

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 15 octobre 2024

Par

Manon Thomas

Présence des perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques à destination de la femme enceinte : impact et rôle du pharmacien

Thèse dirigée par David LEGER

Examineurs :

M. Alexis DESMOULIÈRE, Professeur, Université de Limoges

Mme. Marylène VIANA, Professeur, Université de Limoges

Mme. Karine GIRY, MCU, Université de Limoges

Président

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 15 octobre 2024

Par Manon Thomas

Présence des perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques à destination de la femme enceinte : impact et rôle du pharmacien

Thèse dirigée par David LEGER

Examineurs :

M. Alexis DESMOULIÈRE, Professeur, Université de Limoges

Mme. Marylène VIANA, Professeur, Université de Limoges

Mme. Karine GIRY, MCU, Université de Limoges

Président

Juge

Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique
M. NASSER Mohamad	Pharmacognosie, botanique et mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

À mon directeur de thèse, Monsieur David LEGER,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour le regard et les conseils que vous m'avez apportés lors de son élaboration. Je vous remercie également pour la qualité des enseignements dispensés au cours de mes études.

À mon président du jury, Monsieur le professeur Alexis DESMOULIÈRE,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie également pour tous ces enseignements durant mes études. Les cours de dermatologie furent particulièrement intéressants. Vous avez su me transmettre cet intérêt.

À Madame Marylène VIANA,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Je vous remercie également pour la qualité de tous ces enseignements au cours de mes années d'études.

À Madame Karine BEAUBRUN-GIRY,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Je vous remercie également pour la qualité de tous ces enseignements au cours de mes années d'études.

À la pharmacie de la BASTIDE,

Merci à Mme Baraige, Estelle, Sihame, Aurélie et bien sûr Pierre, pour ce stage de 6^{ème} année, ces étés et ces samedis. Merci pour cette formation à vos côtés, toujours dans la joie, la bonne humeur et parfois accompagnée de bon gâteaux.

À la pharmacie du Centre Commercial Blois II,

Merci à l'ensemble de l'équipe et Mr Le Saux de m'avoir fait confiance. Ces 6 mois passés à vos côtés furent très enrichissants tant sur le plan personnel que professionnel. Merci pour cette superbe entente avec tous les membres du personnel.

À ma maman,

Merci pour ton soutien, tes encouragements depuis toutes ces années. Tu as toujours eu confiance en moi, en mes capacités, en mon avenir, pendant que d'autres en doutaient, y compris moi-même. Merci d'avoir toujours veillé sur ma sœur et moi. Tu as fait de nombreux sacrifices afin que je puisse suivre ces études comme je le souhaitais, alors du fond du cœur merci.

À ma sœur,

Merci de toujours être cette personne sur laquelle je peux compter. Nous nous sommes toujours soutenues l'une et l'autre, dans nos moments de bonheur mais de peine aussi. Merci de toujours être présente, de m'encourager, de m'avoir toujours accueillie chez toi dans les moments un peu compliqués, qu'il s'agisse de périodes stressantes ou lorsque j'étais sans appartement ...

À ma grand-mère,

Merci d'être toujours présente pour moi. Merci d'être une des premières personnes à m'avoir encouragée à réaliser mes rêves, à avoir confiance en moi. Merci pour tous ces regards de fierté que tu as portés sur moi lors de mes réussites. Merci de toujours être présente dans les moments de doute, de joie, et bien entendu merci pour tous ces petits secrets partagés.

Aux vosgiens,

Merci aux étoiles papi Dédé et Mamie Yvonne qui m'ont permis de passer de superbes moments pendant mon enfance à Gérardmer. À mon oncle, merci de me soutenir depuis ma naissance, d'avoir fait tous ces kilomètres pour être là aujourd'hui ainsi que d'être toujours présent. Je comprends beaucoup mieux pourquoi papa avait voulu que son frère soit mon parrain, il savait que tu étais capable de tenir ce rôle à la perfection, merci parrain. Et bien sûr, merci à tatie Corinne pour toute ton aide lors de la rédaction de cette thèse.

À ma tante,

Merci pour toute ta bienveillance, ton soutien, et ces moments agréables passés à tes côtés.

À ma belle-famille,

Merci pour votre accueil au sein de votre famille. C'est un grand plaisir de vous avoir tous rencontrés et de passer des moments avec vous.

À Roy,

Merci pour tous ces moments à la fac. Il t'en aura fallu du courage pour m'écouter discuter au téléphone, pendant les pauses et parfois je l'avoue en cours. Merci pour tous ces moments de rire, d'humour parfois un peu trop noir mais qui avait le pouvoir de détendre l'atmosphère. Ton parcours de vie, qu'il soit scolaire ou non, force le respect. Sache que tu es et resteras une personne formidable, je ne te souhaite que du bonheur dans l'avenir.

À ma team DU : Amélie, Célia, Mélissa,

Merci pour ces moments à vos côtés lors du DU orthopédie. Ce furent des moments de joie, de rire qui permettaient de faire une pause dans ces semaines parfois chargées. Bien sûr dans tous ces bons moments, il y avait aussi de grandes écoutes. J'espère garder ce lien malgré les années et la distance.

À tous mes amis de fac : Paul-Henry, Armelle, Eline, Coralie et tous les autres,

Merci d'avoir rendu ces années de faculté aussi plaisantes. Chaque moment passé à la faculté, qu'ils soient à la cafétaria, dans les amphis, lors des pauses déjeuner ou ailleurs permettaient de relâcher le stress des partiels, des oraux ou autres.

À Vincent,

Chaque instant passé à tes côtés rend la vie plus simple, plus belle. Merci d'être cette épaule qui me pousse à me surpasser, à toujours essayer de nouvelles choses. Merci d'être là dans les moments de doutes, de pleurs, de joies. Ce quotidien à tes côtés est épanouissant. Je ne pensais pas, il y a quelques années, pouvoir un jour bénéficier de ce bonheur-là. Merci de me faire rire au quotidien, d'être là, d'être toi. Je t'aime.

*À ta générosité,
À ton sourire,
À toi papa.*

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

EPA : United States Environmental Protection Agency

OMS : Organisation mondiale de la santé

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

hCG: hormone chorionique gonadotrope humaine

IGF-1: Insulin Groth Factor One

DHEA: Déhydroépiandrostérone

LDL : Low density lipoproteine

IGFBP : Insulin-like Growth Factor Binding Globulin

HLB : Balance hydrophile-lipophile

11 β - HSD2 : 11 β - Hydroxystéroïde déshydrogénase 2

DEHP : Di(2-éthylhexyl) phtalate

UV : Ultra-violet

BHA : Hydroxyanisole butylé

BHT : Hydroxytoluène butylé

HE : Huile Essentielle

ARS : Agence Régional de Santé

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

DHHB : Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate

UFC : Union fédérale des consommateurs

Table des matières

Introduction	17
I. Physiologie de la grossesse	19
I.1. Rappels physiologiques	19
I.1.1. Le développement embryonnaire	19
I.1.1.1. Description du développement embryonnaire	19
I.1.1.2. Anomalies du développement embryonnaire.....	20
I.1.2. Le développement fœtal	21
I.1.2.1. Généralités sur le développement fœtal	21
I.1.2.2. Exemple du développement pulmonaire	21
I.1.2.3. Anomalies du développement fœtal	22
I.1.3. Le placenta	22
I.1.3.1. Description	22
I.1.3.2. Rôles du placenta	23
I.1.3.2.1. La fonction respiratoire	23
I.1.3.2.2. La fonction nutritive	23
I.1.3.2.3. La barrière immunologique	24
I.1.3.2.4. La fonction endocrine	24
I.2. Les principaux facteurs de développement	25
I.2.1. Les hormones polypeptidiques libérées par le placenta ou le corps jaune	25
I.2.1.1. L'hormone β -HCG	25
I.2.1.2. L'hormone lactogène placentaire	26
I.2.2. Les hormones stéroïdiennes libérées par le placenta ou le corps jaune	27
I.2.2.1. Les œstrogènes	27
I.2.2.2. La progestérone	28
I.2.3. Exemple d'autres hormones	28
I.2.3.1. L'iode et les hormones thyroïdiennes	28
I.2.3.2. Le cortisol	29
I.2.3.3. Les facteurs de croissance et autres agents	29
I.2.4. Effets des hormones ressentis chez la femme enceinte	30
I.2.4.1. Le système digestif	30
I.2.4.2. Le système pulmonaire	31
I.2.4.3. Le système rénal.....	31
I.2.5. Modifications dermatologiques	31
I.2.5.1. L'hyperpigmentation.....	31
I.2.5.2. Le « masque de grossesse »	31
I.2.5.3. Les vergetures	32
I.2.5.4. Les autres troubles dermatologiques	33
II. Perturbateurs endocriniens présents dans les cosmétiques	34
II.1. Physiologie de la peau	34
II.1.1. Les différentes couches.....	34
II.1.1.1. L'épiderme	34
II.1.1.2. Le derme.....	35
II.1.1.3. L'hypoderme	35
II.1.2. Les annexes cutanées.....	35
II.1.2.1. Les glandes sudoripares	35

II.1.2.2. Les follicules pilo-sébacés.....	36
II.1.3. Rôle de barrière.....	37
II.1.3.1. Le pH.....	37
II.1.3.2. Le film hydrolipidique.....	38
II.1.3.3. La flore cutanée.....	38
II.2. Les cosmétiques et passage transcutané.....	39
II.2.1. Généralités sur les cosmétiques fréquemment utilisées par la femme enceinte ..	39
II.2.1.1. Les crèmes.....	39
II.2.1.2. Les huiles.....	40
II.2.2. Les tensioactifs.....	40
II.2.3. Les autres composants.....	41
II.3. Passage à travers la peau.....	43
II.3.1.1. Les différentes voies empruntées.....	43
II.3.2. Les facteurs dépendant du produit et de la personne.....	44
II.3.2.1. Les facteurs dépendant de la molécule.....	44
II.3.2.2. Les facteurs dépendant du sujet.....	45
II.4. Exemple de quelques substances controversées.....	47
II.4.1. Les parabènes.....	47
II.4.2. Le triclosan.....	48
II.4.3. Les phtalates.....	49
II.4.4. Les filtres UV.....	50
II.4.5. Les anti oxydants phénoliques synthétiques.....	50
II.4.6. Les autres substances.....	51
III. Etat des lieux et rôle du pharmacien.....	53
III.1. Etude de 10 cosmétiques destinées à la femme enceinte.....	53
III.1.1. Cosmétique n°1.....	53
III.1.2. Cosmétique n° 2 :.....	56
III.1.3. Cosmétique n° 3 :.....	57
III.1.4. Cosmétique n° 4 :.....	59
III.1.5. Cosmétique n° 5 :.....	61
III.1.6. Cosmétique n° 6 :.....	64
III.1.7. Cosmétique n°7 :.....	65
III.1.8. Cosmétique n°8 :.....	67
III.1.9. Cosmétique n° 9 :.....	69
III.1.10. Cosmétique n°10 :.....	71
III.2. Bilan et rôle du pharmacien.....	72
III.2.1. Les points de vigilances.....	72
III.2.2. Tout n'est pas mauvais.....	73
III.2.3. Et les applications ?.....	74
Conclusion.....	77
Références bibliographiques.....	78
Annexes.....	84
Serment De Galien.....	92

Table des illustrations

Figure 1 : Développement des organes au cours des périodes embryonnaires et fœtales ...	20
Figure 2 : Organisation placentaire.....	23
Figure 3 : Evolution des concentrations en hormones polypeptidiques pendant la grossesse.	26
Figure 4 : Formule topologique des trois principaux œstrogènes.....	27
Figure 5 : Formule topologique de la progestérolone	28
Figure 6 : Formule topologique des hormones thyroïdiennes	29
Figure 7 : Linea nigra et chloasma apparaissant au cours d'une grossesse	32
Figure 8 : vergetures apparaissant au cours d'une grossesse	33
Figure 9 : Organisation des quatre couches de l'épiderme	34
Figure 10 : Description de la peau et de ses annexes	37
Figure 11 : Fabrication d'une émulsion	39
Figure 12 : Tensioactif stabilisant une gouttelette lipophile	41
Figure 13 : Pénétration transcutanée via la voie intracellulaire (A), intercellulaire (B) et trans- annexielle (C)	44
Figure 14 : Formule topologique de différents parabènes.....	47
Figure 15 : Formule topologique du triclosan.....	48
Figure 16 : Formule topologique des phtalates	49
Figure 17 : Formule topologique BHA.....	50
Figure 18 : Formule topologique phenoxyéthanol.....	51
Figure 19 : Formule topologique de certains phytoœstrogènes	52

Table des tableaux

Tableau 1 : Concentration sérique d'hCG au cours d'une grossesse normale (14).....	25
Tableau 2 : Synthèse des différents ingrédients présents dans les cosmétiques.....	42
Tableau 3 : Composition de l'huile Bi-Oil cicatrices et vergetures	53
Tableau 4 : Composition de l'huile vergeture certifiée BIO de chez Mustela	56
Tableau 5 : Composition de la crème vergetures de chez Mustela	57
Tableau 6 : Composition de la crème de jour OMUM	59
Tableau 7 : Composition de la crème solaire teintée OMUM	61
Tableau 8 : Composition de l'huile de massage vergetures Weleda	64
Tableau 9 : Composition du baume vergeture de chez Weleda	65
Tableau 10 : Composition du lait anti-vergetures de Daylily Paris	67
Tableau 11 : Composition de la crème de jour de chez Daylily Paris.....	69
Tableau 12 : Composition de l'huile prévention vergeture cellublu.....	71
Tableau 13 : Note des cosmétiques en fonction de l'application utilisé	74

Introduction

Au cours de la grossesse, la future mère subit de nombreux changements. Il peut s'agir de la prise de poids, de changements dermatologiques ou hormonaux. Ces neuf mois de gestations représentent une période à risque, pour la mère tout comme l'enfant à naître. La consommation d'alcool, de tabac, de substances illicites ou de certains médicaments est reconnue comme néfaste pour le développement du fœtus.

Le concept de perturbateur endocrinien naît en 1991 lors de la conférence de Wingspread (Wisconsin, USA). Il fait suite à une étude sur l'écologie des grands lacs américains. C'est au cours de cette dernière que des troubles, consécutifs à la pollution, ont été observés sur la faune et la flore. Il s'agit de la première confirmation, selon laquelle différentes molécules, présentes dans notre environnement, peuvent interagir avec notre système endocrinien. (1)

C'est en 1996 que deux premières définitions sont créées : celle de Weybridge au Royaume Uni et celle de l'EPA aux Etats Unis. En 2002, l'OMS publie sa définition. Elle est ensuite mise à jour en 2012 pour être : « un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendances ou de (sous-)populations ». Cependant, démontrer scientifiquement cette altération néfaste, lors d'une exposition à long terme, est compliqué. Ainsi, sur la base du principe de précaution, l'exposition à des substances suspectées d'être perturbateurs endocriniens doit être limitée. L'exposition doit être d'autant plus limitée lors des périodes de grands bouleversements hormonaux, tels que la puberté, la grossesse ou lors de la vie intra-utérine. (1) (2)

Comme leur nom l'indique, ces perturbateurs agissent sur le système endocrinien. Ce dernier est constitué de plusieurs glandes qui libèrent dans la circulation sanguine des hormones nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. Les perturbateurs peuvent agir en mimant l'action d'une hormone, en bloquant son action sur les récepteurs ou en interagissant avec son transport, sa synthèse, son élimination ou son stockage. Leurs effets ne sont pas dose-dépendant. A mesure que les concentrations en perturbateurs endocriniens augmentent, les effets peuvent augmenter, diminuer ou fluctuer. De plus, l'exposition à un mélange de perturbateurs endocriniens peut provoquer un « effet cocktail ». Il est alors possible d'observer :

- Une addition d'effets : par exemple d'un effet thyroïdien et oestrogénique
- Une augmentation d'effet : deux substances oestrogéniques peuvent voir leurs effets cumulés.
- Une diminution d'effet : deux substances oestrogéniques peuvent voir leurs effets s'annuler.

Les perturbateurs endocriniens peuvent se retrouver dans de nombreux produits du quotidien tels que : les produits ménagers, les produits phytosanitaires ou les cosmétiques, lesquelles peuvent être utilisées par les femmes enceintes.

Ils entrent dans le champ d'application du règlement REACH, datant de 2007. Celui-ci permet de classer et d'enregistrer les produits chimiques néfastes pour l'Homme. On y trouve notamment les substances cancérigènes de classe 1A et 1B, les substances mutagènes de classe 1A et 1B, les substances reprotoxiques de classe 1A et 1B. Un produit classé 1A a une toxicité avérée tandis qu'un produit classé 1B a une toxicité supposée. Ce règlement permet

d'évaluer et de contrôler les substances présentes sur le marché européen. Les produits toxiques pour la santé humaine et environnementale y sont recensés.

Des stratégies nationales sur les perturbateurs endocriniens sont également mises en place. La deuxième, qui a débuté en 2019, est toujours en cours. Elle vise, par exemple, à renforcer la prévention. A ce titre, depuis le 12 avril 2024, tout produit, à l'exception des médicaments, doit mentionner la présence de substances, dont le potentiel perturbateur endocrinien est avéré ou suspecté, dès lors que sa concentration est supérieure à 0,1% de poids, dans le produit fini ou son contenant. Ces substances sont mentionnées dans l'article L-5232-5 du code de la santé publique. Enfin, les femmes enceintes et allaitantes ne doivent pas être mises à un poste les mettant en contact avec des substances suspectées ou prouvées perturbateurs endocriniens. (3) (4) (5) (6)

Les femmes enceintes utilisent régulièrement des cosmétiques tout au long de la grossesse. D'après l'article L.5131-1 du code de la santé publique, ils se définissent comme : « une substance ou un mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain [...] 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 ». Il peut s'agir de crèmes, de gels douches, de parfums, de maquillage, etc... (7).

I. Physiologie de la grossesse

I.1. Rappels physiologiques

I.1.1. Le développement embryonnaire

I.1.1.1. Description du développement embryonnaire

La fécondation d'un ovocyte de type II par un spermatozoïde provoque la formation d'un œuf, diploïde, dont le développement est le suivant : (8)

Lors de la première semaine, le zygote nouvellement formé se divise à l'intérieur de la zone pellucide. Enfermé, sa taille ne peut pas augmenter. Lorsqu'il est constitué d'une trentaine de cellules, l'ensemble forme une structure appelée morula. Certaines cellules sont disposées en externe, elles se différencient pour aboutir au trophoblaste. Il s'agit d'une paroi entourant un amas embryonnaire. C'est à partir de cet amas que se développe l'embryon. A la fin de la première semaine, le zygote, également appelé blastocyste, se libère de la zone pellucide. Les divisions se font, de manière simultanée à une migration, le long des trompes, qui se termine dans la cavité utérine. L'œuf s'y implante à la fin de la première semaine (Figure 1).

La deuxième semaine est marquée par la fin de l'implantation et le début de la circulation materno-fœtale. A ce stade, l'embryon est constitué de deux feuillets : l'un responsable de la formation des tissus embryonnaires, l'autre des annexes extra-embryonnaires.

La troisième semaine est caractérisée par la naissance d'une ligne primitive. Cet événement permet à différentes cellules de migrer et de faire apparaître un nouveau feuillet. On appelle ce phénomène la gastrulation. Cependant il n'est pas le seul événement majeur. Lors de la neurulation, une partie des feuillets et structures induisent la formation d'une plaque neurale. Cette dernière s'invaginera sous la forme d'une gouttière dont les extrémités se rapprocheront pour créer le tube neural. Il s'agit d'une ébauche du système nerveux. Un tube neural mal refermé provoquera une spina bifida. C'est une malformation congénitale.

Les premières différenciations débutent lors de la quatrième semaine. Cependant, cette période est essentiellement marquée par la délimitation. Ce phénomène permet à l'embryon de s'infléchir dans le sens longitudinal et transversal. Différentes ébauches changent de position tel que le matériel cardiogène qui passe de la région crâniale à la région thoracique. Le cœur bat pour la première fois le 21^{ème} jour. L'embryon n'est plus plat mais sa morphologie se rapproche de celle observée à la naissance.

Lors des quatre semaines suivantes, l'embryon prend une forme plus « humaine ». Les membres apparaissent tout comme les premières ébauches des différents systèmes. Les yeux commencent à apparaître ainsi que le foie. C'est dans ce dernier que va débiter l'hématopoïèse. D'autres systèmes commencent à se différencier. C'est le cas des muscles du cœur. (9)

Ainsi, c'est au cours de la période embryonnaire que se forment les premières ébauches des différents organes. La plupart continueront de se développer lors de la période fœtale. Pour certains, comme le système nerveux centrale, la maturation ne sera complète qu'après la naissance.

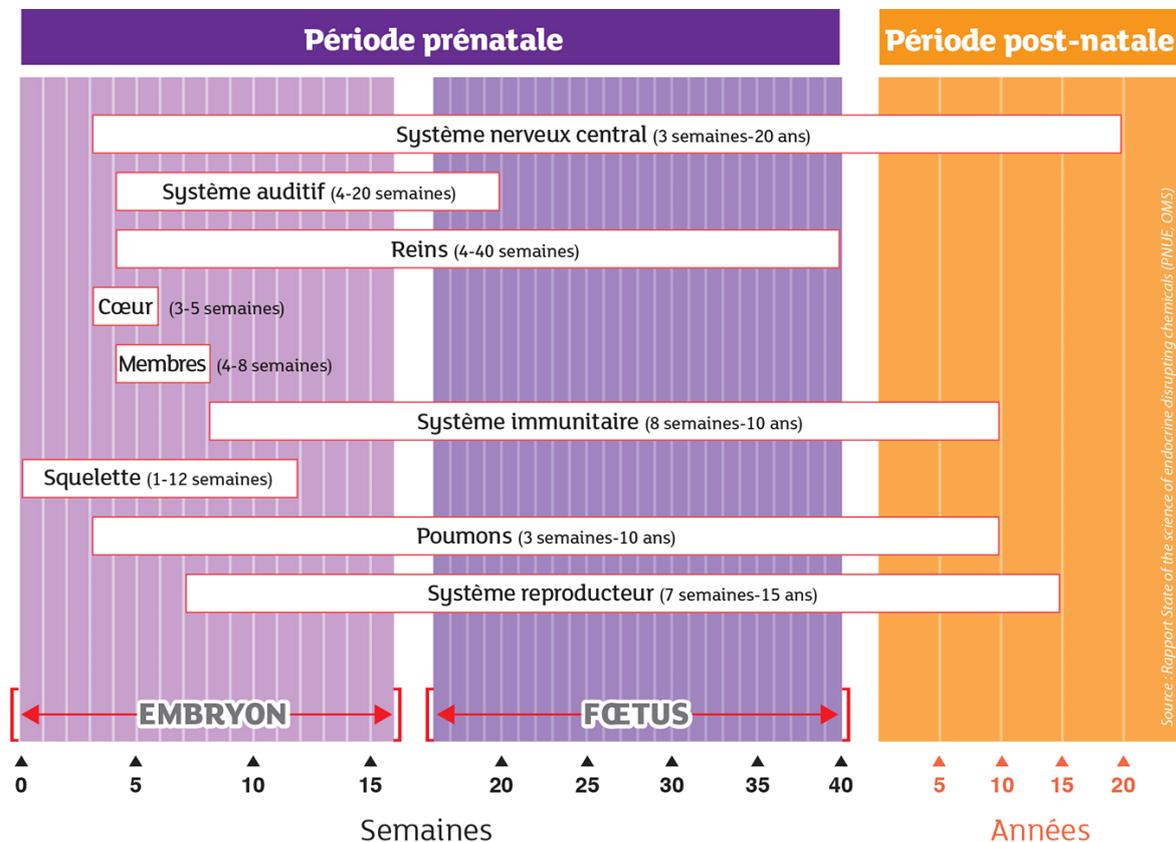


Figure 1 : Développement des organes au cours des périodes embryonnaires et fœtales

Source : <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html>

I.1.1.2. Anomalies du développement embryonnaire

Cette période est marquée par le nombre important de migrations, divisions et différenciations cellulaires. Deux stades peuvent être définis : le stade pré-implantatoire et le stade embryonnaire.

