon essence.

A celui qui illumine et guide mes pas quand noir se fait autour de moi, à celui qui en silence écoute mes émois, à celui à qui on ne ment pas, mon refuge, ma foi, mon créateur louage à toi.

A ceux dont de l'union je suis née, à ceux qui n'ont eu cesse de m'épauler, à ceux qui me soutiennent quand après être tombée, mes jambes craignent de se relever. Dites-moi comment simplement transcrire combien il appartient de vous chérir ?

A ma petite sœur adorée, bien au-delà de ces liens de sang symbole de notre fraternité, ton existence est pour moi un présent empli de bienveillance. Ton nom quel qu'il soit rimera toujours avec amour et joie.

Une vie humaine ne se compte qu'en nombre défini d'années, éphémère rapidement elle disparaît ne laissant derrière elle que quelques souvenirs encreés dans la mémoire des personnes qui nous ont un jour aimés.

A la mémoire de mon grand-père maternel et ma grand-mère paternelle dont le souvenir restera à jamais en moi inchangé.

A la mémoire de mon grand-père paternel et mon oncle maternel, que j'aurais tellement aimé rencontrer.

A ma famille, mes proches qu'également je remercie.

A mon amie de toujours, celle qui m'a enrichie de son amitié, de sa gentillesse et de sa bonté. Simples sont les mots choisis pour te dire : « Sonia ; merci de faire partie de ma vie ».

A Katia et à Melissa que je remercie d'avoir avec moi tant partagé.

A Mounira qui est pour moi plus qu'une binôme de TP, il faut dire qu'ensemble on s'est bien amusées. Merci pour les instants passés à discuter du monde et de sa réalité.

A Celina et à Lydia, je crois que longtemps, on se remémorera cette année.

Un clin d'œil tout particulier à Celina et à ses amis (Lydia, Dehbia, Hayat, Sabrina, Sylia, Yani et Hakim) qui m'ont été d'une des plus agréables compagnies, je vous remercie pour avoir à vos côtés tant souri et ri.

Aux personnes que j'ai connues et avec qui j'ai tant partagé, à celle que j'ai appris à connaître en cette année, et qu'avec qui j'aurais aimé, peut-être un peu plus tôt, un peu plus longtemps converser.

A ceux qui de par leur gaité, ont su réchauffer mon cœur en ce froid d'hiver qu'est devenue la vie sur terre. A ceux à qu'il ne m'est pas donné l'occasion de remercier, à ceux que je n'ai pas encore rencontrés ...

**Nouria MELLAZ**

## **Table des matières**

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES</b>	<b>i</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>iv</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>v</b>
<b>INTRODUCTION ET OBJECTIFS</b>	<b>1</b>

## **PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE**

### **CHAPITRE I : Rappel anatomo-physiologique sur la peau et l'œil**

<b>1</b>	<b>Rappel anatomo-physiologique sur la peau</b>	<b>3</b>
1.1	La peau	3
1.1.1	Epiderme	3
1.1.2	Derme	4
1.1.3	Hypoderme	4
1.2	Annexes cutanées	4
1.2.1	Phanères	4
1.2.1.1	Ongle	4
1.2.1.2	Poils et cheveux	5
1.2.2	Glandes cutanées	5
1.2.2.1	Glandes sudoripares	5
1.2.2.2	Glandes sébacées	5
<b>2</b>	<b>Rappel anatomo-physiologique sur l'œil</b>	<b>5</b>
2.1	Structure de l'œil	6
2.1.1	Tunique fibreuse (ou sclérotique)	6
2.1.2	Tunique vasculaire (ou uvée)	6
2.1.3	Tunique interne (ou tunique neurale)	7
2.1.4	Cristallin	7
2.1.5	Intérieur du globe oculaire	7
2.2	Eléments de protection de l'œil	8
2.2.1	Appareil lacrymal	8
2.2.2	Conjonctive	8
2.2.3	Paupières	8
2.2.4	Sourcils	9

## CHAPITRE II : Généralités sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle

<b>1</b>	<b>Définition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle</b>	<b>10</b>
1.1	Dans la réglementation européenne	10
1.2	Dans la réglementation Algérienne	10
<b>2</b>	<b>Classification des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle</b>	<b>11</b>
2.1	Selon la réglementation algérienne	11
2.2	Selon l'ANSM (voir Annexe I)	12
2.3	Selon la FDA (voir Annexe II)	12
<b>3</b>	<b>Composition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>Législation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle</b>	<b>13</b>
4.1	Législation européenne	13
4.2	Législation algérienne	14

## CHAPITRE III : Toxicité des produits cosmétiques

<b>1</b>	<b>Rappel sur la toxicité</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Généralités sur la toxicité des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Agents toxiques dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle</b>	<b>16</b>
3.1	Parabènes	16
3.2	Métaux	17
3.3	Phtalates	19
3.4	Tensioactifs	19
<b>4</b>	<b>Principaux risques liés à l'usage des produits cosmétiques</b>	<b>20</b>
4.1	Effets à court terme	20
4.1.1	Irritation et corrosion cutanée et oculaire	20
4.1.2	Dermatite de contact irritante	21
4.1.3	Dermatite de contact allergique	21
4.1.4	Photosensibilisation	22
4.2	Effets à long terme	22
4.2.1	Perturbation du système endocrinien	22
4.2.2	Reprotoxicité et tératogénicité	23
4.2.3	Cancérogénicité et mutagénicité	24

## CHAPITRE IV : Tests effectués sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle

<b>1</b>	<b>Tests in vivo</b>	<b>25</b>
1.1	Test d'irritation oculaire (ou test de Draize oculaire)	25
1.2	Test d'irritation cutanée (ou test de Draize cutané)	26
<b>2</b>	<b>Alternatives au test de DRAIZE</b>	<b>26</b>
2.1	Règle des 3R : réduire raffiner et remplacer	26
2.1.1	Réduction	27
2.1.2	Raffinement	27
2.1.3	Remplacement	28
2.2	Het-Cam test ou test de Hen sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf de poule	28
2.3	Méthode d'Essai d'Opacité et de Perméabilité de la Cornée Bovine (OPCB)	29
2.4	Test sur œil de poulet isolé (OPI/ICE)	30
2.5	Méthodes basées sur la cytotoxicité cellulaire	31
2.5.1	Test du Rouge Neutre	31
2.5.2	Test de photo-cytotoxicité in vitro (test de fixation du colorant vital rouge neutre NRU)	31
2.5.3	Le test de relargage du rouge neutre (Neutral Red Release)	32
2.6	Test sur épiderme humain reconstitué (RhE)	32

## DEUXIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE

### CHAPITRE I : Matériel et méthodes

<b>1</b>	<b>Présentation de l'étude</b>	<b>34</b>
<b>2</b>	<b>Période de l'étude</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>Lieu de l'étude</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>Echantillonnage</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Présentation des produits</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>Matériel</b>	<b>35</b>
6.1	Matériel biologique	35
6.2	Matériel non biologique	36
6.3	Consommable	36
<b>7</b>	<b>Méthodes</b>	<b>37</b>
7.1	Conditions d'hébergement des lapins	37

7.1.1	Conditions environnementales	37
7.1.2	Recommandations d'espace	38
7.1.3	Besoins quotidiens	39
7.1.3.1	Alimentation	39
7.1.3.2	Abreuvement	40
7.1.3.3	Litière	40
7.1.3.4	Etat sanitaire des lapins	41
7.2	Test d'irritation oculaire	41
7.2.1	Principe	41
7.2.2	Protocole	41
7.2.3	Observation et interprétation des résultats	43
7.3	Test d'irritation cutanée	46
7.3.1	Principe	46
7.3.2	Protocole	46
7.3.3	Observation et interprétation des résultats	48

## CHAPITRE II : Résultats

1	Formules de calcul des indices	50
1.1	Calcul de l'I.P	50
1.2	Calcul de l'I.O Max	51
1.3	Interprétation des résultats en fonction de normes prédéfinies	51
2	Test d'irritation cutanée de Draize	52
2.1	Sérum pour cheveux	52
2.2	Eau micellaire	54
2.3	Gel douche	56
2.4	Shampoing	58
2.5	Crème clarifiante	60
2.6	Fard à paupières	62
3	Test d'irritation oculaire de Draize	63
3.1	Sérum pour cheveux	63
3.2	Eau micellaire	65
3.3	Gel douche	66
3.4	Shampoing	68

<b>3.5</b>	<b>Crème clarifiante</b>	<b>70</b>
------------	--------------------------	-----------

### **CHAPITRE III : Discussion**

<b>1</b>	<b>Contraintes et limites de l'étude</b>	<b>72</b>
<b>1.1</b>	<b>Contraintes</b>	<b>72</b>
<b>1.2</b>	<b>Limites de l'étude</b>	<b>72</b>
<b>1.2.1</b>	<b>Biais liés à l'échantillonnage</b>	<b>72</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Inconvénients</b>	<b>73</b>
<b>2</b>	<b>Avantages</b>	<b>74</b>
<b>3</b>	<b>Synthèse des données de l'étude</b>	<b>75</b>
<b>3.1</b>	<b>Test d'irritation cutanée de Draize</b>	<b>75</b>
<b>3.2</b>	<b>Test d'irritation oculaire de Draize</b>	<b>76</b>
<b>4</b>	<b>Interprétation des résultats</b>	<b>77</b>
<b>5</b>	<b>Incidents liés à l'usage des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle</b>	<b>79</b>

<b>CONCLUSION</b>	<b>80</b>
-------------------	-----------

### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

### **ANNEXES**

## Liste des abréviations et acronymes

---

**°C** : Degré Celsius

**µL** : Microlitre

**ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion

**BHT** : Hydroxytoluène butylé

**CAM** : Membrane chorio-allantoïdienne

**CCE** : Communauté économique européenne

**CE** : Communauté Européenne

**CIRC** : Centre international de recherche sur le cancer

**cm** : Centimètre

**cm<sup>2</sup>** : Centimètre carré

**DEA** : Diéthanolamine

**EURL ECVAM**: European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing

**EDTA** : Acide éthylènediaminetétraacétique

**FDA** : Food and Drug Administration

**g** : gramme

**h** : heure

**HBSS** : Solution saline équilibrée de Hank

**Het-Cam** : Test de Hen sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf de poule

**I.C** : Indice d'irritation cutané moyen

**ICE** : Isolated chicken eye

**I.C.I** : Indice cutané individuel

**INVITTOX** : In Vitro Techniques in Toxicology

**I.O** : Indice d'irritation oculaire moyen

**I.O.I** : Indice d'irritation oculaire primaire individuel

## Liste des abréviations et acronymes

---

**I.O Max** : Indice d'irritation oculaire maximum

**I.P** : Indice d'irritation cutané primaire

**j** : Jour

**Kg** : kilogramme

**MEA** : monoéthanolamine

**mg** : milligramme

**ml** : millilitre

**MTT** : Bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium

**n°** : Numéro

**NR** : Rouge neutre

**NRU** : Neutral Red Uptake

**OCDE** : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

**ONU** : Organisation des Nations unies

**OPCB** : Opacité et perméabilité de la cornée bovine

**OPI** : Œil de poulet isolé

**PEG** : Polyéthylène glycol

**pH** : Potentiel hydrogène

**SGH** : Système général harmonisé

**UE**: Union européenne

**UFAW**: Universities Federation for Animal Welfare

**UV** : Ultraviolet

**UVA** : Ultraviolet A

**UVB** : Ultraviolet B

**Vit.A** : Vitamine A

**Vit.B** : Vitamine B

## Liste des tableaux

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	Durée et fréquence d'exposition au toxique	15
<b>II</b>	Normes de dimension des cages recommandées pour les lapins	39
<b>III</b>	Echelle numérique du test d'irritation oculaire de Draize	44
<b>IV</b>	Grille d'évaluation du test d'irritation cutané de Draize	49
<b>V</b>	Classification des produits selon l'I.P	52
<b>VI</b>	Classification des produits selon l'I.O Max	52
<b>VII</b>	Observation des manifestations cutanées (sérum pour cheveux)	53
<b>VIII</b>	Cotation des manifestations cutanées (sérum pour cheveux)	54
<b>IX</b>	Observation des réactions cutanées (eau micellaire)	55
<b>X</b>	Cotation des manifestations cutanées (eau micellaire)	56
<b>XI</b>	Observation des réactions cutanées (gel douche)	57
<b>XII</b>	Cotation des manifestations cutanées (gel douche)	58
<b>XIII</b>	Observation des manifestations cutanées (shampooing)	59
<b>XIV</b>	Cotation des manifestations cutanées (shampooing)	60
<b>XV</b>	Cotation des manifestations cutanées (crème clarifiante)	61
<b>XVI</b>	Cotation des manifestations cutanées (fard à paupière)	63
<b>XVII</b>	Cotation des manifestations oculaires (sérum pour cheveux)	64
<b>XVIII</b>	Cotation des manifestations oculaires (eau micellaire)	66
<b>XIX</b>	Cotation des manifestations oculaires (gel douche)	67
<b>XX</b>	Cotation des manifestations oculaires (shampooing)	69
<b>XXI</b>	Cotation des manifestations oculaires (crème clarifiante)	71
<b>XXII</b>	Classification des produits selon le type de réponse cutanée	76
<b>XXIII</b>	Classification des produits selon le type de réponse oculaire	77

## Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Structure de la peau	03
2	Anatomie de l'œil	06
3	Structure générale des parabens	16
4	Structure chimique des phtalates	19
5	Structure d'un tensioactif	20
6	Lapin albinos	36
7	Cage à lapin individuelle	38
8	Granulés	40
9	Système d'alimentation en eau	40
10	Sciure de bois	41
11	Instillation du produit	42
12	Maintien des paupières fermées	42
13	Rinçage de l'œil traité	42
14	Emmaillotage	43
15	Rasage des lapins	47
16	Flanc rasé	47
17	Application du produit	48
18	Observation des manifestations cutanées après application de la crème clarifiante	60
19	Observation des manifestations cutanées après application du fard à paupières	62
20	Observation des réactions oculaires après instillation du sérum pour cheveux	63
21	Observation des réactions oculaires après instillation de l'eau micellaire	65
22	Observation des manifestations oculaires après instillation du gel douche	66
23	Observation des manifestations oculaires après instillation du shampoing	68
24	Observation des manifestations oculaires après instillation de la crème clarifiante	70
25	Histogramme représentant les I.P des deux séries de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle	75
26	Histogramme représentant les I.O Max des deux séries de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle	76

## **Introduction et Objectifs**

---

L'être humain, dans son désir de perfection, a de tout temps convoité « la beauté ». De conceptualisation abstraite, elle s'inscrit sous diverses formes plus ou moins complexes.

C'est donc en réponse à un besoin purement esthétique que les hommes seront témoins de la naissance des premiers cosmétiques. Dès lors, leur popularité ne cessera de croître jusqu'à figurer parmi les industries « lucratives ».

Les produits de beauté et d'hygiène corporelle, dans un premier temps non affiliés à des tests d'innocuité, seront connus pour avoir causé un certain nombre de situations qui seront par la suite qualifiées de scandales sanitaires, la santé de l'utilisateur et de sa descendance étant mise en péril.

L'élaboration de tests évaluant la toxicité des produits cosmétiques avant leur mise sur le marché devient alors primordiale, voire urgente. Seules les substances jugées comme étant sûres pourront être commercialisées.

Dans un premier lieu, l'expérimentation animale s'imposera comme ultime solution à la situation précaire que pose l'absence de tests. Par la suite, de nouvelles méthodes dites « alternatives » verront le jour, optant pour l'abandon total ou partiel des examens conduits sur les animaux et ce, en fonction des politiques des pays [1].

L'expérimentation animale reste néanmoins toujours d'actualité dans certains pays, où l'absence de moyens prérequis pour le déroulement des tests ou la présence d'un indéniable vide juridique ou autre, restent irrésolus [2].

Diverses polémiques accusent les produits cosmétiques d'induire de multiples effets néfastes, à court et à long terme. Notre travail aura donc pour but d'établir une corrélation entre les résultats des tests effectués sur les produits cosmétiques, dans le cadre de l'étude, et l'appréciation d'effets immédiats.

La première partie, s'inscrivant dans le cadre d'une recherche bibliographique, portera sur une présentation globale des produits cosmétiques, de leur toxicité ainsi que des méthodes d'évaluation des risques liés à leur usage.

La seconde partie « expérimentale », quant à elle, sera consacrée à une description détaillée des différents tests réalisés. L'analyse et l'interprétation des résultats obtenus seront par la suite discutées.

Cette étude a pour objectif d'évaluer le degré d'irritation de certains produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, en vue d'une éventuelle commercialisation, ainsi que d'attester de l'innocuité d'une série de produits sélectionnés déjà mis sur le marché et ce, conformément à la réglementation en vigueur.

Pour cela, les produits seront soumis aux tests d'irritation cutanée et oculaire in vivo. Ces tests ont pour but de classer les produits en fonction de leur irritabilité et de prédire, à partir des essais de toxicité sur un organisme vivant animal, le risque toxicologique chez l'Homme.

## **Revue de la littérature**

---

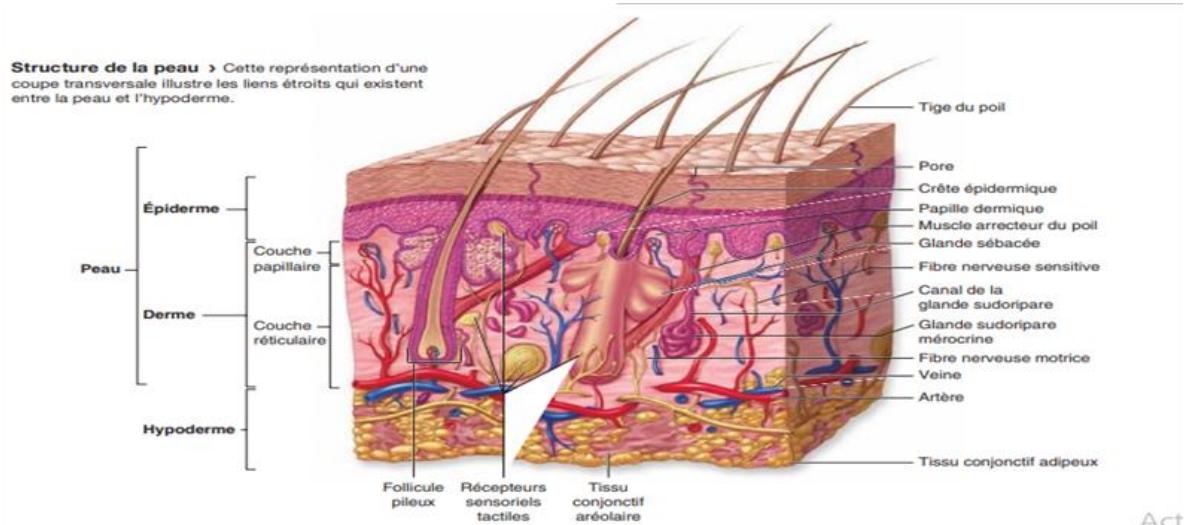
### **CHAPITRE I : Rappel anatomo-physiologique sur la peau et l'œil**

## 1 Rappel anatomo-physiologique sur la peau

### 1.1 La peau

La peau est le plus grand organe du corps humain. Elle représente 1 à 8% de la masse corporelle. Sa surface varie, selon la taille et le poids, de 1.5 à 2.0 m<sup>2</sup>, quant à son épaisseur, elle est de 1.5 à 4.0 mm selon la région.

Il existe quatre tissus qui entrent dans la composition de la peau : le tissu épithélial, le tissu conjonctif, le tissu musculaire et le tissu nerveux. L'ensemble de ces tissus agit en harmonie et protège ainsi les structures internes de l'organisme. La peau est composée de deux parties distinctes : une partie superficielle, l'épiderme et une partie profonde, le derme. Sous le derme se trouve l'hypoderme (tissu conjonctif aréolaire et adipeux). L'hypoderme ne fait pas partie du système tégumentaire, cependant, il est lié à la structure et aux fonctions de la peau (**Figure 1**) [3].



**Figure 1 : Structure de la peau [3].**

#### 1.1.1 Epiderme

L'épiderme est la partie épithéliale de la peau. Il n'est pas vascularisé et est composé d'un épithélium stratifié, squameux et kératinisé. Il a la particularité de se renouveler continuellement grâce au haut potentiel prolifératif que présentent les cellules souches qui entrent dans sa composition [3, 4].

La kératinisation est un phénomène qui aboutit à la formation des différentes couches épidermiques via la différenciation progressive des kératinocytes [5].

On distingue de l'intérieur vers l'extérieur quatre couches [6] :

- La couche basale (germinative) ou *stratum basale*, constituée de kératinocytes qui forment une seule assise de cellules [5].
- La couche épineuse ou *stratum spinosum*
- La couche granuleuse ou *stratum granulosum*
- La couche cornée ou *stratum corneum*, première ligne de défense de l'organisme vis-à-vis de l'environnement extérieur. Elle possède également un rôle dans l'hydratation et la rétention d'eau, ce qui permet de prévenir la fissuration de la peau [7, 8].

### 1.1.2 Derme

Situé sous l'épiderme, le derme est un tissu conjonctif composé de fibres de collagène ainsi que de fibres élastiques et réticulaires. Il comprend également des cellules fixes représentées par les fibroblastes et des cellules mobiles d'origine hématopoïétique [3, 9].

### 1.1.3 Hypoderme

C'est un tissu adipeux qui se situe au-dessous du derme. Il est composé d'adipocytes qui jouent le rôle de réservoir d'énergie stockée et libérée sous forme de lipides. Il contribue également au maintien de l'homéothermie et il absorbe les chocs [3, 10].

## 1.2 Annexes cutanées

Les annexes cutanées regroupent les glandes cutanées et les phanères [3].

### 1.2.1 Phanères

#### 1.2.1.1 Ongle

L'ongle est une plaque dure dont l'origine est le kératinocyte qui produit une kératine plus dure que celle se trouvant au niveau de l'épiderme. Il a un rôle de protection des extrémités digitales, de préhension et de défense [3, 11].

### **1.2.1.2 Poils et cheveux**

Ils sont composés de cellules kératinisées issues des follicules pileux. Ils ont un rôle de protection contre le soleil, les blessures et les particules de l'environnement. Ils permettent également la rétention de la chaleur et la réception sensorielle [3].

## **1.2.2 Glandes cutanées**

Il existe plusieurs glandes au niveau de la peau, les plus importantes étant les glandes sébacées et les glandes sudoripares (ou sudorales) [3].

