

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Charlotte BOULANGER

Présentée et soutenue publiquement le 13 novembre 2012

COSMETOVIGILANCE, OBJECTIF 2013 :

**EVOLUTIONS REGLEMENTAIRES ET ETUDE DES EFFETS
INDESIRABLES DE DEUX INGREDIENTS UTILISES DANS LE
DOMAINE BUCCO-DENTAIRE.**

PRESIDENT : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Pharmacie Clinique et de Santé Publique, Faculté de Pharmacie, Nantes

JURY : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie, Faculté de Pharmacie, Nantes

M Alain HOORNAERT, Maître de Conférence et Praticien Hospitalier (MCU-PH), Faculté de Chirurgie Dentaire, Nantes

Liste des abréviations

ABM	Agence de Biomédecine
ANC	Autorités Nationales Compétentes
ANSM	Agence Nationale du Médicament et des produits de santé
CEIP	Centre d'Information et d'Evaluation de la Pharmacodépendance
CI	Color Index
CLB	Correspondant Local de Biovigilance
CRH	Coordinateur Régional d'Hemovigilance
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Code de la Santé Publique
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DMDIV	Dispositif Médical de Diagnostic <i>In Vitro</i>
EFS	Etablissement Français du Sang
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet indésirable Grave
ES	Etablissement de Santé
ETS	Etablissements de Transfusion Sanguine
GERDA	Groupe d'Etudes et de Recherches en Dermato-Allergologie
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
PAO	Période d'utilisation Possible après Ouverture
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTA	Produits Thérapeutiques Annexes
REVIDAL	Réseau de Vigilance en Dermato-Allergologie

INTRODUCTION **5**

PARTIE 1. LE PRODUIT COSMETIQUE **6****I. DEFINITION DU PRODUIT COSMETIQUE : HISTORIQUE DE SON EVOLUTION****REGLEMENTAIRE** **7**I.1 PREMIERE DEFINITION EN FRANCE DONNEE PAR LA LOI DU 10 JUILLET 1975 **7**I.2 DEFINITION SELON LA LOI DU 1^{ER} JUILLET 1998 **9**I.3 DEFINITION SELON LE REGLEMENT CE N°1223/2009 **9****II. CATEGORIES DE PRODUITS COSMETIQUES** **10****III. REGLEMENTATION RELATIVE A LA COMPOSITION D'UN PRODUIT COSMETIQUE** **11**III.1 NOTION D'INGREDIENT COSMETIQUE **11**III.2 LES ANNEXES CONCERNANT LES INGREDIENTS **12****IV. REGLES D'ETIQUETAGE** **12**IV.1 MENTIONS OBLIGATOIRES **12**IV.2 SIGLES, PICTOGRAMMES ET LABELS DIVERS **15**IV.3 LES ALLEGATIONS **17****V. DOSSIER COSMETIQUE** **18**

PARTIE 2. LA COSMETOVIGILANCE **21****I. GENERALITES SUR LES VIGILANCES SANITAIRES** **22**I.1 LA PHARMACOVIGILANCE **22**I.2 LA PHARMACODEPENDANCE **24**I.3 L'HEMOVIGILANCE **25**I.4 LA BIOVIGILANCE **26**I.5 LA MATERIOVIGILANCE **28**I.6 LA REACTOVIGILANCE **30**I.7 COSMETOVIGILANCE **31**I.8 VIGILANCE DES PRODUITS DE TATOUAGE **31****II. LA COSMETOVIGILANCE** **32**II.1 DEFINITIONS GENERALES **32**II.2 DEFINITIONS RELATIVES A LA NOTION D'EFFET INDESIRABLE **34**II.3 NOTIFICATION SPONTANEE **35****III. LE CHAMP REGLEMENTAIRE DE LA COSMETOVIGILANCE** **35**III.1 LA REGLEMENTATION NATIONALE **35**III.2 LA REGLEMENTATION EUROPEENNE **36****IV. LES DIFFERENTES ETAPES D'UN SYSTEME DE COSMETOVIGILANCE** **38**