Une anomalie survenant avant le 14^{ème} jour, c'est-à-dire avant que l'œuf ne s'implante complètement dans la cavité utérine, ne provoquera aucune malformation. Elle sera réparée ou provoquera la mort in-utéro de l'embryon.

L'apparition de malformations congénitales peut avoir différentes causes :

- Être consécutive à une anomalie génétique. C'est le cas de la trisomie 21 ;
- Faire suite à une trop faible quantité en facteurs de développement. La spina bifida est due à une carence en vitamine B9 ;
- Résulter de l'intervention de facteurs extérieurs, dit : tératogènes. Ces agents provoquent des malformations secondaires. Ils peuvent être d'origine :
 - Chimique : médicaments, alcool, pesticides,...

- Physiques : rayonnements ionisants
- Infectieux (rubéole, toxoplasmose,...).

Les conséquences d'une exposition à des éléments tératogènes peuvent varier. Elles sont fonction de la quantité de matière et du moment auquel la femme enceinte a été exposée. Plus l'exposition est précoce, plus les conséquences peuvent être importantes. Elles peuvent également dépendre de l'état de la mère et du génotype de l'enfant. Ces malformations peuvent être visibles ou non à la naissance. (8)

I.1.2. Le développement fœtal

I.1.2.1. Généralités sur le développement fœtal

Lors du développement fœtal, les ébauches des différents organes subissent des maturations. De ce fait, le fœtus gagne en taille et en masse rapidement. Le poids de naissance est en moyenne de 3 350 g. Cependant, de nombreuses variations existent entre les différents fœtus.

L'environnement joue un rôle important dans ce développement. L'alimentation de la mère en est un exemple. Si elle est suffisante et variée, alors elle permettra une croissance correcte du futur nouveau-né. A l'inverse, une alimentation trop faible aura un impact sur le bon développement du fœtus.

Cependant, l'alimentation n'est pas la seule variable expliquant ces fluctuations. Le nombre d'accouchements préalables de la mère ainsi que sa taille jouent un rôle. De même, la présence de pathologies, telles que le diabète gestationnel, peut influencer sur la maturation du fœtus.

Les habitudes de vie de la mère peuvent avoir un impact, c'est par exemple le cas du tabagisme ou de la consommation d'autres substances.

Enfin, les hormones, qu'elles soient maternelles ou fœtales, jouent un rôle dans le développement. (8)

I.1.2.2. Exemple du développement pulmonaire

Une première ébauche apparaît à la 3^{ème} semaine de grossesse. La maturation de ce système va suivre ce schéma.

1. Les premières bronches se forment entre la 3^{ème} semaine et la 7^{ème} semaine de grossesse.
2. Le reste des voies aériennes de conduction, c'est-à-dire de la trachée jusqu'aux bronchioles terminales, se forment jusqu'à la 16^{ème} semaine. Ces dernières permettront de créer une unité fonctionnelle respiratoire : les acinus.
3. A la suite de ces événements, les premiers pneumocytes commencent à apparaître dans les tubules. Ils terminent leur différenciation à la 26^{ème} semaine.
4. Des subdivisions apparaissent dans les acinus. Elles aboutissent à la création des sacs alvéolaires qui termineront leur différenciation entre le 8^{ème} et le 9^{ème} mois de grossesse. C'est également à cette période que les pneumocytes de type II commencent à produire le surfactant. Cette substance empêche les alvéoles de se collapser.

Les alvéoles matures ne se développeront qu'après la naissance. Leur maturation ne sera complète que vers l'âge de deux ans. (10)

I.1.2.3. Anomalies du développement fœtal

Les agents interférant avec le développement fœtal sont appelés agents fœtotoxiques. Les principaux organes ont déjà commencé leur développement, par conséquent une exposition à un agent fœtotoxique ne provoquera pas la même malformation que lors de la période embryonnaire. Il s'agira essentiellement de défauts de croissance et de maturation histologiques et fonctionnels des organes.

Les conséquences peuvent être : des insuffisances rénales, des troubles du système génital, etc.... On peut également observer un retard de croissance intra-utérin. Ce dernier peut être observé lors d'une échographie de contrôle. Cependant, ce n'est pas le cas de toutes les anomalies de développement. Par exemple, les troubles mentaux ne peuvent pas être diagnostiqués lors de la grossesse. (11)

I.1.3. Le placenta

I.1.3.1. Description

Au cours de l'implantation, le trophoblaste se différencie en cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste. C'est ce dernier qui s'enfonce profondément dans la cavité utérine. Rapidement des lacunes vont y apparaître. Elles seront comblées par les capillaires maternels présents, dont l'endothélium a été dégradé en raison de l'activité lytique du syncytiotrophoblaste. Il s'agit du premier échange entre la mère et le fœtus.

Par la suite, ces lacunes vont communiquer pour former des chambres intervillieuses. Les artères spiralées, présentes dans l'endomètre, vont les irriguer en sang oxygéné riche en éléments nutritifs.

Puis, le cytotrophoblaste s'insinue dans le syncytiotrophoblaste et forme les premières villosités.

La partie extra-embryonnaire du mésoblaste s'insinue à son tour dans le cytotrophoblaste. Il s'agit d'un feuillet apparu lors de la 3^{ème} semaine de grossesse. Ce dernier se différencie en tissus conjonctifs et vaisseaux sanguins permettant de connecter l'embryon avec ces villosités, alors appelées villosités tertiaires. Elles représentent le lieu d'échange entre les capillaires fœtaux et le sang maternel.

Cette première communication débute lors de la 3^{ème} semaine de grossesse. A ce stade, la barrière embryo-placentaire est composée de quatre couches successives, du fœtus vers la mère :

- L'endothélium des capillaires embryonnaires
- Du tissu conjonctif
- Le cytotrophoblaste
- Le syncytiotrophoblaste

Les différents éléments devront traverser ces couches pour passer d'un compartiment à un autre. Les villosités sont l'unité fonctionnelle du placenta (Figure 2). Il évolue tout au long de la grossesse. Au cours du 4^{ème} mois, le cytotrophoblaste disparaît et la barrière n'est

constituée que de 3 éléments. Tout au long de la gestation, le sang maternel et le sang fœtal ne sont jamais mis en contact.

Les capillaires situés dans placenta sont reliés au fœtus grâce à la veine et aux deux artères ombilicales présentes, à l'intérieur du cordon ombilical. (8)

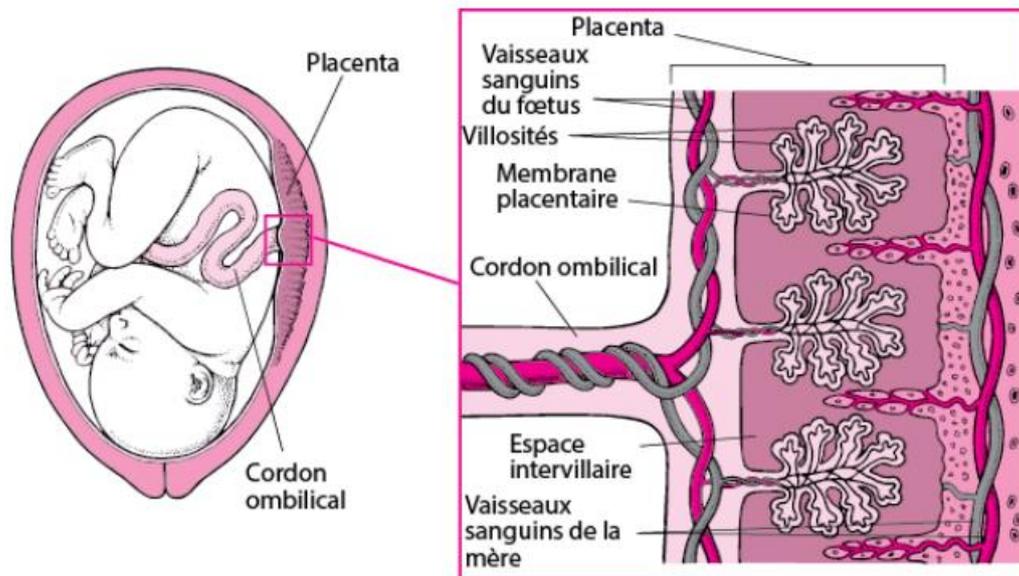


Figure 2 : Organisation placentaire

Source : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/comment-les-m%C3%A9dicaments-traversent-le-placenta>

I.1.3.2. Rôles du placenta

I.1.3.2.1. La fonction respiratoire

Le fœtus est un être en développement dans un espace clos. De ce fait, il ne dispose ni de gaz essentiels à sa survie, ni de poumons fonctionnels pour en assurer les échanges. Néanmoins, pour vivre à l'intérieur de l'utérus, il doit consommer de l'oxygène et rejeter du dioxyde de carbone.

L'oxygène, inspiré par la mère, sera en partie transmis au fœtus. Il est présent dans le sang artériel, notamment celui des artères spiralées, qui irriguent les chambres intervillieuses. Ce gaz franchira les cellules du syncytiotrophoblaste par diffusion simple favorisée par un gradient de pression positif. Une fois dans les capillaires fœtaux, l'oxygène ira au fœtus via la veine ombilicale.

Le dioxyde de carbone produit passera du fœtus vers le placenta via les artères ombilicales. Il franchira la barrière par diffusion simple. Ce dernier sera ensuite rejeté par la mère lors de l'expiration. (12)

I.1.3.2.2. La fonction nutritive

Les nutriments sont essentiels au bon développement du futur nourrisson. Cependant, son système digestif ne lui permet ni de les digérer ni de les absorber. De ce fait, ces derniers

lui seront apportés par la mère. Le placenta est alors capable d'absorber les éléments nutritifs présents dans la circulation sanguine maternelle. Certains peuvent être dégradés avant leur passage. C'est le cas de certains triglycérides, afin de créer de nouvelles molécules lipidiques. Ils sont dégradés au niveau du placenta. (13)

Leur méthode de transfert varie :

- Le glucose, principale source d'énergie, traverse la barrière par transport facilité à l'aide des transporteurs GLUT1 et GLUT 2 ;
- Les acides gras franchissent la barrière par diffusion passive ;
- Les acides aminés passent par transport actif. Les transporteurs ne sont pas spécifiques, ils peuvent transporter plusieurs acides aminés dont la structure est proche. Cependant, ils ne peuvent transporter qu'un seul acide aminé à la fois.

Une réserve en glycogène est présente dans le trophoblaste. De ce fait, le placenta est capable de synthétiser du glucose par glycogénolyse, en fonction des besoins du fœtus. Il est également capable de synthétiser certains acides gras, à partir des glucides.

Le fœtus produira par la suite des produits de dégradation, tels que l'urée. Ils passeront du compartiment fœtal au compartiment maternel par diffusion simple.(12)

I.1.3.2.3. La barrière immunologique

L'embryon ne dispose que d'une partie du patrimoine génétique de la mère. Le placenta a pour fonction d'isoler le fœtus. Les deux systèmes sanguins ne se mélangeant pas, le système immunitaire de la mère ne peut donc pas reconnaître le fœtus comme un corps étranger. Par conséquent, le placenta empêche le système immunitaire de la mère de s'attaquer au fœtus.

De plus, il possède un rôle de barrière à l'égard de certains pathogènes. En effet, certaines bactéries ne peuvent pas traverser la barrière foeto-placentaire. Cependant ce n'est pas le cas de tous les pathogènes. Une partie des virus, micro-organismes et certaines bactéries peuvent franchir cette barrière et induire de graves conséquences sur le fœtus. C'est par exemple le cas de la toxoplasmose, provoquée par un protozoaire, la listériose, provoquée par une bactérie, et le virus de la rubéole.

De plus, certaines substances exogènes, telles que les médicaments, peuvent être capable de franchir cette barrière. (12)

I.1.3.2.4. La fonction endocrine

Le placenta est une glande endocrine capable de libérer certaines hormones. Ces dernières sont des facteurs indispensables au développement de la grossesse. Elles sont libérées tout au long de la gestation. Parmi elles nous pouvons citer les œstrogènes et la progestérone. (12)

I.2. Les principaux facteurs de développement

I.2.1. Les hormones polypeptidiques libérées par le placenta ou le corps jaune

I.2.1.1. L'hormone β -HCG

Lors de l'ovulation, un ovocyte de type II est expulsé par le follicule de De Graaf. Ce dernier devient, par la suite, une structure appelée corps jaune. Elle est vouée à dégénérer en l'absence de fécondation.

Dans le cas contraire, les cellules du trophoblaste vont synthétiser une hormone : la β -HCG. Elle est sécrétée 7 jours après la fécondation (Tableau 1). Il s'agit de la première hormone synthétisée puis libérée à la suite de la fécondation. Son dosage, via des tests sanguins ou urinaires, témoigne de la présence ou l'absence d'une grossesse en cours.

Sa première fonction est d'assurer le suivi de la grossesse. La quantité sécrétée augmente progressivement pour atteindre un pic entre la sixième et la dixième semaine (Tableau 1). De par son action lutéotrope, elle permet au corps jaune de passer d'une forme cyclique à une forme gestative. En conséquence, il continuera de synthétiser des œstrogènes et de la progestérone. Ces deux hormones sont nécessaires au déroulement de la grossesse. Elles seront, par la suite, synthétisées par le placenta. Les concentrations sériques en β -HCG diminueront alors (Tableau 1). (14)

Tableau 1 : Concentration sérique d'hCG au cours d'une grossesse normale (14)

Age de la grossesse	Concentrations sériques d'hCG (mUI/mL)
10 ^{ème} jour	10
1,5 à 2 semaines	40 à 200
2 à 3 semaines	100 à 1 000
3 à 4 semaines	500 à 10 000
4 à 6 semaines	6 000 à 200 000
6 à 9 semaines	100 000 à 300 000
2 ^{ème} trimestre	3 000 à 50 000
3 ^{ème} trimestre	1 000 à 50 000

Cependant, la stimulation du corps jaune n'est pas l'unique fonction de la β -HCG. Sur l'endomètre, elle semble faciliter l'implantation et possède un effet néo-angiogénique. C'est à dire qu'elle stimule la création de nouveaux vaisseaux au niveau utérin. Un plus grand nombre de vaisseaux sanguins au niveau maternel permet à l'embryon d'être plus facilement alimenté en divers éléments.

Au niveau du myomètre, elle induit la prolifération des cellules tout en inhibant leur contractilité. L'absence de contraction du myomètre empêchera l'apparition de contraction utérine. Ceci permet de favoriser l'implantation.

De même, elle semble avoir une action sur différentes cellules immunitaires de la mère. Cette hormone semble avoir un impact sur les lymphocytes T et sur la régulation de la prolifération des cellules NK utérines.

Concernant le placenta, elle semble stimuler la formation de nouvelles cellules endothéliales microvasculaires. (15)

Enfin, l'hCG semble stimuler la différenciation sexuelle vers la lignée masculine, par stimulation de la stéroïdogénèse dans les testicules fœtaux.(16)

I.2.1.2. L'hormone lactogène placentaire

L'hormone lactogène placentaire (hPL), aussi appelée hormone chorionique somatotrope, est sécrétée par le syncytiotrophoblaste du 13^{ème} jour de grossesse à la 40^{ème} semaine. Sa concentration augmente tout au long de la grossesse pour atteindre un pic à 36 semaine (Figure 3). Elle diminue ensuite jusqu'à l'accouchement. Cette teneur est corrélée à l'évolution du placenta. Plus ses concentrations augmentent, plus la masse du placenta augmente. De ce fait, elle est considérée comme un marqueur de la fonction placentaire. Un dosage plasmatique trop faible peut traduire un retard de croissance intra-utérin ou une souffrance fœtale. (17)

L'activité de l'hormone chorionique somatotrope semble être liée à l'IGF-1. Une augmentation du taux d'hormone lactogène placentaire serait corrélée à une augmentation des concentrations d'IGF-1.

Elle semble induire une augmentation du taux d'acides gras libres dans la circulation maternelle tout en inhibant la néoglucogénèse. En conséquence, le glucose de la mère sera épargné et transmis au fœtus. Ce nutriment est la principale source de la croissance fœtale. La synthèse de cette hormone est augmentée en cas de jeûne et diminue suite à un repas.(16)

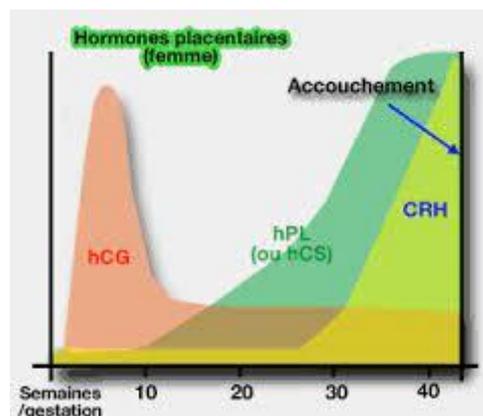


Figure 3 : Evolution des concentrations en hormones polypeptidiques pendant la grossesse.

Source : <http://vetopsy.fr/endocrinologie/hormones-sexuelles/hormones-placenta-uterus.php>

I.2.2. Les hormones stéroïdiennes libérées par le placenta ou le corps jaune

I.2.2.1. Les œstrogènes

Il existe 3 types d'œstrogènes : l'estrone, l'œstradiol et l'estriol (Figure 4). Leurs concentrations augmentent progressivement au cours de la grossesse.

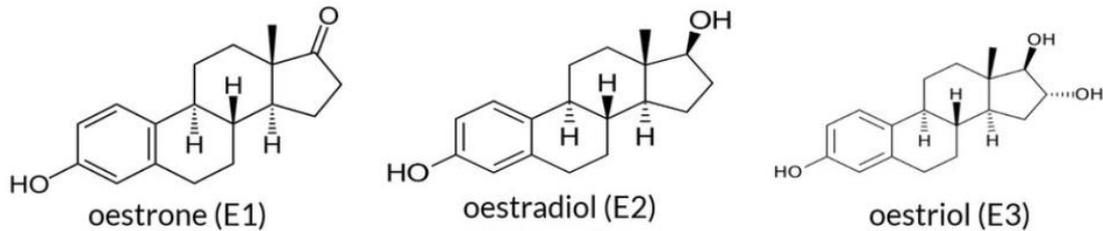


Figure 4 : Formule topologique des trois principaux œstrogènes

Source : <https://www.achzodcoaching.com/blog/oestrogenes-et-prise-de-poids-ca-vous-concerne-surement>

Durant les 6 premières semaines, l'œstradiol est sécrété par le corps jaune. Par la suite, le placenta sera également capable d'en produire. Il représentera la source majoritaire à partir du second trimestre. Comme pour les autres œstrogènes, l'œstradiol du fœtus est synthétisé à partir du sulfate de DHEA. Ce stéroïde provient majoritairement du cholestérol LDL, présent dans le sang fœtal. La seconde source, minoritaire, est la prégénolone, sécrétée par le placenta.

L'estriol est synthétisé dans le placenta à partir du sulfate de DHEA préalablement hydroxylé dans le foie fœtal. Il est détectable, dans le sérum maternel, à partir de la 9^{ème} semaine de grossesse. Ce dernier représente entre 60 et 70% des œstrogènes libérés. (18)

Les ovaires et les surrénales de la mère sont l'unique source d'estrone au cours des 6 premières semaines de gestation. Par la suite, il sera synthétisé par le placenta à partir de sulfate de DHEA provenant de la mère et du fœtus.(16)

Les dernières données attribuent plusieurs rôles aux œstrogènes :

- Ils possèdent une activité vasodilatatrice. Ainsi, leur fonction principale est d'augmenter le flux sanguin utérin afin de permettre la bonne croissance du fœtus.
- Ils semblent avoir un effet sur le taux de progestérone, du 6^{ème} au 9^{ème} mois. Cette régulation pourrait se faire par contrôle du taux de précurseurs nécessaires à cette synthèse.
- Enfin, il est possible que les œstrogènes jouent un rôle sur le développement des glandes mammaires et surrénales.(16)

I.2.2.2. La progestérone

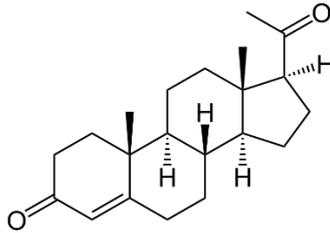


Figure 5 : Formule topologique de la progestérone

Source : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Progest%C3%A9rone>

La synthèse de progestérone se fait par le corps jaune pendant les 6 premières semaines. Le placenta est, par la suite, capable d'en synthétiser. Il en devient la source principale à partir de la 10^{ème} semaine de gestation. Ses concentrations augmentent tout au long de la grossesse jusqu'à environ 130ng/mL. Le cholestérol, provenant en grande partie de la mère, est le précurseur de cette hormone. A l'aide de différentes enzymes, il est converti en prégnénolone puis en progestérone (Figure 5). (18)

Elle présente différentes fonctions :

- En diminuant le nombre de prostaglandines responsables de la contraction des muscles lisses, la progestérone exerce une action myorelaxante sur le muscle utérin. Cela lui confère un rôle dans l'implantation de l'œuf et l'accouchement ;
- En inhibant les réactions immunitaires, médiées par les lymphocytes T, elle diminue le risque de rejet de l'embryon ;
- Elle représente un substrat lors de la synthèse de cortisol et d'aldostérone, produits par les glandes surrénales fœtales. (16)

I.2.3. Exemple d'autres hormones

I.2.3.1. L'iode et les hormones thyroïdiennes

Lors de grossesse, les besoins en iode sont augmentés, si bien que les besoins journaliers passent de 150 µg/j à 200 µg/jour. Cette hausse fait suite à plusieurs facteurs :

- L'hCG puis les oestrogènes provoquent l'augmentation du taux de Thyroxine Binding Globulin. Cette protéine augmente la concentration d'hormones thyroïdiennes sous forme liées mais en diminue celle sous forme libre. En compensation, la stimulation hypothalamique permet d'augmenter la synthèse en hormones thyroïdienne. L'iode est un élément essentiel à cette synthèse : ses besoins sont augmentés ; (19)
- Les oestrogènes augmentent la clairance rénale en iode. Il est donc éliminé en plus grande quantité ;
- A partir de la seconde moitié de la grossesse, la thyroïde fœtale est fonctionnelle. Le fœtus est donc capable de synthétiser lui-même ses hormones thyroïdiennes (Figure 6). Cependant, la seule source est iode dont il dispose est l'iode inorganique maternel. Ce dernier franchira la barrière transplacentaire afin d'être utilisé par le fœtus.