### **1.2.2.1 Glandes sudoripares**

Ce sont des glandes exocrines spécialisées dans la sécrétion de sueur. Il existe deux types de glandes sudoripares :

- Glandes sudoripares apocrines : Elles permettent l'évacuation de sueur apocrine, dont le rôle est mal connu chez l'homme, mais également d'une partie du matériel cellulaire.
- Glandes sudoripares eccrines : elles sécrètent une sueur dite eccrine. Cette dernière participe à la régulation de la température corporelle [12].

### **1.2.2.2 Glandes sébacées**

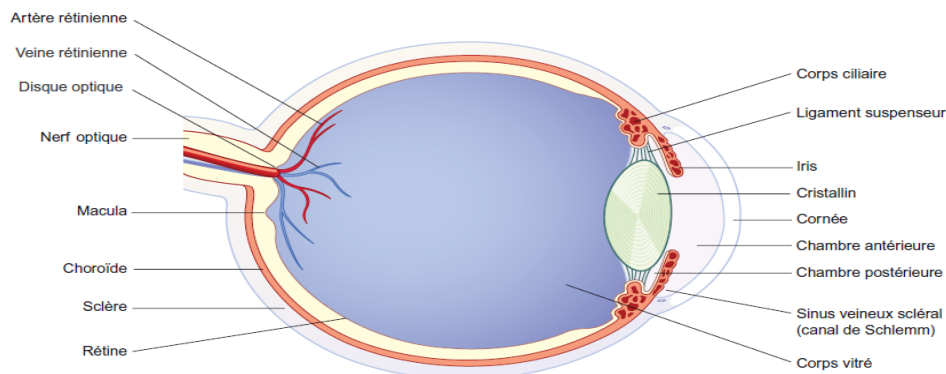
Responsable de la sécrétion de sébum, deux parties composent une glande sébacée : la partie sécrétrice ou la glande sébacée proprement dite, et un canal sébacé qui se lie à la tige d'un poil et forment ainsi un canal pilosébacé [13].

## **2 Rappel anatomo-physiologique sur l'œil**

Approximativement sphérique, de diamètre avoisinant les 2,5 cm, l'œil, occupant la cavité orbitaire assure la vision. A l'état normal leur nombre est de deux, si bien qu'ils fonctionnent de manière coordonnée [14].

## 2.1 Structure de l'œil

La **Figure 2** représente la structure anatomique de l'œil humain :



**Figure 2 : Anatomie de l'œil [14]**

### 2.1.1 Tunique fibreuse (ou sclérotique)

Elle recouvre la partie externe du globe oculaire. En avant, on retrouve la cornée, transparente, incurvée et avasculaire. De par sa structure, elle joue un rôle dans la focalisation de la lumière sur la rétine mais également, dans le réflexe de clignement qui est assuré par les terminaisons nerveuses libres et les fibres sensibles de la douleur. En arrière, le globe oculaire est tapissé par une couche de tissu conjonctif dense, dure : la sclère. Sa rigidité définit la forme de l'œil, et des muscles extrinsèques y sont attachés. La protection des structures internes fragiles est assurée par celle-ci [15–17].

### 2.1.2 Tunique vasculaire (ou uvée)

Elle est définie comme étant la couche moyenne vasculaire de la paroi oculaire. Une grande partie de la surface interne de la sclère est tapissée par une membrane mince, riche en vaisseaux sanguins : la choroïde. Cette dernière représente la région postérieure de la tunique vasculaire. Un mécanisme d'absorption de la lumière, mettant en jeu la mélanine, aboutit à la formation d'une image de bonne résolution [14–16].

En prolongement antérieur circulaire de la choroïde, on retrouve le corps ciliaire. Cette structure est responsable de la sécrétion de l'humeur aqueuse grâce à des procès ciliaires, mais aussi de la modification de la forme du cristallin par l'intermédiaire des muscles ciliaires [14, 15].

A l'avant du cristallin, l'iris forme la partie colorée de l'œil, visible en anneau. Des myocytes et des mélanocytes entrent dans sa composition. Il est percé par un orifice central, la pupille, dont la taille et le diamètre sont sous son contrôle. La quantité de lumière traversant le cristallin est ainsi modulée [14–17].

### **2.1.3 Tunique interne (ou tunique neurale)**

Elle est représentée par la rétine, enveloppe interne, elle-même formée d'une partie pigmentaire constituée d'un feuillet de cellules épithéliales, et d'une partie nerveuse regroupant des cellules ganglionnaires, des neurones bipolaires et des photorécepteurs. Suivant le type et la quantité de photorécepteurs, trois zones distinctes sont retrouvées : la rétine périphérique, la macula et le disque du nerf optique.

La rétine est responsable de la transmission des rayons lumineux absorbés, à l'encéphale sous forme d'influx nerveux [15, 16].

### **2.1.4 Cristallin**

C'est une lentille transparente, biconvexe, flexible, résistante, située en arrière de la pupille et rattachée par l'intermédiaire de ligaments suspenseurs aux corps ciliaires. Il est constitué d'un épithélium et de fibres, et est doté d'un pouvoir d'accommodation grâce à sa capacité de déformation. Le pouvoir de réfraction varie ainsi en fonction des formes prises par le cristallin [14, 16, 17].

### **2.1.5 Intérieur du globe oculaire**

Il est formé de deux cavités. Un segment antérieur, lui-même subdivisé en deux chambres, se trouvant à l'avant du cristallin et renfermant l'humeur aqueuse. Cette dernière fournit au cristallin et à la cornée, les nutriments nécessaires et participe à la conservation de la forme de l'œil. On retrouve également un autre segment plus grand, postérieur, contenant l'humeur vitrée. Elle sert à maintenir la rétine en contact étroit avec la choroïde et à prévenir l'affaissement du globe oculaire [15, 16].

## **2.2 Eléments de protection de l'œil**

### **2.2.1 Appareil lacrymal**

Chaque œil est doté d'un appareil lacrymal dont la fonction première est la production de larmes de manière continue.

Sa composition comprend la présence d'une glande lacrymale, de ses conduits, de canaux (deux lacrymaux et un lacrymonasal) et d'un sac lacrymal.

Un mélange de larmes et de sécrétions huileuses forme un liquide qui permet d'assurer l'élimination de substances irritantes, de prévenir tout dessèchement ou infection bactérienne [14, 16].

### **2.2.2 Conjonctive**

Représentée par une fine membrane transparente, la conjonctive s'étend sur la face antérieure externe du globe oculaire et sur la face interne de la paupière. Elle est constituée d'un épithélium stratifié et squameux englobant une partie avasculaire « conjonctive bulbaire » et une autre très vascularisée « conjonctive palpébrale » [14, 16].

Sa richesse en vaisseaux sanguins lui permet de fournir à la sclère les nutriments qui lui sont nécessaires [16].

Elle assure également la lubrification et l'humidification de l'œil mais aussi, sa protection. Tout corps étranger entrant en contact avec l'œil est détecté par les nombreuses cellules nerveuses qui entrent dans sa structure [14, 16].

Il est à noter que la cornée n'est pas recouverte par la conjonctive, de ce fait le passage de la lumière est possible [16].

### **2.2.3 Paupières**

Chaque œil est antérieurement recouvert par deux replis tissulaires dont les bords sont délimités par des cils (poils courts, incurvés). Les paupières assurent la défense contre les agressions extérieures de par leur reflexe de fermeture mais aussi, en agissant contre le dessèchement par un mécanisme de clignement programmé [14, 16].

**2.2.4 Sourcils**

Sont formés de poils recouvrant les deux crêtes dessinées par les bords supra orbitaires. Ils jouent un rôle dans la protection de l'œil, notamment de la sueur, et d'autres corps étrangers [14].

## **Revue de la littérature**

---

### **CHAPITRE II : Généralités sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle**

Le terme « cosmétique » vient du mot grec « kosmêticos », de « kosmos » qui désigne l'ornement, l'apparence, la beauté. L'ornement du corps date de la préhistoire mais c'est en Egypte antique qu'on trouva les véritables premiers cosmétiques comme le khôl et le henné. Ainsi, cet art a évolué au fil des siècles jusqu'à devenir une industrie florissante à l'époque actuelle. Toutefois, les scandales sanitaires qui ont éclaté suite à l'utilisation de certains produits cosmétiques ont contribué à l'instauration d'une réglementation vigoureuse pour contrôler et attester de l'innocuité de ces derniers [18-21].

## **1 Définition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle**

### **1.1 Dans la réglementation européenne**

Selon l'article 2 du règlement (CE) n° 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques : « un produit cosmétique est toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles » [22].

### **1.2 Dans la réglementation Algérienne**

Selon l'article 2 du 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 : « au sens du présent décret, on entend par produit cosmétique et produit d'hygiène corporelle, toute substance ou préparation, autre que les médicaments, 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.

Sont exclus du champ d'application des dispositions du présent décret, les produits cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle assimilés à des médicaments tels que définis par l'article 171 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985 susvisée » [23].

## 2 Classification des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle

### 2.1 Selon la réglementation algérienne

Différentes catégories de produits cosmétiques et d'hygiène corporelles sont définies dans l'annexe I du journal officiel n°26 du 21 avril 2010. On citera :

- Produits antirides
- Produits permettant de blanchir la peau
- Préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels...)
- Produits de bronzage sans soleil
- Produits de coiffage (lotions, laques et brillantines)
- Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau (les mains, le visage, les pieds...)
- Dépilatoires
- Déodorants et antisudoraux
- Produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes et huiles)
- Fonds de teint (liquides, pâtes et poudres)
- Masques de beauté, à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique
- Poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle et autres poudres similaires
- Produits de maquillage et de démaquillage du visage et des yeux
- Produits de mise en plis
- Produits de nettoyage (lotions, poudres, shampoings et après- shampoings)
- Produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation
- Parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne
- Produits pour le rasage (savons, crèmes, mousses, lotions...)
- Produits de soins capillaires
- Produits pour les soins dentaires et buccaux

- Produits pour les soins intimes externes
- Produits pour les soins et le maquillage des ongles
- Produits solaires
- Teintures capillaires et décolorantes
- Produits destinés à être appliqués sur les lèvres
- Savons de toilette, de beauté, de parfumerie, déodorants
- Couches bébés et adultes
- Serviettes et tampons hygiéniques
- Lingettes et serviettes à démaquiller
- Mouchoirs en papiers parfumés et tout autre article similaire imbibé (humide, humidifié, trempé, humecté...) [24].

## 2.2 Selon l'ANSM (voir Annexe I)

## 2.3 Selon la FDA (voir Annexe II)

### 3 Composition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle

Les constituants de base qui entrent dans la formulation des produits cosmétiques sont :

- Les produits ou principes actifs : ils sont responsables de l'effet recherché et donc de l'efficacité du produit. On citera comme exemples les émoullients, les hydratants et les anti-UVs.
- Le véhicule ou excipient support : il permet de moduler la pénétration du principe actif et procure au produit fini sa consistance. Les huiles, l'eau et l'alcool sont les excipients les plus fréquemment utilisés.
- Les tensioactifs et régulateurs de pH : ils ont un rôle fondamental dans la formulation des émulsions.
- Les additifs ou adjuvants : ils sont présents en petite quantité. Ce sont les parfums, les arômes, les pigments, les colorants, les agents de consistance, les épaississants, les stabilisants et les conservateurs.

- Les agents séquestrants : tel que l'EDTA, dont le rôle est la complexation des cations [25].

#### **4 Législation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle**

La globalisation de l'industrie cosmétique passe par l'exploitation et la mise à profit de divers marchés dont les principaux sont ceux de l'union européenne, des États-Unis d'Amérique, de la République populaire de Chine, du Brésil et du Japon. Tous, sont dès lors, soumis à une réglementation et un contrôle visant à assurer la sécurité et l'efficacité des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle mis sur le marché [26].

L'exemple des mesures entreprises par l'Algérie ainsi que par l'union européenne seront détaillées.

##### **4.1 Législation européenne**

Les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ont, pendant longtemps, été considérés comme inoffensifs et n'ont, de ce fait, été soumis à aucune réglementation spécifique avant 1975 [27].

En effet, après la tragique affaire du talc Morhange qui a eu lieu en 1972, et qui a provoqué la mort de 36 nourrissons et 200 autres intoxications suite à la contamination de 3000 boîtes de talc par une forte dose d'hexachlorophène, un vide juridique en matière de responsabilité du fabricant et de réactions des pouvoirs publics a été mis en évidence en France. C'est ainsi qu'une loi modifiant le code de santé publique a été adoptée en juillet 1975. Elle concerne la fabrication, le conditionnement, l'importation et la mise sur le marché de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle [27].

En 1976, la communauté européenne suivra la première directive relative aux produits cosmétiques, la directive n° 76/768/CEE du 2 juillet 1976 qui vise à harmoniser la législation des états de la communauté économique européenne. Elle met en place des tests toxicologiques principalement sur les animaux avant tout contact avec l'humain et ceci, afin de garantir un haut niveau de protection et de sécurité. Elle met également à la charge de chaque pays membre de transposer la directive dans son droit interne [28, 29].

L'UE, en 1993, se positionne pour un arrêt de l'expérimentation des cosmétiques sur les animaux. Dans cette optique un nombre de dispositions primaires sera introduit [26, 30].

Ainsi, une élimination progressive des tests pratiqués dans ce cadre fera l'objet d'une directive [30].

L'interdiction, en 2004, du recours à l'expérimentation animale est prononcée par l'union européenne en ce qui concerne le contrôle des produits cosmétiques finis [30].

D'autres mesures quant au bannissement des tests d'ingrédients cosmétiques sont appliquées en 2009. Cette année est également marquée par la prohibition de toute mise sur le marché de l'UE, de produits cosmétiques ou d'ingrédients de produits cosmétiques ayant été préalablement soumis à des tests incluant des animaux [30].

Certains de ces tests dont les effets jugés « plus complexes » sont exonérés par la mise en application de ces dispositions. La directive prévoit à cet effet un délai plus long. La date limite d'entrée en vigueur de l'interdiction est prolongée au 11 mars 2013. Les essais concernés par la précédente directive sont ceux ayant pour objet, l'étude de la toxicité systémique à doses répétées, de la sensibilisation cutanée, de la cancérogénèse, de la toxicité pour la reproduction et de la toxicocinétique [30, 31].

Bien qu'il s'avère difficile, voire impossible, de totalement remplacer les essais conduits sur les animaux, de considérables progrès n'en restent pas moins à constater dans ce domaine et ce, principalement grâce au laboratoire de référence de l'union européenne pour les méthodes de substitution à l'expérimentation animale, EURL ECVAM [30].

L'OCDE sera responsable de la validation de certaines de ces méthodes de substitution à l'expérimentation animale [30].

#### 4.2 Législation algérienne

L'évaluation de la toxicité des matières premières et des produits finis, passe par la mise en œuvre d'analyses et de tests, notamment pour attester du degré de toxicité cutanée, transcutanée ou des muqueuses (**Annexe III**) [32].

Il n'est fait mention d'aucun texte de loi autorisant ou interdisant l'expérimentation animale pour garantir la sécurité de l'utilisateur [32].

## **Revue de la littérature**

---

### **CHAPITRE III : Toxicité des produits cosmétiques**

## 1 Rappel sur la toxicité

La toxicité peut être définie comme étant la capacité d'un produit chimique à provoquer des dommages aux organismes vivants qui y sont exposés, et à y induire des effets délétères [33, 34].

Son apparition est conditionnée par plusieurs facteurs tels que les propriétés physico-chimiques du toxique, le scénario d'exposition, le métabolisme de la substance et la concentration de la forme active dans le site cible.

La prédiction du potentiel toxique d'un produit chimique doit donc faire état du type d'effet induit, de la dose qui y est nécessaire mais également de toute information utile le concernant. La voie, la durée et la fréquence d'exposition représentent les deux grands facteurs de ce potentiel toxique (**Tableau I**) [35].

**Tableau I : Durée et fréquence d'exposition au toxique [36]**

<b>Exposition</b>	<b>Durée</b>
<b>Aiguë</b>	<24 heures / 01 exposition
<b>Subaiguë</b>	28 jours / doses répétées
<b>Subchronique</b>	90 jours / doses répétées
<b>Chronique</b>	>12 mois / doses répétées

## 2 Généralités sur la toxicité des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle

L'usage des cosmétiques comme produits de soin corporel, par les différentes classes sociales remonte à l'antiquité. Toujours d'actualité, leur emploi à l'heure actuelle est largement répandu dans la vie quotidienne des consommateurs, bénéficiant d'une popularité qui ne cesse d'augmenter [37-39].

L'exposition à ces substances se fait suite à leur application sur la peau, par contact avec les muqueuses, par ingestion ou par inhalation [39, 40].

On distingue les produits dont l'emploi est limité à une durée minimale et ceux dont le temps d'utilisation s'étend à plusieurs heures [41].

Des effets indésirables, voire toxiques, peuvent succéder à l'usage de produits cosmétiques tels que des perturbations endocriniennes, une neurotoxicité, une cancérogénicité et une mutagénicité [40].

Il est vrai que pour garantir la sécurité des utilisateurs, des mesures réglementaires définissant les limites maximales des éléments chimiques pouvant entrer dans leur composition, ont été établies. Elles n'en restent pas moins sujettes à un manque de standardisation mondiale. Etant délimitées dans certains cas par les fabricants eux-mêmes, ou en se référant aux concentrations des substances de cosmétiques déjà mis sur le marché, propre à chaque pays. Le risque d'accumulation de ces produits chimiques, lié aux multiples utilisations quotidiennes de divers types de maquillage, n'en est pas moins négligeable car pouvant entraîner des troubles liés à la santé des consommateurs [40-42].

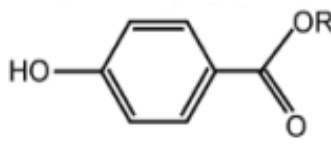
La formulation complexe des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle regroupe divers agents chimiques et industriels. Il est important de noter que parmi les 12 000 substances qui peuvent y figurer, seul un pourcentage inférieur à 20% est reconnu comme étant d'utilisation sûre [40].

### 3 Agents toxiques dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle

#### 3.1 Parabènes

Les parabènes constituent un groupe de produits chimiques synthétiques. Ce sont des homologues alkyl ou aryle de l'acide p-hydroxy benzoïque (**Figure 3**).

Leur utilisation est ubiquitaire du fait de leur activité antimicrobienne et antifongique qui leur confère le rôle de conservateurs [43, 44].



**Figure 3 : Structure générale des parabènes**

De nombreuses expériences réalisées dans le but d'étudier les effets des parabènes sur la santé humaine ont conduit à les classer comme perturbateurs endocriniens.

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 [44].

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 [45].

### 3.2 Métaux

L'utilisation des métaux intéressent plusieurs industries cosmétiques. Si certains sont ajoutés intentionnellement pour servir de filtres ultraviolets, de pigments pour coloration ou encore comme ingrédients entrant dans la composition des produits destinés pour le soin du visage et du corps, d'autres par contre sont des contaminants résiduels des matières premières entrant dans la fabrication des produits cosmétiques [46, 47].

L'usage de ces métaux est réglementé dans plusieurs pays. L'union européenne autorise cependant l'utilisation de divers pigments composés de métaux dans une large gamme de couleurs [46].

Les métaux toxiques sont présents dans les produits cosmétiques à des concentrations variant de l'état de traces à des valeurs relativement élevées. Ces métaux peuvent être issus de plantes contaminées par ceux-ci et utilisées dans les différentes formulations, ainsi que les huiles brutes comme l'huile de paraffine, de silicone, les huiles minérales et les hydrocarbures aliphatiques, drx qui sont des sources de cadmium, d'arsenic, de chrome et de cuivre [38].

Les produits appliqués pour la coloration des muqueuses comme les rouges à lèvres et les gloss, mais aussi les fards à paupières et les mascaras renferment divers métaux nocifs. En ce qui

---

concerne les produits destinés pour le soin du visage et du corps, la présence de métaux lourds est accidentelle, toutefois, le mercure y est ajouté intentionnellement pour son effet illuminateur à des concentrations assez importantes. Le plomb, quant à lui, est interdit dans les cosmétiques pour cheveux, cependant, la FDA a autorisé l'usage de l'acétate de plomb dans les colorations capillaires [38].

L'accumulation des métaux contenus dans les produits cosmétiques est à l'origine de dysfonctionnements observés au niveau de plusieurs organes. Une exposition particulière des organes vitaux à l'arsenic, au plomb, au cadmium et au mercure peut causer une néphrotoxicité, une neurotoxicité et une hépatotoxicité [48].

L'antimoine entrant dans la formulation de crèmes pour la peau, de rouges à lèvres, de fards à paupières, de poudres pour le visage et de crayons pour les yeux peut conduire à l'apparition de complications pulmonaires sévères [48].

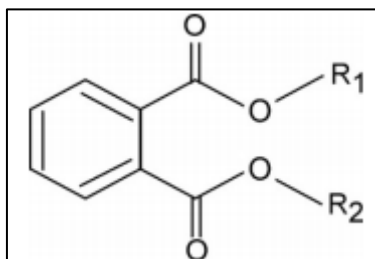
La dermatite allergique de contact se manifeste lors de l'inhalation de nickel et de cobalt qui entrent dans la composition des fards à paupières, des rouges à lèvres, des crèmes capillaires et des cosmétiques pour le visage [48].

Le plomb est responsable de l'interruption de la synthèse des canaux calciques et de l'hème qui sont indispensables à la transmission des signaux nerveux. Il interfère également dans le fonctionnement du système nerveux chez l'enfant [48].

Certains composés de l'aluminium sont présents comme colorants dans les rouges à lèvres, les gloss et les vernis à ongles. L'aluminium est aussi utilisé dans la formulation des antitranspirants, des crèmes solaires et des dentifrices. Actuellement, aucune étude n'a apporté de preuves formelles attestant de son implication dans l'Alzheimer ou le cancer du sein en raison de sa faible absorption cutanée. De plus, il n'est pas classé comme substance cancérigène par le CIRC. Toutefois, il est recommandé de ne pas utiliser les produits contenant de l'aluminium sur peau lésée ou après le rasage étant donné que l'absorption est assez importante dans ces conditions [49-51].

### 3.3 Phtalates

Les phtalates constituent une famille de produits chimiques dont l'utilisation est très répandue dans le monde, puisqu'ils rentrent dans la composition de divers produits destinés à la consommation humaine (**Figure 4**) [40].



**Figure 4 : structure chimique des phtalates**

Il a été démontré que l'inhalation, l'ingestion et l'absorption cutanée représentent les principales voies d'exposition aux phtalates suite à l'utilisation de produits cosmétiques [40].

Le phtalate de diméthyle et le phtalate de diéthyle sont utilisés comme additifs en cosmétologie, dans les produits de soin personnel mais également comme solvants et fixateurs dans les parfums [46,52].

Le contact avec ces composés n'est pas sans conséquences sur la santé humaine, ils peuvent notamment provoquer une toxicité dermique, une inflammation cutanée et une dermatite allergique [46, 52].

Il a été constaté que les phtalates réduisent le nombre de spermatozoïdes chez l'homme, et provoquent des défauts de reproduction chez le fœtus masculin en développement lorsque la mère y est exposée pendant la grossesse. Le phtalate de dibutyle, utilisé dans les cosmétiques pour ongles, agirait comme perturbateur endocrinien présumé en raison de son interférence avec la fonction hormonale, il peut aussi nuire au fœtus et aggraver l'infertilité [53].

### 3.4 Tensioactifs

Ce sont des composés chimiques possédant la propriété de s'accumuler au niveau de l'interface entre deux phases (liquide-liquide, liquide-solide ou liquide-gaz) et ainsi réduire la tension de

surface. Ils possèdent une structure amphiphile avec un pôle hydrophile et un pôle lipophile (Figure 5) [54, 55].

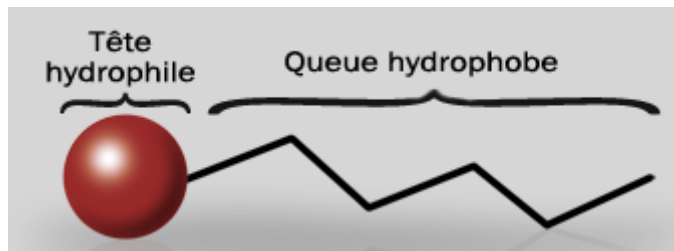


Figure 5 : structure d'un tensioactif

En raison de leurs propriétés détergentes, les tensioactifs entrent dans la composition de nombreux produits de lavage comme les shampoings. Ils éliminent les corps gras de la peau, y compris les lipides de surface. C'est cet effet qui les rend irritants [46].

Les données de la littérature indiquent que l'apparition d'irritations cutanées est principalement corrélée à la présence de tensioactifs dans la solution aqueuse. Ces composés peuvent également migrer dans les couches épidermiques profondes, se lier au cytoplasme des kératinocytes présents à ce niveau et provoquer des lésions [55].

Les nombreuses études menées par les chercheurs dans le vaste domaine des cosmétiques, attestent toutes des nombreux risques liés à l'usage de ces produits sur la santé des consommateurs [56].

Ces effets ont été classés en différentes catégories. On distingue les effets cutanés d'apparition immédiate, et les effets à long terme affectant surtout le système endocrinien, les effets mutagènes et cancérogènes ainsi que les effets sur la reproduction [27].

## 4 Principaux risques liés à l'usage des produits cosmétiques

### 4.1 Effets à court terme

#### 4.1.1 Irritation et corrosion cutanée et oculaire

L'irritation est un phénomène collectif d'apparition rapide, en effet l'évaluation des lésions se fait dans les heures suivant l'application de la substance à tester. Ces réactions sont

généralement réversibles. Dans le cas de l'irritation oculaire, la réversibilité peut être appréciée dans les 21 jours suivant l'instillation de la substance d'essai dans l'œil. La corrosion, quant à elle, désigne des dommages, le plus souvent, irréversibles qui se manifestent par des nécroses, ulcères et saignements. Dans le cas de l'œil, la symptomatologie est le plus souvent bruyante : douleur, larmolement, photophobie, irritation intense, voire une baisse visuelle aboutissant à un effet incapacitant allant jusqu'à la cécité [5, 27, 56, 57].

#### 4.1.2 Dermatite de contact irritante

C'est un phénomène collectif, normal et prévisible appelé dermatites orthoergiques. Elle correspond à environ 70 à 80% des dermatites de contact, elles se limitent cependant aux effets les plus bénins [5, 56].

C'est une réaction inflammatoire impliquant l'immunité innée, elle est la conséquence de la destruction du film hydrolipidique et des cellules du stratum corneum épidermiques. Le déclenchement ainsi que le degré de l'irritation dépendent de plusieurs facteurs notamment : des facteurs exogènes tels que la nature de la substance, le temps d'exposition, les facteurs environnementaux (la température, l'humidité, les rayons UV...) ainsi que des facteurs endogènes (l'âge, le sexe, le site cutané et la qualité de la barrière cutanée mais aussi les antécédents de maladie de la peau). Les lésions provoquées peuvent être érythémateuses, erythemato-œdémateuses, squameuses, vésiculeuses, bulleuses. Elles provoquent des sensations de brûlure, sensations de cuisson et une surface luisante [27, 56].

L'irritation de la peau favorise la sensibilisation à un allergène, le rôle barrière de la peau étant diminué [56].

Les agents les plus souvent mis en cause dans ces réactions sont entre autres les sulfates, qu'on rencontre dans la composition de la majorité des shampoings, et les alcools... [58].

#### 4.1.3 Dermatite de contact allergique

Ou eczéma de contact, correspond à une réaction immunitaire adaptative d'hypersensibilité retardée de type IV. C'est une réaction allergique de l'épiderme à la suite d'un contact avec une substance étrangère sensibilisante pour certains individus seulement, c'est une réaction

individuelle. Cette réaction n'est pas immédiate, mais survient dans les jours qui suivent le deuxième contact avec l'allergène. Elle se caractérise par l'apparition de lésions rouges extrêmement prurigineuses, enflées par l'œdème, au toucher la surface des lésions est granitée [27, 56].

Les parfums seraient les ingrédients responsables de la majorité des allergies [58].

#### 4.1.4 Photosensibilisation

Elle désigne une toxicité induite par les UVs, ainsi qu'une sensibilité accrue de la peau à ces rayons, engendrée par un facteur déclenchant externe (cosmétiques), ou interne (médicaments par exemple). Elle regroupe différents types de toxicité : photo-irritation, photo-allergie, photo-génotoxicité et photo-cancérogénicité [27].

Ces réactions cutanées surviennent après application d'une molécule activable photo chimiquement appelée « chromophore » qui absorbe les ultras violets, le plus souvent de type UVA, sur la peau [59].

La photo-toxicité est une réaction photochimique se traduisant par un érythème de type de coup de soleil, parfois bulleux [27, 58].

Les réactions photo-allergiques sont des réactions photo-immunologiques à médiation cellulaire de type IV. Les manifestations cliniques sont polymorphes, elles peuvent aller du simple érythème prurigineux aux lésions bulleuses, pouvant induire de larges décollements de l'épiderme [27, 58].

Ce sont généralement les UVA qui modifient l'allergénicité d'une molécule mais les UVB en seraient également capables [27, 58].

## 4.2 Effets à long terme

### 4.2.1 Perturbation du système endocrinien

Le système endocrinien est un système complexe et indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, il regroupe les organes qui sécrètent des hormones : thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse. Il libère ses médiateurs chimiques dans la circulation sanguine, pour agir à distance sur certaines fonctions de l'organisme comme la croissance, le métabolisme, le développement

sexuel, le développement cérébral, la reproduction... Il s'agit donc d'un système de communication entre organes. Les perturbateurs endocriniens altèrent le fonctionnement 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, non pas direct mais indirect, via les modifications physiologiques qu'elles engendrent [27,59].

Il existe de nombreuses définitions pour décrire ce que sont les perturbateurs endocriniens. Celle qu'a établie l'organisation mondiale de la santé en 2002 est la plus acceptée : un perturbateur endocrinien est "une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations" [27,60].

Les perturbateurs endocriniens sont suspectés d'être responsables de la survenue de nombreuses pathologies : cancers hormono-dépendants, malformations génitales, altérations des fonctions de reproduction, perturbations du développement des organes, puberté précoce, diabète, obésité... L'augmentation de l'incidence de ces maladies est comparée et attribuée à la présence de plus en plus importante de perturbateurs endocriniens dans l'environnement [27, 60].

Les substances, le plus souvent incriminées, sont surtout les phtalates, les parabènes, l'aluminium qu'on trouve dans la composition de nombreux anti-transpirants ; l'arsenic, le cadmium et le plomb qui entrent dans la composition des pigments et agents colorants, rouges à lèvres... [61].

#### **4.2.2 Reprotoxicité et tératogénicité**

De nombreuses recherches menées sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelles ont démontré l'implication de ces derniers dans divers effets sur la reproduction entraînant une baisse de la fertilité, une atrophie testiculaire, des anomalies du cycle menstruel et des risques d'avortement spontanés. De même qu'un syndrome malformatif comportant des malformations fœtales considérables, une forte mortalité fœtale, des anomalies faciales, des réductions des membres ainsi que des retards mentaux importants. Parmi la liste des agents toxiques particulièrement impliqués dans l'apparition de ces effets on citera les phtalates et les parabènes [62].

#### 4.2.3 Cancérogénicité et mutagénicité

Ils désignent la capacité des produits cosmétiques à altérer de manière directe le matériel génétique en induisant des mutations mais aussi, le pouvoir de ces substances à augmenter l'incidence des tumeurs ainsi que leur malignité [27]

## **Revue de la littérature**

---

### **CHAPITRE IV : Tests effectués sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle**

## 1 Tests in vivo

Représentent l'ensemble d'essais conduits sur des organismes vivants, dans le cadre de l'évaluation du potentiel danger que pourrait induire la ou les substance (s) étudiée (s) [33, 34].

### 1.1 Test d'irritation oculaire (ou test de Draize 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 [63].

Les tests d'irritation oculaire bien qu'ayant été mis au point à partir du 19<sup>e</sup> siècle, essentiellement pour répondre à des fins militaires, n'étaient pas obligatoires [64].

En 1933, plus d'une douzaine de femmes présenteront une cécité et une autre mourra après l'utilisation d'un mascara à effet permanent commercialisé sous le nom de « Lash Lure ». Ce dernier contenait une substance non testée le para-phenylène diamine [65].

L'adaptation d'une procédure antérieure, publiée en 1935 par Landsteiner et Jacob sous le nom de « Studies On The Sensitization Of Animals With Simple Chemical Compounds », par Draize et ses collaborateurs en y ajoutant un système de notation fut l'objet d'une publication en 1944 [66, 67].

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 [68].

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 [68, 69].

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 [69].

Le principe de ce test est d'instiller la substance dans l'un des deux yeux de l'animal sujet à l'essai, l'autre œil intact servira de témoin. La conjonctive, la cornée et l'iris seront observés à des intervalles prédéfinis et un score basé sur la gravité de leurs lésions permettra d'évaluer

l'irritation ou la corrosion oculaires. La réversibilité des effets induits par l'expérimentation sera observée pendant une période adéquate. La procédure se fera sous anesthésie topique et l'administration préalable d'un analgésique systémique. L'euthanasie sera proposée si cette dernière est jugée nécessaire [57].

### **1.2 Test d'irritation cutanée (ou test de Draize cutané)**

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. 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 [70,71].

Le lapin albinos est l'animal de prédilection du test d'irritation cutanée en raison de la sensibilité de sa peau [71].

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 [70, 71].

## **2 Alternatives au test de DRAIZE**

L'expérimentation animale est au cœur d'une polémique où deux courants de pensée opposés s'affrontent. D'un côté, les protecteurs de la cause animale attestant que les résultats obtenus via les tests effectués sur les animaux ne sont en rien transposables à l'homme, et qu'aucune fin scientifique ne justifie la souffrance infligée aux animaux. De l'autre, les chercheurs en biologie ou en médecine jugeant de l'indispensabilité du modèle animal dans la recherche biomédicale [72].

### **2.1 Règle des 3R : réduire raffiner et remplacer**

En 1959, Russel et Burch publieront un livre intitulé « The Principles of Human Experimental Technique », dans lequel le concept des trois R (remplacement, réduction et raffinement) sera formulé d'une manière explicite pour la première fois.

L'objectif de ce livre à l'origine d'une approche issue d'une collaboration entre l'organisation universitaire de la protection des animaux (UFAW) et de la communauté scientifique, étant d'apporter aux techniques déjà existantes certaines modifications, dont l'amélioration du traitement que reçoivent les animaux destinés au domaine de la recherche et des essais scientifiques et médicaux tout en promouvant la qualité de ces dernières. Mais aussi afin d'établir les principes sur lesquels, une base encourageant le développement futur d'outils et de méthodologies, appartenant à une nouvelle science, serait établie [73, 74].

Il est cependant important de souligner que bien que les 3 R pourraient paraître à bien des égards simples à comprendre, ils ne sont pas toujours aussi bien saisis qu'on pourrait le croire [73].

### **2.1.1 Réduction**

Est de réduire, si possible, le nombre d'animaux prévus pour les tests tout en assurant une qualité et une quantité d'informations suffisantes [73,74].

Le but n'étant donc pas de minimiser le nombre mais de trouver un juste équilibre entre le nombre d'animaux testés et la fiabilité des résultats de l'étude [74].

Un nombre trop faible pourrait par définition induire une difficulté, voire une impossibilité, d'interprétation de certains résultats. Réduire le nombre d'animaux soumis aux tests ne doit pas non plus augmenter le préjudice qu'il leur est porté [75].

Cette réduction peut être entreprise de diverses manières, on citera comme exemple l'établissement d'une limite d'utilisation aux tests jugés indispensables, ou le recours aux méthodes statistiques dans la rédaction de protocoles expérimentaux, visant à prévoir le nombre d'animaux fournissant des données statistiquement exploitables [76].

### **2.1.2 Raffinement**

Est de réduire, lors de la mise en œuvre de tests requérant l'utilisation d'animaux, leur détresse à un minimum absolu [74].

Sa réalisation est la conséquence de la combinaison de plusieurs paramètres tels que le choix du protocole de recherche le moins sévère, ou à défaut, l'utilisation appropriée d'analgésiques et d'anesthésiques, le recours à des méthodes moins invasives quand le cadre le permet telle

que l'imagerie. Mais aussi l'amélioration de la qualité de vie des animaux incluant le lieu d'hébergement et les soins qui leur y sont administrés [72, 73, 75].

### **2.1.3 Remplacement**

Est de substituer, par des matériaux qui ne témoignent aucune sensibilité, des animaux conscients et vivants.

Russel et Burch distingueront le remplacement absolu, où l'emploi d'un modèle animal n'est plus requis, du remplacement relatif où les animaux sont toujours utilisés, bien que la probabilité qu'ils soient exposés à une détresse soit très faible voire nulle [74].

Il est important de noter que les auteurs considèrent le remplacement absolu comme étant un idéal car, exempt de la détresse qui représente le centre de leur préoccupation. On doit cependant souligner la difficulté, voire l'impossibilité, de certains domaines à pouvoir répondre à ce critère [73].

Le remplacement des méthodes *in vivo* par des approches alternatives (*in vitro*, *in silico* ou *ex vivo*) est soumis à une demande croissante, compte tenu des nombreuses préoccupations éthiques et scientifiques, mais aussi au regard du changement de la réglementation internationale vis-à-vis des tests pratiqués sur les animaux dans le domaine de la cosmétique. Des plans seront établis par plusieurs pays afin de régler l'expérimentation animale, allant de l'entière interdiction du recours aux animaux dans les tests, à la limitation de leur usage [77, 2].

De nombreux tests *in vitro* seront développés pour répondre à la recherche de méthodes alternatives, dont certains seront approuvés et adoptés par l'OCDE [78].

Quelques-unes de ces méthodes seront traitées dans les prochains paragraphes.

## **2.2 Het-Cam test ou test de Hen sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf de poule**

C'est une méthode qui a été introduite pour la première fois par Luepke en tant qu'alternative au test de Draize pour la détection des irritants membranaires. Plus tard de nombreuses variantes

ont vu le jour, donnant ainsi lieu à plusieurs enregistrements dans la base de données INVITTOX. L'objectif de ce test étant d'observer et d'évaluer les différentes lésions pouvant être provoquées par les substances à tester. Les effets sont de ce fait mesurés par l'apparition d'une hémorragie, une coagulation et lyse des vaisseaux. Ces évaluations sont considérées individuellement, puis combinées pour obtenir un score, qui est utilisé pour classer le niveau d'irritation de la substance testée [79].

Au cours de ce test, les produits à tester sont mis en contact direct avec la membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf de poule embryonné, puis on observe l'apparition des lésions citées ci-dessus pendant 5 min. L'apparition de lésions vasculaires ou de coagulation, en réponse à un composé, possède la capacité de prédire le pouvoir d'un produit chimique à endommager les membranes muqueuses (en particulier l'œil) *in vivo*. Le temps nécessaire à l'apparition de la lésion est enregistré. Le degré d'irritation est évalué en fonction de la gravité et de la vitesse d'apparition des lésions.

Ce test présente plusieurs avantages, notamment sa simplicité, sa rapidité, sa sensibilité, sa facilité d'exécution et son coût relativement faible.

Le principal inconvénient de cette procédure apparaît dans sa subjectivité dans l'évaluation des résultats. Cet inconvénient peut être maîtrisé dans une certaine mesure par l'inclusion de normes positives et l'utilisation d'un schéma complet de l'évaluation des effets irritants des produits chimiques [80].

Plusieurs variantes de cette technique ont été décrites, toutes exigent que le produit à tester soit appliqué sur la membrane chorio-allantoïdienne (CAM) d'un œuf fécondé de poule incubé pendant 10j. A cette période de développement embryonnaire les tissus nerveux et donc la sensation de douleur ne sont pas encore développés [81].

### **2.3 Méthode d'Essai d'Opacité et de Perméabilité de la Cornée Bovine (OPCB)**

Cette méthode permet l'identification des produits chimiques de la « catégorie 1 » du SGH-ONU causant des lésions oculaires graves, et les substances « sans catégorie » du SGH-ONU dont la classification pour irritation oculaire ou lésion grave, n'est pas nécessaire.

Des yeux de bovins récemment abattus sont immédiatement prélevés, énucléés, disposés de manière à être complètement immergés dans une solution froide saline équilibrée de Hank (HBSS) et transporté au laboratoire. L'opacité et la perméabilité de la cornée seront mesurées, suite à l'application des produits à tester sur la surface épithéliale cornéenne, par un opacitomètre et un spectrophotomètre visible, classifiant ces substances en catégories suivant leur danger d'irritation in vitro. Il en résultera une estimation du potentiel d'irritation oculaire in vivo [82].

Elle n'en reste pas moins exempte de limitations. Sur ce, on notera dans le cas de produits chimiques appartenant à la catégorie 1, une sur-prédiction de cétones ou d'alcools de même qu'une sous-prédiction des solides [77].

Il est important de signaler que l'identification par l'OPCB des produits de la catégorie 2 (2A et 2B) du SGH-ONU, respectivement irritants et légèrement irritants pour l'œil, n'est pas recommandée [82].

#### **2.4 Test sur œil de poulet isolé (OPI/ICE)**

L'ICE est une méthode alternative à l'expérimentation animale portant sur l'application directe du produit à tester sur des yeux de poulet non endommagés et énucléés, conservés dans un appareil de surfusion. Cette méthode permet l'identification et la classification des produits chimiques relevant de la catégorie 1 du SGH de l'ONU ou les produits chimiques provoquant des lésions oculaires graves, mais également, les produits chimiques qui ne nécessitent aucune classification pour irritation ou lésion oculaire grave [83].

Suite à cette étude, un score clinique est établi en associant des mesures quantitatives représentées par le gonflement de la cornée et des examens qualitatifs qui comprennent l'opacité, la rétention de fluorescéine et les changements histopathologiques [84].

La méthode OPI ne peut cependant remplacer le Draize eye test compte tenu de ses limites particulières.

L'ICE donne lieu à un taux élevé de faux positifs pour les alcools. Les matières solides et les tensioactifs sont concernés par un taux élevé de faux négatifs. Les résultats obtenus lors de l'étude de produits chimiques possédant des effets in vivo durables et de faible gravité peuvent être sous-estimés [84].

A cet effet, il est recommandé de procéder à des essais in vitro supplémentaires ou le recours à l'expérimentation animale (chez le lapin), en fonction de la réglementation, pour tous les produits chimiques donnant des résultats négatifs avec cette méthode [84].

## **2.5 Méthodes basées sur la cytotoxicité cellulaire**

L'objectif des tests de cytotoxicité est l'estimation du potentiel effet irritant d'un produit, en partant du principe que l'application de ces substances sur l'œil peut également produire des dommages et entraîner une cytotoxicité sur divers types cellulaires [81].

### **2.5.1 Test du Rouge Neutre**

Le rouge neutre est un colorant vital qui est généralement employé pour l'estimation de la viabilité cellulaire. Etant faiblement cationique, il possède la propriété de diffuser facilement au travers des membranes cellulaires, puis de s'accumuler dans les lysosomes où il se lie aux sites anioniques de la matrice lysosomale [81, 85].

Une lésion de la membrane causée par l'action d'un xénobiotique provoque une diminution de la fixation de ce colorant, la quantité de colorant restant liée aux lysosomes est proportionnelle au nombre de cellules viables [81, 85].

### **2.5.2 Test de photo-cytotoxicité in vitro (test de fixation du colorant vital rouge neutre NRU)**

Dans cet essai, la cytotoxicité est exprimée comme la diminution, en fonction de la concentration, de la fixation du colorant vital rouge neutre (NR) après traitement par le produit chimique testé et exposition à la lumière [81].

Le principe du test NRU consiste donc à mesurer l'absorption du rouge neutre dans les cellules qui sont mises en culture de façon à obtenir une couche monocellulaire. Elles sont ensuite incubées avec différentes dilutions du produit à tester puis exposées à une dose d'irradiation. La viabilité cellulaire est déterminée par le test de fixation du rouge neutre [81, 85].

### 2.5.3 Le test de relargage du rouge neutre (Neutral Red Release)

Ce test utilise également le colorant rouge neutre comme marqueur de viabilité cellulaire. Comme pour le NRU, une culture monocouche de différentes lignées fait usage de substrat. Après avoir été en présence de rouge neutre, le milieu est retiré puis les cellules sont exposées à une série de dilutions de la substance à tester. Elles sont ensuite traitées par une solution de fixation puis un solvant permettant le relargage du colorant par les cellules vivantes [81].

On mesure ensuite la densité optique de la solution obtenue par spectrophotométrie.

Le test de relargage du rouge neutre est largement utilisé. Cependant, de nombreuses études ont démontré son efficacité limitée pour ce qui est de mettre en évidence l'effet irritant des substances moyennement à très irritantes, et les discriminer de substances non irritantes [85].

### 2.6 Test sur épiderme humain reconstitué (RhE)

L'essai sur épiderme humain reconstitué constitue une alternative au test d'irritation cutanée de Draize. Le principe de ce test repose sur l'application locale du produit chimique sur un modèle tridimensionnel d'épiderme humain reconstitué [86].

Ce modèle tridimensionnel est composé de kératinocytes non transformés, issus d'épiderme humain et mis en culture pour former plusieurs assises de cellules hautement différenciées [87].

Cette méthode permet de mesurer les événements déclencheurs de la cascade qui aboutit, d'une part, à l'apparition de lésions qui intéressent les différentes cellules de la peau et d'autre part, à une cytolysse cutanée [87].