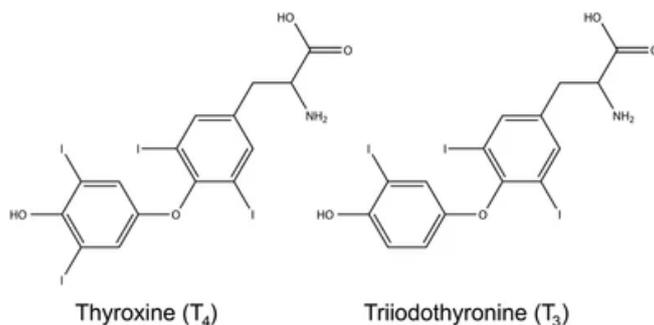


Figure 6 : Formule topologique des hormones thyroïdiennes

Source : <https://www.shutterstock.com/fr/image-vector/structural-chemical-formulas-thyroid-hormones-thyroxine-193377137>

Les hormones thyroïdiennes sont principalement impliquées dans le développement neuronal comme : la prolifération entre le 3^{ème} et le 4^{ème} mois, la migration entre le 3^{ème} et le 5^{ème} mois et l'organisation neuronale à partir du 5^{ème} mois.

Une hypothyroïdie est susceptible de provoquer, suivant la sévérité et le stade de la grossesse :

- Chez le fœtus : un retard de croissance, un risque de mort in-utéro ou péri-natal et une diminution des capacités intellectuelles du nouveau-né.
- Chez la femme enceinte : une pré-éclampsie, des anémies, une fausse-couche ou des hémorragies du post-partum.

Une hyperthyroïdie est susceptible de provoquer :

- Chez le fœtus : un retard de croissance in-utéro, une hypotrophie fœtale et rarement une mort in-utéro.
 - Chez la femme enceinte : une fausse couche, une insuffisance cardiaque, une anémie.
- (20)

I.2.3.2. Le cortisol

L'apparition d'une grossesse conduit à une modification de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Ceci est une conséquence de l'augmentation du taux d'œstrogènes. Ces derniers stimulent la sécrétion d'une α -globuline provoquant l'augmentation de la synthèse du cortisol.(21)

De ce fait, le cortisol est impliqué dans la croissance fœtale et semble jouer un rôle dans le développement pulmonaire. Cependant, un excès de cortisol peut être délétère. D'après certains travaux, un lien entre l'hypercorticisme et la présence d'un faible poids à la naissance pourrait exister. De même, l'apparition de troubles du neurodéveloppement et de troubles psychiatriques, une fois adulte, peuvent être attribuer à un excès de ce stéroïde. (22)

I.2.3.3. Les facteurs de croissance et autres agents

De nombreux facteurs de croissance interviennent dans le développement embryonnaire et fœtal. Pour la plupart, leurs rôles ne sont pas totalement établis chez l'Homme. Les connaissances résultent de travaux pratiqués chez différentes espèces telles que le rat. Parmi les principaux facteurs impliqués, nous pouvons trouver(16) :

- L'IGF-I : il semble jouer un rôle dans le transfert de nutriment du compartiment maternel vers le compartiment fœtal.
- L'IGF-II : il pourrait influencer la sensibilité au glucose des cellules β du pancréas maternel, ainsi que les concentrations en insuline.
- L'IGFBP-I : elle représente un frein à la croissance fœtal. Cette dernière inhibe la liaison de l'IGF-I à son récepteur. Le poids du futur nourrisson est inversement proportionnel au taux d'IGFBP-I maternel.(16)
- La leptine placentaire : elle pourrait réguler la quantité de ressources énergétiques dirigées vers le fœtus ainsi que le métabolisme maternel. Cependant ce rôle n'est aujourd'hui qu'une supposition. De même, elle semble être anti-apoptotique et avoir un impact sur le système immunitaire de la mère.
- La testostérone : elle est sécrétée par les cellules de Leydig à partir de la 6^{ème} semaine de grossesse. C'est la première hormone permettant d'orienter l'embryon vers le sexe masculin.
- L'hormone anti-müllerienne : synthétisée par les cellules de Sertoli à partir de la 7^{ème} semaine, elle permet de réduire les canaux du même nom. En l'absence de testostérone et d'hormone anti-müllerienne, l'embryon s'oriente vers le sexe féminin. (8)

I.2.4. Effets des hormones ressentis chez la femme enceinte

I.2.4.1. Le système digestif

Les nausées, parfois accompagnées de vomissements, représentent un des maux les plus fréquents de la grossesse. Elles sont observées chez environ 75% des femmes enceintes. (23) Leur fréquence est accentuée au cours du premier trimestre, période à laquelle le taux d'hCG est le plus élevé. Afin d'en prévenir leur apparition, il est recommandé de consommer des aliments simples à digérer tout en fractionnant les repas. C'est-à-dire de consommer autant qu'en l'absence de nausées tout en ayant plus de moments dédiés aux repas. En cas de persistance de ces troubles, les huiles essentielles sont interdites. Certaines molécules, telle que la doxylamine, peuvent être utilisées pour les traiter.(24)

Sous l'action de la progestérone, les muscles de la vidange gastrique sont ralentis. Cette relaxation provoque une augmentation du temps nécessaire afin d'en évacuer le contenu ainsi que des reflux gastro-œsophagiens. (23) Afin de prévenir leur apparition, une alimentation pauvre en épices et en aliments acides est recommandée. De même, la position allongée immédiatement après un repas favorise leur apparition. En cas de persistance, différentes solutions thérapeutiques existent. L'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à proton, tel que l'omeprazole, est possible à tout moment de la gestation. C'est également le cas de la spécialité GAVISCON®.(24)

Les muscles intestinaux sont également concernés par ce ralentissement. La conséquence est une constipation. (23) Ainsi, il est recommandé aux femmes enceintes d'avoir une alimentation riche en fibres, c'est-à-dire en produits complets tels que le pain ou les pâtes complètes. La consommation de légumineuses ou d'une eau riche en magnésium permet également de réduire l'apparition. Dans tous les cas, la femme enceinte doit veiller à avoir une bonne hydratation. En cas de persistance de ces troubles, l'utilisation de laxatifs stimulants, tels que le bisacodyl est déconseillé. A défaut, il faudra privilégier les laxatifs de lest tels que l'ispaghul. (24)

I.2.4.2. Le système pulmonaire

Outre son effet sur les muscles lisses, la progestérone stimule le centre nerveux respiratoire. Par conséquent, lors de la grossesse, le volume courant ainsi que la fréquence respiratoire seront augmentés. Cette augmentation induit une diminution de la pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel. La future mère subira alors des dyspnées tandis que la libération de dioxygène vers le fœtus se verra augmentée. L'augmentation de la fréquence respiratoire provoque une alcalose respiratoire qui sera partiellement compensée par le rein. La quantité d'air restant dans les poumons est diminuée d'environ 20% en raison de l'augmentation de taille de l'utérus et de la modification de l'élasticité du diaphragme. (23)

I.2.4.3. Le système rénal

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est plus actif pendant la grossesse. La réabsorption d'eau et de sodium s'en retrouve augmentée.

De plus, la progestérone et les prostaglandines provoquent une vasodilatation des artérioles rénales. Ceci a pour conséquence une élévation du débit de filtration glomérulaire. Suite à cela, l'excrétion urinaire de différents composés, tels que le glucose, ainsi que le nombre de mictions se verront augmentés.

L'imprégnation hormonale provoque une hypotonie des cavités excrétrices, telles que la vessie. Des stases peuvent alors apparaître, augmentant ainsi le risque d'infections. (23)

I.2.5. Modifications dermatologiques

I.2.5.1. L'hyperpigmentation

Sous l'action de certaines hormones, les concentrations en mélanine sont augmentées. Ce pigment est responsable de la coloration de la peau. La conséquence est une hyperpigmentation cutanée, c'est-à-dire une coloration plus sombre de la peau. Elle sera essentiellement visible sur certaines zones telles que :

- La poitrine
- Les cuisses
- Les aisselles
- Entre le pubis et le sternum. Cette dernière apparaît sous la forme d'une ligne sombre appelée « linea nigra » (Figure 7).

Ces troubles apparaissent chez la plupart des femmes mais disparaissent rapidement après la grossesse.(25)

I.2.5.2. Le « masque de grossesse »

Sous l'action des rayons UV du soleil, certaines femmes peuvent voir apparaître des taches brunâtres. Elles seront surtout observées chez les femmes ayant les cheveux bruns. Cette pigmentation est appelée communément : « masque de grossesse » ou chloasma (Figure 7). Il est essentiellement observé sur les zones telles que le nez et les joues.

Afin de prévenir leur apparition, il est recommandé de porter des vêtements, couvrant les zones du visage exposées au soleil. Pour cela les couvre-chefs tels que les casquettes ou les chapeaux doivent être utilisés. Il est également conseillé d'appliquer des crèmes solaires à haut niveau de protection avec un facteur de protection solaire au moins égal à 30.

Ce masque apparaît lors du premier mois et disparaît quelques mois à quelques années après l'accouchement. (25)



Figure 7 : Linea nigra et chloasma apparaissant au cours d'une grossesse

Source : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/prise-en-charge-de-la-femme-enceinte-et-suivi-de-la-grossesse/physiologie-de-la-grossesse>

I.2.5.3. Les vergetures

L'apparition de vergetures est une modification dermatologique fréquemment observée (Figure 8). La peau est composée de différentes couches. L'une d'elle correspond au derme qui est composé de différentes structures dont des fibres. Sous l'effet des hormones et de l'étirement de la peau, en lien avec la prise de poids, ces dernières vont se rompre. Cette rupture va apparaître sous la forme de stries de couleur plus ou moins rosée. Il s'agit des vergetures.

Elles apparaissent sur les zones sujettes à l'étirement, c'est-à-dire le ventre, les cuisses, la poitrine, ... Elles touchent une partie des femmes enceintes et peuvent, ou non, disparaître après l'accouchement. (25)



Figure 8 : vergetures apparaissant au cours d'une grossesse

Source : <https://www.aad.org/public/cosmetic/scars-stretch-marks/stretch-marks-why-appear>

I.2.5.4. Les autres troubles dermatologiques

D'autres troubles dermatologiques peuvent toucher les femmes enceintes. Au cours de la grossesse, certaines zones du corps, telles que les jambes ou le ventre peuvent subir une sécheresse cutanée. Cette dernière peut aller jusqu'à provoquer des démangeaisons. Des laits hydratants ou des laits surgras peuvent alors être utilisés.

De même, il arrive que certaines femmes voient apparaître des excroissances. Ces dernières peuvent ressembler à des verrues de couleur brunes. Il s'agit de dermatose séborrhéique.

La grossesse peut parfois aggraver certaines pathologies cutanées préexistantes ou les soulager. L'acné ou l'eczéma peuvent figurer parmi ces troubles.

Enfin, la dilatation de certains vaisseaux, liée à la quantité importante d'hormones, peut faire apparaître des couperoses. (25)

II. Perturbateurs endocriniens présents dans les cosmétiques

II.1. Physiologie de la peau

II.1.1. Les différentes couches

II.1.1.1. L'épiderme

Partie la plus externe de la peau, elle est essentiellement constituée de cellules appelées kératinocytes. L'épiderme est organisé en différentes couches nommées, de la plus externe à la plus interne : couche cornée, ou *stratum corneum*, couche granuleuse, stratum spinosum et couche basale (Figure 9). C'est dans cette dernière que se trouvent les kératinocytes souches, responsables du renouvellement des cellules du même nom. Puis, les kératinocytes migrent de manière verticale, de la partie la plus interne à la plus externe. (26) Ceux qui constituent la couche cornée sont par la suite, appelés cornéocytes. Ils sont essentiellement composés de kératine, mais présentent également des substances capables de fixer l'eau. Entre chacune de ces cellules est présent un ciment lipidique fait d'acides gras polyinsaturés, de cholestérol et de céramides. (27)

D'autres types cellulaires sont présents tels que les mélanocytes. Leur rôle est de synthétiser de la mélanine, responsable de la pigmentation de la peau. Cette sécrétion sera augmentée lors de la grossesse. Des modifications dermatologiques peuvent ainsi apparaître, telles qu'une hyperpigmentation. (28)

Les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel sont présentes. Les premières font partie du système immunitaire tandis que les autres sont impliquées dans le toucher. (27)

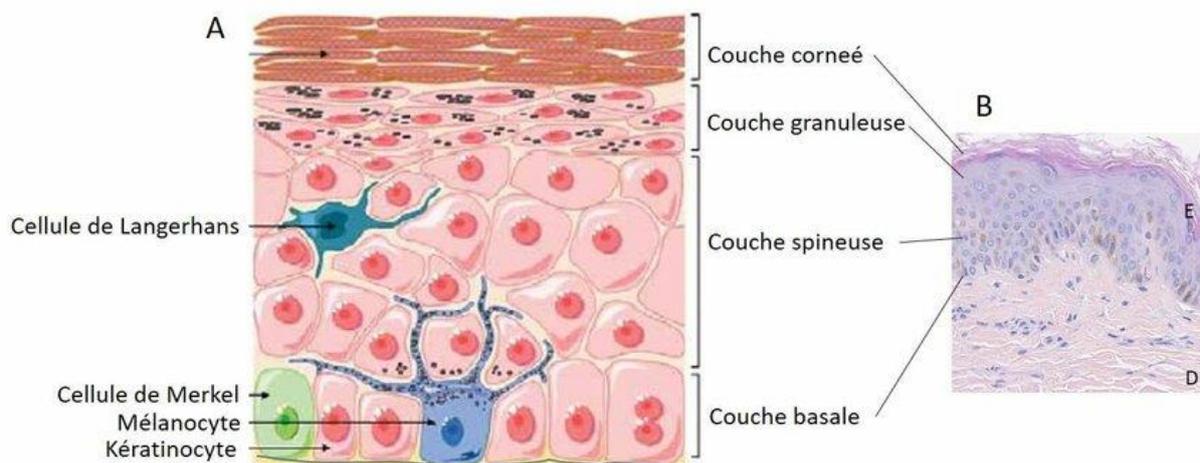


Figure 9 : Organisation des quatre couches de l'épiderme

Source : https://www.researchgate.net/figure/Structure-et-histologie-de-lepiderme_fig4_365488082

II.1.1.2. Le derme

Il s'agit d'un tissu conjonctif situé en dessous de l'épiderme. Les fibroblastes présents y synthétisent des protéines parmi lesquelles le collagène, responsable de la résistance, ainsi que de l'élastine, responsable de l'élasticité. Le derme est caractérisé par la présence de protéoglycanes. Ces derniers sont constitués d'une partie protéique et de glycosaminoglycanes. Des molécules capables de fixer l'eau y sont également présentes. Cette caractéristique permet aux protéoglycanes de former un gel et de constituer un réservoir important en eau.

Le derme peut être dissocié en deux parties :

- Le derme papillaire, situé en dessous d'une couche mince, acellulaire, appelée jonction dermo-épidermique. Elle sépare l'épiderme du derme. Les fibres d'élastines y sont majoritairement présentes. Il renferme également de fines fibres de collagène.
- Le derme réticulaire, plus dense, est situé en dessous du derme papillaire. Il renferme essentiellement le gel de protéoglycane ainsi que des fibres de collagène, plus épaisses.(26)

Lors de la grossesse, une réorganisation du collagène et de l'élastine semble favoriser l'apparition de vergeture. (28)

Les glandes sébacées et sudoripares sont présentes dans le derme. (27) En période de gestation, leur activité sera augmentée. Cela peut provoquer une transpiration plus importante ou des éruptions cutanées. Seules les glandes présentes au niveau des mains ne seront pas touchées. (29)

Le derme renferme également un réseau artériel et veineux ainsi qu'un réseau lymphatique (Figure 10). (26)

II.1.1.3. L'hypoderme

Il est situé en dessous du derme. Tout comme ce dernier, l'hypoderme est un tissu conjonctif. Il est essentiellement constitué de collagène, d'un gel de protéoglycane et renferme un grand nombre d'adipocytes. Au départ, ces cellules ressemblent aux fibroblastes présents dans le derme. Après différenciation, ces cellules seront spécialisées dans le stockage des graisses sous forme de triglycérides. En cas d'apport en graisse trop important, des préadipocytes « dormants » sont stimulés pour augmenter le nombre d'adipocytes. Ces cellules permettent également à l'hypoderme d'être impliqué dans la régulation de la température corporelle ainsi que dans l'amortissement des chocs.(26)

Tout comme dans le derme, un important réseau artérioveineux et lymphatique parcourt l'hypoderme (Figure 10). (26)

II.1.2. Les annexes cutanées

II.1.2.1. Les glandes sudoripares

Les glandes responsables de la libération de sueur sont appelées glandes sudoripares (Figure 10). Elles sont présentes sur toute la surface du corps et peuvent être séparées en deux catégories :

- Les glandes sudoripares apocrines, dont la terminaison débouche dans le follicule pileux. Elles sont retrouvées au niveau des aisselles et du pubis.
- Les glandes sudoripares eccrines qui débouchent directement à la surface cutanée via un pore. Elles sont retrouvées sur toute la surface du corps.

Le nombre de glandes sudoripares eccrines varie en fonction de la localisation. On en dénombre environ 190 glandes/cm² au niveau de l'abdomen contre 175 glandes/cm² au niveau de la poitrine ou 120 glandes/cm² au niveau des jambes.

La sueur libérée est composée, majoritairement, d'eau mais également d'urée d'ammoniaque, d'acides aminés, d'acides lactiques ... Cette composition varie en fonction de la catégorie de la glande. La concentration en urée et en ammoniaque est plus faible dans la sueur libérée par les glandes eccrines. Néanmoins, elle est plus riche en acide lactique et en acide urocanique.

Le pH de la sueur eccrine varie en fonction du débit libéré. Il est compris entre 4 et 6,8. La quantité émise peut dépendre de la température extérieure ou d'un stimulus. Le pH de la sueur apocrine est plus basique puisqu'elle ne contient pas d'acides.

II.1.2.2. Les follicules pilo-sébacés

Cette structure est composée de deux éléments : un poil et une glande sébacée (Figure 10).

Le follicule, contenant le poil, est constitué par une invagination de l'épiderme qui s'enfonce profondément dans le derme. Sa base est renflée : elle correspond au bulbe pileux. C'est dans ce dernier que le poil est produit, à partir de la kératine produite par les kératinocytes.

Au dessus est présente la glande sébacée qui débouche sur le follicule. Elle sécrète du sébum qui va s'écouler, vers l'extérieur, le long du poil, afin de le lubrifier. Celui-ci est de consistance fluide, en partie grâce à la quantité importante de triglycérides. Il est également constitué d'acides gras, de cires, de squalènes et de cholestérol. Cette sécrétion varie en fonction de différents facteurs tels que l'âge, la température ou le cycle menstruel. Concernant la régulation hormonale, les oestrogènes freinent la sécrétion tandis que la progestérone la stimule.(26)

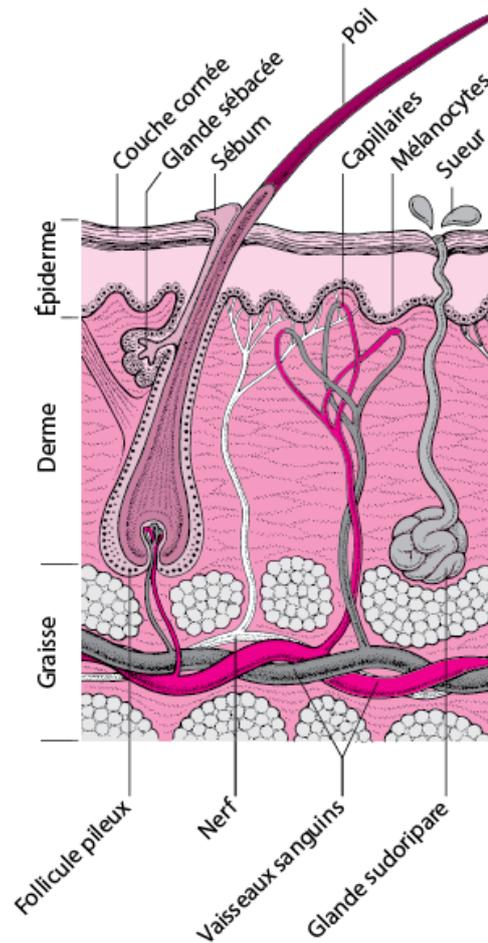


Figure 10 : Description de la peau et de ses annexes

Source : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/figure/coupe-transversale-de-la-peau-et-des-structures-cutan%C3%A9es>

II.1.3. Rôle de barrière

II.1.3.1. Le pH

Il varie en fonction des différentes couches. Au niveau du derme, le pH est proche de 7. Il devient de plus en plus acide en évoluant vers le *stratum corneum* pour atteindre la valeur de 5. Cette acidité est principalement due à la présence d'acides, tels que l'acide lactique ou l'acide urocanique, libérés par la sueur. Différentes variables peuvent, néanmoins, faire varier le pH.

La valeur du pH est fonction :

- De la zone corporelle
- Du sexe : il est plus alcalin chez la femme que chez l'homme
- De l'âge : le pH augmente à mesure que l'âge avance
- Des produits d'hygiène utilisés. Des produits trop alcalins sont à risque d'augmenter le pH.

Le maintien du pH cutané se fera grâce aux acides libérés par les glandes sudorales eccrines. La peau bénéficie d'un pouvoir tampon qui, en cas d'agression par des substances alcalines, va permettre de maintenir le pH initial. Ce dernier représente donc un facteur essentiel de la protection cutanée. S'il est trop alcalin, le développement de mycoses sera favorisé. (26)

II.1.3.2. Le film hydrolipidique

Il s'agit d'une émulsion de type huileuse (H/L). Des gouttelettes hydrophiles sont réparties dans un corps lipophile. La phase aqueuse est constituée de sueur, elle-même constituée de chlorure de sodium, d'ammoniaque, d'urée et de différents acides. La phase huileuse est constituée du sébum, libéré par les glandes sébacées, ainsi que des lipides épidermiques, tels que le cholestérol ou les triglycérides.

Le film hydrolipidique s'établit à la surface de la peau. Il a un rôle dans son esthétique. C'est la présence de substances hydrophiles et lipophiles qui confère à la peau son hydratation. Une peau grasse et luisante apparaît en cas de quantité trop importante de substances lipophiles. A l'inverse, une quantité trop faible provoque l'apparition d'une peau sèche. (26)

II.1.3.3. La flore cutanée

Également appelée microbiote cutané, cette flore est essentiellement composée de bactéries. Ces dernières sont localisées sur la couche cornée ou dans la partie supérieure du follicule pileux. Lors de leur élimination, par lavage, une partie des bactéries résiduelles sera à l'origine de la recolonisation. Elles sont présentes dans les zones profondes du follicule pileux. (30)

Le microbiote se constitue dès les premiers jours et sera présent tout au long de la vie de l'individu. La flore bactérienne est constituée essentiellement de staphylocoques et de bactéries corynéformes aérobies et anaérobies. Elle est commensale. (31) Différents germes peuvent néanmoins se développer au détriment des autres. Cela peut se produire lors d'une variation du pH ou sous l'influence d'une quantité trop importante d'hormones. Une partie des savons et produits cosmétiques sont susceptibles d'éradiquer certaines bactéries commensales. (30) Il existe également une flore cutanée transitoire, d'origine fécale et environnementale, susceptible de provoquer des pathologies. (31)

L'ensemble de ces bactéries joue un rôle dans l'immunité. Elles éliminent les pathogènes. C'est le cas de *Staphylococcus epidermidis* qui, par différentes voies de signalisations, permet d'éliminer des pathogènes et favorise le maintien de la barrière cutanée. D'après certaines études, une flore cutanée mal développée, associée à la prolifération de certains pathogènes, semblent favoriser les poussées de dermatites atopiques. (30)

Cependant, les bactéries ne sont pas les uniques résidentes de cette flore qui est également composée de champignons, tels que le genre *Malassezia* ou *Aspergillus*. En fonction de l'état cutané, le genre *Candida* peut être un commensal ou un parasite. (30)

II.2. Les cosmétiques et passage transcutané

II.2.1. Généralités sur les cosmétiques fréquemment utilisées par la femme enceinte

Au cours de la grossesse, différents produits sont utilisés par les femmes enceintes afin de diminuer des effets dermatologiques. Cela peut être un produit hydratant ou un produit anti-vergetures. La plupart du temps, ces cosmétiques utilisés sont des crèmes ou des huiles.