La viabilité cellulaire peut ainsi être évaluée via la réduction enzymatique, par les cellules viables, du colorant vital MTT (tétrazolium) en un sel de formazan mesuré quantitativement après son extraction des tissus [87].

Les agents chimiques irritants sont identifiés par leur aptitude à faire diminuer la viabilité cellulaire sous un certain seuil bien déterminé [87].

Cependant, la fragilité du matériel cellulaire constitue une limite à cet essai. En effet, le risque de dommages et d'un éventuel séchage des cultures impose une manipulation soignée des modèles épithéliaux. De plus, le risque de détachement des cellules de la culture peut conduire à une mauvaise interprétation des résultats. On notera également que cet essai ne convient pas

à la détermination des effets résultant des substances pouvant pénétrer dans le stroma et l'endothélium, puisqu'il imite seulement la couche épithéliale de la peau. Enfin, la réversibilité de l'irritation ne peut être évaluée car elle dépend de l'interaction entre les cellules de l'épithélium et celles du stroma adjacent [86].

## **Partie expérimentale**

---

### **CHAPITRE I : Matériel et méthodes**

**1 Présentation de l'étude**

Cette étude s'inscrivant dans le cadre de la réalisation d'un mémoire de fin d'étude, a pour objet l'évaluation de la toxicité (cutanée et oculaire) de certains produits cosmétiques et d'hygiène corporelle commercialisés en Algérie.

La première partie de ce travail portera sur la description du protocole expérimental, ainsi que des conditions de réalisation de celui-ci. Puis, les résultats des tests effectués et leurs interprétations seront présentés dans un second temps.

**2 Période de l'étude**

L'étude est réalisée sur une période allant du 24 mai 2021 au 13 juin 2021.

**3 Lieu de l'étude**

L'étude est menée au niveau du laboratoire de toxicologie de la faculté de médecine de Tizi Ouzou.

**4 Echantillonnage**

Le choix des produits cosmétiques inclus dans notre étude s'est porté sur deux catégories :

La première série comprend trois produits fabriqués localement par le même industriel, et nécessitant un contrôle de toxicité cutané et oculaire pour une éventuelle commercialisation. Il s'agit d'un sérum pour cheveux, d'une eau micellaire et d'un gel douche.

La deuxième série aura pour objet d'attester de l'innocuité de certains produits déjà mis sur le marché, répandus et largement utilisés par la population algérienne. Des substances de différentes formes galéniques ont été intégrées dans l'essai. De ce fait, un fard à paupière, une crème clarifiante et un shampoing ont été sélectionnés pour la suite de ces tests.

## 5 Présentation des produits

- **Sérum pour cheveux** : cyclopentasilone, diméthicone, diméthiconol, caprylic/capric triglycéride, parfum, huile de graine de *Ricinus communis*, kératine hydrolysée, eau.
- **Eau micellaire** [section manquante]
- **Gel douche** [section manquante]
- **Shampoing** : eau, lauryl éther sulfate de sodium, distéarate de glycol et cocamide MEA, bétaine de cocamidopropyle , chlorure de sodium, PEG-4 distearyl ether, cocamide DEA et glycérine, PEG-7 glycerylmonocoate, coco-glucoside et oléate de glycéryle , propylène glycol, parfum, diméthiconol, extrait de fruit, polyquaternium-7, EDTA tetrasodique, methylchloroisothiazolinone et mehtylisothiazolinone, acide citrique.
- **Crème clarifiante** : Eau (aqua), huile minérale, pétrolatum (paraffine), lanoline ; acide stéarique ; alcool cétylstéarylique, myristate d'isopropyle, BHT, méthylparabène, propylparabène, laurylsulfate de sodium, sulfite de sodium, acide citrique, glycérine, acétate de tocophérol (vit. E), rétinol (vit. A), hydroquinone 2 %, collagène, huile de carotte, parfum.
- **Fard à paupières** : Mica, talc, diméthyl silylate de silice, stéarate de glycéryle, polyméthacrylate de méthyle, polydécène hydrogéné, palmitate d'éthyle, poudre de perles, bis-diglycéryl polyacyladipate-2, huile de paraffine, dioxyde de titane, polybutène, propylparabène, méthylparabène, parfum.

## 6 Matériel

### 6.1 Matériel biologique

Lapins de souche standardisée :

- Sexe : mâle ou femelle
- Poids : 1.5 - 4Kg
- Souche : lapin albinos néozélandais (**Figure 6**)



Figure 6 : Lapin albinos

### 6.2 Matériel non biologique

- Cages individuelles pour lapins en acier inoxydable munies de mangeoires et d'abreuvoirs ;
- Tendeuse électrique ;
- Ciseaux à bouts ronds ;
- Chronomètre ;
- Portoir ;
- Source lumineuse ;
- Tubes secs ;
- Micropipettes de précision automatique (**DRAGONLAB®**) ;
- Plaque chauffante ;
- Agitateur de précision ;
- Balance de précision (**KERN & Sohn GmbH®**) ;
- Verre de montre ;
- Spatule ;
- Tubes à essai ;
- Compte-goutte ;
- Béchers.

### 6.3 Consommable

- Bandes de sparadrap ;
- Compresses stériles et non stériles ;
- Rasoirs jetables ;

- Embouts pour micropipette de 1000 ul ;
- Vaccinostyle ;
- Eau distillée.

## 7 Méthodes

### 7.1 Conditions d'hébergement des lapins

Le respect des droits de tout être vivant est un principe fondamental. Quel que soit l'animal, des droits primordiaux lui sont accordés. Parmi eux, ceux établis, définis et adoptés par l'association mondiale vétérinaire en 1989. Ainsi nourriture, abreuvement et confort deviennent parfaitement légitimes. Au même titre, on retrouve l'expression de comportements qualifiés de « normaux » autrement dit propre à l'espèce de l'animal en question tel que l'accouplement [88].

L'animal de par sa nature, étant capable de ressentir de la souffrance, tout mauvais traitement voire le recours à des actes cruels à son égard, doivent être fermement condamnés [88].

L'assurance d'une bonne prise en charge des animaux de laboratoires, les lapins dans ce présent cas, doit être garantie par le maintien d'un état sanitaire irréprochable, de même que la satisfaction des divers besoins s'inscrivant dans le cadre du bien-être de l'animal, qu'ils soient physiologiques comportementaux ou autres [89].

Une gestion adéquate doit également être mise en place et ce par l'emploi de différents moyens. Ainsi la régulation de variables tels que la température, l'humidité, l'éclairage ou autres variables environnementales contribue à la réalisation de cet objectif [89].

#### 7.1.1 Conditions environnementales

Les lapins doivent être placés dans un local dont la température avoisine les 20°C (+/- 3°C), soumis à un éclairage naturel alternant 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité tout en veillant à ce que les cages abritant les lapins ne soient pas directement exposées aux rayons solaires pour éviter tout risque d'atrophie de la rétine. L'humidité relative de la pièce devrait être comprise entre 30 et 70 pour cent afin de permettre le maintien de l'homéostasie thermique des animaux [57, 89, 90, 91].

### 7.1.2 Recommandations d'espace

L'espace attribué à chaque animal doit prendre en compte le bien être de ce dernier (**Tableau II**), ceci en assurant un accès aisé à la nourriture et à l'eau, tout en lui permettant de se mouvoir et de changer de posture, d'où le recours aux cages individuelles (**Figure 7**) [92].



**Figure 7 : Cage à lapin individuelle**

Tableau II : Normes de dimension des cages recommandées pour les lapins [93]

Poids (kg)	Surface au sol minimale de la cage/animal (cm <sup>2</sup> )	Hauteur minimale de la cage* (cm)
1	1400	30
2	2000	30
3	2500	34
4	3000	40
5	3600	40

\* hauteur des cages = distance verticale entre le sol de la cage et la partie horizontale supérieure du couvercle de la cage.

### 7.1.3 Besoins quotidiens

#### 7.1.3.1 Alimentation

L'alimentation des lapins doit répondre à leurs besoins nutritifs quotidiens en terme de qualité et de quantité [94].

Le lapin est un herbivore opportuniste. Il peut consommer toutes sortes de végétaux, mais sa préférence va pour les graminées et les légumineuses [93].

Les céréales et les granulés (**Figure 8**) représentent les aliments de choix. D'autres denrées peuvent également être utilisées tels que les fourrages, les croûtons de pain et les carottes. Il faut néanmoins éviter certains nutriments comme la salade et les choux car pouvant conduire à la survenue de météorisme [90].

En moyenne, leur consommation en nourriture est d'environ 50 mg/kg/j [93].



**Figure 8 : Granulés**

### 7.1.3.2 Abreuvement

L'eau représente le principal aliment en quantité. Son apport doit être suffisant afin de couvrir les besoins hydriques journaliers de l'animal. Elle doit donc répondre aux critères de potabilité. A cet effet, l'abreuvement des lapins se fera en ayant recours à l'eau du robinet (**Figure 9**) [92].

La consommation en eau des lapins est estimée à 50 à 100 mg/kg/j [93].



**Figure 9 : Système d'alimentation en eau**

### 7.1.3.3 Litière

Des copeaux de bois léger ou de sciures (**Figure 10**) sont utilisés comme litière pour les lapins. Ces matériaux permettent une bonne absorption des odeurs et de l'humidité, en plus d'offrir un certain confort aux animaux [94, 95].

Dans notre cas, les cages contiennent des plates-formes ou des planchers synthétiques à mailles rectangulaires qui permettent l'élimination des déjections mais aussi, le respect des structures ostéoarticulaires des pattes de ces animaux.



**Figure 10 : Sciure de bois**

#### **7.1.3.4 Etat sanitaire des lapins**

Comme tout animal de laboratoire, le lapin peut également être atteint par certaines maladies s'opposant à son utilisation lors des essais de recherche. On citera comme exemple l'infection des voies respiratoires supérieures et les otites moyennes pouvant être causées par la bactérie *Pasteurella multocida*, mais également, la survenue de certaines affections intestinales à l'origine de diarrhées fréquentes. Le lapin peut aussi faire l'objet d'affections parasitaires [96].

Les lapins utilisés lors de l'essai n'ont montré, au vu de leur état général, aucun signe d'infections quelles qu'elles soient.

## **7.2 Test d'irritation oculaire**

### **7.2.1 Principe**

Le principe de cet essai repose sur l'instillation de la substance à tester dans l'un des deux yeux du lapin, l'autre faisant office de témoin. Un score prenant en compte différentes variantes sera obtenu à l'issue de ce test.

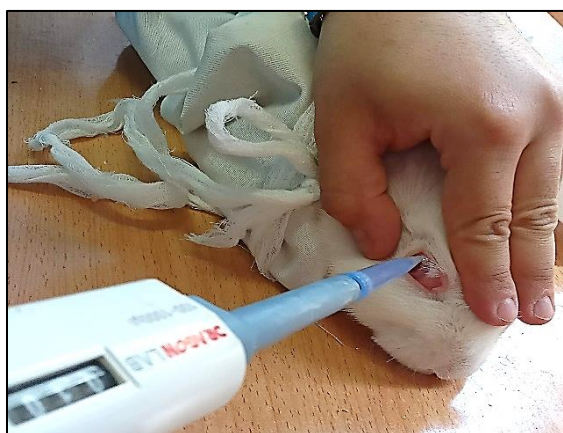
### **7.2.2 Protocole**

Les produits suivants : sérum pour cheveux, eau micellaire, gel douche, shampoing et crème éclaircissante, feront objet de tests d'irritation oculaire.

Ce test nécessitera l'usage de cinq lapins albinos dont un pour chaque échantillon de produit.

Un examen préalable des yeux des lapins à la recherche d'éventuels signes d'irritation oculaire, de défauts oculaires ou de lésions de la cornée sera conduit 24 heures avant le début de l'essai. Seuls les animaux dont les yeux sont parfaitement sains seront inclus.

On procèdera par la suite à l'instillation de 100  $\mu$ l de l'échantillon prélevé à l'aide d'une micropipette (**Figure 11**), préalablement transvasé dans un tube à essai, dans le cul de sac conjonctival de l'œil droit du lapin. Les paupières sont maintenues en étroit contact, approximativement, pendant dix secondes évitant ainsi toute perte de substance (**Figure12**).



**Figure 11 : Instillation du produit**



**Figure 12 : Maintien des paupières fermées**

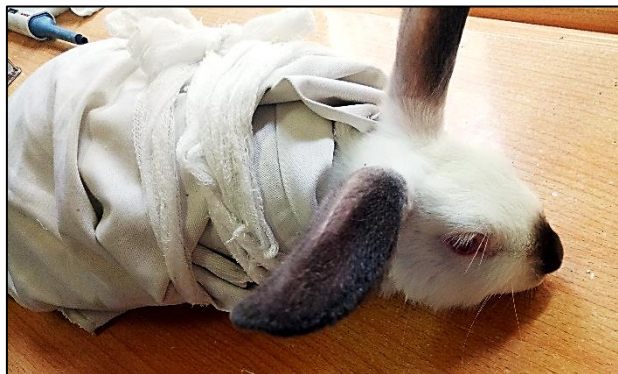
Parmi les substances à tester, deux (gel douche, crème clarifiante) ont fait l'objet d'une dilution au demi en raison de leur consistance.

Un lavage de l'œil a été effectué en raison de l'absence de l'évacuation du produit (**Figure 13**).



**Figure 13 : Rinçage de l'œil traité**

Les lapins sont immobilisés par une technique dite d'emballage pendant une heure pour prévenir tout réflexe de frottement de l'œil (**Figure 14**).



**Figure 14 : Emmillotage**

### **7.2.3 Observation et interprétation des résultats**

L'observation se fera une heure après l'introduction du produit, puis se poursuivra à un, deux, trois, quatre et sept jours en se référant à l'œil non traité (œil gauche). Un score sera ensuite attribué dans le but d'évaluer l'état des lésions oculaires affectant la conjonctive, la cornée et l'iris, ainsi que, de leur réversibilité ou irréversibilité (**Tableau III**). L'observation peut se prolonger au quatorzième, voire au vingt et unième jour en cas d'évolution des lésions.

Tableau III : Echelle numérique du test d'irritation oculaire de Draize

<b>Conjonctive</b>	
<b>Chemosis</b>	Cote
Pas de gonflement	0
Gonflement, y compris la membrane nictitante	1
Gonflement avec éversion de la paupière	2
Gonflement avec paupières à demi fermées	3
Gonflement avec paupières fermées plus qu'à moitié ou complètement	4
<b>Larmolement</b>	Cote
Absence de larmolement	0
Larmolement léger (ne pas tenir compte des légères sécrétions existantes normalement dans l'angle interne)	1
Larmolement avec humidification des paupières et des poils avoisinant les paupières	2
Larmolement avec humidification des paupières et des poils sur de larges surfaces autour de l'œil	3
<b>Rougisement de la conjonctive palpébrale</b>	Cote

Vaisseaux normaux	0
Vaisseaux nettement plus injectés que la normale	1
Vaisseaux difficiles à distinguer individuellement couleur rouge vif diffuse	2
Vaisseaux difficiles à distinguer individuellement couleur rouge foncé diffuse	3
<b>Iris</b>	Cote
Iris normal	0
Iris nettement plus plissé que la normale, congestion, gonflement, iris réagissant encore à la lumière même lentement (une ou plusieurs de ces caractéristiques)	1
Pas de réaction à la lumière, hémorragie, destruction importante (une ou plusieurs de ces caractéristiques)	2
<b>Cornée</b>	
<b>Degré d'opacification</b>	Cote
Aucune modification visible ni perte de brillant ou de poli	0
Présence de zones translucides (diffuses ou disséminées), détails de l'iris clairement visibles	1
Présence de zones translucides facilement identifiables, détails de l'iris légèrement masqués	2
Présence d'une zone opalescente, aucun détail de l'iris visible contour de la pupille à peine discernable	3

Présence d'une opacité cornéenne totale rendant l'iris et la pupille invisibles	4
<b>Surface d'opacité</b>	Cote
Un quart au moins mais non nulle	1
Entre le quart et la moitié	2
Entre la moitié et les trois quarts	3
Des trois quarts à toute la surface	4

A l'issu du test, un indice d'irritation oculaire primaire individuel (I.O.I) sera déterminé pour chaque temps d'observation en se référant aux cotations obtenues après chaque lecture. N'ayant eu recours qu'à un seul animal, l'indice d'irritation oculaire moyen (I.O) correspond à l'I.O.I. La classification du produit selon son degré d'irritation, en quatre classes, sera appréciée en fonction de l'indice d'irritation oculaire maximum (I.O Max) correspondant à la valeur de l'I.O la plus élevée.

### 7.3 Test d'irritation cutanée

#### 7.3.1 Principe

Ce test consiste à appliquer une dose unique de produit sur la peau de lapin et d'observer toutes manifestations pouvant survenir, à la suite de quoi un score sera établi.

#### 7.3.2 Protocole

Les produits compris dans le test d'irritation cutanée sont : le sérum pour cheveux, l'eau micellaire, le gel douche, le shampooing, la crème clarifiante et le fard à paupières.

Cet essai regroupera deux séries de tests qui seront conduits sur douze lapins albinos.

Les lapins prévus pour le test seront tendus au niveau des deux flancs, sur une surface d'environ 7×7cm, à l'aide d'une tendeuse électrique puis rasés (**Figure 15**), 24h avant l'application du produit. Seuls les lapins dont la peau est parfaitement saine et glabre seront sélectionnés pour la suite de l'essai (**Figure 16**).



**Figure 15 : Rasage des lapins**



**Figure 16 : Flanc rasé**

Le jour de l'essai, on procédera à trois scarifications au niveau du flanc gauche de chaque animal à l'aide d'un vaccinostyle stérile. Celles-ci seront espacées de 0.5cm et longues de 2cm. Elles doivent abraser la couche cornée sans provoquer de saignement. Le flanc droit, quant à lui, restera tel quel.

On prélèvera une quantité de 0.5 ml pour les produits liquides et 0.5 g pour les produits solides qu'on déposera ensuite sur une compresse stérile de 2.5×2.5cm, avant de l'appliquer de manière uniforme sur les deux flancs. La compresse doit être maintenue en contact souple avec la peau en utilisant un pansement. L'ensemble sera recouvert par du sparadrap perforé tout en faisant en sorte que l'animal n'ait pas accès à la compresse (**Figure 17**).



**Figure 17 : Application du produit**

### **7.3.3 Observation et interprétation des résultats**

Les pansements seront retirés 4 heures plus tard. La première observation se fera 24 heures après l'application du produit à tester, suivie par deux autres lectures qui se feront à un intervalle de 24 heures (à 48 et 72 heures).

Les lapins seront par la suite examinés à la recherche de signes d'érythème ou d'œdème attribuant une cotation en accord avec chaque observation (**Tableau IV**).

Tableau IV : Grille d'évaluation du test d'irritation cutané de Draize

<b>Erythème</b>	<b>Pas d'érythème</b>	<b>0</b>
	Léger érythème (à peine visible)	1
	Erythème bien visible	2
	Erythème important	3
	Erythème grave (rouge pourpre) avec ou sans escarres (lésions profondes)	4
<b>Œdème</b>	<b>Pas d'œdème</b>	<b>0</b>
	Très léger œdème (à peine visible)	1
	Léger œdème (contours bien définis, gonflement apparent)	2
	Œdème moyen (épaisseur d'environ 1 mm)	3
	Œdème grave (épaisseur supérieure à 1 mm et surface supérieure à la zone d'application)	4

Pour chaque animal, un indice cutané individuel (I.C.I) sera calculé en fonction des chiffres obtenus à l'issue des observations, faites sur les zones scarifiées et non scarifiées, comprenant les deux variantes citées ci-dessus. Les résultats obtenus seront ensuite utilisés pour le calcul de l'indice d'irritation cutané primaire (I.P), permettant la classification du produit selon son degré d'irritation en quatre types de réponses.

## **Partie expérimentale**

---

### **CHAPITRE II : Résultats**

Dans cette partie, nous présenterons les résultats obtenus durant les essais de toxicité que nous avons mené sur de jeunes lapins albinos.

Suivant les formules de calcul d'indice cutané et oculaire les résultats obtenus permettent, en fonction des réponses notées, de classer les produits en quatre classes distinctes.

## 1 Formules de calcul des indices

### 1.1 Calcul de l'I.P

La somme des notes attribuées aux réactions cutanées, à savoir l'érythème et l'œdème, observées sur les zones scarifiées et non scarifiées est calculée pour chaque période de lecture. Le résultat divisé sur le nombre d'examens réalisés pour chaque temps de lecture définit l'I.C. La moyenne de ces scores représente l'I.P.

Formules de calcul :

$$I.C_{(t)} = \sum RC_{(t)} / N_{(t)}$$

$I.C_{(t)}$  : indice d'irritation cutané moyen à un temps t

$\sum RC_{(t)}$  : somme des scores attribués aux réactions cutanées du côté scarifié et non scarifié à un temps t

$N_{(t)}$  : nombre d'examen effectué à un temps t

$$I.P = \sum I.C / n$$

I.P : indice d'irritation primaire cutané

$\sum I.C$  : somme des indices d'irritation cutanée moyens obtenus à chaque période

n : nombre de périodes de lecture

L'I.C peut également être obtenu en passant par le calcul des I.C.I et ce pour chaque lapin. Cet indice est défini comme étant la somme des notes attribuées au côté scarifié et non scarifié pour chacune des périodes d'observation.

$$I.C.I = (\sum RC_{cs} + \sum RC_{cns}) / N'$$

I.C.I : indice d'irritation cutanée individuel

$\sum RC_{cs}$  : somme des scores attribués aux réactions cutanées du côté scarifié

$\sum RC_{cns}$  : somme des scores attribués aux réactions cutanées du côté non scarifié

N' : nombre d'examens effectués pour chaque lapin

### 1.2 Calcul de l'I.O Max

L'I.O.I correspond à la somme des résultats rapportés à chaque période de lecture pour un lapin donné. N'ayant eu recours dans cette étude qu'à un seul lapin, l'I.O.I est l'équivalent de l'I.O. La valeur de l'I.O la plus élevée, relevée à un temps t, correspond à l'I.O Max.

Formule de calcul :

$$I.O.I = I.O = \sum RO$$

I.O.I : indice d'irritation oculaire individuel

I.O : indice d'irritation oculaire moyen

$\sum RO$  : somme des scores attribués aux réactions oculaires

### 1.3 Interprétation des résultats en fonction de normes prédéfinies

Au vu des résultats obtenus pour chaque test, test d'irritation cutanée et test d'irritation oculaire, les substances seront classées dans une des quatre classes suivant les tableaux ci-dessous :

Tableau V : Classification des produits selon l'I.P

Catégorie	I.P
Non irritant	$I.P \leq 0.5$
Légèrement irritant	$0.5 < I.P \leq 2$
Irritant	$2 < I.P \leq 5$
Très irritant	$5 < I.P \leq 8$

Tableau VI : Classification des produits selon l'I.O Max

Catégorie	I.O Max
Non irritant	$0 \leq I.O \text{ Max} \leq 5$
Faiblement irritant	$5 < I.O \text{ Max} \leq 15$
Moyennement irritant	$15 < I.O \text{ Max} \leq 30$
Irritant	$30 < I.O \text{ Max} \leq 50$
Très irritant	$I.O \text{ Max} > 50$

## 2 Test d'irritation cutanée de Draize





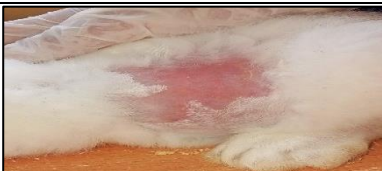



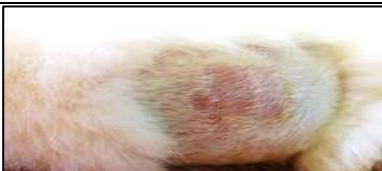









### 2.1 Sérum pour cheveux

Le **Tableau VII** résume les différentes observations relatives à l'apparition de signes d'irritation cutanée faites à des intervalles réguliers de 24 heures.

Après 24 heures, on note l'apparition d'un érythème à peine visible au niveau des deux flancs chez le deuxième lapin. En ce qui concerne le troisième lapin, on observe la survenue d'un érythème bien visible sur le côté scarifié qui reste, néanmoins, léger du côté non scarifié. On constate la disparition de ces réactions cutanées au bout de 48 heures.

Aucune manifestation cutanée n'a été relevée pour le premier lapin pendant toute la durée de l'observation.

Tableau VII : Observation des manifestations cutanées (sérum pour cheveux)

Période	Lapin	Observations	
		Côté scarifié (gauche)	Côté non scarifié (droit)
24h	1		
	2		
	3		
48h	1		
	2		
	3		
72h	1		
	2		
	3		

Le **Tableau VIII**, représentatif des scores attribués après chacune des lectures effectuées à des temps différents (24h, 48h, 72h), nous permet de calculer l'indice d'irritation primaire qui est de l'ordre de 0.14.

L'I.P étant inférieur à 0.5, le produit « sérum pour cheveux » est classé dans la catégorie des substances non irritantes pour la peau.

**Tableau VIII : Cotation des manifestations cutanées (sérum pour cheveux)**







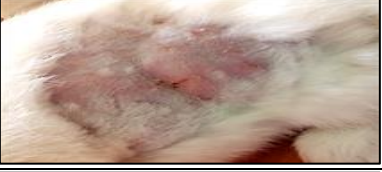





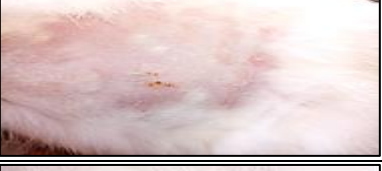





Période	Lapin	Erythème		Œdème		I.C.I	IC	IP ( $\sum IC/3$ )
		Scarifié	Non scarifié	Scarifié	Non scarifié			
<b>24h</b>	<b>1</b>	0	0	0	0	0	0.42	0.14
	<b>2</b>	1	1	0	0	0.5		
	<b>3</b>	2	1	0	0	0.75		
<b>48h</b>	<b>1</b>	0	0	0	0	0	0	
	<b>2</b>	0	0	0	0	0		
	<b>3</b>	0	0	0	0	0		
<b>72h</b>	<b>1</b>	0	0	0	0	0	0	
	<b>2</b>	0	0	0	0	0		
	<b>3</b>	0	0	0	0	0		

## 2.2 Eau micellaire

Le **Tableau IX** met en évidence les réponses consécutives à l'application de la substance sur la peau de l'animal.

On remarque 24h après l'emploi de la substance, l'apparition d'un léger érythème chez le deuxième lapin qui persiste au-delà de la période d'observation. Chez les deux autres lapins, les réactions sont nulles.

Tableau IX : Observation des réactions cutanées (eau micellaire)

Période	Lapin	Observations	
		Côté scarifié (gauche)	Côté non scarifié (droit)
24h	1		
	2		
	3		
48h	1		
	2		
	3		
72h	1		
	2		
	3		

Le tableau, ci-dessous, comporte les valeurs associées à chaque réaction cutanée rapportée à chacun des lapins pendant les trois jours d'observation.

Les résultats obtenus nous autorisent à placer l'eau micellaire dans la catégorie des produits non irritants pour la peau sachant que son I.P est inférieur à 0.5.

**Tableau X : Cotation des manifestations cutanées (eau micellaire)**

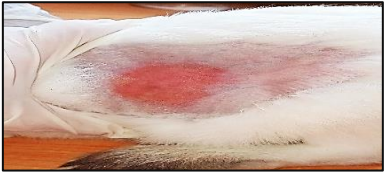
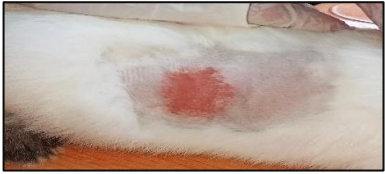





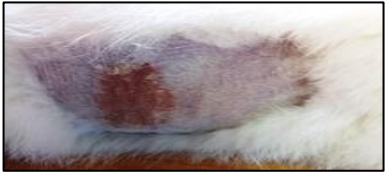




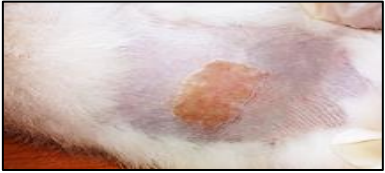
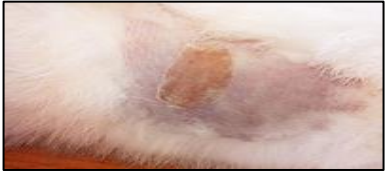

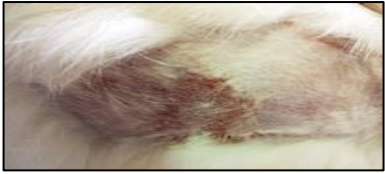


Période	Lapin	Erythème		Œdème		I.C.I	I.C	I.P ( $\sum$ I.C/3)
		Scarifié	Non scarifié	Scarifié	Non scarifié			
24h	1	0	0	0	0	0	0.17	0.17
	2	1	1	0	0	0.5		
	3	0	0	0	0	0		
48h	1	0	0	0	0	0	0.17	
	2	1	1	0	0	0.5		
	3	0	0	0	0	0		
72h	1	0	0	0	0	0	0.17	
	2	1	1	0	0	0.5		
	3	0	0	0	0	0		

### 2.3 Gel douche

On note, chez le premier lapin, l'apparition d'un érythème bien visible du côté scarifié et non scarifié et ce à la première lecture. Ce dernier persiste 48h plus tard, et finit par s'atténuer jusqu'à devenir à peine visible au troisième jour.

Concernant le deuxième et le troisième lapin, l'érythème bien visible au premier jour s'estompe lors des lectures suivantes, devenant à peine perceptible (**Tableau XI**).

Tableau XI : Observation des réactions cutanées (gel douche)

Période	Lapin	Observations	
		Côté scarifié (gauche)	Côté non scarifié (droit)
24h	1		
	2		
	3		
48h	1		
	2		
	3		
72h	1		
	2		
	3		

Les résultats rapportés dans le **Tableau XII** représentent les points attribués aux réactions cutanées résultant de l'emploi du gel douche sur la peau des lapins.

Ce gel douche rentre dans la classe des produits légèrement irritants du fait de son I.P qui est compris dans l'intervalle [0.5-2].

**Tableau XII : Cotation des manifestations cutanées (gel douche)**

Période	Lapin	Erythème		Œdème		I.C.I	IC	I.P ( $\Sigma$ I.C/3)
		Scarifié	Non scarifié	Scarifié	Non scarifié			
24h	1	2	2	0	0	1	0.83	0.67
	2	2	1	0	0	0.75		
	3	2	1	0	0	0.75		
48h	1	2	2	0	0	1	0.67	
	2	1	1	0	0	0.5		
	3	1	1	0	0	0.5		
72h	1	1	1	0	0	0.5	0.5	
	2	1	1	0	0	0.5		
	3	1	1	0	0	0.5		



















## 2.4 Shampoing

Chez le premier lapin, on remarque un érythème important du côté scarifié qui persiste durant les trois jours de lecture. Du côté non scarifié, l'érythème important noté au premier jour de l'observation régresse en érythème bien visible à la deuxième et troisième lecture.

Chez le deuxième lapin, l'érythème bien visible rapporté à 24h et 48h, évolue en léger érythème à la 72<sup>ème</sup> heure du côté scarifié. Du côté non scarifié, la réaction marquée par l'apparition d'un érythème bien visible reste identique tout au long de l'essai.

Le troisième lapin manifeste, au niveau du flanc scarifié, un érythème important à la 24<sup>ème</sup> heure, qui s'atténue jusqu'à devenir peu visible à la 48<sup>ème</sup> et 72<sup>ème</sup> heure. Au niveau du flanc non scarifié, on distingue l'apparition d'un important érythème le premier jour, qui s'estompe et devient bien visible lors des deux autres lectures (**Tableau XIII**).

Tableau XIII : Observation des manifestations cutanées (shampooing)

Période	Lapin	Observations	
		Côté scarifié (gauche)	Côté non scarifié (droit)
24h	1		
	2		
	3		
48h	1		
	2		
	3		
72h	1		
	2		
	3		

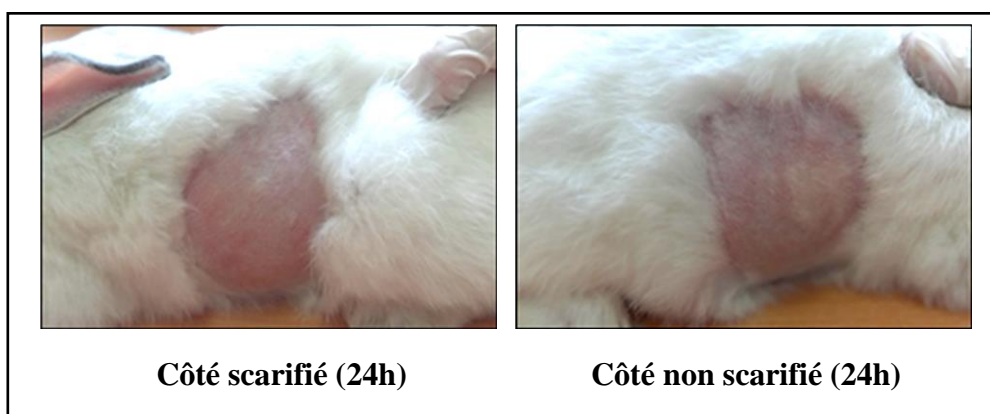
Le tableau ci-après reproduit les valeurs obtenues lors de l'essai mené sur la peau glabre des lapins.

L'I.P calculé étant de 1.08, le shampoing est inclus dans la catégorie des substances légèrement irritantes pour la peau.

**Tableau XIV : Cotation des manifestations cutanées (shampoing)**

Période	Lapin	Erythème		Œdème		I.C.I	IC	I.P ( $\Sigma$ I.C/3)
		Scarifié	Non scarifié	Scarifié	Non scarifié			
24h	1	3	3	0	0	1.5	1.33	1.08
	2	2	2	0	0	1		
	3	3	3	0	0	1.5		
48h	1	3	2	0	0	1.25	1	
	2	2	2	0	0	1		
	3	1	2	0	0	0.75		
72h	1	3	2	0	0	1.25	0.92	
	2	1	2	0	0	0.75		
	3	1	2	0	0	0.75		

## 2.5 Crème clarifiante



**Figure 18 : Observation des manifestations cutanées après application de la crème clarifiante**

Aucune réaction n'a été notée suite à l'usage de la crème clarifiante. La peau reste parfaitement saine (**Figure 18**).

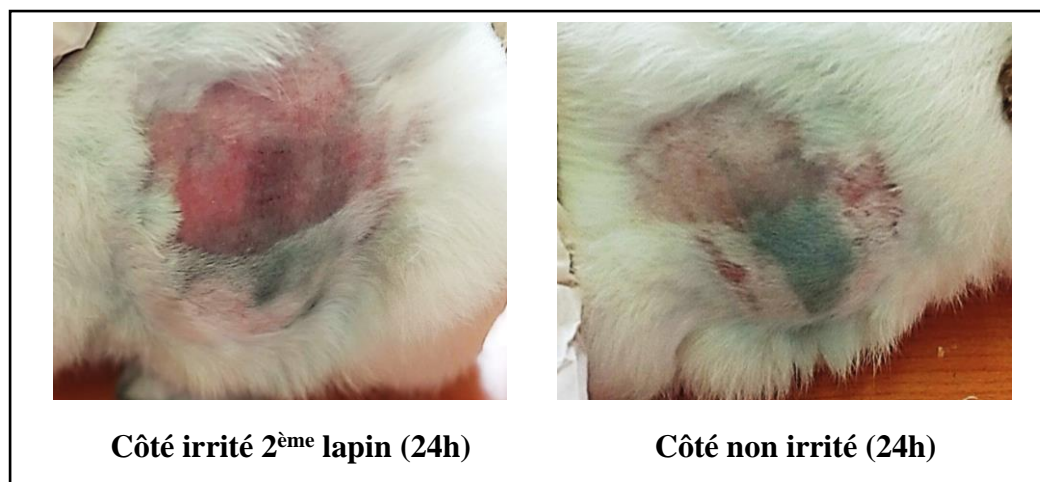
Le **Tableau XV** est représentatif des notations obtenues à l'issue du test d'irritation cutanée.

La totalité des valeurs, en l'occurrence l'IP, étant égal à zéro la crème est classée comme étant non irritante.

**Tableau XV : Cotation des manifestations cutanées (crème clarifiante)**

Période	Lapin	Erythème		Œdème		I.C.I	IC	IP ( $\sum IC/3$ )		
		Scarifié	Non scarifié	Scarifié	Non scarifié					
24h	1	0	0	0	0	0	0	0		
	2	0	0	0	0	0				
	3	0	0	0	0	0				
48h	1	0	0	0	0	0	0		0	
	2	0	0	0	0	0				
	3	0	0	0	0	0				
72h	1	0	0	0	0	0	0			0
	2	0	0	0	0	0				
	3	0	0	0	0	0				

## 2.6 Fard à paupières



**Figure 19 : Observation des manifestations cutanées après application du fard à paupière**

Hormis le deuxième lapin qui manifeste une légère irritation du côté scarifié à 24 h de l'application de la substance, l'intégralité des réactions reste nulle.

L'érythème à peine visible noté chez le second lapin à la première lecture disparaît au bout de 48h (**Figure 19**).

Le **Tableau XVI** indique les résultats obtenus au test d'irritation cutanée de Draize après application du fard à paupière.

L'IP étant approximativement égale à la borne minimale de l'intervalle comprenant les substances non irritantes, à savoir [0-0.5], le produit testé est de ce fait inclus dans cette classe.

Tableau XVI : Cotation des manifestations cutanées (fard à paupière)

Période	Lapin	Erythème		Œdème		I.C.I	IC	IP ( $\sum$ IC/3)
		Scarifié	Non scarifié	Scarifié	Non scarifié			
24h	1	0	0	0	0	0	0.08	0.027
	2	1	0	0	0	0.25		
	3	0	0	0	0	0		
48h	1	0	0	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0		
	3	0	0	0	0	0		
72h	1	0	0	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0		
	3	0	0	0	0	0		

### 3 Test d'irritation oculaire de Draize

#### 3.1 Sérum pour cheveux

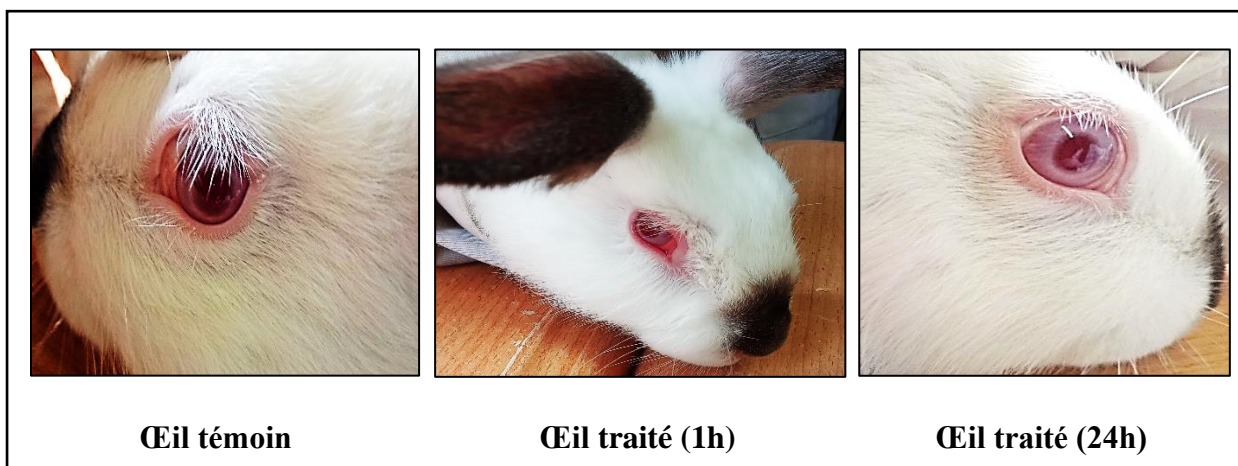


Figure 20 : Observation des réactions oculaires après instillation du sérum pour cheveux

On observe une heure après l'instillation de l'échantillon, un œdème conjonctival, une rougeur de la conjonctive palpébrale et de légers larmoiements, qui disparaissent 24h plus tard (Figure 20).

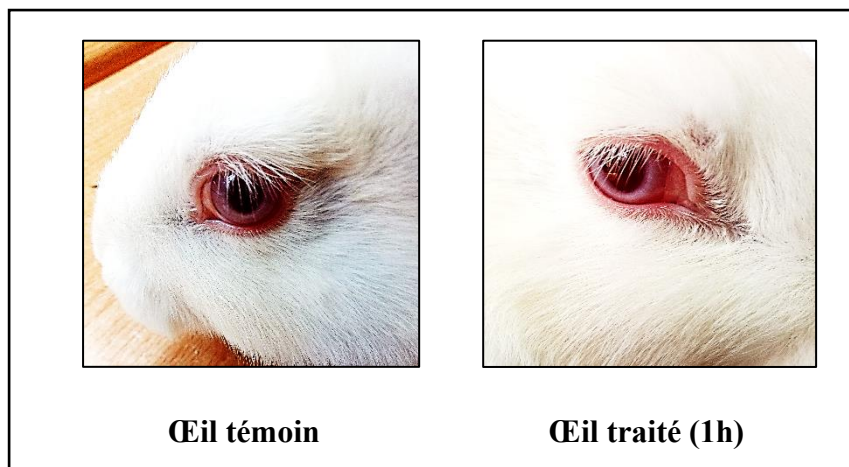
Le tableau ci-dessous illustre les différentes valeurs obtenues suite à l'appréciation des manifestations oculaires résultant de l'instillation du sérum pour cheveux.

L'indice d'irritation oculaire maximum, relevé à 1h, étant égal à 3 et donc compris dans l'intervalle [0-5] permet d'inclure le sérum dans la catégorie des produits non irritants pour les yeux.

**Tableau XVII : Cotation des manifestations oculaires (sérum pour cheveux)**

Période	Conjonctive				Cornée		Iris	I.O.I = I.O	I.O max
	Chemosis (œdème conjonctival)	Larmoiements	Rougeur de la conjonctive palpébrale	Rougeur de la conjonctive	Degré D'opacité	Surface d'opacité	Congestion réaction à la lumière		
<b>1h</b>	1	1	1		0	0	0	3	3
<b>24h</b>	0	0	0		0	0	0	0	
<b>48h</b>	0	0	0		0	0	0	0	
<b>72h</b>	0	0	0		0	0	0	0	
<b>96h</b>	0	0	0		0	0	0	0	
<b>7J</b>	0	0	0		0	0	0	0	

## 3.2 Eau micellaire



**Figure 21 : Observation des réactions oculaires après instillation de l'eau micellaire**

Nous constatons l'absence de toute atteinte oculaire après traitement de l'œil du lapin par la substance à tester pendant toute la durée de l'essai (**Figure 21**).

Le **Tableau XVIII** représente l'ensemble des résultats du test de Draize oculaire suite à l'instillation de la substance.

L'eau micellaire figure dans la catégorie des substances non irritantes, son I.O max étant nulle, et donc à la limite inférieure de l'intervalle de classification s'étendant de 0 à 5.

Tableau XVIII : Cotation des manifestations oculaires (eau micellaire)

Période	Conjonctive			Cornée		Iris	I.O.I = I.O	I.O max
	Chemosis (œdème conjonctival)	Larmoiments	Rougeur de la conjonctive palpébrale	D' opacité Degré	Surface d' opacité	Congestion réaction à la lumière		
1h	0	0	0	0	0	0	0	0
24h	0	0	0	0	0	0	0	
48h	0	0	0	0	0	0	0	
72h	0	0	0	0	0	0	0	
96h	0	0	0	0	0	0	0	
7J	0	0	0	0	0	0	0	

### 3.3 Gel douche

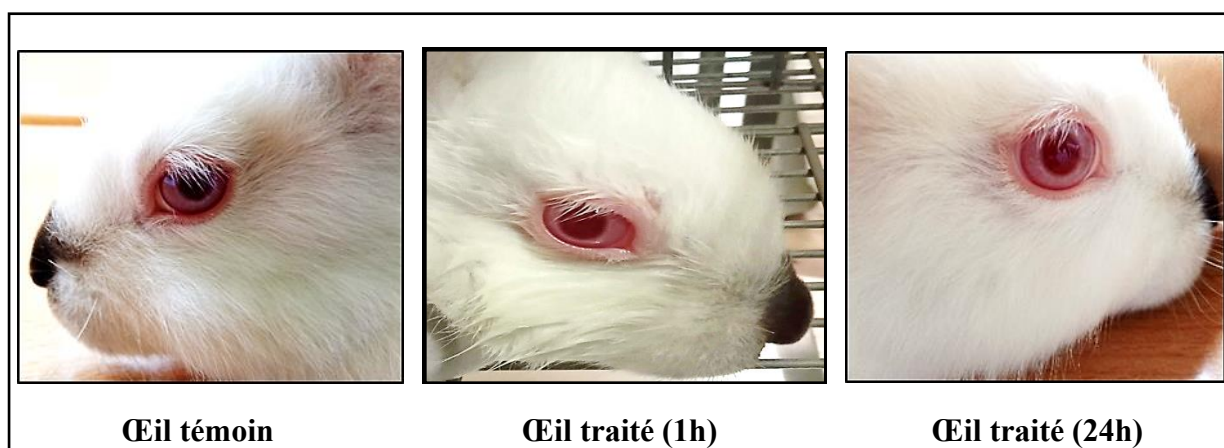


Figure 22 : Observation des manifestations oculaires après instillation du gel douche

Une heure après l'instillation du gel douche, nous avons relevé une rougeur de la conjonctive palpébrale accompagnée de faibles larmoiments. Ces réactions oculaires disparaissent au bout de 24h (Figure 22).