II.2.1.1. Les crèmes

Certains produits cosmétiques sont réalisés à partir d'une émulsion. C'est le cas des shampoings, des fonds de teint et des crèmes, qu'elles soient hydratantes ou utilisées comme protecteurs solaires. Une émulsion se caractérise par la dispersion, sous forme de gouttelettes, d'un liquide dans un autre (Figure 11). Ces deux liquides sont non miscibles. L'émulsion est composée d'une phase huileuse répartie dans une phase aqueuse, ou inversement. Chacune de ces phases est représentée par différentes lettres lors de sa formulation :

- La phase aqueuse peut être représentée par la lettre « H » pour hydrophile ou la lettre « E » pour eau. Elle est composée d'eau et de produits solubles en phase aqueuse.
- La phase huileuse peut être représentée par la lettre « H » pour huile ou la lettre « L » pour lipophile. Elle est composée d'ingrédients pouvant être d'origine végétales (huile d'amande, beurre de karité, ...), animale (cire d'abeille, lanoline, ...), minérale (vaseline et paraffine) ou synthétique (huile de silicone, esters gras).



Figure 11 : Fabrication d'une émulsion

Source : https://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-1.html

Les émulsions peuvent être simples, c'est-à-dire qu'elles sont constituées d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile. Elles peuvent également être multiples. Dans ces cas elles sont réalisées à partir d'une phase lipophile et deux phases hydrophiles, ou, deux phases lipophiles et une phase hydrophile.

Dans le cas des émulsions simples, lorsque des gouttelettes d'huile sont réparties dans la phase hydrophile, cette émulsion est de type aqueuse, aussi appelée « huile dans eau ». Elle est symbolisée sous la forme « H/E » ou « L/H ». Dans le cas inverse, celle-ci est de type huileuse, également appelée « eau dans huile ». Elle est alors symbolisée sous la forme « E/H » ou « H/L ». (32)

II.2.1.2. Les huiles

Le mélange de deux phases non miscibles n'est pas l'unique moyen de constituer des cosmétiques. Depuis de nombreuses années, le mélange de corps gras est utilisé dans différents produits. Ces derniers correspondent à un mélange d'huiles et/ou de macérats huileux. Les huiles utilisées peuvent être des huiles végétales telles que l'huile d'amande douce ou l'huile d'olive, ou, des huiles minérales telle que l'huile de paraffine. (33). Dans tous les cas, leur but est de former une couche à la surface de l'épiderme, afin d'empêcher les pertes en eau. Elles sont utilisées contre les sécheresses cutanées. (34)

C'est dans les années 1980 que l'on voit apparaître des « huiles sèches ». En raison de leur composition, leur toucher est moins poisseux que celui des précédentes. Cependant leur but reste inchangé. Elles peuvent être obtenues à partir d'ester d'acides gras. Ces derniers sont issus d'acides gras, souvent d'origine végétale, ayant réagi avec un alcool. Les huiles sèches peuvent également être obtenues à partir d'huiles végétales, synthétiques ou à partir d'un type particulier de silicone. On aboutit alors à des huiles dites « sans résidus ». (33)

II.2.2. Les tensioactifs

Les corps aqueux et les corps gras ne sont pas miscibles. Tenter de les mélanger provoque l'apparition de deux phases superposées l'une sur l'autre. Une agitation est nécessaire afin de créer des gouttelettes à l'intérieur de la phase dispersante. Cependant, ces dernières ne sont pas stables. A terme, les deux phases se superposent à nouveau. Afin de maintenir cette émulsion, l'intervention d'un facteur extérieur est nécessaire. Ce dernier est appelé tensioactif.

Les tensioactifs sont des composés amphiphiles, c'est-à-dire composés d'une partie hydrophile et d'une partie lipophile. Ainsi, il se place à l'interface entre les deux phases, afin de stabiliser la gouttelette formée (Figure 12). Les tensioactifs peuvent être classés en fonction de leur charge. Ils peuvent être :

- Anionique, c'est-à-dire chargé négativement
- Cationique, c'est-à-dire chargé positivement
- Amphotère, c'est-à-dire possédant une charge positive et une charge négative
- Non ionique, c'est-à-dire non chargé. Ils sont eux-même répartis en différentes catégories en fonction de la nature de la liaison reliant la tête hydrophile à la queue hydrophobe.

Les tensioactifs non ioniques sont les plus utilisés car leur stabilité ne dépend pas du pH. Ainsi, ils ne risquent pas d'être dégradés par le pH acide de la peau.

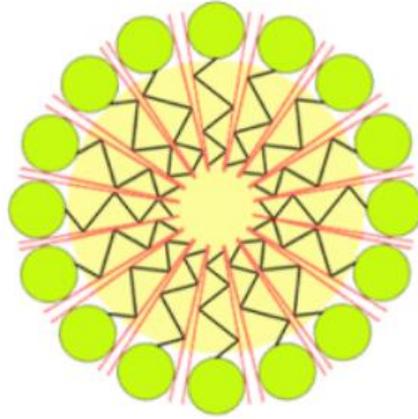


Figure 12 : Tensioactif stabilisant une gouttelette lipophile

Source : https://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-4.html

L'importance de la queue hydrophobe ou de la tête hydrophile peut varier en fonction des tensioactifs. C'est pourquoi, ces derniers sont classés selon leur HLB. Plus cette balance est faible, c'est-à-dire inférieure à 10, plus l'importance de la queue lipophile est grande. A l'inverse, plus le HLB est élevé, c'est-à-dire supérieur à 10, plus la tête hydrophile est importante. Pour la plupart des crèmes utilisées en cosmétique, il est compris entre 8 et 15. (32)

II.2.3. Les autres composants

Un produit cosmétique se compose de différents ingrédients (Tableau 2) .(32) (35) (36) (37)

- Les actifs. Ils permettent aux cosmétiques de revendiquer leurs intérêts dermatologiques. Chaque produit peut en contenir un ou plusieurs. Il en existe de différents types : hydratant, apaisant, séborégulateurs, anti-âge, ... (38)
- Les excipients. Ce sont les substances les plus abondantes dans le produit fini. Ils permettent de véhiculer correctement les actifs mais peuvent également être responsables de la texture de la cosmétique. L'excipient majoritaire est, la plupart du temps, l'eau. Elle a alors le rôle de solvant. Le tensioactif, vu dans la partie précédente est également un excipient.
- Les additifs. Ces derniers sont ajoutés au début ou au cours de la fabrication. Ils sont présents en petites quantités et permettent d'améliorer la conservation, l'odeur ou la couleur de la cosmétique. Les parfums, appelés fragrances, sont responsables de l'odeur.

L'emballage de la cosmétique mentionne tous les composants présents. Ils sont renseignés via la nomenclature INCI, dans l'ordre décroissant. C'est-à-dire que la substance présente en plus grande quantité sera mentionnée en premier.

Tableau 2 : Synthèse des différents ingrédients présents dans les cosmétiques

Source : (32) (35) (38)

Agent	Exemple d'ingrédient	Intérêt	Rôle
Régulateur de pH	Citric acid Triethanolamine	Maintien le pH de la cosmétique stable	Additif
Hydratant	Glycerin Shea butter	Augmente la teneur en eau de la peau	Actif
Emollient	Caprylic/capric triglyceride Isopropyl myristate	Substance qui adoucit la peau tout en la rendant plus lisse	Actif
Apaisant	Bisabolol Aloe Barbadensis extract	Diminue l'inconfort de la peau	Actif
Séborégulateur	Glycolic acid	Diminue la quantité de sébum libérée	Actif
Conservateurs antimicrobiens	Phenoxyethanol Methylparaben Benzylque alcool Sodium benzoate	Limite la contamination microbienne et fongique	Additif
Antioxydant	Tocopherol ButylHydroxyAnisol	Limite l'oxydation	Additif
Gélifiant	Xanthan Gum Microcrystalline cellulose Carbomer	Augmente la viscosité	Excipient
Tensioactif	Lecithin Cocamidopropyl betaine Sodium coco sulfate Sodium Lauryl Sulfate	Maintien l'émulsion	Excipient
Solvant	Eau Glycerin		Excipient

II.3. Passage à travers la peau

II.3.1.1. Les différentes voies empruntées

Afin d'avoir un impact sur le système endocrinien, les perturbateurs doivent traverser la barrière cutanée et rejoindre le système sanguin. D'après l'académie de médecine, la pénétration transcutanée correspond au « passage à travers la peau de substances provenant de l'extérieur pour être éventuellement prises en charge par le système circulatoire » (39).

La peau est une membrane semi-perméable. Cela signifie qu'une partie des molécules exogènes sont capables de la traverser. Cette diffusion se fait de manière passive, c'est-à-dire sans l'intervention de facteurs extérieurs. Elle est régie par la loi de Fick. D'après cette loi lorsque deux milieux sont séparés par une membrane semi-perméable, alors les produits passeront du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré, via un flux proportionnel au gradient de concentration. Appliquée aux cosmétiques, cette loi signifie qu'un produit dermatologique aura tendance à migrer à travers les différentes couches de la peau. Cette migration se fera vers les parties les plus internes.

Le *stratum corneum* est la première couche à être traversée. La substance aura la possibilité de la franchir via plusieurs voies de passages (Figure 13) :

- La voie transcellulaire : également appelée voie intracellulaire, les molécules passent de cellule en cellule. Elles y entrent puis en sortent afin de rejoindre le derme. Ce chemin est emprunté par les molécules hydrophiles de petites tailles. Il peut également être emprunté par quelques substances, légèrement lipophiles, grâce aux pontages amphiphiles des cornéosomes. En raison de l'enveloppe lipophile des cornéocytes, cette voie n'est pas la voie majoritaire. Ceci a pour effet d'empêcher, en partie, le passage des molécules hydrophiles. De plus, une fois dans la cellule, les substances hydrophiles sont susceptibles de se lier à des protéines présentes.
- La voie intercellulaire : les différentes molécules cheminent entre les cornéocytes via le ciment intercellulaire. Il s'agit de la voie de passage la plus empruntée par les substances lipophiles en raison de la nature du ciment. Les substances hydrophiles ont également la possibilité d'emprunter cette voie, via les têtes polaires des acides gras.
- La dernière voie trans-annexielle : les molécules pénètrent jusqu'au derme via les follicules pilo-sébacés. Les molécules empruntant cette voie disposent d'un important poids moléculaire. La densité de follicules présents dans la zone d'application est un facteur limitant. De même, lors du passage, les molécules peuvent être ralenties par un flux libéré, allant de l'intérieur vers l'extérieur.

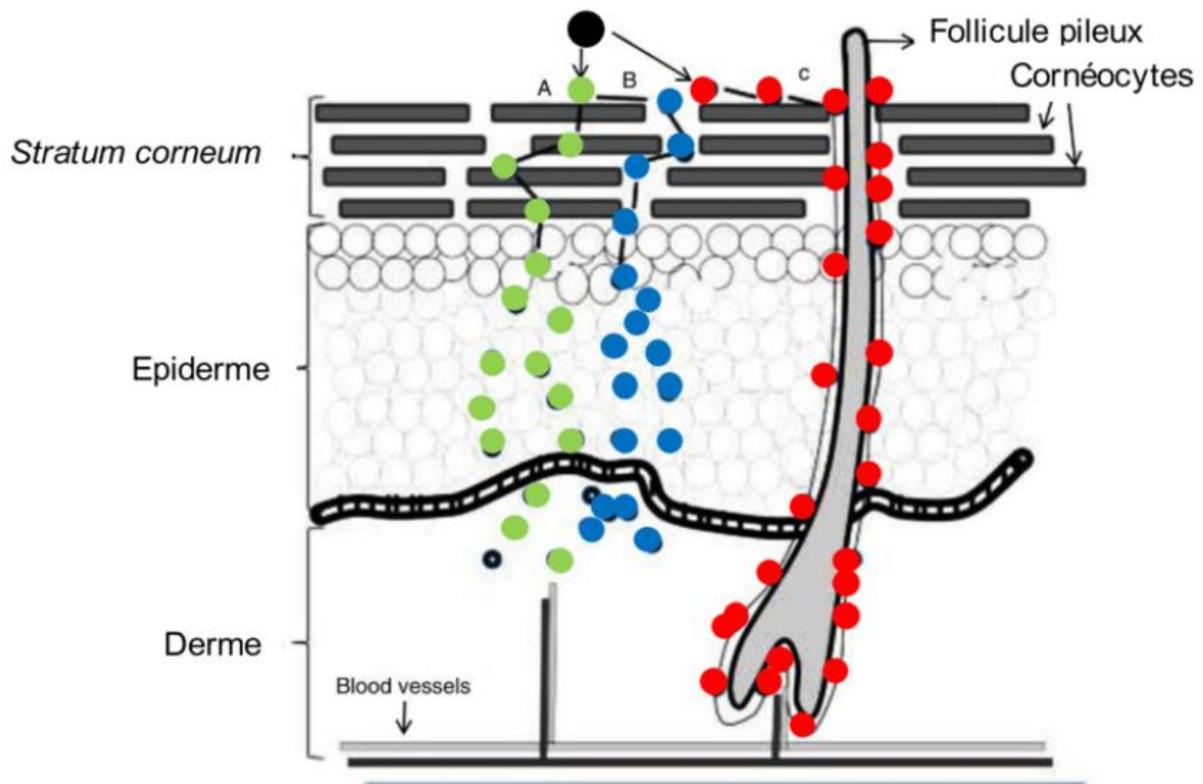


Figure 13 : Pénétration transcutanée via la voie intracellulaire (A), intercellulaire (B) et trans-annexielle (C)

Source : https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-la-penetration-cutanee-de-molecules-par-la-voie-transepidermale-regroupant-la_fig5_329207995

Le *stratum corneum* traversé, la molécule va ensuite diffuser et traverser les couches inférieures jusqu'à atteindre les vaisseaux sanguins. Les coefficients de partage et de diffusion permettent à la molécule de traverser les différentes couches. Le premier conditionne le passage de la molécule d'une couche à une autre. Le second conditionne la diffusion de la molécule au sein d'une même couche. (40) (26)

II.3.2. Les facteurs dépendant du produit et de la personne

II.3.2.1. Les facteurs dépendant de la molécule

La pénétration d'une molécule à travers la peau dépend de certains facteurs. Le poids moléculaire en est un. S'il est trop élevé, les molécules ont du mal à se frayer un chemin, entre les cellules du *stratum corneum*. Ce poids est considéré comme important à partir de 500 Dalton. Les longues molécules ont également du mal à s'insinuer à travers le ciment intercellulaire.

Cependant, le poids n'est pas le seul facteur limitant. Les molécules, dont la pénétration est la plus importante, sont légèrement liposolubles ou amphiphiles. C'est notamment le cas des tensioactifs. Cette caractéristique leur permet d'avoir une affinité suffisante pour pénétrer la couche cornée, mais pas assez pour y rester. Ce n'est pas le cas des composés très lipophiles qui ont tendance à subsister au niveau de la couche cornée. Ils ne migreront pas vers les couches inférieures. Une molécule hydrophile ne présente aucune affinité pour le ciment intercellulaire l'empêchant d'utiliser la voie majoritaire.

L'état d'ionisation est également un facteur important. Une molécule ionisée est polarisée. Par conséquent, son hydrophilie est augmentée. Comme cela a été dit précédemment, une molécule hydrophile a tendance à rester au niveau de la couche cornée. Cet état est dépendant de la constante d'ionisation de la molécule, et du pH de la peau. Une molécule basique se trouvera sous forme ionisée si sa constante d'ionisation est supérieure au pH. A l'inverse, une molécule acide sera sous forme ionisée si sa constante d'ionisation est inférieure au pH.

D'autres facteurs entrent en compte, c'est le cas du potentiel hydrogène. Les molécules qui acceptent l'hydrogène, et ont un fort potentiel de liaisons hydrogènes, vont établir des liaisons avec la couche cornée de la peau. De ce fait, ces molécules seront bloquées au niveau du *stratum corneum*. Un point de fusion supérieur à 200°C et des molécules ayant une forte affinité entre elles ne traverseront pas facilement la barrière cutanée.

La traversée à travers les autres tissus de l'épiderme, puis du derme se fera de manière passive au sein de la matrice extracellulaire.(26) (40)

II.3.2.2. Les facteurs dépendant du sujet

De nombreux facteurs propres à la femme enceinte peuvent augmenter ou diminuer l'absorption transcutanée. Le pH, l'hydratation de la peau ainsi que son état physiologique ou pathologique font partie de ces facteurs. L'ethnie de la personne ou le rythme circadien peuvent également avoir un impact.

Comme mentionné précédemment, le pH conditionne l'état d'ionisation d'une molécule. Or, ce dernier peut lui-même être influencé par l'état de la peau ou la température extérieure.

La température peut avoir plusieurs impacts sur le passage transcutané :

- Sous l'effet d'une chaleur extérieure intense, les glandes sudoripares sécrètent une quantité plus importante de sueur. Le pH cutané peut alors être modifié.
- A sa surface, la peau a une température d'environ 32°C. Une modification de cette dernière est à risque de détruire les lipides du ciment intercellulaire.
- Les composés d'un cosmétique peuvent s'évaporer sous l'effet de la chaleur. Une molécule, présente à l'état gazeux ne pourra pas traverser la barrière cutanée.
- Enfin une température trop élevée aboutit à une vasodilatation. Cela augmente le passage transcutané. A l'inverse, une baisse de la température provoque une vasoconstriction, aboutissant à une diminution du passage transcutané.

Ces changements de températures sont captés par les thermorécepteurs présents à la surface de la peau.

Outre le pH et la température, l'état d'hydratation de la peau est également un facteur déterminant dans le passage transcutané. L'eau est présente dans les différentes couches. Au niveau de la couche cornée, elle ne représente que 15% à 20% du poids. Cependant, ce rapport est de 60 à 80% dans les tissus sous-jacents. La présence de facteurs à la surface du *stratum corneum* permet à la peau de retenir l'eau en cas de sécheresse. Elle est également capable d'augmenter les pertes en cas d'excès. Cependant il arrive que la peau soit en état d'hyperhydratation. Dans ce cas, l'eau peut s'accumuler entre les cellules de la couche cornée, et désorganiser les lipides du ciment intercellulaire. Ce désordre peut modifier l'affinité de certaines molécules avec les cellules en surface. A l'inverse, une sécheresse cutanée provoque également une altération de la barrière et augmente le passage transcutané.

La structure de la peau peut varier d'un individu à l'autre. Ainsi, les peaux noires semblent contenir plus de lipides que les personnes peaux blanches. Leurs glandes sudoripares apocrines semblent également être plus nombreuses et plus volumineuses. Les glandes sébacées sont également plus nombreuses et la quantité de sébum libéré semble être plus importante. De même, ces sécrétions semblent être différentes tant sur la qualité que sur la quantité entre les personnes d'origine caucasienne et japonaises.

Diverses pathologies sont susceptibles d'influer sur la pénétration transcutanée. C'est le cas de la dermatite atopique et du psoriasis. Ces deux pathologies, bien qu'ayant un mécanisme différent, provoquent une augmentation de la déperdition d'eau. La barrière cutanée est alors perturbée, augmentant ainsi le passage transcutané. L'obésité, via l'accumulation de graisses, perturbe les pertes hydriques, et, peut provoquer une sécheresse cutanée. De plus, les sécrétions des glandes sébacées et sudorales peuvent être augmentées.

Le rythme circadien, c'est-à-dire notre horloge biologique semble influer sur la pénétration transcutanée des produits. Les pertes en eau sont plus élevées le soir tandis que les sécrétions sébacées semblent être plus élevées à midi.

Les conditions climatologiques semblent également influer sur cette pénétration. Les lipides de la couche cornée semblent diminuer chez les femmes caucasiennes en hiver tandis que les facteurs naturels d'hydratation sont plus nombreux en été. La barrière cutanée semble donc être moins performante en hiver. (40)

II.4. Exemple de quelques substances controversées

En septembre 2023, un arrêté fixant la liste de substances dont l'activité de perturbateur endocrinien, est avérée ou suspectée, a été publié (Annexe 1). Une partie de celles-ci entrent parfois dans la composition des cosmétiques. Voici quelques exemples de substances controversées les plus connues.

II.4.1. Les parabènes

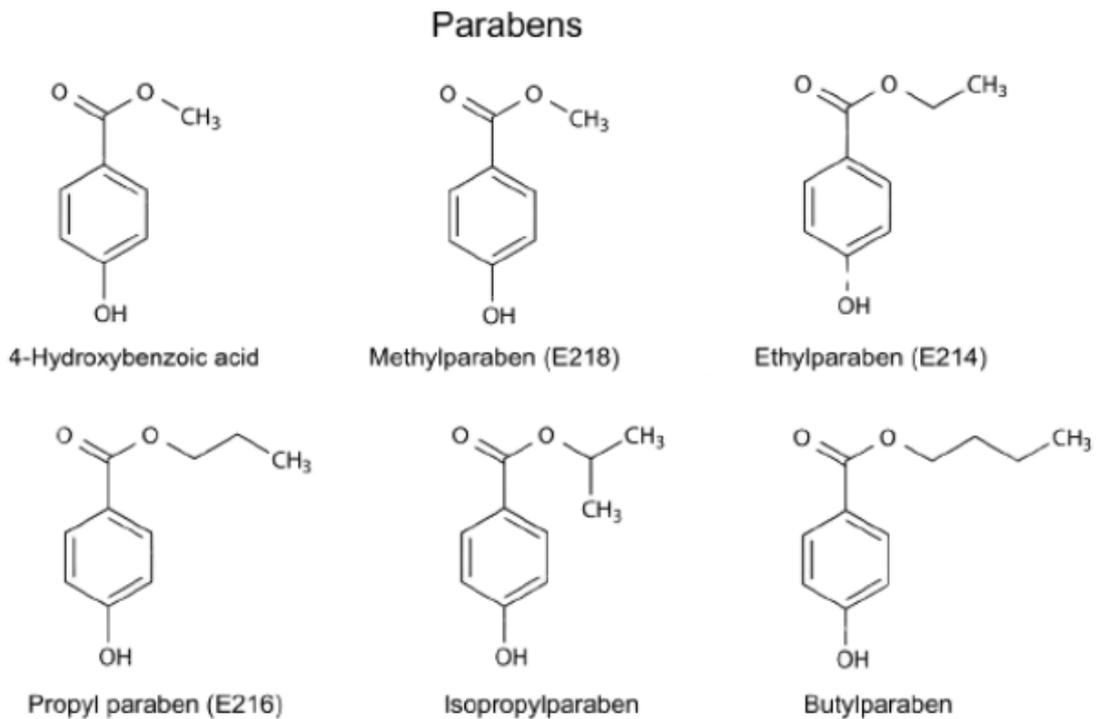


Figure 14 : Formule topologique de différents parabènes

Source : https://fr.123rf.com/photo_27906126_des-formules-chimiques-d%C3%A9velopp%C3%A9es-des-parabens-alimentaire-et-des-conservateurs-cosm%C3%A9tiques-2d.html

En raison de leur spectre d'activité élargie ainsi que de leur grande stabilité, les parabènes sont d'excellents conservateurs anti-microbiens. Ils sont utilisés dans les phases aqueuses des cosmétiques afin de limiter la contamination par divers micro-organismes. Cependant ces dernières années, leur innocuité envers le système endocrinien a été remise en cause. En Europe, l'utilisation dans les cosmétiques de méthylparaben et d'éthylparaben (Figure 14) est aujourd'hui réglementée. Leur concentration ne doit pas être supérieure à 0,4% lorsqu'ils sont utilisés seuls et 0,8% lorsqu'ils sont utilisés en mélange.

Il s'agit d'agonistes aux récepteurs aux œstrogènes et d'antagonistes aux récepteurs aux androgènes. Ils semblent également avoir une action antagoniste sur les récepteurs aux hormones thyroïdiennes. (41) (42)

D'après différentes études, ils semblent avoir plusieurs effets sur le fœtus ainsi que sur la femme enceinte :

- In-vitro, le butyl-parabene induit l'apoptose des cellules du trophoblaste.
- Les parabènes semblent être corrélés à un poids placentaire faible. (43)
- Le methyl-parabene semble augmenter le poids et la taille à la naissance des nouveaux nés de sexe masculin. Des effets similaires sont observés, sur le poids des nouveaux nés de sexe féminin, lors d'une exposition importante au propyl-parabene. (44)
- Le methyl-parabene semble diminuer la taille du périmètre crânien chez le nouveau-né. (44)
- L'ethyparabene et le butylparabene semblent augmenter le risque d'apparition de diabète gestationnel. (45)

Certaines de ces études ont pu être réalisées, via la mesure des concentrations en parabènes dans l'urine. Ils peuvent également être retrouvés dans le plasma et le liquide amniotique de la femme enceinte. (43)

II.4.2. Le triclosan

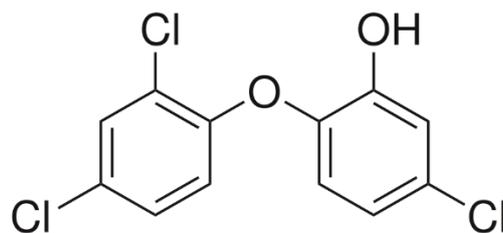


Figure 15 : Formule topologique du triclosan

Source : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Triclosan>

Tout comme les parabènes, le triclosan (Figure 15) est un anti-microbien utilisé dans différents cosmétiques. Ses concentrations sont également réglementées en Europe et au Canada. Elles ne peuvent être supérieures à 0,3% sur le produit fini.

En raison de sa grande lipophilie, la majeure partie du triclosan reste au niveau des cellules de la peau. Une partie est tout de même capable de franchir la barrière cutanée, si bien qu'il peut être détecté au niveau sanguin. Il semble avoir des effets oestrogéniques et thyroïdiens. Cette dernière activité est néanmoins toujours débattue et ne fait pas consensus. (30) (29)

D'après certaines études, il pourrait provoquer un trouble du neurodéveloppement chez le fœtus. Cependant, d'autres études présentent l'absence de lien entre triclosan et neurodéveloppement. (41)

D'après certaines recherches, le triclosan pourrait agir sur une enzyme placentaire : la 11 β -HSD2 présente au niveau du syncytiotrophoblaste, qui convertit le cortisol maternel en son métabolite inactif, la cortisone. Le triclosan semble également induire l'apoptose de ces cellules. En 2017, une autre étude fait également le lien entre triclosan et faible poids à la naissance, diminution du périmètre crânien et diminution de la durée de gestation. (46) Aucune étude ne semble présenter de lien entre le triclosan et des troubles de la sphère thyroïdienne. (46)

II.4.3. Les phtalates

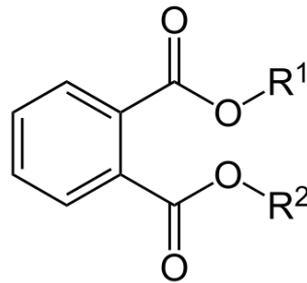


Figure 16 : Formule topologique des phtalates

Source : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Phtalate>

Les esters de l'acide phtalique, également appelés phtalates (Figure 16), sont des molécules retrouvées dans notre environnement. Ils sont généralement utilisés en tant que plastifiants. Au sein des cosmétiques, ils peuvent entrer dans la composition des emballages ou des parfums. Dans ce cas, ils sont utilisés en tant que solvant, afin de conserver l'odeur.

Depuis quelques années, ces substances font l'objet d'interrogations. En Europe, onze phtalates sont suspectés d'être toxiques pour la reproduction. Le DEHP, un phtalate potentiellement cancérigène est interdit dans les cosmétiques en Europe. Cependant, leur présence dans les produits d'emballage, en tant que plastifiant, est autorisée. Ces derniers ont alors la possibilité de migrer, du contenant vers le produit cosmétique. La contamination peut se faire lors de la fabrication, ou pendant la conservation. (47)

Les phtalates sont des substances lipophiles qui ne peuvent traverser entièrement la barrière cutanée. Ils sont métabolisés au niveau du derme. Une partie de leurs métabolites sont retrouvés dans les urines. Ils semblent être des :

- Antagonistes des récepteurs thyroïdiens
- Antagonistes puissants des récepteurs aux androgènes
- Agonistes faibles des récepteurs aux oestrogènes. (41)

D'après certaines études, leur rôle sur le développement embryonnaire et foetal ainsi que sur la femme enceinte est varié.

- Impact sur le neurodéveloppement (41)
- Apparition d'un diabète gestationnel (41)
- Impact sur le développement génital des foetus de sexes masculin et féminin (41)
- Diminution du poids placentaire (43) (47)
- Augmentation du risque de naissances prématurées. Ce rôle fut particulièrement démontré par une étude portant sur les phtalates présents dans les emballages alimentaires. (48) .

II.4.4. Les filtres UV

Destinés à protéger des rayons ultra-violet du soleil, une grande partie des filtres UV sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens. C'est le cas des dérivés de la benzophenone (benzophenone-1, oxybenzone, ...) et des cinnamates (octinoxate, amiloxate...). Ils font partie des filtres les plus utilisés. D'autres substances telles que l'enzacamene, l'octocrylene ou l'avobenzone sont également suspectées. En raison de leurs effets sur le système endocrinien, leur usage est réglementé. La benzophenone-3 est autorisée en Europe, à une concentration maximale de 6%. L'octocrylène y est autorisé à une concentration maximale de 10%. Leurs effets sur le système endocrinien sont multiples :

- Les récepteurs aux oestrogènes : Certains sont des agonistes tandis que d'autres sont antagonistes. Ceci semble s'expliquer par une structure aromatique proche de celle de cette hormone.
- Les récepteurs aux androgènes : ils présentent une action antagoniste.
- Les récepteurs thyroïdiens : Certains sont des agonistes et d'autres antagonistes aux récepteurs thyroïdiens.
- Les récepteurs à la progestérone : les cinnamates, l'octocrylène et la benzophenone-3 sont agonistes.(41)

Ces propriétés ne sont pas communes à tous les filtres. Par exemple, l'activité androgénique n'est présente que dans certains filtres.

En raison du grand nombre de filtres UV organiques présents dans certaines cosmétiques, il est difficile de constater les effets d'une substance particulière. Les études actuelles se concentrent essentiellement sur les benzophénones. Ces dernières ont été détectées dans les urines, le sang maternel ainsi que dans le liquide amniotique. On sait qu'ils peuvent franchir la barrière placentaire et être transférés vers le fœtus. Ce transfert pourrait se faire de manière passive. Leurs principaux effets semblent concerner le poids à la naissance, le périmètre crânien et la taille du fœtus. (49) (50)

II.4.5. Les anti oxydants phénoliques synthétiques

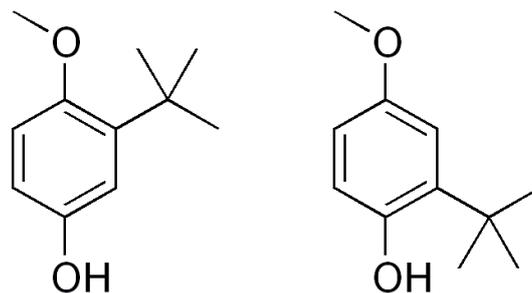


Figure 17 : Formule topologique BHA

Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Hydroxyanisole_butyl%C3%A9

Le BHA (Figure 17) et le BHT sont deux composés anti-oxydants utilisés dans les cosmétiques. Aujourd'hui suspectés d'être des perturbateurs endocriniens, ils sont de moins en moins présents. Leur utilisation ne fait cependant l'objet d'aucune réglementation en Europe. Ce sont des agonistes vis-à-vis des récepteurs aux œstrogènes. Ils présentent également une forte activité anti-androgénique lorsqu'ils sont utilisés en association. (29)

Ces deux produits étant présents dans de nombreux plastiques, l'exposition résultante des produits cosmétiques n'est que minime. La principale source d'exposition correspond aux aliments ayant été en contact avec ces produits. Concernant les cosmétiques, l'absorption à travers la peau du BHT semble être faible. Celle du BHA n'est à ce jour pas étudiée. Cependant, ces deux substances semblent s'accumuler dans le tissu adipeux lorsqu'elles sont toutes deux présentes dans une formule cosmétique.

Les principales études sur leur impact ont été réalisées sur les animaux. Ainsi, à ce jour, aucun effet sur l'Homme n'est avéré.

II.4.6. Les autres substances

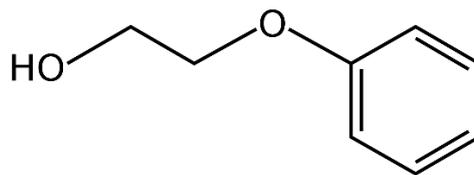


Figure 18 : Formule topologique phenoxyéthanol

Source : <https://fr.wikipedia.org/wiki/2-Ph%C3%A9noxy%C3%A9thanol>

Le phenoxyéthanol (Figure 18) est un conservateur anti-microbien, également utilisé pour parfumer certaines formulations. Il s'agit d'un éther de glycol, molécule dernièrement accusée d'être nocive pour la reproduction. Une partie est interdite en Europe. Le phenoxyéthanol possède des propriétés physico-chimiques particulières. Par conséquent, il n'est pas interdit mais fait l'objet de suspicion quant à son innocuité. Aujourd'hui, aucune étude ne permet de révéler une action sur le système endocrinien. Seule une étude signale un potentiel effet sur les cellules sanguines chez le lapin, lorsque le phenoxyéthanol est utilisé à des doses importantes. En Union Européenne, sa concentration ne doit pas être supérieure à 1% du produit fini. (29) (51)

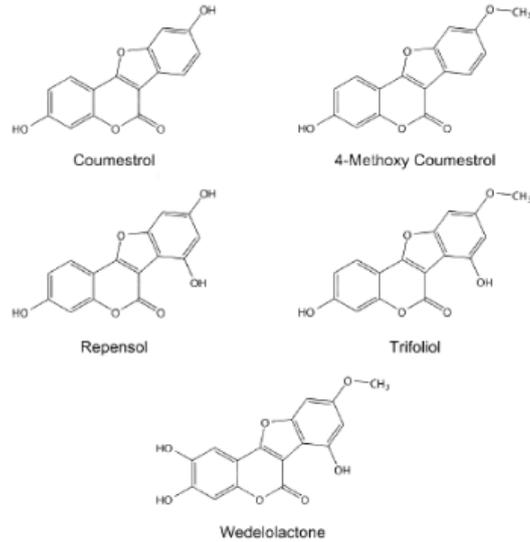


Figure 19 : Formule topologique de certains phytoœstrogènes

Source : https://fr.123rf.com/photo_64180601_phytoestrog%C3%A8nes-du-groupe-coumestane-formules-chimiques-et-mod%C3%A8les-mol%C3%A9culaires-vecteur-chimique.html

Les phytoœstrogènes (Figure 19) sont des composés libérés par des plantes. Ils sont capables d'exercer une action pro-oestrogénique en se liant à leurs récepteurs. Leurs affinités envers les récepteurs aux œstrogènes diffèrent en fonction de la molécule impliquée. Ils sont présents dans de nombreuses plantes telles que le houblon, le soja ou la luzerne. (29) (30). Certains semblent être capables de se lier aux récepteurs présents au niveau du placenta. D'autres semblent altérer le taux de certaines hormones, telles que l'IGF-I. Cela peut provoquer une altération du développement du fœtus ou du placenta. La sécrétion d'hCG par les cellules trophoblastiques semble également être altérée par certains phytoœstrogènes. (33)

III. Etat des lieux et rôle du pharmacien

III.1. Etude de 10 cosmétiques destinées à la femme enceinte

III.1.1. Cosmétique n°1

Tableau 3 : Composition de l'huile Bi-Oil cicatrices et vergetures

Source : https://www.bio-oil.com/fr/product_information/skincare_oil

Nom INCI	Nom Français	Intérêt(s) (52)
PARAFFINUM LIQUIDUM	Huiles de paraffine	Solvant / Emollient
TRIISONONANOIN	Triisononanoine	Contrôle de la viscosité
CETEARYL ETHYLHEXANOATE	Cetearyl ethylhexanoate	Emollient
ISOPROPYL MYRISTATE	Myristate d'isopropyl	Parfum / Emollient
RETINYL PALMITATE	Palmitate de rétinyl	Entretien de la peau, la maintien en bon état
HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL	Huile de Tournesol	Emollient / Agent parfumant
TOCOPHERYL ACETATE	Acétate de tocopherol	Antioxydant
ANTHEMIS NOBILIS FLOWER OIL	HE de Camomille romaine	Agent parfumant / Entretien de la peau (tonique)
LAVANDULA ANGUSTIFOLIA OIL	HE de Lavande vraie	Agent parfumant / Tonifiant
ROSMARINUS OFFICINALIS LEAF OIL	HE de Romarin	Entretien de la peau
CALENDULA OFFICINALIS EXTRACT	Extrait de Souci officinal	Entretien de la peau
GLYCINE SOJA OIL	Huile de soja	Emollient
BISABOLOL	Bisabolol	Apaisant
TOCOPHEROL	Tocopherol	Antioxydant
PARFUM	Parfum	Agent parfumant
ALPHA-ISOMETHYL IONONE	Alpha-isomethyl ionone	Entretien de la peau / Agent parfumant
AMYL CINNAMAL	Aldéhyde alpha-amylcinnamique	Parfumant

BENZYL SALICYLATE	Salicylate de benzyle	Filtre UV
CITRONELLOL	Citronellol	Parfumant
COUMARIN	Coumarine	Parfumant
EUGENOL	Eugénol	Parfumant / Tonifiant
FARNESOL	Farnésol	Parfumant
GERANIOL	Géranol	Parfumant
HYDROXYCITRONELLAL	Hydroxycitronellal	Parfumant
LIMONENE	Limonène	Parfumant
LINALOOL	Linalol	Parfumant
CI 26100	Colorant rouge	Colorant

Ce premier cosmétique est une huile destinée à augmenter l'élasticité de la peau afin de diminuer l'apparition des vergetures. Elle peut être commandée sur internet ou trouvée en pharmacie ou parapharmacie, dans les rayons dédiés à la femme enceinte. Son emballage est en plastique donc, à risque de contenir des phtalates.

Les différentes observations sur ce cosmétique sont :

- L'utilisation d'Huiles Essentielles :

- Ces dernières, de nature liposoluble, franchissent rapidement la barrière cutanée. Par la suite, elles peuvent traverser la barrière placentaire. Leur usage pendant le premier trimestre de la grossesse est déconseillé car elles semblent avoir un impact sur l'organogénèse. De même une application sur l'abdomen n'est pas recommandée, cette zone étant la plus proche du fœtus. Elle est cependant l'une des régions corporelles les plus touchées par les changements dermatologiques, tels que les vergetures. (53) (54)
- Certains allergènes entrent dans la composition d'une HE. Leur présence doit être mentionnée sur l'étiquette des cosmétiques. Ils ne semblent pas avoir d'effets sur le système endocrinien de la mère ou du fœtus, à l'exception des coumarines. Ces dernières peuvent avoir un impact sur les tissus osseux et nerveux du futur nouveau-né : des anomalies, telles que des dysfonctions neurologiques ont pu être observées tout comme des retards d'ossification chez les souris gestantes (53) (55)
- L'utilisation d'HE au-delà du premier trimestre, par la voie cutanée est possible. Cependant certaines restent déconseillées pendant toute la durée de la grossesse. Parmi elles :
 - L'HE de romarin : Elle est en partie composée de camphre, molécule capable d'interagir avec les récepteurs aux œstrogènes ou de présenter des effets neurotoxiques. (56) (57)

- **L'HE de lavande** : Elle n'est pas répertoriée comme perturbateur endocrinien. Néanmoins, d'après une étude de 2019, son utilisation pourrait être associée au développement prématuré de la poitrine chez la jeune fille ainsi qu'à une gynécomastie chez le jeune garçon. Ces effets s'arrêtent lors de l'arrêt de l'exposition à la lavande. Le développement de la poitrine étant, en partie, sous la dépendance des œstrogènes, l'HE de lavande pourrait avoir un effet sur ces récepteurs. Elle peut également avoir une action anti androgénique. (58)
- **L'huile de soja** : un phyto-oestrogène. Il est composé d'isoflavones, tels que la génistéine ou la daidzéine. Leur structure est proche de celle de l'estradiol. De ce fait, les substances présentes dans cette plante sont capables d'interagir avec les récepteurs aux œstrogènes. En conséquence, l'ARS Nouvelle-Aquitaine ainsi que d'autres organismes alertent sur l'impact d'une alimentation trop riche en soja lors de la grossesse. Les effets observés semblent être : un faible poids à la naissance et une diminution de la période de gestation. (48) (59) (60) Cependant, à ce jour, aucune donnée n'existe sur l'impact du soja présent dans les cosmétiques.
- **Le filtre UV** : c'est est un agoniste partiel aux récepteurs aux œstrogènes. Son activité est très faible, si bien qu'aucun effet in-vivo n'a été observé. Cette absence d'effet est valable même lors d'applications répétées. (61) (62)
- **Le palmitate de rétinol** : il ne semble pas être un perturbateur endocrinien. Cependant, il s'agit d'un dérivé de la vitamine A. Cette substance peut augmenter le risque de développer un cancer de la peau lorsqu'elle est exposée au soleil. (63) Ainsi, suivant l'avis du CSSC, le règlement CE n°2024/996 du 3 avril 2024 fixe des limites de concentrations en équivalent rétinol dans les produits cosmétiques, à ne pas dépasser. Ce dernier sera mis en application le 1^{er} novembre 2025 pour les nouveaux cosmétiques mis sur le marché et le 1^{er} mai 2027, pour les produits déjà présents. (64)
- **Les parfums** : il s'agit d'un mélange de produits destinés à améliorer l'odeur de la cosmétique. La législation d'aujourd'hui permet aux industriels de ne pas en divulguer la composition exacte. Ainsi, des phtalates peuvent être présents afin de limiter l'évaporation des parfums. Parfois, ils peuvent aussi être composés de muscs. Ceux-ci permettent au produit de bénéficier d'une odeur agréable. Ils sont également associés à une activité sur les récepteurs aux œstrogènes. Cette activité diffère en fonction du récepteur impliqué. Ils présentent aussi une activité anti-progestatifs. (65) Seules les substances parfumantes allergisantes doivent être mentionnées dans la composition. (66).
- **Le myristate d'isopropyl** : Ce n'est pas un perturbateur endocrinien mais un promoteur d'absorption. En interagissant avec les lipides et autres constituants de la couche cornée, il diminue la résistance de la peau et en augmente les capacités de diffusion. (67) Ainsi, les autres substances de la cosmétique pourront plus facilement rejoindre la circulation sanguine. Elles se diffuseront, par la suite, en plus grande quantité vers le placenta. L'action délétère de certains produits, sur la femme enceinte comme sur le fœtus, pourra être augmentée.

III.1.2. Cosmétique n° 2 :

Tableau 4 : Composition de l'huile vergeture certifiée BIO de chez Mustela

Source : <https://www.mustela.fr/products/huile-vergetures-bio>

Nom INCI	Nom Français	Intérêt(s)
HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL	Huile de tournesol	Emollient / Agent parfumant
PERSEA GRATISSIMA OIL	Huile d'avocat	Hydratant / Apaisant
PASSIFLORA EDULIS SEED OIL	Huile de maracuja	Emollient
TOCOPHEROL	Tocopherol	Antioxydant

Ce second cosmétique est une huile destinée à réduire l'apparition des vergetures liées à la grossesse. Elle peut être trouvée sur internet mais également en pharmacie ou parapharmacie, dans les rayons dédiés à la femme enceinte. Son emballage est en plastique, donc, à risque de contenir des phtalates.

D'après la marque, l'huile de tournesol est issue d'une agriculture biologique. C'est-à-dire que, lors de sa production, les pesticides ou les engrais chimiques de synthèses, ne sont pas intervenus. (68) Ces produits sont souvent utilisés afin de protéger les aliments et végétaux des insectes ou autres types de nuisibles. Cependant, certains sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens. Ainsi, l'absence de produits phytosanitaires dans, au moins, une partie de ce cosmétique permet à la femme enceinte de ne pas être exposée à de potentiels résidus perturbant le système endocrinien. (69) D'après le site internet, la totalité des ingrédients sont dits « d'origine naturelle ». Cette appellation se dit d'un ingrédient qui n'a subi que peu de transformations, et, de faible ampleur. (70)

La présence d'ingrédients « d'origine naturelle » ou issus de l'agriculture biologique permet au produit d'avoir l'appellation « BIO ». Cette dernière a été délivrée par deux labels : le label ECOCERT et le label COSMEBIO. Elle est obtenue lorsque la cosmétique contient, dans sa formule totale :

- Au moins 20% d'ingrédients biologiques
- Lorsque 95% des végétaux qu'ils contiennent sont biologiques.