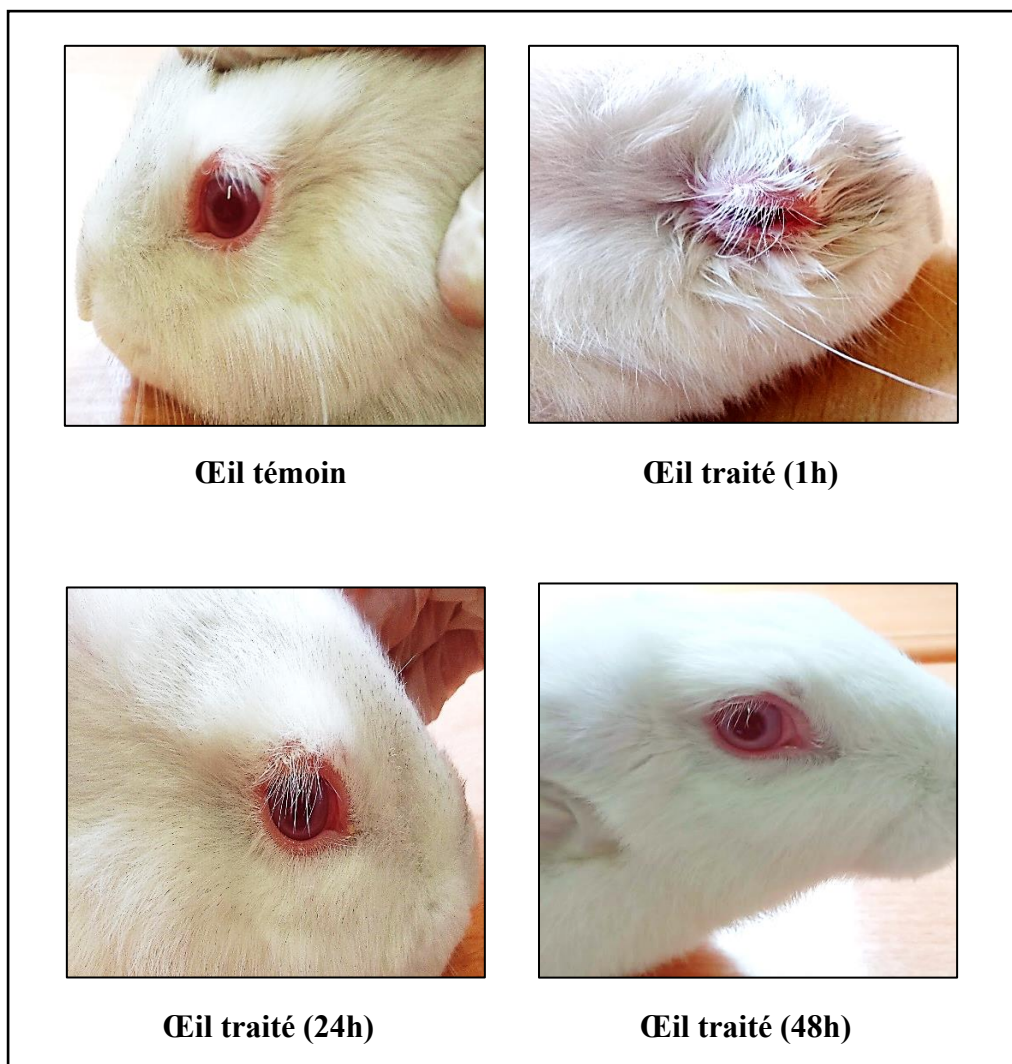
Le tableau suivant présente les différentes notations obtenues à l'issue de l'examen des yeux pendant une période de temps s'étalant sur 7 jours.

L'I.O max est relevé à 1h et sa valeur est de 2. Il est de ce fait compris dans l'intervalle [0-5], ce qui le place dans la catégorie des substances non irritantes

**Tableau XIX : Cotation des manifestations oculaires (gel douche)**

Période	Conjonctive				Cornée		Iris	I.O.I = I.O	I.O max
	Chemosis (œdème conjunctival)	Larmoiements	Rougeur de la conjonctive palpébrale	Rougeur de la conjonctive	Degré D' opacité	Surface d' opacité	Congestion réaction à la lumière		
<b>1h</b>	0	1	1	0	0	0	2	2	
<b>24h</b>	0	0	0	0	0	0	0		
<b>48h</b>	0	0	0	0	0	0	0		
<b>72h</b>	0	0	0	0	0	0	0		
<b>96h</b>	0	0	0	0	0	0	0		
<b>7J</b>	0	0	0	0	0	0	0		

## 3.4 Shampoing



**Figure 23 : Observation des manifestations oculaires après instillation du shampoing**

L'instillation du shampoing est marquée par l'apparition d'un œdème assez important fermant la paupière à moitié. Ce dernier évolue en un léger gonflement après 24h.

On note également, une heure après introduction de la substance, la présence de larmoiements plus ou moins abondants dont la fréquence diminue 24h plus tard.

On constate une légère rougeur de la conjonctive palpébrale avec des vaisseaux nettement plus injectés que la normale à 1h et 24h.

L'ensemble de ces signes disparaît au bout de 48h (**Figure 23**).

Une zone translucide apparaît à l'examen réalisé à une heure de l'instillation. L'iris n'est pas touché par cette opacité. Après 24h, aucune réaction de ce type n'est observée.

Le **Tableau XX** rend compte des résultats obtenus au cours de l'examen des yeux.

Les substances faiblement irritantes ont un I.O max oscillant entre 5 et 15. La substance testée fait donc partie de cette catégorie, son I.O étant de 7.

**Tableau XX : Cotation des manifestations oculaires (shampooing)**

Période	Conjonctive			Cornée		Iris	I.O	I.O max
	Chemosis (œdème conjonctival)	Larinolements	Rougeur de la conjonctive palpébrale	Degré D' opacité	Surface d' opacité	Congestion réaction à la lumière		
<b>1h</b>	3	2	1	1	0	0	7	7
<b>24h</b>	1	1	1	0	0	0	3	
<b>48h</b>	0	0	0	0	0	0	0	
<b>72h</b>	0	0	0	0	0	0	0	
<b>96h</b>	0	0	0	0	0	0	0	
<b>7J</b>	0	0	0	0	0	0	0	

## 3.5 Crème clarifiante



**Figure 24 : Observation des manifestations oculaires après instillation de la crème clarifiante**

L'œil traité par la crème clarifiante est indemne de toute atteinte oculaire, tout au long de la période d'observation (**Figure 24**).

Le tableau ci-après rassemble les notes attribuées à la fin de la période de lecture en se rapportant à l'échelle numérique du test d'irritation oculaire de Draize.

L'I.O max étant nul, le produit est placé dans la catégorie des substances non irritantes.

Tableau XXI : Cotation des manifestations oculaires (crème clarifiante)

période	Conjonctive				Cornée		Iris	I.O	I.O max
	Chemosis (œdème conjonctival)	Larmoiements	rougeur palpébrale conjonctive	Rougeur de la conjonctive	D'opacité	Degré d'opacité	Congestion réaction à la lumière		
<b>1h</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	
<b>24h</b>	0	0	0	0	0	0	0		
<b>48h</b>	0	0	0	0	0	0	0		
<b>72h</b>	0	0	0	0	0	0	0		
<b>96h</b>	0	0	0	0	0	0	0		
<b>7J</b>	0	0	0	0	0	0	0		

## **Partie expérimentale**

---

### **CHAPITRE III : Discussion**

## **1 Contraintes et limites de l'étude**

### **1.1 Contraintes**

Comme de nombreuses études, la nôtre s'est également heurtée à un certain nombre de difficultés, dont il est nécessaire de faire mention.

En ce qui concerne le test d'irritation cutanée, faute d'avoir un appareil d'immobilisation, l'agitation des lapins a compliqué l'étape de rasage, la pose d'échantillons ainsi que leur maintien sur la zone d'application tout au long de la durée préconisée pour l'essai.

En outre, la repousse plus au moins rapide des poils de quelques lapins a constitué une certaine gêne lors de l'examen de la peau.

Pour ce qui est du test d'irritation oculaire, le non recours aux anesthésiques, analgésiques et anti-inflammatoires faisant l'objet d'une publication en 2020 par l'OCDE, dans le but de réduire ou d'éviter la douleur et la détresse éventuellement ressenties par les lapins, peut quant à lui être justifié par la délivrance strictement réglementée de certains de ces produits en raison du risque d'utilisation illicite.

L'absence de lampe UV utilisée en routine dans la détection et la mesure des lésions oculaires et des microtraumatismes après coloration à la fluorescéine, elle-même non fournie en collyre, fait partie des contraintes majeures de la présente étude.

De plus, la non disponibilité de collerettes adaptées aux lapins et de boîte de contention, respectivement utilisées dans la prévention d'éventuels réflexes de frottements oculaires et dans le maintien de l'animal dans une position idéale au déroulement de l'essai, nous a contraints à recourir à l'emballage qui entraîne une immobilisation quasi-totale du lapin.

Néanmoins, nous avons pu évaluer le degré d'irritation des deux séries de produits puis établir une classification selon les indices calculés.

### **1.2 Limites de l'étude**

#### **1.2.1 Biais liés à l'échantillonnage**

L'échantillonnage des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle a été fait aléatoirement et ce, de manière à cibler un certain nombre de substances présentant des consistances différentes.

### 1.2.2 Inconvénients

Après avoir été utilisé pendant des décennies par la FDA et d'autres laboratoires dans le but d'assurer la sécurité du consommateur à l'égard de divers substances, l'année 1960 sera marquée par les critiques de ce test désormais sujet à controverse [77].

L'utilisation du modèle animal pour l'évaluation de la toxicité de produits à usage humain questionne son efficacité et sa capacité de prédiction. En effet, de sérieuses critiques sont émises mettant en lumière l'absence d'informations jugées utiles expliquant les mécanismes de toxicité [97].

Une reproductibilité limitée face aux multiples variables à considérer est soulevée. Ceci sera particulièrement observé pour les composés dont le pouvoir irritant est modéré [77, 97].

Draize a reconnu lui-même la limite de sa méthode quant à la détection des substances pouvant induire une faible irritation cutanée, la destinant essentiellement pour les composés provoquant une forte réaction [67].

La variabilité intra et inter-laboratoire a également été signalée. La lecture sera au centre même de la problématique ainsi on la sous ou sur évaluera. Une mauvaise interprétation peut aussi avoir lieu. En effet, pour la même substance, différents classements peuvent exister selon les laboratoires, la répertoriant comme la moins irritante pour certains et comme étant la plus irritante pour d'autres [98].

Cependant, il est important de noter que le test dans la plupart des cas n'en reste pas moins capable de distinguer entre les lésions oculaires graves, irritantes ou non irritantes [98].

Les facteurs de variabilité tels que l'espèce et le sexe influencent les résultats, de même que les conditions expérimentales (régime alimentaire, température, conditions d'habitat). L'hétérogénéité du système ADME de l'Homme et du lapin représente également un obstacle. Toutes ces limites rendent l'extrapolation des résultats de l'animal à l'Homme approximative et de ce fait leur fiabilité reste incertaine [99].

La réaction oculaire de l'Homme et du lapin diffère face à l'introduction d'une même substance. On pourrait donc observer un effet très nocif chez l'Homme pour un composé jugé sûr chez le lapin, ou au contraire ne noter aucun problème chez l'Homme pour un composé qui serait toxique chez le lapin [100].

Certains auteurs jugent que les résultats obtenus lors de l'étude seraient incapables de prédire les réponses chez l'Homme, en raison d'une plus grande réactivité de la peau du lapin comparée à celle de l'Homme [77].

Il existe plusieurs différences entre l'œil humain et l'œil du lapin du point de vue anatomique et biochimique [77].

Ci-dessous une liste non exhaustive de ces différences :

- L'épithélium de l'œil du lapin est dix fois plus perméable aux solutés hydrophiles que celui de l'œil humain.
- La membrane de Bowman est six fois plus épaisse chez l'Homme.
- Un seuil de douleur plus élevé chez le lapin oblige un rinçage plus tardif des substances irritantes appliquées.
- Les lapins présentent une production relativement faible de larmes, une fréquence de clignement moindre par rapport à l'Homme, une sensibilité diminuée de la surface oculaire et une pigmentation oculaire différente.
- Le rapport entre la quantité administrée de la substance à tester et la quantité réellement déposée à la surface du globe oculaire du lapin ne peut être clairement établi, du fait de l'existence d'une membrane absente chez l'Homme : la membrane nictitante (vulgairement appelée troisième paupière) qui serait responsable d'une élimination rapide et souvent imprévisible de la substance à tester. De même, le temps d'exposition au produit, ne peut être défini.
- Le pH de l'humeur aqueuse du lapin étant de 0.82 contre 0.71 à 0.73 chez l'Homme. Le lapin est de ce fait plus sensible aux substances alcalines nocives.
- Contrairement aux humains, les lapins ne développent pas de vacuoles au niveau de l'épithélium cornéen en réponse à l'action toxique de certaines substances.
- L'épaisseur moyenne de la cornée du lapin est de 0,37 mm, alors que celle de l'Homme est de 0,51 mm. Elle représente cependant 25 % de la surface de l'œil du lapin, mais seulement 7 % de celle de l'Homme [68, 77, 97, 101].

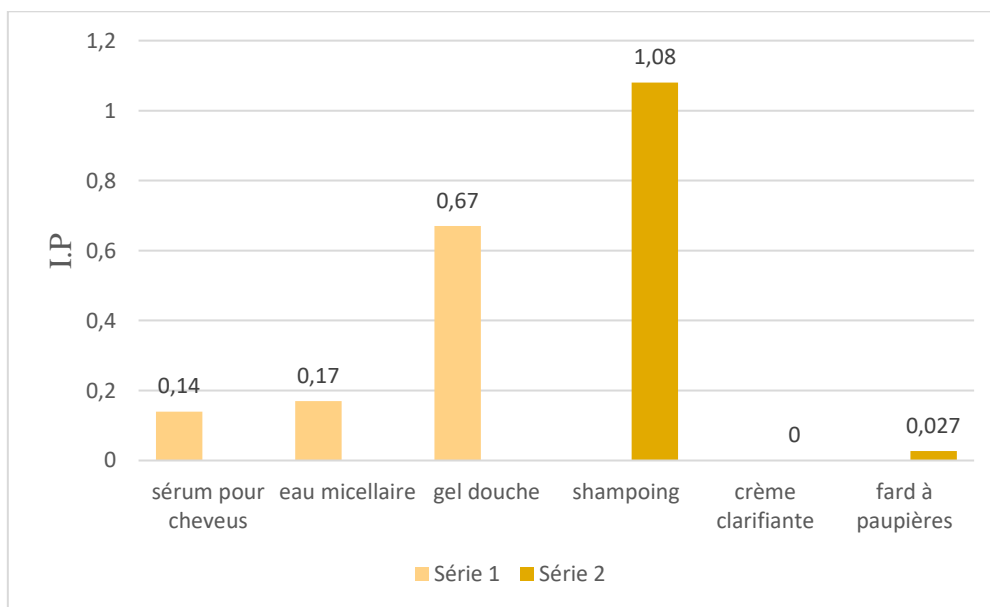
## **2 Avantages**

Le test de Draize, hormis les diverses critiques, offre un bon nombre d'avantages résumés ci-dessous :

- Facilité de réalisation et de mise en œuvre du test.
- Bonne capacité de prédiction de la méthode, incluant un faible nombre de faux-négatifs.
- L'exécution de tests sur un modèle animal avec pour effet une surestimation des réactions observées chez l'Homme, assure une marge de protection et une sécurité d'emploi plus élevée.
- Observation du processus de guérison et de rétablissement
- Evaluation au travers d'essais, de la toxicité d'ingrédients distincts ainsi que celle de mélanges complexes.
- Etude et comparaison des différents effets induits par les diverses substances à tester.
- Appréciation détaillée des réactions notées, allant d'une légère inflammation à une toxicité prononcée, dans le cadre de l'essai.
- Efficacité du système de notation, de multiples variables étant prises en compte. Ces dernières nous renseignant, par exemple, sur l'apparition d'effets indésirables, de leur gravité et d'éventuelles résorptions [68].

### 3 Synthèse des données de l'étude

#### 3.1 Test d'irritation cutanée de Draize



**Figure 25 : Histogramme représentant les I.P. des deux séries de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle**

Tableau XXII : Classification des produits selon le type de réponse cutanée

Série	Produit	Catégorie
Série 1	Sérum pour cheveux	Non irritant
	Eau micellaire	Non irritant
	Gel douche	Légèrement irritant
Série 2	Shampoing	Légèrement irritant
	Crème clarifiante	Non irritant
	Fard à paupières	Non irritant

### 3.2 Test d'irritation oculaire de Draize

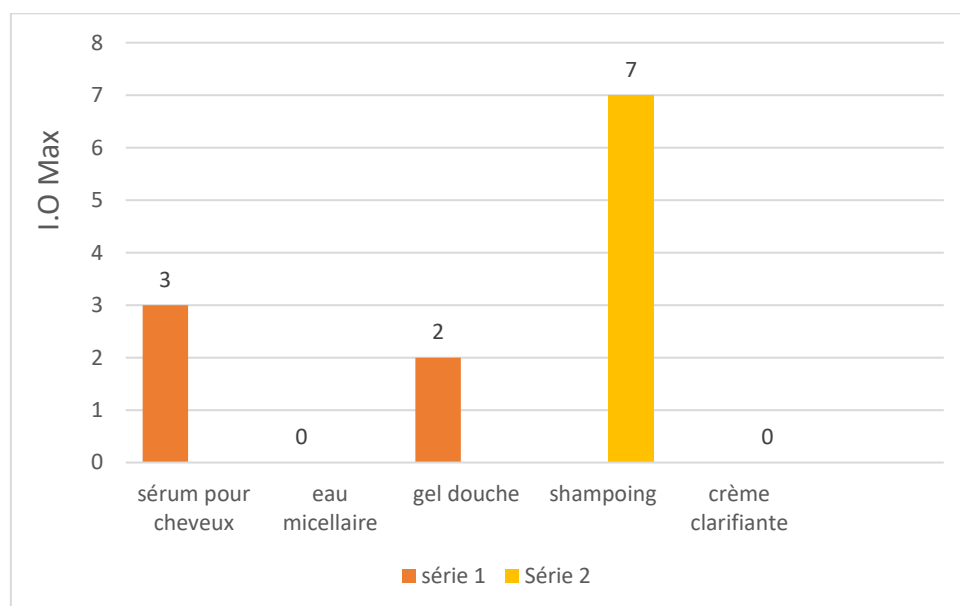


Figure 26 : Histogramme représentant les I.O Max des deux séries de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle

Tableau XXIII : Classification des produits selon le type de réponse oculaire

Série	Produit	Catégorie
Série 1	Sérum pour cheveux	Non irritant
	Eau micellaire	Non irritant
	Gel douche	Non irritant
Série 2	Shampooing	Faiblement irritant
	Crème clarifiante	Non irritant
	Fard à paupières	/

Le fard à paupières n'a pas été soumis au test d'irritation oculaire en raison de l'impossibilité d'une instillation complète du produit au niveau du cul de sac conjonctival. En effet, la quantité et la nature poudreuse de l'échantillon rendraient son élimination difficile par les mécanismes physiologiques de l'œil.

#### 4 Interprétation des résultats

Les manifestations cutanées et oculaires observées peuvent, dans un premier lieu, suggérer une réaction d'hypersensibilité de type IV (dermatite allergique de contact). Sachant que cette dernière survient à la suite d'une pré-sensibilisation nécessitant un primo-contact avec la substance, nous pouvons conclure qu'il ne s'agit pas d'une réaction allergique.

L'apparition de manifestations cutanées et oculaires, suite à l'application de doses uniques de gel douche et de shampooing, se traduit par la survenue d'une réaction d'irritation. Celle-ci serait due à la présence de certains composants entrant dans leurs formulations en particulier les surfactifs.

En effet, la littérature reconnaît le caractère irritant des tensioactifs. Majoritairement inclus dans les diverses compositions de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, de nombreuses études incriminent leur potentiel irritant, alimentant ainsi la controverse quant à leur incorporation dans les formulations de ces substances. Cependant, le degré d'irritation dépend d'un certain nombre de variables, notamment la concentration et la nature des tensioactifs ;

ainsi, les surfactifs anioniques sulfatés tel que le lauryl sulfate de sodium et le sodium lauryl ether sulfate sont connus comme étant les plus irritants [102,103].

Différents mécanismes ont été décrits dans ce cadre. Les tensioactifs peuvent induire une extraction et élimination des aminoacides et protéines de la couche cornée épidermique. En s'adsorbant à la surface cutanée, les monomères de tensioactifs interagissent avec la kératine du stratum corneum provoquant ainsi une dénaturation de sa structure tridimensionnelle, ce qui permet d'exposer des sites de fixation des molécules d'eau engendrant un gonflement de la couche cornée. L'élimination et la solubilisation des protéines de la peau induisent une augmentation de la perméabilité cutanée, ce qui facilite la pénétration des composés chimiques et des agents pathogènes, qui lorsqu'ils atteignent des zones plus profondes, entraînent une réponse immunitaire qui se traduit par l'apparition de plaques rouges et de démangeaisons. De plus, le gonflement des protéines kératiniques après l'évaporation de l'excès d'eau diminue leur capacité de liaison aux molécules d'eau réduisant l'hydratation de la peau et sa flexibilité [102, 104].

Les surfactifs peuvent également entraîner une solubilisation des lipides par adsorption et incorporation de leurs monomères à la structure cristalline liquide du stratum corneum ; ce qui induit une perturbation de la structure spatiale de la couche cornée ainsi qu'une augmentation de sa perméabilité. Exceptionnellement, une liquéfaction du ciment intercellulaire et des lipides de l'épiderme peut survenir à la suite d'un contact prolongé entre la couche cornée et la solution tensioactive. L'augmentation de la perméabilité de l'épiderme provoque une migration des monomères vers des régions plus profondes du stratum corneum ; ce qui a pour effet d'intensifier l'irritation cutanée. En outre, un assèchement et une perte d'élasticité de la peau peuvent être la conséquence d'une évaporation importante suite à la migration des molécules d'eau vers l'épiderme [102, 104].

Dans un souci de préservation et de protection de la santé de la peau et des yeux, de nouvelles formulations de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle utilisant des tensioactifs « verts » sont actuellement disponibles sur le marché [105].

## 5 Incidents liés à l'usage des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle

L'industrie des cosmétiques a été secouée à de multiples reprises par bon nombre de scandales.

Ces incidents seraient liés dans certains cas à la présence de substances figurant initialement dans la formulation des produits. Dans d'autres, ils seraient la conséquence d'une contamination accidentelle.

Dans les années 1930, l'affaire « Koremlu » fût l'une des premières affaires à avoir suscité l'intérêt de l'opinion publique. En effet, le produit destiné à l'épilation du duvet renfermait dans sa composition de l'acétate de thallium, insecticide et raticide, responsable de paralysies, de dommages oculaires et d'une dépilation intégrale [106].

En 1950, l'incident lié au talc Baumol, en raison d'une contamination des lots par de l'anhydride arsénieux, aura causé le décès de plus de 70 nourrissons par intoxication subaiguë. L'exposition à ce composant pourrait induire des manifestations d'ordre neurologique et cutané à type de brûlures sévères ou de dermatoses [21].

Récemment, en 2013, les produits de blanchiment de la peau de la marque japonaise Kanebo, n'ayant pas été rigoureusement testés, ont été à l'origine de 5702 cas de rougeurs et de problèmes de pigmentation. L'ingrédient mis en cause est le 4-HDP ou Rhododenol qui est un dérivé d'un élément naturel retrouvé dans l'écorce du bouleau blanc [107,108].

## **Conclusion**

---

La cosmétique, industrie florissante ou forme d'art inspirant bien-être et élégance, a de tout temps parfaitement conjugué inspirations et innovations à profit économique. Ainsi, diversité transparaît dans la conception des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, séduisant toutes populations confondues, femmes, hommes et enfants.

Quasi-omniprésent dans la société de consommation actuelle, le recours constant à ces produits oblige un emploi sécurisé conditionné par une mise en place réglementée de tests de toxicité.

Historiquement, les premiers tests reconnus verront le jour en 1944. Tests d'irritation oculaire et cutanée, seront mis au point par Draize et ses collaborateurs. A l'heure actuelle, d'autres méthodes ont été ou sont en cours de développement.

Notre présente étude a fait état des résultats obtenus suite à la réalisation des tests de Draize. Ces derniers, bien qu'étant bannis dans certains pays, n'en restent pas moins l'unique moyen d'attester de l'innocuité des substances, sujettes à l'essai, dans d'autres.

L'essai in vivo a inclus six substances, trois fournies par un industriel et trois autres issues du marché courant de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, testées sur des lapins albinos.

Deux des produits-échantillons, shampoing et gel douche, ont été respectivement classés comme légèrement irritant cutané et oculaire et légèrement irritant cutané uniquement.

Les autres substances n'ayant manifesté aucun signe d'irritation chez les lapins, elles figureront donc dans la catégorie des produits non irritants.

L'explication du phénomène d'irritation peut trouver sa réponse dans la formulation complexe des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, incluant certaines substances dont le pouvoir irritant est soupçonné ou bien, avéré.

Les résultats de l'expérimentation animale bien qu'ayant démontré leur fiabilité sont rejetés par l'opinion publique, essentiellement préoccupée par le bien-être des animaux de laboratoire.

Témoins de l'ascension et de l'ampleur considérable prise par la cause animale et des polémiques autour du test de Draize, de nouvelles méthodes alternatives seront mises au point par la communauté scientifique.

La recherche de méthodes répondant à un maximum de critères et ayant comme préoccupation primordiale la sécurité des consommateurs et la satisfaction de leurs besoins est en constante évolution.

En Algérie, les moyens restreints au niveau des laboratoires de contrôle, ainsi que l'existence d'un flou juridique entourant la réglementation des techniques des essais sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, constituent un frein à la mise au point de méthodes alternatives. Ainsi, le recours à l'expérimentation animale représente le principal moyen d'évaluation de la toxicité de ces produits. Toutefois, la perspective d'une possible expansion du marché des cosmétiques pourrait pousser les laboratoires à abandonner les méthodes traditionnelles au profit de nouvelles alternatives.

## **Références bibliographiques**

---

## Références bibliographiques

---

1. Crettaz P. Outils et méthodes [en ligne]. Application de méthodes alternatives pour l'évaluation de l'irritation cutanée et de la génotoxicité. 2011 juin [consultée le 29/03/2021] ; [3 pages]. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/content/bvs-14-application-de-m%C3%A9thodes-alternatives-pour-l%E2%80%99%C3%A9valuation-de-l%E2%80%99irritation-cutan%C3%A9e-et-de>
2. Sreedhar D, Manjula N, Ajay P, Shilpa P, Ligade VS. Ban of Cosmetic Testing on Animals: A Brief Overview. IJCRR. 20 jul 2020. Disponible sur : [http://ijcrr.com/uploads/2732\\_pdf.pdf](http://ijcrr.com/uploads/2732_pdf.pdf)
3. Le système tégumentaire. In : McKinley MP, Dean O'Loughlin V, Bidle TS. Anatomie et physiologie : une approche intégrée. Montréal : CHENELIERE EDUCATION ; 2016. p.218-33.
4. Michel Démarchez. BIOLOGIE DE LA PEAU : L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [en ligne]. 2015 [mis à jour le 25 octobre 2015, consulté le 18 mars 2021]. Disponible sur : <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
5. Martini MC. Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. 3e édition. Cachan : Editions Médicales internationales ; 2011.
6. Cosmeticofficine. La peau, l'épiderme [en ligne]. [Consulté le 18 mars 2021]. Disponible sur : <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/>
7. Yousef H, Alhadj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. Pubmed [en ligne]. 2021 jan [consulté le 16 mars 2020]. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262154/>
8. Murphrey MB, Miao JH, Zito PM. Histology, Stratum Corneum. StatPearls [en ligne]. 2021 [mis à jour le 3 juillet 2020 ; consulté le 19 mars 2021]. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513299/>
9. Barbarot S, Doutre MS, Kluger N, Martin L, Meunier L, Penso-Assathiany D et al. Structure de la peau. Annales de Dermatologie et de Vénérologie ; 2005. p.7-32.
10. Cosmeticofficine. Cosmeticofficine : l'hypoderme [en ligne]. [Consultée le 19 mars 2021]. Disponible sur : <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lhypoderme/>
11. Remillieux M. Elsevier : Les annexes cutanées : l'appareil unguéal [en ligne]. 2018 [consulté le 21 mars 2021]. Disponible sur <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/concours-paramedicaux/les-annexes-cutanees-lappareil-ungueal>
12. Larousse. Encyclopédie : glande sudoripare ou glande sudorale [en ligne]. Paris, France. Caron A, Martres N, Mouchot M, Vaillant M. [consultée le 19 mars 2021].

Disponible sur :

[https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande\\_sudoripare/16325](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande_sudoripare/16325)

13. Larousse. Encyclopédie: la glande sébacée. [Consulté le 21 mars 2021]. Disponible sur [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande\\_s%C3%A9bac%C3%A9e/1603](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande_s%C3%A9bac%C3%A9e/1603)
14. Waugh A, Grant A. Les sens. In: Waugh A, Grant A. Ross and Wilson anatomy & physiology in health and illness. 12th edition. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone Elsevier; 2014. p. 211-19.
15. La sensibilité somatique et les sens. In : Tortora GJ, Derrickson B, Dubé S, Martin L, Proulx C, Courchesne MH.Éléments d'anatomie et de physiologie. Montréal: ERPI; 2016. p.347-51.
16. Le système nerveux : les sens. In : McKinley MP, O'Loughlin VD, Bidle TS. Anatomie et physiologie : une approche intégrée. New York, NY : McGraw-Hill ; 2013. p. 733-40.
17. Physiologie sensitive. In : Lacour B, Belon JP. Physiologie humaine. Elsevier Masson; 2016. p:53-5.
18. Oumeish OY. The cultural and philosophical concepts of cosmetics in beauty and art through the medical history of mankind. Clin Dermatol [en ligne]. 2001 Jul-Aug [consulté le 16/08/2021] ; 19(4):375-86. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11535377/>
19. Larousse. Encyclopédie : parfums et cosmétiques [en ligne]. Paris, France. Caron A, Martres N, Mouchot M, Vaillant M. [Consultée le 16/08/2021]. Disponible sur : [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/parfums\\_et\\_cosm%C3%A9tiques/77022](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/parfums_et_cosm%C3%A9tiques/77022)
20. Laheux E. Globalisation du marché cosmétique : Géanalyse des principales marques nationales dans le monde [thèse]. Nantes : Université de Nantes, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ; 2016.
21. Coiffard L, Couteau C. De l'influence de scandales sanitaires sur la réglementation des produits cosmétiques. Médecine & Droit [en ligne]. 2017 [consulté le 24/04/2021]. Volume 2017, Issue 143, Pages 51-5. Disponible sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1246739116301075>
22. Journal Officiel De L'union Européenne, article 2 du règlement (CE) No 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétique.

23. Ministère du commerce. 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, section I, article 2. Journal Officiel De La République Algérienne N°4 du 15 janvier 1997.
24. Ministère du commerce. Décret exécutif n° 10-113 du 3 Joumada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010 modifiant la répartition par secteur des dépenses d'équipement de l'état pour 2010, article 8 bis, annexe I. Journal Officiel De La République Algérienne N° 26 du 21 avril 2010.
25. Mediachimie. Zoom sur la formulation et les matières premières dans la cosmétique [en ligne]. Paris. [Mise à jour le 20/11/2021 ; [consultée le 15/08/2021]. Disponible sur <http://www.mediachimie.org/ressource/zoom-sur-la-formulation-et-les-mati%C3%A8res-premi%C3%A8res-dans-la-cosm%C3%A9tique>
26. Dorato S. General Concepts: Current Legislation on Cosmetics in Various Countries. In: Alvarez-Rivera G, Bendicho C, Benedé JL, Bowman DM, Bratos MA, Cabaleiro N et al. Analysis of cosmetic products. Second edition. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 03-12.
27. Moutier L. Les substances à risques dans les produits cosmétiques [thèse]. Lorraine : Université De Lorraine ; 2018.
28. Journal Officiel De L'union Européenne, article 18 du règlement (CE) No 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétique.
29. Duquaire M. Les méthodes d'évaluation du potentiel de sensibilisation cutanée d'une substance : de l'interdiction d'expérimentation animale en cosmétique à l'émergence de méthodes alternatives [thèse]. Lyon : Université Claude Bernard-Lyon1 ; 2015.
30. Commission Européenne. Communication de la commission au parlement européen et au conseil. Interdiction de l'expérimentation animale et Interdiction de mise sur le marché dans le secteur des cosmétiques et faisant le point sur les méthodes de substitution à l'expérimentation animale. Bruxelles. 11 mar 2013. p. 03-15.
31. Dobrev H. Ethical Aspects of Cosmetic Testing. W. Fluhr J. Wunderlich O, Dobrev H, Hughes-Formella B, Piérard GE, Docquier V et al. Practical Aspects of Cosmetic Testing How to Set up a Scientific Study in Skin Physiology. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 15-9.

32. Ministère du commerce. Décret exécutif n° 10-113 du 3 Joumada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010 modifiant la répartition par secteur des dépenses d'équipements de l'Etat pour 2010. Article 8. Journal Officiel De La République Algérienne N°26 du 21 avril 2010.
33. 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.
34. 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.
35. Aleksunes LM, Eaton DL. Principles of Toxicology. In: Aleksunes LM, Anand SS, Aschner M, Badger TM, Barchowsky A, Belsito DV and al. Casarett and Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons. Ninth Edition. New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto. McGraw-Hill Education. 2019. p. 32.
36. Robinson L. Basic Toxicological Terminology. In: Robinson L. A Practical Guide to Toxicology and Human Health Risk Assessment. United States of America. John Wiley & Sons. 2019. p. 14.
37. Bocca B, Pino A, Alimonti A, Forte G. Toxic metals contained in cosmetics: a status report. Regulatory toxicology and pharmacology: RTP. [en ligne]. 2014 [consulté le 02/05/2021]. 68(3): 447–467. Disponible sur: doi:10.1016/j.yrtph.2014.02.003
38. Borowska S, Brzóška MM. Metals in cosmetics: implications for human health. Journal of Applied Toxicology [en ligne]. 13 jan 2015 [consulté le 02/05/2021]; Volume 35, Issue 6 [22 pages]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1002/jat.3129>
39. Marie C, Cabut S, Vendittelli F, Sauvart-Rochat M-P. Changes in Cosmetics Use during Pregnancy and Risk Perception by Women. International Journal of Environmental Research and Public Health. [en ligne]. 2016 [consulté le 02/05/2021]. 13(4): 383. Disponible sur : doi:10.3390/ijerph13040383
40. M. Bilal, HM.N. Iqbal. An insight into toxicity and human-health-related adverse consequences of cosmeceuticals — A review. ELSEVIER [en ligne]. 20 mar 2019 [consulté le 02/05/2021] ; volume 670, Pages 555-568. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.261>

41. Mesko MF, Novo DLR, Costa VC, Henn AS, Flores EMM. Toxic and potentially toxic elements determination in cosmetics used for make-up: A critical review. *Analytica Chimica Acta*. [En ligne]. 2020 [consulté le 02 May 2021]. 1098 : 1–26. Disponible sur [doi:10.1016/j.aca.2019.11.046](https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.11.046)
42. Wang J, Liu Y, Kam WR, Li Y, Sullivan DA. Toxicity of the cosmetic preservatives parabens, phenoxyethanol and chlorphenesin on human meibomian gland epithelial cells. *Experimental Eye Research*. [En ligne]. 2020 [consulté le 02/05/2021]. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387382/>
43. 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](https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.014).
44. Matwiejczuk N, Galicka 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>
45. 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](https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000429)
46. Barbaud A, Lafforgue C. Risks associated with cosmetic ingredients. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* [en ligne]. Apr 2020 [consulté le 31/03/2021] ; ANNDER-3054 [17 pages]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.annder.2020.04.027>
47. Ababneh FA, Al-Momani IF. Assessments of toxic heavy metals contamination in cosmetic products. *Environmental Forensics* [en ligne]. 13 apr 2018 [consulté le 30/04/2021] ; 19:2, [134-142]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1080/15275922.2018.1448908>
48. Bilal M, Mehmood S, Iqbal HMN. The Beast of Beauty: Environmental and Health Concerns of Toxic Components in Cosmetics. *Cosmetics* 2020 [en ligne]. 25 feb 2020 [consulté le 02/05/2021] ; 7(1), 13 [18 pages]. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/cosmetics7010013>

49. Mohiuddin AK. Heavy Metals in Cosmetics: The Notorious Daredevils and Burning Health Issues. Am J Biomed Sci & Res [en ligne]. Aug 20 2019 [consulté le 30/04/2021] ; 4(5). AJBSR.MS.ID.000829 [7 pages]. Disponible sur DOI : <http://dx.doi.org/10.34297/AJBSR.2019.04.000829>
50. European Aluminium Association. L'aluminium et la santé Fiche 8. Janvier 2015 [consulté le 24/04/2021]. Disponible sur : <http://www.alueurope.eu/>
51. Boudjellal A, Al Mualad W.N.A.1, Allam O, Bader R, Bassi N, Benguedouar K et al. Impact de l'aluminium sur la santé. Revue de l'INATAA [en ligne]. 16 dec 2020 [consulté le 24/04/2021] ; Numéro 0, 2–10 [24 pages]. Disponible sur : <https://fac.umc.edu.dz/inataa/>
52. Suresh A, Jindal T. Phthalate Toxicity. Preprints 2020 [en ligne]. 13 apr 2020 [consulté le 03/05/2021] ; 2020040209 [8 pages]. Disponible sur <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0209.v1>
53. Khan AD, Alam MN. COSMETICS AND THEIR ASSOCIATED ADVERSE EFFECTS: A REVIEW. Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research [en ligne]. Apr 15, 2019 [consulté le 03/05/2021]; 2(1):1-6. Disponible sur <https://doi.org/10.31069/japsr.v2i1.1>
54. Rebello S, Asok AK, Mundayoor S, Jisha MS. Surfactants: toxicity, remediation and green surfactants. Environ Chemistry Letters [en ligne]. 20 apr 2014 [consulté le 03/05/2021] ; vol. 12, no 2, p. 275-287. Disponible sur <https://doi.org/10.1007/s10311-014-0466-2>
55. Seweryn A. Interactions between surfactants and the skin – Theory and practice. ELSEVIER [en ligne]. 13 apr 2018 [consulté le 30/04/2021]. Volume 256, pages 242-255. Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.04.002>
56. Musy-preault C. Les Maladies de la peau acné, eczéma, mycoses, herpes, allergies solaires .... Paris. Editions Albin Michel S.A., 1994
57. 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>
58. Mehdaoui H. Les Allergies et intoxications liées au produits cosmétiques : enquête de prévalence au niveau de la ville de Rabat et salé [thèse]. Rabat : Université Mohammed V ; 2016.
59. Lair PY. A propos des 26 allergènes de la directive 2003-15-CE. Université de Nantes.

## Références bibliographiques

---

60. INSERM.FR, Perturbateurs endocriniens Sous-titre Un enjeu d'envergure de la recherche. 2018 oct [consulté 02/05/2021]. Disponible sur <http://www.inserm.fr>
61. L'Oréal. Au cœur de nos produits : les métaux lourds [en ligne] ; [consulte le 18 aout 2021]. Disponible sur : <https://au-coeur-de-nos-produits.loreal.fr/nos-reponses-a-vos-questions/les-metaux-lourds>
62. Marie-christine Blaudin . Risques chimiques au quotidien : éthers de glycol et polluants de l'air intérieur. Quelle expertise pour notre santé ? l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques [En ligne]. 2018 [consulté le 16 aout 2021]. Disponible sur <https://www.senat.fr/rap/r07-176-1/r07-176-1.html>
63. Lotz C, Kiewewetter L, Schmid F. F, Hansmann J, Walles H, Groeber-Becker F. Replacing the Draize eye test: Impedance spectroscopy as a 3R method to discriminate between all GHS categories for eye irritation. *Scientific Reports*. 09 Oct 2018. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-33118-2>.
64. Christophe Furger. Les tests cellulaires : De la recherche aux applications industrielles en toxicité et santé. ISTE Edition Ltd. 2017. P129.
65. Hayes AW, Kruger C L. Hayes' Principles and Methods of Toxicology. CRC Press/Taylor & Francis Group. 10 jul 2014. P23.
66. Landsteiner K, Johnson AW. Studies on the Sensitization of Animals with Simple Chemical Compounds. *JEM*. 30Apr 1935.P 643–56. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2133244/>
67. Johnson AW, Goodwin BFJ. The Draize Test and Modifications.1985. P31-38. Disponible sur <https://www.karger.com/Article/Abstract/411605>
68. 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/>
69. 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>
70. OCDE. Ligne Directrice n° 404 Effet Irritant/Corrosif Aigu sur la Peau. Lignes Directrices de l'OCDE pour les Essais de Produits Chimiques. 28 jui 2015. Disponible sur <https://www.oecd.org/fr/publications/essai-n-404-effet-irritant-corrosif-aigu-sur-la-peau-9789264242685-fr.htm>

71. ECETOC. Monograph No 15 Skin Irritation. July 1990. Disponible sur <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/MON-015.pdf>
72. Combrisson. H. Expérimentation animale, peut-on s'en passer. Transfusion clinique et biologique. 2017.
73. Hubrecht RC, Carter. E. The 3Rs and Humane Experimental Technique : Implementing Change. MDPI. 30 Sep 2019.
74. Tannenbaum J, Bennett BT. Russell and Burch's 3Rs Then and Now: The Need for Clarity in Definition and Purpose. American Association for Laboratory Animal Science. Mar 2015.
75. MacArthur JC. The 3Rs in research: a contemporary approach to replacement, reduction and refinement. British Journal of Nutrition (2018), 120(S1), S1–S7. 30 Oct 2017.
76. Institut national de la santé et de la recherche médicale. La règle des 3 R : réduire, raffiner, remplacer. Disponible sur <https://www.inserm.fr/professionnels-recherche/recherche-pre-clinique/experimentation-animale/regle-3-r-reduire-raffiner-remplacer>
77. Lotz C. Alternative methods for the replacement of eye irritation testing. ALTEX [en ligne]. 2016 [consulté le 03 mar 2021];55-67. Disponible sur <https://www.altex.org/index.php/altex/article/view/178>
78. Jun-Won Yun, Quan Hailian, Yirang-Na, Byeong-Cheol Kang, Jung-Hee Yoon, Eun-Young Cho. Exploration and comparison of in vitro eye irritation tests with the ISO standard in vivo rabbit test for the evaluation of the ocular irritancy of contact lenses. TIV. 2016. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27596521/>
79. ICCVAM-Recommended Test Method Protocol: Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) Test Method, originally published as Appendix B3 of "ICCVAM Test Method Evaluation Report: Current Validation Status of In Vitro Test Methods Proposed for Identifying Eye Injury Hazard Potential of Chemicals and Products" NIH Publication No. 10-7553 – Published 2010. Disponible sur <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/MildMod-TMER>
80. O'Hare, Sheila; Atterwill, Chris K. (1995). In Vitro Toxicity Testing Protocols || HET-CAM Test. 10.1385/0896032825(Chapter 22), 199–204. Disponible sur doi:10.1385/0-89603-282-5:199