La présence d'au moins 95% d'ingrédients « d'origine naturelle » est également nécessaire pour le label COSMEBIO. (71) (72)

Cependant, certains conservateurs sont autorisés par les labels. Cela peut être le cas de l'acide salicylique ou de l'alcool benzylique qui sont autorisés par le label COSMEBIO.(71)

III.1.3. Cosmétique n° 3 :

Tableau 5 : Composition de la crème vergetures de chez Mustela

Source : <https://www.mustela.fr/products/creme-vergetures>

Nom INCI	Nom français	Intérêt
AQUA / WATER/EAU	Eau	Solvant
COCO-CAPRYLATE/CAPRATE	Coco-caprylate/caprate	Emollient
DICAPRYLYL CARBONATE	Carbonate dicaprylique	Emollient
GLYCERIN	Glycérine	Hydratant / Contrôle de la viscosité
BUTYROSPERM PARKII (SHEA) BUTTER	Beurre de karité	Hydratant
C10-C18 TRIGLYCERIDES	C10-C18 Triglycérides	Emollient
CANDELILLA/JOJOBA/RICE BRAN POLYGLYCERYL-3 ESTERS	Candelilla/Jojoba/Rice Bran polyglyceryl-3 esters	Tensioactif
GLYCERYL STEARATE	Stéarate de glycéryl	Tensioactif / Emollient
CETEARYL ALCOHOL	Alcool cétéarylique	Tensioactif / Emollient
SODIUM STEAROYL LACTYLATE	Stéaryl de sodium lactylé	Tensioactif
1,2-HEXANEDIOL	1,2-hexanediol	Conservateur anti-microbien / Hydratant
PERSEA GRATISSIMA (AVOCADO) OIL	Huile d'avocat	Hydratant / Apaisant
POLYACRYLATE CROSSPOLYMER-6	Polyacrylate crosspolymer-6	Tensioactif / Contrôle de la viscosité
TOCOPHEROL	Tocopherol	Antioxydant
CAPRYLYL GLYCOL	Caprylyl glycol	Conservateur anti-microbien / Emollient
SODIUM STEAROYL GLUTAMATE	Sodium stéaryl glutamate	Tensioactif / Hydratant
PROPANEDIOL	Propanediol	Contrôle de la viscosité

CITRIC ACID	Acide citrique	Stabilisateur du pH
HYDROLIZED AVOCADO PROTEIN	Hydrolized avocado proteine	Hydratant / Apaisant
MALTODEXTRIN	Maltodextrin	Tensioactif
PENTYLENE GLYCOL	Pentylene glycol	Hydratant
SODIUM HYDROXIDE	Hydroxyde de sodium	Stabilisateur du pH
HAMAMELIS VIRGINIANA LEAF EXTRACT	Extrait de feuille d'Hamamelis	Hydratant / Apaisant
XANTHAN GUM	Gomme xanthane	Contrôle de la viscosité / Epaississant
PASSIFLORA EDULIS FRUIT EXTRACT	Huile de maracuja	Emollient

Ce deuxième cosmétique de la gamme Mustela est également destinée à combattre les vergetures pouvant apparaître lors de la grossesse. Il peut être trouvé sur internet ou en pharmacie et parapharmacie dans les rayons dédiés aux femmes enceintes. Tout comme les cosmétiques précédents, son emballage est en plastique, donc à risque de contenir des phtalates.

Les différentes observations sur ce cosmétique sont :

- Le 1,2-hexanediol : il s'agit d'un conservateur anti-microbien, régulièrement retrouvé dans les cosmétiques, en raison de son activité hydratante. Sa concentration est souvent supérieure à 2%. Afin de trouver de potentiels effets indésirables, les premières recherches se concentrent sur la toxicité que peut avoir un produit, sur les plantes ou des cellules d'origines animales, cultivées in-vitro. Ainsi, en 2020, une étude a été réalisée afin de trouver une phytotoxicité et cytotoxicité. Les résultats montrent que le 1,2-hexanediol est hautement toxique chez certaines espèces de plantes et pour les cellules animales. Cette phytotoxicité est supérieure à une autre molécule, toxique pour l'Homme. De ce fait, de nouvelles recherches doivent être menées afin de déterminer l'impact que peut avoir le 1,2-hexanediol chez l'Homme. (73)
- La glycérine : une étude, datant de 2023, a évalué le taux de migration des polluants, présents dans les plastiques d'emballages, vers le produit cosmétique. Ces polluants peuvent être des phtalates. Des filtres UV peuvent également être utilisés dans le conditionnement primaire afin de protéger le produit des rayons UV. D'après cette étude, la glycérine est un solvant permettant l'extraction des molécules à activité oestrogénique. Les perturbateurs à activité oestrogénique, présents dans des matières non inertes, tels que les plastiques utilisés comme emballages, peuvent être retrouvés dans la glycérine. (74)

III.1.4. Cosmétique n° 4 :

Tableau 6 : Composition de la crème de jour OMUM

Source : <https://www.omum.fr/visage/32-creme-visage-hydratante.html>

Nom INCI	Nom français	Intérêt
CITRUS LIMON (LEMON) FRUIT WATER	Eau de citron	Séborégulateur
AQUA (WATER)	Eau	Solvant
HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) HYBRID OIL	Huile de tournesol hybride	Emollient
GLYCERIN	Glycérine	Hydratant / Contrôle de la viscosité
CANDELILLA/JOJOBA/RICE BRAN POLYGLYCERYL-3 ESTERS	Candelilla/Jojoba/Rice Bran polyglyceryl-3 esters	Tensioactif
GLYCERYL STEARATE	Stéarate de glycéryl	Emollient / Tensioactif
CETEARYL ALCOHOL	Alcool cétéarylique	Tensioactif / Emollient
ZEA MAYS (CORN) STARCH	Amidon de maïs	Contrôle de la viscosité
CAPRYLOYL GLYCINE	Capryloyl glycine	Séborégulateur
SODIUM LEVULINATE	Lévulinate de sodium	Conservateur anti-microbien / Améliore la souplesse de la peau
SODIUM STEAROYL LACTYLATE	Stéaryl de sodium lactylé	Tensioactif
UNDECYLENOYL GLYCINE	Undecylenoyl glycine	Tensioactif / Agent nettoyant
ALPHA-GLUCAN OLIGOSACCHARIDE	Alpha-glucan oligosaccharide	Agent nettoyant / Entretien de la peau
PARFUM	Parfum	Agents parfumant
SODIUM ANISATE	Anisate de sodium	Conservateur anti-microbien / Stabilisateur de pH / Agent parfumant
SODIUM HYDROXIDE	Hydroxyde de sodium	Stabilisateur du pH

XANTHAN GUM	Gomme xanthane	Contrôle de la viscosité / Epaississant
PHYTIC ACID	Acide phytique	Agent de chélation
BIOSACCHARIDE GUM-1	Fucogel	Hydratant / Apaisant
CITRIC ACID	Acide citrique	Stabilisateur de pH
GLYCERYL CAPRYLATE	Glyceryl caprylate	Emollient / Tensioactif
TOCOPHEROL	Tocophérol	Antioxydant
HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) SEED OIL	Huile de tournesol	Emollient / Agent parfumant
PHENETHYL ALCOHOL	Alcool phénéthylique	Agent parfumant / Conservateur anti microbien
SACCHARIDE ISOMERATE	Isomérate de saccharide	Hydratant

Ce quatrième cosmétique est une crème de jour destinée à lutter contre la sécheresse et autres types d'imperfections du visage apparaissant lors de la grossesse. Elle est essentiellement trouvée sur internet, mais également dans différents types de magasins, tels que les grandes surfaces. Quelques pharmacies et parapharmacies en font la vente. L'emballage semble être en plastique donc à risque de contenir des phtalates.

Les différentes observations sont :

- Les produits issus de l'agriculture biologique : d'après le site de la gamme, l'eau de citron ainsi qu'une partie de l'huile de tournesol sont obtenues à partir de l'agriculture biologique. Cela représente une proportion totale de 61% d'ingrédients issus de l'agriculture biologique présents dans la cosmétique. Cette certification a été délivrée par le label ECOCERT®.
- Les parfums : tout comme la première cosmétique, la composition exacte des substances parfumantes utilisées ne peut être connue. Des perturbateurs endocriniens tels que les muscs ou les phtalates peuvent y être présents.
- La glycérine : Tout comme le cosmétique précédent, si le produit d'emballage, en contact avec la crème, contient des substances à activité oestrogénique, alors la glycérine peut contenir des substances à activité oestrogénique.
- L'acide phytique : utilisé par voie orale, l'acide phytique diminue l'absorption du fer. Au cours de la grossesse, une carence en fer peut provoquer un accouchement prématuré ou un faible poids de naissance du nouveau-né. Aucune donnée n'existe sur l'impact de l'acide phytique pris par voie cutanée. (75)

III.1.5. Cosmétique n° 5 :

Tableau 7 : Composition de la crème solaire teintée OMUM

Source : <https://www.omum.fr/solaires/92-creme-solaire-teintee.html>

Nom INCI	Nom Français	Intérêt
DICAPRYLYL CARBONATE	Carbonate dicaprylique	Emollient
TITANIUM DIOXIDE [NANO]	Dioxyde de titane nanométrique	Filtre UV inorganique
AQUA	Eau	Solvant
DICAPRYLYL ETHER	Oxyde de dioctyle	Emollient / Solvant
POLYGLYCERYL-6 STEARATE	Polyglyceryl-6 stéarate	Emollient
CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	Caprylic/capric triglycéride	Emollient
ARGANIA SPINOSA KERNEL OIL	Huile végétale d'argan	Emollient
SESAMUM INDICUM SEED OIL	Huile de sésame	Emollient
POLYGLYCERYL-3 POLYRICINOLEATE	Polyécrinolate de polyglycérol	Tensioactif / Contrôle de la viscosité
SORBITAN ISOSTEARATE	Isostéarate de sorbitan	Tensioactif
CI 77891	Dioxyde de titane	Colorant blanc
CI 77492	Oxyde de fer jaune	Colorant jaune
STEARIC ACID	Acide stéarique	Tensioactif
POLYGLYCERYL-3 DIISOSTEARATE	Diisostéarate de polyglycéryl-3	Tensioactif
ALUMINUM HYDROXIDE	Hydroxyde d'aluminium	Agent de texture
CANDELILLA CERA	Cire de candelilla	Agent de contrôle de la viscosité / Filmogène
FRAGRANCE	Parfum	Agent parfumant
SILICA	Silice	Agent de texture

POLYHYDROXYSTEARIC ACID	Polyhydroxystearic acide	Tensioactif
POLYGLYCERYL-6 BEHENATE	Polyglyceryl-6 behenate	Tensioactif
SIMMONDSIA CHINENSIS SEED OIL	Huile de jojoba	Emollient / Séborégulateur
CI 77491	Oxyde de fer rouge	Colorant rouge
SODIUM BENZOATE	Benzoate de sodium	Conservateur anti-microbien
CI 77499	Oxyde de fer noir	Colorant noir
ALUMINA	Oxyde d'aluminium / Alumine	Agent de texture
POTASSIUM SORBATE	Sorbate de potassium	Parfumant / Conservateur anti-microbien
SODIUM LEVULINATE	Lévulinate de sodium	Conservateur anti-microbien / Améliore la souplesse de la peau
CETYL ALCOHOL	Alcool cétylique	Emollient / Hydratant / Agent de contrôle de la viscosité / Tensioactif
ALOE BARBADENSIS LEAF POWDER	Poudre de feuille d'Aloe vera	Hydratant / Apaisant
SODIUM ANISATE	Anisate de sodium	Stabilisateur de pH / Agent parfumant
SODIUM LAUROYL GLUTAMATE	Sodium lauroyl glutamate	Tensioactif
LYSINE	Lysine	Hydratante / Apaisante
TOCOPHEROL	Tocopherol	Antioxydant
HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL	Huile de tournesol	Emollient / Agent parfumant
MAGNESIUM CHLORIDE	Chlorure de magnésium	Contrôle de la viscosité

Ce cinquième cosmétique est une crème solaire teintée hydratante. D'après le site internet, elle est destinée à toutes les personnes souhaitant se protéger des rayons UV du soleil, y compris les femmes enceintes. Dans ce cas, elle peut être utilisée pour limiter l'apparition d'un « masque de grossesse ». Tout comme le cosmétique précédent, elle est essentiellement retrouvée sur internet. Son emballage semble être en plastique.

Les différentes observations sont :

- Les produits issus de l'agriculture biologique : d'après le site internet, une partie des ingrédients sont issus de l'agriculture biologique. Il s'agit de l'huile d'argan, de l'huile de sésame, de l'huile de jojoba et de l'aloë vera. Cette certification provient du label ECOCERT®. Comme mentionné précédemment, cela signifie que les produits dits « BIO » ne contiennent pas de résidus de pesticides.

- Le dioxyde de titane : le filtre UV inorganique, destiné à protéger la peau des rayons du soleil. Ce dernier est présent sous forme nanométrique. C'est-à-dire que sa taille est inférieure à 100 nanomètres. En 2006, le CIRC classe cette substance comme cancérigène possible sur l'Homme. Dans un produit cosmétique, sa concentration ne doit pas être supérieure à 25% du produit total. Le taux d'absorption cutanée est controversé. D'après certaines recherches, cette dernière est limitée au derme et à l'épiderme. Une autre étude, datant de 2019, a détecté des particules de dioxyde de titane dans le plasma. Dans tous les cas, l'utilisation de produits, contenant du dioxyde de titane, sur des peaux lésées n'est pas recommandée.

Les effets de ce produit semblent être :

- Par voie inhalée, il semble favoriser l'apparition de tumeurs malignes pulmonaires chez la souris. Chez ce même animal gestant, une exposition répétée semble provoquer des faibles poids à la naissance ainsi que des malformations. Une étude de 2019 a également observé une altération des résistances vasculaires placentaires. (76)

- Par voie orale, il semble favoriser l'apparition de tumeurs colorectales. Ce dernier reste néanmoins très utilisé en tant qu'additif alimentaire. On le retrouve dans divers sucreries. Chez les murins, après gavage, une diminution de la neurogénèse a été observée ainsi qu'une altération du développement du placenta. (77) (78) (79) (80)

- Le benzoate de sodium : en 2022, une revue a présenté la potentielle toxicité du benzoate de sodium. Cependant cette dernière ne concernait que la voie orale. En effet, ce conservateur est présent dans les cosmétiques mais aussi dans certaines denrées alimentaires. Aucun impact n'a pu être constaté chez le poulet. Des malformations fœtales ont pu être observées chez la souris gestante. Le benzoate de sodium semblait provoquer :

- Une modification du taux d'hormones thyroïdiennes
- Une diminution du taux d'hormones sexuelles, telles que la testostérone. (81)

- Les parfums : ce cosmétique contient un mélange de plusieurs substances parfumantes. Tout comme les cosmétiques précédentes, la composition exacte de ces substances est inconnue. Par conséquent elles peuvent contenir des produits susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens.

III.1.6. Cosmétique n° 6 :

Tableau 8 : Composition de l'huile de massage vergetures Weleda

Source : <https://www.weleda.fr/produit/huile-de-massage-vergetures-g009511>

Nom INCI	Nom Français	Intérêt
PRUNUS AMYGDALUS DULCIS (SWEET ALMOND) OIL	Huile d'amande douce	Hydratant / Apaisant
SIMMONDSIA CHINENSIS (JOJOBA) SEED OIL	Huile de jojoba	Emollient / Séborégulateur
TRITICUM VULGARE (WHEAT) GERM OIL	Huile de germe de blé	Emollient
FRAGRANCE (PARFUM)	Parfum	Agent parfumant
ARNICA MONTANA FLOWER EXTRACT	Extrait de fleur d'arnica	Agent parfumant
LIMONENE	Limonène	Agent parfumant
LINALOOL	Linalool	Agent parfumant
CITRONELLOL	Citronellol	Agent parfumant
GERANIOL	Géranol	Agent parfumant
CITRAL	Citral	Agent parfumant
EUGENOL	Eugénol	Agent parfumant
FARNESOL	Farnésol	Agent parfumant

Ce sixième cosmétique est une huile destinée à réduire l'apparition de vergetures lors de la grossesse. Elle peut être trouvée sur internet ou en pharmacie ou parapharmacie, dans les rayons dédiés à la femme enceinte ou à la phytothérapie. Contrairement aux cosmétiques vus précédemment, l'emballage est en verre. Il n'est donc pas à risque de contenir certains perturbateurs endocriniens, parfois retrouvés dans les plastiques.

Tout comme certains cosmétiques vues précédemment, cette huile contient des parfums. Sa composition étant en partie inconnue, il est possible qu'elle contienne des perturbateurs endocriniens tels que les muscs. D'après le site internet, des HE entrent dans la composition de ces fragrances. Bien qu'utilisées pour traiter certains maux, une partie des HE sont non recommandées lors de la grossesse. En effet, elles peuvent présenter des effets indésirables :

- Être neurotoxiques : C'est le cas de l'HE de menthe poivrée, de l'HE de romarin ou de l'HE de thuya occidental.
- Être abortives, c'est-à-dire favoriser le déclenchement de l'accouchement. Le risque est alors un accouchement prématuré, pouvant être de mauvais pronostic pour le nouveau-né. Cet effet est présent chez l'HE de menthe poivrée ou d'achillée millefeuille.
- Présenter un effet œstrogènes-like. Sont concernées : l'HE de fenouil, de l'HE d'houblon, de l'HE de badiane de Chine, de l'HE d'anis vert, de l'HE de ravensare anisé, et l'HE de tanaïse annuelle. Ces hormones peuvent mimer l'action des œstrogènes. (53)

III.1.7. Cosmétique n°7 :

Tableau 9 : Composition du baume vergeture de chez Weleda

Source : <https://www.weleda.fr/produit/baume-de-massage-vergetures-g006144>

Nom INCI	Nom Français	Intérêt
WATER (AQUA)	Eau	Solvant
BUTYROSPERMUM PARKII (SHEA) BUTTER	Beurre de karité	Hydratant
GLYCERIN	Glycérine	Hydratant / Contrôle de la viscosité
THEOBROMA CACAO (COCOA) SEED BUTTER	Beurre de cacao	Emollient
SIMMONDSIA CHINENSIS (JOJOBA) SEED OIL	Huile de Jojoba	Emollient / Séborégulateur
HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) SEED OIL	Huile de tournesol	Emollient / Agent parfumant
BEHENYL ALCOHOL	Alcool béhénylique	Emollient / Tensioactif / Agent de contrôle de la viscosité
TRITICUM VULGARE (WHEAT) GERM OIL	Huile de germe de blé	Emollient
PENTYLENE GYCOL	Pentylène glycol	Hydratant

SODIUM CETEARYL SULFATE	Sodium Cetearyl sulfate	Tensioactif
ARNICA MONTANA FLOWER EXTRACT	Extrait de fleur d'arnica	Agent parfumant
CENTELLA ASIATICA FLOWER / LEAF / STEM EXTRACT	Extrait de Centella asiatica	Apaisant
CROCUS CHRYSANTHUS BULB EXTRACT	Extrait de bulbe de crocus	Apaisant
BETAINE	Bétaïne	Hydratant / Contrôle de la viscosité
ACACIA SENEGAL GUM	Gomme d'acacia	Agent parfumant / Filmogène
CITRIC ACID	Acide citrique	Stabilisateur de pH
GLYCERYL CAPRYLATE	Glyceryl caprylate	Emollient / Tensioactif
SODIUM CAPROYL / LAUROYL LACTYLATE	Sodium caproyl / Lauroyl lactylate	Tensioactif / Séborégulateur
FRAGRANCE	Parfum	Agent parfumant
LIMONENE	Limonène	Agent parfumant
LINALOOL	Linalool	Agent parfumant
CITRONELLOL	Citronellol	Agent parfumant
GERANIOL	Geraniol	Agent parfumant
CITRAL	Citral	Agent parfumant
FARNESOL	Farnesol	Agent parfumant

Ce septième cosmétique est un baume destiné à réduire l'apparition de vergetures lors de la grossesse. Il peut être retrouvé sur internet ou en pharmacie ou parapharmacie, dans les rayons destinés à la femme enceinte ou à la phytothérapie. Tout comme le cosmétique précédent l'emballage est en verre. Il n'est donc pas susceptible de contenir des substances susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens. La glycérine n'est pas mise en contact direct avec des substances à activité oestrogénique. Ainsi, elle n'est pas à risque de contenir des substances à activité oestrogénique.

Les différentes observations sont :

- Les produits issus de l'agriculture biologique : d'après le site internet, une partie des composants sont issus de l'agriculture biologique. Il s'agit du beurre de karité, du beurre de cacao, de l'huile de jojoba, de l'huile de tournesol et de l'extrait de fleur d'arnica. Ce cosmétique correspond aux exigences du label NATRUE®. Parmi les critères nécessaires à l'obtention de ce label figure : « 95% des substances naturelles d'origine végétale et animale et des substances dérivées naturelles contenues dans le produit doivent provenir de l'agriculture biologique contrôlée ». D'après la fiche critère du label, les produits certifiés doivent contenir « exclusivement des ingrédients 100% naturels, dérivés naturels ou nature-identique ». (82)
- Les parfums : des HE entrent dans la composition des parfums. La composition exacte du mélange de ces substances étant inconnue, il est possible que ce cosmétique contienne des HE ayant des effets œstrogènes-like.

III.1.8. Cosmétique n°8 :

Tableau 10 : Composition du lait anti-vergetures de Daylily Paris

Source : <https://daylilyparis.com/products/le-lait-fondant-rituel-vergetures-matin>

Nom INCI	Nom Français	Intérêt
AQUA (WATER)	Eau	Solvant
CAPRYLIC / CAPRIC TRIGLYCERIDE	Caprylic/capric triglycéride	Emollient
GLYCERIN	Glycérine	Hydratant / Contrôle de la viscosité
HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) SEED OIL	Huile de Tournesol	Emollient / Agent parfumant
C10-C18 TRIGLYCERIDES	C10-C18 triglycérides	Emollient
GLYCERYL STEARATE CITRATE	Citrate de stéarate de glycéryl	Emollient / Tensioactif
BEHENYL ALCOHOL	Alcool béhénylique	Emollient / Tensioactif / Agent de contrôle de la viscosité
MACADAMIA INTEGRIFOLIA SEED OIL	Huile de noix de macadamia	Emollient / Hydratant
PERSEA GRATISSIMA (AVOCADO) OIL	Huile d'avocat	Hydratant / Apaisant
ROSA RUBIGINOSA SEED OIL	Huile d'égantier	Emollient

OLEA EUROPAEA (OLIVE) FRUIT OIL	Huile d'olive	Emollient
PRUNUS AMYGDALUS DULCIS (SWEET ALMOND) OIL	Huile d'amande douce	Hydratant / Apaisant
CHLORELLA VULGARIS EXTRACT	Extrait de chlorella vulgaris	Hydratant / Apaisant
BIOSACCAHRIDE GUM-1	Fucogel	Hydratant / Apaisant
BIXA ORELLANA SEED EXTRACT	Extrait de grains de roucou	Emollient / Hydratant
TOCOPHEROL	Tocophérol	Antioxydant
LECITHIN	Lécithine	Tensioactif / Emollient
SQUALENE	Squalène	Emollient
SODIUM ACRYLATES COPOLYMER	Sodium acrylate copolymer	Agent de contrôle de la viscosité
XANTHAN GUM	Gomme xanthane	Contrôle de la viscosité / Epaississant
PARFUM (FRAGRANCE)	Parfum	Agent parfumant
POTASSIUM SORBATE	Sorbate de potassium	Agent parfumant / Conservateur anti-microbien
SODIUM BENZOATE	Benzoate de sodium	Conservateur anti-microbien
SODIUM HYDROXYDE	Hydroxyde de sodium	Stabilisateur de pH
CITRIC ACID	Acide citrique	Stabilisateur de pH
PHYTIC ACID	Acide phytique	Agent de chélation
SODIUM LEVULINATE	Lévulinate de sodium	Conservateur anti-microbien / Améliore la souplesse de la peau
GLYCERYL CAPRYLATE	Glyceryl caprylate	Emollient / Tensioactif
BETA-SITOSTEROL	β -sitostérol	Tensioactif
SODIUM ANISATE	Anisate de sodium	Conservateur anti-microbien / stabilisateur de pH / Agent parfumant

Ce cosmétique est un lait destiné à réduire l'apparition des vergetures lors de la grossesse. Il peut essentiellement être retrouvé sur internet mais également en grande surface ou dans quelques pharmacies de France. L'emballage semble être en plastique donc à risque de contenir des substances susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens tels que les phtalates.

Les différentes observations sont :

- La glycérine : tout comme certains cosmétiques précédents, ce lait contient de la glycérine. L'emballage étant en plastique, il y a un risque que la glycérine contienne des molécules à activité oestrogénique si le contenant contient des substances à activité oestrogénique. (74)
- Les parfums : d'après le site internet, ces derniers ne contiennent aucune HE ou d'alcool. Cependant sa composition exacte reste inconnue. Ce mélange de parfum est à risque de contenir des substances susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens, tels que des phtalates.
- La lécithine : ce cosmétique contient de la lécithine dont l'origine est inconnue. Elle peut être obtenue à partir de différentes plantes telles que le tournesol ou le soja. Or, comme cela a été vu précédemment, le soja contient divers composés appelés phyto-œstrogènes. (83)
- Le β -sitostérol : il présente une analogie de structure avec l'estradiol. En conséquence, celui-ci est considéré comme un phyto-œstrogène. Cependant aucun impact négatif sur la femme enceinte ne lui a été trouvé. (84)
- L'acide phytique : Par voie orale, il provoque une diminution de l'absorption du fer. Cependant, il n'existe aucune donnée sur son impact par voie cutanée.

III.1.9. Cosmétique n° 9 :

Tableau 11 : Composition de la crème de jour de chez Daylily Paris

Source : <https://daylilyparis.com/products/la-creme-radieuse-creme-de-jour-spf-50>

Nom INCI	Nom français	Intérêt
AQUA (WATER)	Eau	Solvant
DICAPRYLYL CARBONATE	Carbonate dicaprylique	Emollient
DIETHANOLAMINO HYDROXYBENZOYL HEXYL BENZOATE	Diethylaminohydroxybenzoyl hexyl benzoate	Filtre UV

BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE	Bis ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine / Tinosorb S	Filtre UV
COCO-CAPRYLATE/CAPRATE	Coco-caprylate/caprato	Emollient
ETHYLHEXYL TRIAZONE	Ethylhexyl triazone	Filtre UV
DIETHYLHEXYL BUTAMIDO TRIAZONE	Diethylhexyl butamido triazone	Filtre UV
GLYCERIN	Glycérine	Hydratant / Contrôle de la viscosité
CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	Caprylique/capric triglycéride	Emollient
PENTYLENE GLYCOL	Pentylène glycol	Hydratant
C14-C22 ALCOHOLS	C14-C22 alcohol	Tensioactif
SACCHARIDE ISOMERATE	Isomérate de saccharide	Hydratant
LAMINARIA OCHROLEUCA EXTRACT	Extrait d'algue Laminaria ochroleuca	Apaisant
TOCOPHEROL	Tocophérol	Anti-oxydant
XANTHAN GUM	Gomme xanthane	Contrôle de la viscosité / Epaississant
SODIUM STEAROYL GLUTAMATE	Sodium stéaroyle glutamate	Tensioactif / Hydratant
COCO-GLUCOSIDE	Coco-glucoside	Tensioactif
GLYCERYL CAPRYLATE/CAPRATE	Glyceryl caprylate / Caprate	Emollient
PARFUM (FRAGRANCE)	Parfums	Agent parfumant
CETEARYL ALCOHOL	Alcool cétéarylique	Tensioactif / Emollient
POLYACRYLATE CROSSPOLYMER-6	Polyacrylate crosspolymer-6	Tensioactif / Contrôle de la viscosité
C12-C20 ALKYL GLUCOSIDE	C12-C20 Alkyl glucoside	Tensioactif
CITRIC ACID	Acide citrique	Stabilisateur de pH
SODIUM BENZOATE	Benzoate de sodium	Conservateur anti-microbien

SODIUM HYDROXYDE	Hydroxyde de sodium	Stabilisateur de pH
SODIUM CITRATE	Citrate de sodium	Stabilisateur de pH

Ce neuvième cosmétique est une crème de jour destinée à réduire la sécheresse cutanée ainsi qu'à lutter contre l'apparition du masque de grossesse. Elle est essentiellement trouvée sur internet mais également en grande surface ou dans quelques pharmacies de France. L'emballage semble être en plastique donc à risque de contenir des phtalates.

Les différentes observations sont :

- Les parfums : tout comme les cosmétiques précédentes, cette crème contient des parfums, dont la composition exacte est inconnue. D'après le site internet, aucune HE n'est utilisée en tant que substance parfumante.
- La glycérine : tout comme certains cosmétiques précédemment évalué, elle est à risque de contenir des substances à activité oestrogénique si l'emballage plastique contient des substances à activité oestrogéniques. (74)
- Le DHHB : d'après une étude datant de 2018, ce filtre UV semble être un antagoniste aux récepteurs aux androgènes. Ces hormones sont des hormones masculines. Il est donc susceptible d'avoir un impact sur le développement du fœtus mâle. (85)

III.1.10. Cosmétique n°10 :

Tableau 12 : Composition de l'huile prévention vergeture cellublue

Source : <https://shop.cellublue.com/fr/1042-huile-vergetures-prevention.html>

Nom INCI	Nom Français	Intérêt
HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL	Huile de Tournesol	Emollient / Agent parfumant
PERSEA GRATISSIMA OIL	Huile d'avocat	Hydratant / Apaisant
SESAMUM INDICUM SEED OIL	Huile de sésame	Emollient
SIMMONDSIA CHINENSIS SEED OIL	Huile de Jojoba	Emollient / Séborégulateur
OLEA EUROPAEA FRUIT OIL	Huile d'olive	Emollient
PARFUM	Parfum	Agent parfumant
TOCOPHEROL	Tocophérol	Antioxydant

Ce dixième cosmétique est une huile destinée à réduire l'apparition des vergetures chez la femme enceinte. Différentes personnalités présentes sur les réseaux sociaux en font la promotion. De ce fait, elle est essentiellement vendue sur internet. On peut également la retrouver dans quelques grandes surfaces. Sa commercialisation par les pharmacies est faible. L'emballage semble être en plastique donc à risque de contenir des perturbateurs endocriniens tels que les phtalates.

Tout comme un certain nombre de cosmétiques vues précédemment, cette huile contient des parfums dont la composition exacte est inconnue.

III.2. Bilan et rôle du pharmacien

III.2.1. Les points de vigilances

Les parfums font parties des composants majoritaires. Ils sont présents dans huit cosmétiques sur dix. Leur intérêt est de donner une odeur agréable au cosmétique, ou de masquer l'odeur de certains constituants. De ce fait, leur présence peut parfois paraître superflue. Ils bénéficient d'une composition inconnue pour le consommateur. Ainsi, ils peuvent être réalisés à partir de substances, potentiellement perturbateurs endocriniens. Lors de conseils auprès de la femme enceinte, le pharmacien devra privilégier l'usage de produits sans parfums/ fragrances.

Pour huit cosmétiques sur dix, l'emballage primaire, c'est-à-dire le contenant, était en plastiques. Ces derniers peuvent être constitués de phtalates ou de filtres UV, afin de protéger le produit fini des rayons UV du soleil. La problématique est d'autant plus importante que, sur ces huit cosmétiques, la moitié contiennent de la glycérine. Par ailleurs, il s'agit du composant majoritaire pour trois d'entre elles. Or, comme cela a été expliqué plusieurs fois, la glycérine peut contenir des substances à activité oestrogénique. Les emballages en verre sont donc à privilégier. Cependant, leur utilisation est rare en raison du coût. Afin de limiter les risques, le pharmacien peut orienter la vente vers des produits ne contenant pas de glycérine. Il s'agit essentiellement des huiles. Les laits ou les crèmes, sont, la plupart du temps, à écarter.

Une partie des cosmétiques analysés contiennent des HE. Elles sont parfois l'ingrédient actif, ou, sont utilisées en tant que substances parfumantes. Comme cela a été rappelé précédemment, l'utilisation d'HE, au cours de la grossesse, n'est pas interdite. Certaines peuvent être utilisées pour traiter divers maux, tels que les nausées. D'autres sont non recommandées chez la femme enceinte. Une application au niveau de l'abdomen n'est pas recommandée, car cette zone est proche du fœtus. Or, une grande partie des cosmétiques, vendus avec des HE, sont destinés à lutter contre les vergetures, lesquelles apparaissent préférentiellement au niveau de l'abdomen. Ainsi, le pharmacien pourra recommander à la femme enceinte des produits ne contenant pas d'HE.

Afin de limiter le risque d'apparition de masque de grossesse, des crèmes possédant un fort indice UV sont vendues. Elles protègent la peau des rayons UV du soleil. Pour ce faire, des filtres sont utilisés. L'innocuité de certains fait aujourd'hui débat. Si bien que des recherches sont en cours afin de trouver une potentielle toxicité. Certaines ne font état d'aucun effet néfaste sur la santé. D'autres, en revanche, présentent diverses conclusions. Ainsi, certains, en fonction de la voie d'exposition : sont cancérigènes, ont un impact sur le développement du fœtus ou interagissent avec les hormones. Il convient cependant de noter que certaines études sont récentes. Les laboratoires ont besoin de temps pour mettre au point de nouvelles formules, sans ses substances controversées. Dans l'attente, le pharmacien peut

conseiller un produit solaire à une femme enceinte ne contenant pas de dioxyde de titane. L'utilisation de chapeaux ou de casquettes est également à privilégier afin de protéger le visage. Dans tous les cas, il convient au pharmacien de rappeler à la femme enceinte de limiter l'exposition solaire. Cette dernière doit être d'autant plus limitée lors de la période estivale. Elle est également à bannir pendant les premiers mois de vies du nouveau-né.

Une faible partie des cosmétiques vendus contiennent, ou peuvent contenir, des résidus de phytoœstrogènes. La plupart du temps il s'agit de résidus de soja. Si cette plante est trop présente dans l'alimentation, cela peut provoquer des petits poids de naissance ou des accouchements précoces. Aucune donnée n'existe cependant sur sa consommation par voie cutanée. En l'absence de résultats rassurants, il convient au pharmacien de rappeler à la femme enceinte de ne pas utiliser de cosmétiques contenant du soja, ou, pouvant en contenir des résidus, tels que la lécithine.

Enfin, une partie des cosmétiques utilisés contiennent des conservateurs antimicrobiens. Depuis quelques années, l'innocuité de certains fait débat. Des recherches sont en cours afin de trouver une éventuelle toxicité. Parmi les conservateurs étudiés figurent : le 1,2-hexanediol ou le benzoate de sodium. Actuellement, aucune donnée sur la femme enceinte n'a été trouvée. Cependant, certains sont susceptibles d'être cytotoxique ou d'interagir avec différentes hormones, telles que les hormones thyroïdiennes. Les conservateurs antimicrobiens sont régulièrement présents dans les cosmétiques contenant de l'eau. Il s'agit des crèmes, des laits, ... Ce n'est pas le cas des huiles. Ainsi, afin de limiter l'utilisation de ces ingrédients, susceptibles d'être nocif, le pharmacien pourra orienter la vente vers une huile.

III.2.2. Tout n'est pas mauvais

Parmi les cosmétiques analysés, certains sont certifiées « BIO ». Cela signifie que des résidus de pesticides ne sont pas présents. Les produits phytosanitaires sont parfois réputés pour être des perturbateurs endocriniens probables. Ainsi, s'ils ne sont pas utilisés lors de la croissance des plantes, les femmes enceintes n'ont aucun risque d'entrer en contact avec ces derniers. Le pharmacien aura la possibilité d'inciter la femme enceinte à préférer un cosmétique contenant des ingrédients issus de l'agriculture biologique. La notion de « BIO » est cependant à relativiser. Une partie des labels autorisent différents conservateurs, parfois controversés.

Une partie des substances mentionnées dans la partie précédente n'étaient présents dans aucun des cosmétiques étudiés. En effet, les parabènes, le triclosan ou le phenoxyéthanol sont absents. Les conservateurs antimicrobiens utilisés sont différents. L'antioxydant employé n'est jamais le BHA ou BHT. Il s'agit préférentiellement du tocophérol. Enfin, aucune benzophénone, aucun cinnamate ou autres filtres UV mentionnés dans la partie précédente n'est présent. Cela peut signifier que les laboratoires connaissent la réputation de ces produits et ne les introduisent plus dans leurs cosmétiques. Cette étude ne se porte cependant que sur dix cosmétiques. Cela représente un nombre faible en comparaison avec l'ensemble des produits pouvant être vendus sur le marché. Le pharmacien devra rester vigilant lors de la vente de cosmétiques à la femme enceinte. De plus, les crèmes, huiles et baumes ne représentent pas l'ensemble des cosmétiques. Une attention particulière est également demandée pour les gels douches, déodorants, laques pour cheveux, parfums, ... Ces produits ne sont pas vendus uniquement à la femme enceinte. Ils ont la possibilité de contenir des substances controversées.

III.2.3. Et les applications ?

Tableau 13 : Note des cosmétiques en fonction de l'application utilisé

	YUKA	QUE CHOISIR ?	INCI BEAUTY
<i>Bi-Oil cicatrices et vergetures</i>	31 / 100 Médiocre	Pastille jaune	3,7 / 20
<i>Huile vergeture certifiée BIO de chez Mustela</i>	100 / 100 Excellent	Pastille verte	20 / 20
<i>Crème vergetures de chez Mustela</i>	100 / 100 Excellent	Pastille verte	17,4 / 20
<i>Crème de jour OMUM</i>	100 / 100 Excellent	Pastille verte	18,7 / 20
<i>Crème solaire teintée OMUM</i>	46 / 100 Médiocre	Pastille jaune	15,3 / 20
<i>Huile de massage vergetures Weleda</i>	51 / 100 Bon	Pastille jaune	15,8 / 20
<i>Baume vergeture de chez Weleda</i>	58 / 100 Bon	Pastille jaune	15,9 / 20
<i>Lait anti-vergetures de Daylily Paris</i>	100 / 100 Excellent	Pastille verte	15,4 / 20
<i>Crème de jour de chez Daylily Paris</i>	100 / 100 Excellent	Pastille verte	15 / 20
<i>Huile prévention vergeture cellublu</i>	100 / 100 Excellent	Pastille verte	19,7 / 20

L'ensemble des notes apportées par les applications sont proches. L'application INCI BEAUTY semble être la plus stricte tandis que l'application de l'UFC donne des résultats globaux, mais peu précis. Les applications YUKA et INCI BEAUTY expliquent leurs notations contrairement à QUE CHOISIR. Pour cette dernière, les seules remarques concernent le premier cosmétique, la crème teintée de chez OMUM ainsi que les cosmétiques de chez Weleda. Elles ont chacune un « risque limité pour les populations sensibles » telles que les femmes enceintes.

Le premier cosmétique se voit attribuer une note globalement faible par l'ensemble des applications. YUKA et INCI BEAUTY expliquent pourquoi certains composants font baisser la note :

- Le salicylate de benzyl : en raison de son pouvoir allergène et de l'activité perturbant le système endocrinien, d'après des essais in vitro.
- La présence d'huile de paraffine, qui peut être issue du pétrole et, contenir des résidus, potentiellement cancérigène. L'impact environnemental qu'elle possède contribue également à faire baisser la note.
- La présence de divers produits allergènes.

Pour INCI BEAUTY, l'ingrédient le plus pénalisant est le colorant car il semble libérer des facteurs cancérigènes. D'après YUKA, il s'agit uniquement d'un produit allergène impliquant une pénalité faible.

Les deux applications pénalisent la crème teintée OMUM en raison du dioxyde de titane. Pour ces dernières, cette substance est un cancérigène potentiel. D'après YUKA, il s'agit également d'un perturbateur endocrinien. La présence d'autres substances réglementées fait également baisser la note de ce produit.

Les produits allergènes diminuent la note des cosmétiques de chez WELEDA. D'après INCI BEAUTY, le gluten présent dans l'huile de germe de blé semble également problématique.

Concernant les cosmétiques de la marque Daylily Paris, aucune pénalité n'est accordée par YUKA. L'application fait mention de certaines qualités qui sont : « sans parfum allergène » pour le lait et « sans paraben nocif » pour la crème. INCI BEAUTY attribue des pénalités en raison des substances réglementées. Il s'agit, par exemple, des filtres UV pour la crème ou les conservateurs pour le lait. De même, la présence de certains polymères de synthèse fait diminuer la note tout comme les parfums.

YUKA attribue la note la plus élevée à l'huile de chez Cellublu. L'application lui attribue la qualité d'être : « sans parfum allergène ». Ces mêmes parfums font en revanche baisser la note d'INCI BEAUTY.

Ainsi, dans de nombreux cas, les applications signalent essentiellement les produits allergènes ou réglementés. Parfois, elles mentionnent les produits polluants, potentiellement perturbateurs endocriniens ou cancérigènes. Certains n'expliquent pas leurs notes.

L'application YUKA a parfois des mentions positives telles que : « sans paraben nocif ». Le cosmétique pour lequel cette remarque existe est vraie. Cependant, aucun des cosmétiques, nécessitant un conservateur anti-microbien, ne contient de parabènes. Ainsi, nous pouvons nous demander pourquoi cette remarque n'est faite que pour ce cosmétique. Ces allégations positives sont faites pour deux marques. L'application INCI cosmétique ne fait pas mention des perturbateurs endocriniens.

Aucune des applications ne fait état des problématiques rencontrées dans la partie précédente. Les phytoœstrogènes ne sont pas mentionnés. Les parfums sont uniquement représentés comme des substances allergisantes, non comme des produits pouvant contenir des perturbateurs endocriniens. De même, aucune mention sur les produits d'emballages n'apparaît. Seul le dioxyde de titane est mentionné comme potentiellement perturbateur endocrinien et potentiellement cancérigène.

Ainsi, nous pouvons en conclure que le rôle du pharmacien auprès de la femme enceinte reste important. En effet, il a la possibilité d'alerter sur les substances controversées qui ne sont pas allergènes. Il aura également la possibilité de rappeler certaines règles lors de la grossesse. Cela peut être d'alerter sur les risques encourus lors de la prise de certains médicaments pendant la grossesse. Ces rappels peuvent se faire lors des entretiens femmes enceintes.

Conclusion

La grossesse est une période de grands changements pour la femme. Elle peut voir apparaître des troubles digestifs, tels que des remontées acides ou des vomissements. Des hyperpigmentations ainsi que diverses modifications dermatologiques peuvent également être retrouvées. Ceci est dû, en partie, aux élévations hormonales nécessaires au développement du fœtus. Certaines femmes enceintes cherchent cependant à lutter contre ces effets dermatologiques. Pour cela elles utilisent divers cosmétiques retrouvés : en pharmacie en grandes surfaces ou sur internet. L'intérêt de ces produits est d'empêcher la formation de vergetures, de masque de grossesse ou de favoriser une hydratation cutanée correcte.

Cependant, les substances entrant dans leur composition fait parfois l'objet de débat. Ces dernières étant suspectées d'être des perturbateurs endocriniens. Il s'agit de particules capables d'interagir avec les hormones ou leurs récepteurs. En conséquence, elles peuvent perturber le bon développement du fœtus.

Parmi les perturbateurs endocriniens les plus connus, pouvant être trouvés en cosmétiques, figurent : les parabènes, les phtalates, les phyto-oestrogènes ou certains filtres UV. Souvent, ils interagissent avec les œstrogènes, les androgènes ou les hormones thyroïdiennes. D'après différentes études, les principaux effets sont : un faible poids à la naissance, un accouchement précoce, un impact sur le neurodéveloppement ou sur le développement placentaire. Des effets semblent également être observés sur la femme enceinte : l'apparition d'un diabète gestationnelle est parfois observée.

Afin de déterminer leur présence dans ces cosmétiques, une étude sur dix d'entre elles a été réalisée. La plupart des perturbateurs endocriniens précédemment cités n'étaient pas présents. Cependant, une grande partie des emballages primaires sont à base de plastiques, lesquels peuvent contenir des phtalates, des filtres UV, ... Certains, contiennent des phyto-oestrogènes. La plupart du temps, il s'agit de soja ou de composés pouvant contenir des résidus de celui-ci. Ils peuvent également contenir des HE dont, une partie, ne sont pas recommandées lors de la grossesse. Enfin, des filtres UV, parfois controversés, sont présents.

Au vue de ces résultats, le rôle du pharmacien, auprès de la femme enceinte est important. Ce dernier doit favoriser l'utilisation de produits ne contenant pas ces filtres UV. Lorsque du soja ou des HE entrent dans la composition, ce cosmétique ne doit pas être recommandé. Il convient au pharmacien de privilégier l'utilisation de cosmétiques dont l'emballage est en verre. Cependant, il est difficile d'en trouver. Il peut conseiller celles ne contenant pas de glycérine. En effet, mis en contact avec des plastiques, la glycérine peut avoir une activité oestrogénique si ces derniers présentent cette même activité. Pour faciliter ce rôle, il peut remettre une fiche bilan à la femme enceinte (Annexe 2).

Aujourd'hui, il existe des applications évaluant la composition des cosmétiques. Pour les dix produits évalués, ces dernières alertent essentiellement de la présence d'allergènes, mais rarement sur les composants mentionnés. La prévention effectuée par le pharmacien apparaît donc importante. Elle peut se faire lors des divers conseils donnés pendant des entretiens femmes enceintes.