81. Le Page NA. Evaluation de la tolérance oculaire de trois shampoing physiologiques canins à l'aide du modèle « SLUG MUCOSAL IRRITATION » (SMI) [thèse]. Créteil : Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 2014.
82. OCDE. Ligne directrice n° 437 Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification des produits chimiques provoquant des lésions oculaires graves ou ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. 26 juin 2020. Disponible sur <https://www.oecdilibrary.org/docserver/9789264203853fr.pdf?expires=1619115606&id=id&accname=guest&checksum=F9FB35D0D29FABDB5FB8B2B11A57C222>
83. Lebrun S, Nguyen L, Chavez S, Chan R, Le D, Nguyen M et al. Same-chemical comparison of nonanimal eye irritation test methods: Bovine corneal opacity and permeability, EpiOcular™, isolated chicken eye, ocular Irritection®, OptiSafe™, and short time exposure. *Toxicology in Vitro*. 2020 dec 19. Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105070>
84. OCDE. Ligne Directrice De L'OCDE Pour Les Essais De Produits Chimiques N°438. Méthode d'essai sur œil de poulet isolé pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves et ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave. 25 juin 2018. p 1-6. Disponible sur [https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-438-methode-d-essai-sur-oeil-de-poulet-isole-pour-l-identification-des-produits-chimiques-i-provoquant-des-lesions-oculaires-graves-et-ii-ne-relevant-d-aucune-classification-pour-irritation-oculaire-ou-lesion-oculaire-grave\\_9789264203877-fr#:~:text=Les%20lignes%20directrices%20de%20l,de%20d%C3%A9finir%20les%20dangers%20potentiels](https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-438-methode-d-essai-sur-oeil-de-poulet-isole-pour-l-identification-des-produits-chimiques-i-provoquant-des-lesions-oculaires-graves-et-ii-ne-relevant-d-aucune-classification-pour-irritation-oculaire-ou-lesion-oculaire-grave_9789264203877-fr#:~:text=Les%20lignes%20directrices%20de%20l,de%20d%C3%A9finir%20les%20dangers%20potentiels)
85. OCDE. Ligne directrice n° 432, Essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU OCDE 2019. Disponible sur [https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-432-essai-de-phototoxicite-in-vitro-3t3-nru\\_9789264071179-fr](https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-432-essai-de-phototoxicite-in-vitro-3t3-nru_9789264071179-fr)
86. Miri Lee, Jee-Hyun Hwang and Kyung-Min Lim. Alternatives to In Vivo Draize Rabbit Eye and Skin Irritation Tests with a Focus on 3D Reconstructed Human Cornea-Like Epithelium and Epidermis Models. *Toxicological Research*. 2017. Vol. 33, No. 3, pp. 191-203 (2017). Disponible sur <https://doi.org/10.5487/TR.2017.33.3.191>

87. OCDE. Ligne Directrice De L'OCDE Pour Les Essais De Produits Chimiques Irritation Cutanée In Vitro : Essai Sur Épiderme Humain Reconstitué. Adoptée : 18 juin 2019  
Corrigée : 26 juin 2020 (Annexe 2). p 2-5. Disponible sur [https://www.oecd.org/fr/publications/essai-n-439-irritation-cutanee-in-vitro-9789264090965-fr.htm#:~:text=Cette%20Ligne%20directrice%20d%C3%A9crit%20une,SGH\)%20de%20l'ONU](https://www.oecd.org/fr/publications/essai-n-439-irritation-cutanee-in-vitro-9789264090965-fr.htm#:~:text=Cette%20Ligne%20directrice%20d%C3%A9crit%20une,SGH)%20de%20l'ONU)
88. GOV.UK. Independent report : Farm animal welfare in Great Britain past present and future [en ligne]. [Consultée le 06/09/2021]. Disponible sur <https://www.gov.uk/government/publications/fawc-report-on-farm-animal-welfare-in-great-britain-past-present-and-future>
89. Conseil canadien de protection des animaux. Lignes directrices sur les animaleries les caractéristiques, la conception et le développement. Ottawa : Conseil canadien de Protection des animaux, 2003, révisé en 2020 ; [consulté le 06/09/2021]. Disponible sur [https://ccac.ca/Documents/Normes/Lignes\\_directrices/Animaleries.pdf](https://ccac.ca/Documents/Normes/Lignes_directrices/Animaleries.pdf)
90. Audrey Raudin. Livret de l'animalier. [En ligne]. Paris, Alfort, édition INSERM, Novembre 2009. Disponible sur [http://www.hygiene-securite-u910.com/?download=Livret\\_de\\_lanimalier.pdf](http://www.hygiene-securite-u910.com/?download=Livret_de_lanimalier.pdf)
91. Cross, Brenda M, A. Ann Mc William, E. D Olfert, et Conseil canadien de protection des animaux. Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation, volume1. [En ligne]. Ottawa : Conseil canadien de protection des animaux, 1993. Disponible sur [http://www.ccac.ca/Documents/Normes/Lignes\\_directrices/Experimentation\\_animaux\\_Vol1.pdf](http://www.ccac.ca/Documents/Normes/Lignes_directrices/Experimentation_animaux_Vol1.pdf)
92. Norman Grossblatt, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. [En ligne]. 109p, 1996. Disponible sur [http://www.inb.unam.mx/bioetica/documentos/guide\\_care\\_use.pdf](http://www.inb.unam.mx/bioetica/documentos/guide_care_use.pdf)
93. Gourari R, Taib Z. Animalerie et animaux de laboratoire : préparation des procédures pour le laboratoire du département de pharmacie [mémoire]. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaïd, 2017.
94. Direction des services vétérinaires et France Montambault. Procédure normalisée de fonctionnement : Hébergement des rongeurs. [En ligne]. Université LAVAL, Québec.

## Références bibliographiques

---

- 21 juillet 2014. Disponible sur <https://www.dsv.ulaval.ca/wp-content/uploads/2016/01/H-1-Hébergement-des-rongeurs-V2.pdf>
95. Doumerc GMS. Elevage et reproduction des rongeurs Myomorphes domestiques en France [thèse]. Paris : Faculté de Médecine de Créteil, 2004.
96. Conseil canadien de protection des animaux. Chapitre XVI. Les Lapins. Dans : Conseil canadien de protection des animaux. Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation, volume 2. [En ligne]. Ottawa : Conseil canadien de protection des animaux, 1984. Disponible sur [http://www.ccac.ca/Documents/Normes/Lignes\\_directrices/Vol2/lapins.pdf](http://www.ccac.ca/Documents/Normes/Lignes_directrices/Vol2/lapins.pdf)
97. Secchi A, Deligianni V. Ocular toxicology: the Draize eye test. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* [en ligne]. oct 2006 [consulté le 07 mar 2021];6(5):367-72. Disponible sur <https://journals.lww.com/00130832-200610000-00012>
98. Adriaens E, Barroso J, Eskes C, Hoffmann S, McNamee P, Alépée N. Retrospective Analysis of the Draize Test for Serious Eye Damage/ Eye Irritation: Importance of Understanding the In Vivo Endpoints under UN GHS/EU CLP for the Development and Evaluation of in Vitro Test Methods. *Arch Toxicol* (2014) 88:701–723. 28 Dec 2013. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24374802/>
99. Bensakhria. Toxicité Aiguë. In : Bensakhria A. Toxicologie Générale. 2018 p21-8. Disponible sur [https://www.researchgate.net/publication/326019643\\_TOXICITE\\_AIGUE](https://www.researchgate.net/publication/326019643_TOXICITE_AIGUE)
100. Buyukmihci NC. The Draize Eye Irritancy Test. [en ligne]. 20 Dec 2017 [consulté le 22 mars 2021] [https://www.researchgate.net/publication/228508882\\_The\\_Draize\\_Eye\\_Irritancy\\_Test#pf1](https://www.researchgate.net/publication/228508882_The_Draize_Eye_Irritancy_Test#pf1)
101. Stephen R. Kaufman. Problems with the Draize Test. *Perspectives in Medical Research*. [En ligne]. 1989 [consulté le 23 mars 2021]. Disponible sur : [https://www.safermedicines.org/reports/Perspectives/vol\\_1\\_1989/Problems%20with%20the%20Draize.html#:~:text=The%20rabbit%20epithelial%20\(surface\)%20layer,not%20washed%20away%20as%20readily](https://www.safermedicines.org/reports/Perspectives/vol_1_1989/Problems%20with%20the%20Draize.html#:~:text=The%20rabbit%20epithelial%20(surface)%20layer,not%20washed%20away%20as%20readily)
102. Seweryn A. Interactions between surfactants and the skin – Theory and practice, *Advances in Colloid and Interface Science* [en ligne]. 2018 [consultée le

- 13/09/2021] ; volume 256, pages 242-255. Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.04.002>
103. Lemery E. Structure et physicochimie des tensioactifs, leurs impacts sur la toxicité cutanée et la fonction barrière [thèse]. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1, Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé, 2015.
104. Foti C, Bonamonte D, Ambrogio F, Angelini G. Irritant Contact Dermatitis. In : Angelini G, Bonamonte D, Foti C. Clinical Contact Dermatitis. Bari : Springer ; 2020. p 57-88.
105. Cosmeticobs. Sulfate : les tensioactifs qui font polémique [en ligne]. 2019 [consultée le 14/09/2021]. Disponible sur <https://cosmeticobs.com/fr/articles/lactualite-des-ingredients-59/sulfates-les-tensioactifs-qui-font-polemiques-4991>
106. Smithsonian Magazine. Three Horrifying Pre-FDA Cosmetics From mercury-loaded face cream to mascara that left you blind [en ligne]. 26 juin 2017. [consulté le 30 sept 2021]. Disponible sur : <https://www.smithsonianmag.com/smart-news/three-horrifying-pre-fda-cosmetics-180963775/>
107. Le point. Les cosmétiques Kanebo secoués par un scandale de dépigmentation [en ligne]. 17 Août 2013. [consulté le 30 sept 2021]. Disponible sur : [https://www.lepoint.fr/culture/les-cosmetiques-kanebo-secoues-par-un-scandale-de-depigmentation-17-09-2013-1731741\\_3.php](https://www.lepoint.fr/culture/les-cosmetiques-kanebo-secoues-par-un-scandale-de-depigmentation-17-09-2013-1731741_3.php)
108. Le monde. Kanebo souffre après le rappel de produits blanchissants [en ligne]. 12 août 2013. [consulté le 30 sept 2021]. Disponible sur : [https://www.lemonde.fr/economie/article/2013/08/12/kanebo-souffre-apres-le-rappel-de-produits-blanchissants\\_3460511\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2013/08/12/kanebo-souffre-apres-le-rappel-de-produits-blanchissants_3460511_3234.html)

## **Annexes**

---

## Annexe I : Classification des produits cosmétiques selon l'ANSM

<b>Produits pour la peau</b>	Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau
	Masques de beauté
	Fonds de teint (liquides, pâtes, poudres)
	Poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle
	Préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels)
	Produits solaires
	Produits de bronzage sans soleil
	Produits permettant de blanchir la peau
	Produits antirides
	Produits pour le rasage (savons, mousses, lotions)
	Produits de maquillage et démaquillage
	Produits destinés à être appliqués sur les lèvres
<b>Produits d'hygiène</b>	Savons de toilette, savons déodorants
	Produits d'hygiène dentaire et buccale
	Produits d'hygiène intime externe
	Déodorants et antiperspirants
<b>Produits capillaires</b>	Colorants capillaires
	Produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux
	Produits de mise en plis
	Produits de nettoyage pour cheveux (lotions, poudres, shampoings)
	Produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles)

---

	Produits de coiffage (lotions, laques, brillantines)
<b>Autres</b>	Parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne
	Dépilatoires
	Produits pour les soins et le maquillage des ongles

**Annexes II : Classification des produits cosmétique selon la FDA**

La Food and Drug Administration a établi plusieurs catégories pour la classification des produits cosmétiques. La FDA a ainsi attribué un code à deux chiffres à ces catégories et une lettre pour chacun des produits spécifiques faisant partie de celles-ci. On distingue ainsi :

<b>01. Les produits pour bébé</b>	a. Shampoings pour bébé
	b. Lotions, huiles, poudres et crèmes
	c. Autres produits pour bébé
<b>02. Préparation pour bain</b>	a. Huiles, comprimés et sels de bain
	b. Bain moussant
	c. Capsules de bain
	d. Autres produits de bain
<b>03. Préparations pour le maquillage des yeux</b>	a. Crayon à sourcils
	b. Eyeliner
	c. Fard à paupières
	d. Lotions pour les yeux
	e. Démaquillant pour les yeux
	f. Mascara
	g. Autres préparations pour le maquillage des yeux
<b>04. Préparations de parfums</b>	a. Eau de Cologne et eau de toilette
	b. Parfums
	c. Poudres (saupoudrage et talc, à l'exclusion du talc après rasage)
	d. Sachets

	e. Autres préparations de parfums
<b>05. Préparations capillaires (non colorantes)</b>	a. Cheveux
	b. Spray capillaire (fixateur en aérosol)
	c. Lissage capillaire
	d. Ondulations permanentes
	e. Rinçages (non colorants)
	f. Toniques, pansements et autres produits de soins capillaires
	g. Ensembles d'ondulation
	h. Autres préparations capillaires
<b>06. Préparations capillaires colorantes</b>	a. Teintures et colorations capillaires (tous les types nécessitant des mises en garde et des tests épicutanés)
	b. Teintes pour cheveux
	c. Rinçages pour cheveux (colorants)
	d. Shampoings capillaires (colorants)
	e. Sprays de coloration pour cheveux (aérosol)
	f. Eclaircissants pour cheveux avec couleur
	g. Décolorants pour cheveux
	h. Autres préparations pour coloration capillaire
<b>07. Préparations pour maquillage (yeux non inclus)</b>	a. Fards à joues (tous types)
	b. Poudres pour le visage
	c. Fonds de teint

	d. Peintures pour les jambes et le corps
	e. Rouges à lèvres
	f. Bases de maquillage
	g. Rouges
	h. Fixateurs de maquillage
	i. Autres préparations pour maquillage
<b>08. Préparations pour manucure</b>	a. Couches de base et sous-couches
	b. Adoucissants pour cuticule
	c. Crèmes et lotions pour les ongles
	d. Extensions d'ongles
	e. Vernis à ongles et émail
	f. Dissolvants pour vernis à ongles et émail
	g. Autres préparations pour manucure
<b>09. Produits d'hygiène bucco-dentaire</b>	a. Dentifrices (aérosol, liquide, pâte, poudre)
	b. Rince-bouche et rafraîchisseurs d'halène (liquides et sprays)
	c. Autres produits d'hygiène bucco-dentaires
<b>10. Propreté personnelle</b>	a. Savons et détergents pour le bain
	b. Déodorants (aisselles)
	c. Douches
	d. Déodorants féminins
	e. Autres produits de propreté personnelle

<b>11. Préparations pour rasage</b>	a. Lotion après rasage
	b. Adoucisseurs pour barbe
	c. Talc pour homme
	d. Lotions prérasage (tous types)
	e. Crèmes à raser (en aérosol, sans brosse, moussante)
	f. Savon à raser (cakes, sticks, etc.)
	g. Autres préparations pour rasage
<b>12. Préparations de soins pour la peau (crèmes, lotions, poudres et sprays)</b>	a. Nettoyage (crèmes froides, lotions nettoyantes, liquides, et tampons)
	b. Dépilatoires
	c. Visage et cou (à l'exclusion des préparations pour rasage)
	d. Corps et mains (à l'exclusion des préparations pour rasage)
	e. Poudres et sprays pour les pieds
	f. Hydratant
	g. Nuit
	h. Masques en pâte (packs de boue)
	i. Rafrâchissants pour la peau
	j. Autres préparations de soins pour la peau
<b>13. Préparations pour bronzage</b>	a. Gels, crèmes et liquides solaires
	b. Préparations pour bronzage en intérieur
	c. Autres préparations pour bronzage

## Annexe III : Réglementation algérienne

6	JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 26	6 Joumada El Oula 1431 21 avril 2010
<p>Vu 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 ;</p> <p>Vu le décret exécutif n° 05-467 du 8 Dhou El Kaada 1426 correspondant au 10 décembre 2005 fixant les conditions et les modalités de contrôle aux frontières de la conformité des produits importés ;</p> <p>Après approbation du Président de la République ;</p> <p><b>Décète :</b></p> <p>Article 1er. — Le présent décret a pour objet de modifier et de compléter les dispositions du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé.</p> <p>Art. 2. — Les dispositions de l'article 3 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :</p> <p>« Art. 3. — Sont considérés comme produits cosmétiques et produits l'hygiène corporelle, tels que définis à l'article 2 ci-dessus, les produits figurant à l'annexe I du présent décret ».</p> <p>Art. 3. — Les dispositions de l'article 5 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :</p> <p>« Art. 5. — La liste des substances dont l'utilisation est prohibée dans la composition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle figure en annexe II de l'original du présent décret ».</p> <p>Art. 4. — Les dispositions de l'article 6 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :</p> <p>« Art. 6. — La liste des substances, que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ne peuvent contenir que dans le respect des restrictions, figure en annexe III de l'original du présent décret ».</p> <p>Art. 5. — Les dispositions de l'article 7 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :</p> <p>« Art. 7. — La liste des colorants, que peuvent contenir les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, figure en annexe IV de l'original du présent décret ».</p> <p>Art. 6. — Les dispositions de l'article 8 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :</p> <p>« Art. 8. — La liste des agents conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle figure en annexe V de l'original du présent décret.</p>	<p>La liste des filtres ultraviolets, que peuvent contenir les produits cosmétiques, figure en annexe VI de l'original du présent décret. »</p> <p>Art. 7. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 susvisé, un <i>article 8 bis</i> rédigé comme suit :</p> <p>« 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 ».</p> <p>Art. 8. — Les dispositions de l'article 13 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :</p> <p>« Art. 13. — 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 :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) une copie légalisée de l'extrait du registre de commerce du fabricant, du conditionneur ou de l'importateur du produit ;</li> <li>2) une copie légalisée de l'identifiant fiscal ;</li> <li>3) une copie légalisée des statuts de la société ;</li> <li>4) une copie légalisée de l'attestation de dépôt des comptes sociaux auprès du centre national du registre du commerce ;</li> <li>5) un extrait de rôle apuré ;</li> <li>6) une copie légalisée de l'attestation de mise à jour avec la CNAS et / ou la CASNOS ;</li> <li>7) la dénomination et la désignation du produit en conformité avec l'annexe n° I prévue à l'article 3 du présent décret ;</li> <li>8) l'usage et le mode d'emploi du produit ;</li> <li>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 ;</li> <li>10) les résultats des analyses et des tests effectués sur les matières premières et les produits finis ;</li> <li>11) les résultats des essais effectués et méthodes utilisées en ce qui concerne, notamment, le degré de toxicité cutanée, transcutanée ou muqueuse ;</li> <li>12) le mode d'identification des lots de fabrication ;</li> </ol>	

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 ».

Art. 9. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, 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 ».

Art. 10. — Les dispositions de l'*article 14* du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« *Art. 14.* — La demande d'autorisation préalable à la fabrication, au conditionnement, et à l'importation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle prévue par les dispositions du présent décret, est adressée, par voie postale ou déposée par l'intervenant concerné, à de la direction de wilaya du commerce territorialement compétente.

La transmission de cette demande par voie postale doit se faire sous pli recommandé avec accusé de réception.

Dans le cas où cette demande est déposée directement, un récépissé de dépôt est délivré à l'intervenant.

Le récépissé de dépôt ou l'accusé de réception ne peuvent, en aucun cas, valoir autorisation préalable.

Les dossiers relatifs aux demandes d'autorisation préalable, prévues par les dispositions du présent décret, sont transmis, après vérification de leur recevabilité, par la direction de wilaya du commerce, à la commission scientifique et technique du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage, pour examen et avis ».

Art. 11. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, les *articles 14 bis et 14 ter* rédigés comme suit :

« *Art. 14. bis* — Dans un délai de quarante-cinq (45) jours, à compter de la date de délivrance du récépissé de dépôt de la demande d'autorisation préalable, le ministre chargé du commerce notifie, selon le cas, à l'intervenant, soit :

— la décision d'autorisation préalable de fabrication, de conditionnement, d'importation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, ou

— la décision motivée du refus de l'autorisation préalable de fabrication, de conditionnement, d'importation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Le délai de quarante-cinq (45) jours peut être prorogé, en cas de nécessité, d'une nouvelle période n'excédant pas quinze (15) jours ».

« *Art. 14. ter* — Lorsque l'un des éléments pour lesquels l'autorisation préalable a été délivrée vient à faire défaut, une mise en demeure écrite est adressée par les services de la direction de wilaya du commerce territorialement compétente à l'intervenant concerné, l'invitant à se conformer aux dispositions de la législation et de la réglementation en vigueur, dans un délai d'un (1) mois à compter de la date de notification, faute de quoi, celle-ci lui est retirée dans les mêmes formes ».

Art. 12. — Les dispositions de l'*article 17* du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, 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 ».

Art. 13. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, un *article 18 bis* rédigé comme suit :

« *Art. 18. bis* — L'autorisation préalable, prévue à l'article 13 ci-dessus, doit être présentée lors de tout contrôle effectué par les agents de contrôle habilités par la loi, faute de quoi, l'intervenant concerné s'expose aux sanctions prévues par la législation et la réglementation en vigueur ».

Art. 14. — Le présent décret sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 3 Joumada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010.

Ahmed OUYAHIA

#### ANNEXE I

#### LISTE INDICATIVE PAR CATEGORIE DE PRODUITS COSMETIQUES ET D'HYGIENE CORPORELLE

- produits antirides ;
- produits permettant de blanchir la peau ;
- préparations pour bains et douches ( sels, mousses, huiles, gels... ) ;
- produits de bronzage sans soleil ;
- produits de coiffage ( lotions, laques et brillantines ) ;
- crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau ( les mains, le visage, les pieds... ) ;
- dépilatoires ;

## RESUME

Les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle n'ont eu cesse d'évoluer au travers des âges. De nos jours leur usage s'intègre parfaitement au quotidien des consommateurs de diverses populations mondiales, exposant ces derniers à un éventuel risque de toxicité si les produits en question ne sont pas correctement évalués.

Cette étude met en œuvre des tests de toxicité in vivo réalisés sur des lapins albinos. Les essais sont menés sur deux séries de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. La première série comporte des produits en cours de commercialisation, la seconde, quant à elle, comprend des substances déjà mises sur le marché.

Parmi les produits inclus dans les tests d'irritation de Draize, le shampoing et le gel douche sont les seules substances à avoir révélé un pouvoir irritant, néanmoins faible. L'irritation pourrait être expliquée par la présence de certains composants entrant dans la formulation des produits mis en cause. Les résultats obtenus à l'issus des essais offrent une marge de protection quant à la sécurité d'emploi des produits.

**Mots clés :** produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, toxicité, essais in vivo, lapins albinos, test de Draize, irritation.

## SUMMARY

Cosmetics and personal hygiene products have seen a constant evolution through the ages. Nowadays, those products managed to fit seamlessly into the daily lives of consumers from various populations worldwide, exposing them to eventual toxicity risks if the aforementioned products are not subjected to proper evaluations.

This study implements in vivo toxicity tests performed on albino rabbits. The tests are carried out on two series of cosmetic and personal hygiene products. The first series includes products still in the marketing process, whereas the substances of the second series are already on the market.

Of the products included in the Draize test, the shampoo and the shower gel are the only substances that show an irritant power, albeit low. The irritation could be explained by certain components used in the formulation of the incriminated products. The end results of the study provide a protection margin regarding the safe use of the products.

**Keywords:** cosmetics and personal hygiene products, toxicity, in vivo tests, albino rabbits, Draize test, irritation.