Références bibliographiques

1. Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution [Internet]. [cité 3 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-7651.pdf>
2. Perturbateurs endocriniens.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/dms/inrs/GenerationPDF/accueil/risques/perturbateurs-endocriniens/Perturbateurs%20endocriniens.pdf>
3. La réglementation REACH | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 3 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/reglementation-reach>
4. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>
5. Information des consommateurs sur la présence de perturbateurs endocriniens dans les produits : trois arrêtés ministériels précisent les modalités d'application de cette obligation | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires [Internet]. [cité 3 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/presse/information-consommateurs-presence-perturbateurs-endocriniens-produits-trois-arretes>
6. Décret n° 2021-1110 du 23 août 2021 relatif à la mise à disposition des informations permettant d'identifier les perturbateurs endocriniens dans un produit. 2021-1110 août 23, 2021.
7. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 2 juill 2024]. Produits cosmétiques. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/produits-cosmetiques>
8. Embryogénèse | embryology.ch [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <http://embryology.ch/fr/embryogenese/>
9. Larsen W, Brauer PR, Schoenwolf GC, Francis-West P. Embryologie humaine. De Boeck Supérieur; 2017. 563 p.
10. A H. Croissance pulmonaire normale et pathologique : ce qu'on sait aujourd'hui [Internet]. Réalités Cardiologiques. 2012 [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/2012/01/20/croissance-pulmonaire-normale-et-pathologique-ce-quon-sait-aujourd'hui/>
11. Dizengremel S, Desmoulière A, Coubret A, Fougere É. Sécuriser la prise médicamenteuse au cours de la grossesse. Actual Pharm. déc 2019;58(591):12-4.
12. the-placenta-for-health-professionals-webfr.pdf.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ottawahospital.on.ca/fr/documents/2017/01/the-placenta-for-health-professionals-webfr.pdf/>
13. Le placenta : anatomie et physiologie.
14. HCG.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HCG.pdf>

15. Cocquebert M. Expression et régulation des sous-unités beta de l'hCG au cours de la différenciation du trophoblaste humain au premier trimestre de grossesse [Internet] [These de doctorat]. Paris 5; 2012 [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2012PA05T004>
16. Tal R, Taylor HS. Endocrinology of Pregnancy. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000 [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278962/>
17. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 28 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Hormone%20Placentaire%20Lactog%C3%A8ne%20humaine>
18. Morel Y, Roucher F, Plotton I, Goursaud C, Tardy V, Mallet D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis. *Ann Endocrinol.* 1 juin 2016;77(2):82-9.
19. Eurofins Biomnis [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Eurofins Biomnis. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/TBG/#>
20. Caron P. Dysthyroïdies et grossesse. *Presse Médicale.* 1 déc 2011;40(12, Part 1):1174-81.
21. Touiti A, El Mghari G, El Ansari N. Syndrome de Cushing pendant la grossesse: à propos d'un cas d'adénome surrénalien. *Pan Afr Med J.* 2 juin 2015;21:81.
22. Benhelal O. Cortisol capillaire maternel et effets du stress pendant la grossesse sur les issues de grossesse chez les femmes aux caractéristiques socio-démographiques diverses [Internet]. Montréal (Québec, Canada): Université du Québec à Montréal; 2022 [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://archipel.uqam.ca/15447/>
23. Bessaguet F, Desmoulière A. Physiologie de la grossesse. *Actual Pharm.* 1 sept 2023;62(628):18-21.
24. Desjours M, Dilé N. Prise en charge des maux bénins de la grossesse. *Actual Pharm.* 1 sept 2023;62(628):26-8.
25. VIDAL [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Problèmes de peau. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/grossesse/maladies-grossesse/problemes-peau-enceinte.html>
26. Martini MC. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Lavoisier; 2011. 531 p.
27. Laverdet B, Girard D, Desmoulière A. Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. *Actual Pharm.* 1 déc 2018;57(581):20-3.
28. Xie F, Agrawal S, Johnson EF, Wieland CN, Davis DMR, Theiler RN, et al. Updates on the dermatopathology of pregnancy-associated skin conditions. *Hum Pathol* [Internet]. 18 mai 2023 [cité 2 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817723001168>
29. Putra IB, Jusuf NK, Dewi NK. Skin Changes and Safety Profile of Topical Products During Pregnancy. *J Clin Aesthetic Dermatol.* févr 2022;15(2):49-57.

30. Maheswary T, Nurul AA, Fauzi MB. The Insights of Microbes' Roles in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Pharmaceutics*. juill 2021;13(7):981.
31. Bonté F, Pasamon M, Desmoulière A. Le rôle complexe du microbiote cutané dans la cicatrisation des plaies. *Actual Pharm*. 1 oct 2022;61(619):33-8.
32. Formulation cosmétique, les émulsions - 1.1. Qu'est-ce qu'une émulsion [Internet]. [cité 26 oct 2023]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-1.html
33. cosmeto-nouv-003.pdf [Internet]. [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/cosmetotheque/pdf/cosmeto-nouv-003.pdf>
34. Couteau C, Coiffard L. Conseiller des produits cosmétiques aux patientes atteintes d'un cancer du sein. *Actual Pharm*. 1 déc 2022;61(621):35-42.
35. Giry K. Les ingrédients cosmétiques.
36. Moutier L. Substances à risque dans les produits cosmétiques.
37. LILU_SMIS_2021_074.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Mem_ILIS/2021/LILU_SMIS_2021_074.pdf
38. Masson E. Ingrédients actifs en cosmétologie. EM-Consulte [Internet]. [cité 20 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/55903/ingrédients-actifs-en-cosmetologie>
39. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=absorption%20percutan%C3%A9e>
40. Chaput M. Pénétration transcutanée des actifs appliqués par voie topique : comparaison des formes cosmétiques et pharmaceutiques [Internet]. 2023 [cité 26 janv 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04093616>
41. Chantelouve M, Ripoll L. Endocrine disruptors in cosmetics: a review. 2022 [cité 4 oct 2023]; Disponible sur: <https://constellation.uqac.ca/id/eprint/8464/>
42. Moutier L. Les substances à risque dans les produits cosmétiques [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2018 [cité 12 janv 2024]. p. NNT : 2018LORR2074. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297578>
43. Puche-Juarez M, Toledano JM, Moreno-Fernandez J, Gálvez-Ontiveros Y, Rivas A, Diaz-Castro J, et al. The Role of Endocrine Disrupting Chemicals in Gestation and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. janv 2023;15(21):4657.
44. Hajizadeh Y, Moradnia M, Kiani Feizabadi G, Rafiei N, Tahmasbizadeh M, Darvishmotevalli M, et al. The sex-specific association between maternal urinary paraben levels and offspring size at birth. *Environ Sci Pollut Res*. 1 juill 2021;28(27):36029-38.
45. Qasim S, Abdul-Jabbar R. Comprehensive Effects of Parabens in Human Physiology. *Ann Trop Med Public Health*. 1 janv 2020;23.
46. Marques AC, Mariana M, Cairrao E. Triclosan and Its Consequences on the Reproductive, Cardiovascular and Thyroid Levels. *Int J Mol Sci*. janv 2022;23(19):11427.

47. Kim MK, Kim KB, Yoon S, Kim HS, Lee BM. Risk assessment of unintentional phthalates contaminants in cosmetics. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1 août 2020;115:104687.
48. Trasande L, Nelson ME, Alshwabkeh A, Barrett ES, Buckley JP, Dabelea D, et al. Prenatal phthalate exposure and adverse birth outcomes in the USA: a prospective analysis of births and estimates of attributable burden and costs. *Lancet Planet Health.* 1 févr 2024;8(2):e74-85.
49. Wnuk W, Michalska K, Krupa A, Pawlak K. Benzophenone-3, a chemical UV-filter in cosmetics: is it really safe for children and pregnant women? *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* 2022;39(1):26-33.
50. Song S, He Y, Huang Y, Huang X, Guo Y, Zhu H, et al. Occurrence and transfer of benzophenone-type ultraviolet filters from the pregnant women to fetuses. *Sci Total Environ.* 15 juill 2020;726:138503.
51. Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(S7):15-24.
52. COSMILE Europe [Internet]. [cité 13 avr 2024]. COSMILE Europe - Une information à portée de main sur les ingrédients cosmétiques. Disponible sur: <https://cosmileurope.eu/fr/home/>
53. Lucie G. Aromathérapie et grossesse conseils à l'officine.
54. Couic-Marinier F, Lobstein A. Mode d'utilisation des huiles essentielles. *Actual Pharm.* 1 avr 2013;52(525):26-30.
55. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0301762.htm>
56. Mueller SO, Kling M, Arifin Firzani P, Mecky A, Duranti E, Shields-Botella J, et al. Activation of estrogen receptor α and ER β by 4-methylbenzylidene-camphor in human and rat cells: comparison with phyto- and xenoestrogens. *Toxicol Lett.* 30 avr 2003;142(1):89-101.
57. Leplat M. Le romarin, *Rosmarinus officinalis* L., une Lamiacée médicinale de la garrigue provençale. 27 juin 2017;227.
58. Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2019;104(11):5393-405.
59. Soja et cancer du sein • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/nutrition-activite-physique/soja-et-cancer-du-sein/>
60. Guide_Info_Perturbateurs_Endocriniens_Medecins_2021.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: https://www.ceseau.org/wp-content/uploads/2021/11/Guide_Info_Perturbateurs_Endocriniens_Medecins_2021.pdf
61. Natsch A, Hostettler L, Haupt T, Laue H. A critical assessment of the estrogenic potency of benzyl salicylate. *Toxicol Rep.* 1 janv 2021;8:1002-7.

62. Ebmeyer J, Najjar A, Lange D, Boettcher M, Voß S, Brandmair K, et al. Next generation risk assessment: an ab initio case study to assess the systemic safety of the cosmetic ingredient, benzyl salicylate, after dermal exposure. *Front Pharmacol* [Internet]. 7 mars 2024 [cité 19 avr 2024];15. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1345992/full>
63. Noor F, Savitha GH. Cosmetics as Gara visha: A review. *Int J Multidiscip Res Growth Eval*.
64. Règlement (UE) 2024/996 de la Commission du 3 avril 2024 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'utilisation de la vitamine A et des substances Alpha-Arbutin et Arbutin et certaines substances ayant d'éventuelles propriétés perturbant le système endocrinien dans les produits cosmétiques [Internet]. avr 3, 2024. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/996/oj/fra>
65. Uber M, Morgan MAP, Schneider MC, Gomes IRR, Imoto RR, Carvalho VO, et al. Frequency of perfume in 398 children's cosmetics. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 24 nov 2023 [cité 22 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755723001389>
66. Règlement (UE) 2023/... de la Commission du 26 juillet 2023 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la mention de substances parfumantes allergisantes sur l'étiquette des produits cosmétiques.
67. Marti-Mestres G. Promotion de l'absorption cutanée en cosmétologie : formulations et instruments. *Ann Dermatol Vénérologie - FMC*. 1 sept 2022;2(6):448-58.
68. Agriculture biologique [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Agriculture-biologique>
69. Graaf L de. Exposition aux pesticides et santé chez les travailleurs des espaces verts en France [Internet] [phdthesis]. Université de Bordeaux; 2022 [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03975286>
70. Cosmétiques : à la recherche du « naturel » [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/cosmetiques-la-recherche-du-naturel>
71. Cosmébio, le label des cosmétiques bio et naturels [Internet]. 2017 [cité 4 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.cosmebio.org/fr/le-label/>
72. Certification COSMOS (Cosmétiques biologiques ou naturels) | Ecocert [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ecocert.com/fr-FR/certification/cosmetiques-biologiques-ou-naturels-cosmos>
73. Song U, Kim J. Assessment of the potential risk of 1,2-hexanediol using phytotoxicity and cytotoxicity testing. *Ecotoxicol Environ Saf*. 15 sept 2020;201:110796.
74. Bou-Maroun E, Dahbi L, Dujourdy L, Ferret PJ, Chagnon MC. Migration Studies and Endocrine Disrupting Activities: Chemical Safety of Cosmetic Plastic Packaging. *Polymers*. janv 2023;15(19):4009.
75. Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev*. 1 oct 2020;78(10):813-26.

76. Abukabda AB, Bowdridge EC, McBride CR, Batchelor TP, Goldsmith WT, Garner KL, et al. Maternal titanium dioxide nanomaterial inhalation exposure compromises placental hemodynamics. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 mars 2019;367:51-61.
77. Schneider SL, Lim HW. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(6):442-6.
78. Dioxyde de titane et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/dioxyde-de-titane-additif-e171/>
79. Parivar K, Hayati Rudbari N, Khanbabaee R, Khaleghi M. The Effect of Nano-Titanium Dioxide on Limb Bud Development of NMRI Mouse Embryo In Vivo. *Cell J Yakhteh*. 2015;17(2):296-303.
80. Sanches PL, Geaquinto LR de O, Cruz R, Schuck DC, Lorencini M, Granjeiro JM, et al. Toxicity Evaluation of TiO₂ Nanoparticles on the 3D Skin Model: A Systematic Review. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 10 juin 2020 [cité 15 mai 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2020.00575>
81. Walczak-Nowicka ŁJ, Herbet M. Sodium Benzoate—Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. *Nutrients*. janv 2022;14(7):1497.
82. NATRUE [Internet]. NATRUE; [cité 28 mai 2024]. Home. Disponible sur: <https://natrue.org/fr/>
83. Fisser Lecithin – Lécithine [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.fisser-lecithin.com/fr/lecithine.html>
84. Shokry S, Hegazy A, Abbas AM, Mostafa I, Eissa IH, Metwaly AM, et al. Phytoestrogen β -Sitosterol Exhibits Potent In Vitro Antiviral Activity against Influenza A Viruses. *Vaccines*. févr 2023;11(2):228.
85. Zwart N, Nio SL, Houtman CJ, de Boer J, Kool J, Hamers T, et al. High-Throughput Effect-Directed Analysis Using Downscaled in Vitro Reporter Gene Assays To Identify Endocrine Disruptors in Surface Water. *Environ Sci Technol*. 3 avr 2018;52(7):4367-77.
86. Arrêté du 28 septembre 2023 fixant la liste des substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne mentionnées aux I et II de l'article L. 5232-5 du code de la santé publique et les catégories de produits présentant un risque d'exposition particulier mentionnées au II de l'article L. 5232-5 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048193237>

Annexes

Annexe 1. Substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne d'après l'article L.5232-5 du code de la santé publique (86)	85
Annexe 2. Fiche bilan : « Perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques pour la femme enceinte »	91

Annexe 1. Substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne d'après l'article L.5232-5 du code de la santé publique (86)

Isobutyl 4-hydroxybenzoate
4,4'-sulphonyldiphenol
(±)-1,7,7-trimethyl-3-[(4-methylphenyl)methylene]bicyclo[2.2.1]heptan-2-one covering any of the individual isomers and/or combinations thereof (4-MBC)
(±)-1,7,7-trimethyl-3-[(4-methylphenyl)methylene]bicyclo[2.2.1]heptan-2-one
(3E)-1,7,7-trimethyl-3-(4-methylbenzylidene)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one
(1R,3E,4S)-1,7,7-trimethyl-3-(4-methylbenzylidene)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one
(1S,3E,4R)-1,7,7-trimethyl-3-(4-methylbenzylidene)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one
(1R,3Z,4S)-1,7,7-trimethyl-3-(4-methylbenzylidene)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one
(1R,4S)-1,7,7-trimethyl-3-(4-methylbenzylidene)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one
(1S,3Z,4R)-1,7,7-trimethyl-3-(4-methylbenzylidene)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one
Phenol, alkylation products (mainly in para position) with C12-rich branched alkyl chains from oligomerisation, covering any individual isomers and/ or combinations thereof (PDDP)
Phenol, dodecyl-, branched
Phenol, 4-dodecyl, branched
Phenol, 4-isododecyl-
Phenol, tetrapropylene-
Phenol, (tetrapropenyl) derivatives
4-isododecylphenol
4,4'-(1-methylpropylidene)bisphenol
Butyl 4-hydroxybenzoate

Tris(4-nonylphenyl, branched and linear) phosphite (TNPP) with $\geq 0.1\%$ w/w of 4-nonylphenol, branched and linear (4-NP)
Tris(4-nonylphenyl, branched) phosphite
Tris(nonylphenyl) phosphite
Phenol, 4-nonyl-, phosphite (3:1)
Phenol, p-sec-nonyl-, phosphite
Phenol, p-isononyl-, phosphite (3:1)
4-tert-butylphenol
1,7,7-trimethyl-3-(phenylmethylene)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one
Dicyclohexyl phtalate
Reaction products of 1,3,4-thiadiazolidine-2,5-dithione, formaldehyde and 4-heptylphenol, branched and linear (RP-HP)
Reaction product of &,3,4-thiadiazolidine-2,5-dithione, formaldehyde and phenol, heptyl derivs
Formaldehyde, reaction products with branched and linear heptylphenol, carbon disulfide and hydrazine
p-(1,1-dimethylpropyl)phenol
4-heptylphenol, branched and linear
Phenol, heptyl derivs
4-heptylphenol
4-(3-ethylpentan-3-yl)phenol
4-(2-methylhexan-2-yl)phenol
4-(3,3-dimethylpentan-2-yl)phenol
4-(3-methylhexan-2-yl)phenol
4-(4,4-dimethylpentan-2-yl)phenol
4-(4-methylhexan-2-yl)phenol
4-(5-methylhexan-2-yl)phenol
4-(2,2-dimethylpentan-3-yl)phenol
4-(3-methylhexan-3-yl)phenol

4-(heptan-3-yl)phenol
4-(heptan-2-yl)phenol
4-(heptan-4-yl)phenol
4-(3-ethylpentyl)phenol
4-(3-methylhexyl)phenol
4-(4-methylhexyl)phenol
4-(5-methylhexyl)phenol
4-(2,4-dimethylpentan-3-yl)phenol
Phenol, 4-tert-heptyl-
Phenol, 4-(1-ethyl-1,2-dimethylpropyl)-
4-(2,3-dimethylpentan-2-yl)phenol
4-(2,4-dimethylpentan-2-yl)phenol
4-(2,3,3-trimethylbutan-2-yl)phenol
4-(5-methylhexan-3-yl)phenol
4,4'-isopropylidenediphenol
4-Nonylphenol, branched and linear, ethoxylated
Nonylphenol, ethoxylated (6,5-EO)
2-[2-(4-nonylphenoxy)ethoxy]ethanol
2-[2-[2-[2-(4-nonylphenoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethanol
Nonylphenol, branched, ethoxylated
4-Nonylphenol, ethoxylated
Nonylphenol, ethoxylated
Nonylphenol, ethoxylated (8-EO)
Poly(oxy-1,2-ethanediyl), α -(nonylphenyl)- ω -hydroxy-, branched
Poly (oxy-1,2-ethanediyl), α -(nonylphenyl)- ω -hydroxy-, branched
20-(4-nonylphenoxy)-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosan-1-ol
Nonylphenol, ethoxylated (15-EO)

Nonylphenol, ethoxylated (10-EO)
26-(4-Nonylphenoxy)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-ol
2-{2-[4-(3,6-dimethylheptan-3-yl)phenoxy]ethoxy}ethanol
4-Nonylphenol, branched and linear, ethoxylated [substances with a linear and/or branched alkyl chain with a carbon number of 9 covalently bound in position 4 to phenol, ethoxylated covering UVCB- and well-defined substances, polymers and homologues, which include any of the individual isomers and/or combinations thereof]
Nonylphenol, ethoxylated (EO = 4)
4-Nonylphenol, branched and linear, ethoxylated [substances with a linear and/or branched alkyl chain with a carbon number of 9 covalently bound in position 4 to phenol, ethoxylated covering UVCB- and well-defined substances, polymers and homologues, which include any of the individual isomers and/or combinations thereof]
2-(4-nonylphenoxy)ethanol
2-[2-(nonylphenoxy)ethoxy]ethanol
20-(nonylphenoxy)-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosan-1-ol
23-(nonylphenoxy)-3,6,9,12,15,18,21-heptaoxatricosan-1-ol
29-(nonylphenoxy)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-nonaoxanonacosanol
26-(nonylphenoxy)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-ol
44-(nonylphenoxy)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42-tetradecaoxatetracontanol
4-t-Nonylphenol-diethoxylate
3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1-ol,14-(4-nonylphenoxy)-
14-(nonylphenoxy)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol
2-[4-(3,6-dimethylpentan-3-yl)phenoxy]ethanol
Nonylphenolpolyglycoether
4-Nonylphenol, branched,ethoxylated
Poly(oxy-1,2-ethanediyl), α-(nonylphenyl)-ω-hydroxy-
Isononylphenol, ethoxylated

17-(4-nonylphenoxy)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-ol	
4-Nonylphenol, branched, ethoxylated	
3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1-ol, 14-(4-nonylphenoxy)-, branched	
2-(isononylphenoxy)ethanol	
2-(nonylphenoxy)ethanol	
20-(isononylphenoxy)-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosan-1-ol	
26-(nonylphenoxy)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-ol	
3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecan-1-ol, 17-(nonylphenoxy)-	
3,6,9,12,15,18,21,24,27-Nonaoxanonacosan-1-ol, (isononylphenoxy)-	29-
4-Nonylphenol, branched and linear	
p-(1-methyloctyl)phenol	
4-(1-ethyl-1-methylhexyl)phenol	
Phenol, 4-nonyl-, branched	
4-(1-Ethyl-1,4-dimethylpentyl)phenol	
4-(1-Ethyl-1,3-dimethylpentyl)phenol	
p-(1,1-dimethylheptyl)phenol	
p-nonylphenol	
p-isononylphenol	
4-(3-ethylheptan-2-yl)phenol	
4-(1,1,5-Trimethylhexyl)phenol	
Nonylphenol	
Phenol, nonyl-, branched	
Isononylphenol	
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol, ethoxylated	
Polyethylene glycol p-(1,1,3,-tetramethylbutyl)phenyl ether	
2-[2-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]ethoxy]ethanol	

20-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosan-1-ol
Poly(oxy-1,2-ethanediyl), α -[(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenyl]- ω -hydroxy
2-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]ethanol
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol
Diisobutyl phthalate
Dibutyl phthalate (DBP)
Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)
Benzyl butyl phthalate (BBP)
Mancozeb

Annexe 2. Fiche bilan : « Perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques pour la femme enceinte »



Attention aux plantes et résidus contenant des phyto-oestrogènes



Attention à la glycérine lorsque l'emballage est en plastique

Perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques pour la femme enceinte



Triclosan, parabènes, phtalates



BHA, BHT



Limiter l'utilisation des parfums

Attention aux filtres UV (diethanolamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, octocrylène,



Attention à certaines huiles essentielles

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Présence des perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques à destination de la femme enceinte : impact et rôle du pharmacien

Lors de la grossesse, de nombreuses femmes utilisent des cosmétiques afin de limiter l'apparition de problèmes dermatologiques. Ces derniers se composent de différentes substances afin de garantir la stabilité ou l'efficacité du produit. Cependant, l'innocuité de certaines de ces substances fait aujourd'hui débat. Une partie d'entre elles est suspectée d'être des perturbateurs endocriniens, en interagissant avec les hormones ou leurs récepteurs. Les hormones interviennent cependant dans le développement embryonnaire et fœtal. Parmi les perturbateurs endocriniens les plus connus, utilisés en cosmétique, figurent les parabènes ou les phtalates. Certaines études démontrent leur impact sur le développement du futur nouveau-né. Cependant, après avoir réalisé une étude sur dix cosmétiques, les perturbateurs endocriniens les plus connus étaient absents. Une partie contenaient, néanmoins, des phyto-oestrogènes, des filtres UV controversés, ou des HE parfois néfastes pour la femme enceinte ou le fœtus. Les applications évaluant la composition des produits cosmétiques n'alertaient pas toujours le consommateur sur la présence de ses dites substances. Ainsi le rôle du pharmacien, dans la prévention à l'égard des perturbateurs endocriniens, auprès de la femme enceinte paraît important.

Mots-clés : femmes enceintes, perturbateurs endocriniens, cosmétiques, hormones, développement, étude.

Presence of the endocrine disruptors in the cosmetics products in destination of the pregnant womens : impact and role of the pharmacist

Throughout the pregnancy, many women use cosmetics in order to limit appearance of dermatological problems. These are composed of different substances in order to protect stability and effectiveness of the product. However, the safety of some of these molecules is currently debated. Some of them are suspected to be endocrine disruptors, by the interaction with hormones or their receptors. The latter, however, are involved in embryonic and fetal development. Among the best-known endocrine disruptors used in cosmetics are parabens and phtalates. Some studies demonstrate their impact on the development of the future newborn. However, after carrying out a study on ten cosmetics, the most known endocrine disruptors were absent. But, some contained phytoestrogens, controversial UV filters, or EO that are sometimes harmful to pregnant women or the fetus. Applications evaluating the composition of cosmetic products did not always alert the consumer of the presence of these substances. So, the role of the pharmacist in preventing endocrine disruptors among pregnant women seems important.

Keywords : pregnant women, endocrine disruptors, cosmetics, hormones, development, study