IV.1 COLLECTE DES INFORMATIONS ET RECEPTION DE LA NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES	38
IV.2 ENREGISTREMENT DES EFFETS INDESIRABLES	41
IV.3 EVALUATION DES EFFETS INDESIRABLES	42
IV.4 NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES	46
IV.5 PLAN D'ACTION CORRECTIVE OU PREVENTIVE	47
V. INFORMATION DU PUBLIC	48
VI. DISCUSSION	48
<u>PARTIE 3. FOCUS SUR 2 INGREDIENTS UTILISES DANS LE DOMAINE BUCCO-DENTAIRE</u>	<u>50</u>
I. A PROPOS DE L'HYGIENE BUCCO-DENTAIRE	51
I.1 LA CAVITE BUCCALE	51
I.2 LES PRODUITS D'HYGIENE BUCCO-DENTAIRE	59
II. LA CHLORHEXIDINE	62
II.1 GENERALITES	62
II.2 EFFETS INDESIRABLES ATTRIBUES A LA CHLORHEXIDINE	72
III. LE PEROXYDE D'HYDROGENE ET LES LIBERATEURS DE PEROXYDE D'HYDROGENE	85
III.1 GENERALITES	87
III.2 TECHNIQUES D'ECLAIRCISSEMENT DES DENTS VITALES	99
III.3 EFFETS INDESIRABLES DU PEROXYDE D'HYDROGENE	101
<u>CONCLUSION</u>	<u>106</u>

Introduction

Il a été posé comme principe de base à la réglementation que, tout produit cosmétique disponible sur les marchés français et européen devrait répondre au principe d'innocuité. Cependant, il ne peut être exclu que la survenue de certains effets indésirables soit liée à leur utilisation.

La 6^{ème} modification de la directive 76/768/CEE a rendu obligatoire le recensement par le fabricant de tous les effets indésirables susceptibles d'avoir été engendrés par un produit cosmétique dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation.

En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (AFSSAPS) qui est chargée, depuis mai 2012, de la coordination des vigilances et notamment de la cosmétovigilance. Dès 2004, un système individualisé de cosmétovigilance a été mis en place et une méthode d'évaluation des effets indésirables a été publiée en 2009. La déclaration des effets indésirables graves est rendue obligatoire.

Au niveau européen, il n'existe aucune règle concernant la notification des effets indésirables potentiellement liés à l'usage des produits cosmétiques. L'évaluation des données notifiées, la diffusion de l'information, et, la mise en place d'actions correctives et de leur suivi, font rarement l'objet d'une organisation définie au sein des états membres. Face à ces observations, le Conseil de l'Europe a publié en 2006 un premier texte jetant les bases d'un système de vigilance propre aux produits cosmétiques, la « cosmétovigilance », afin de standardiser et d'harmoniser, en Europe, la collecte des réactions indésirables pour protéger le consommateur. Ces réflexions ont été prises en considération lors de la rédaction du Règlement européen qui entrera en vigueur en juillet 2013.

La première partie de ce travail abordera le produit cosmétique, sa définition et son champ réglementaire. Une seconde partie s'intéressera à la cosmétovigilance qui fait partie des vigilances sanitaires coordonnées par l'AFSSAPS. Enfin, une dernière partie présentera les effets indésirables de deux ingrédients fréquemment utilisés dans les produits d'hygiène bucco-dentaire, à savoir la chlorhexidine et le peroxyde d'hydrogène.

Partie 1. Le produit cosmétique

I. DEFINITION DU PRODUIT COSMETIQUE : HISTORIQUE DE SON EVOLUTION REGLEMENTAIRE

Les produits cosmétiques sont réglementés par la directive européenne 76/768/CEE transposée en droit français par la loi du 1^{er} juillet 1998 et par le décret 2000-569 du 23 juin 2000 et modifiée de nombreuses fois.

Ces dispositions ont été complétées par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'ordonnance 2004-1148 du 28 octobre 2004 et le décret 2004-1219 du 18 novembre 2004 qui transpose la 7^{ème} modification de la directive en droit français.

A partir de juillet 2013, le règlement européen relatif aux produits cosmétiques entrera en vigueur.

Dans le Code de la Santé publique, les articles L.5131-1 à L-5131-11 et R.5131-1 à R.5131-14 exposent les champs législatif et réglementaire relatifs aux produits cosmétiques en France, les articles L.5431-1 à L.5431-7 et R.5431-1 à R.5431-2 concernent les dispositions pénales.

I.1 Première définition en France donnée par la loi du 10 juillet 1975

En 1972, dans les départements de l'Yonne et en Ardennes, plusieurs cas d'encéphalites sont déclarés chez des nourrissons. Brûlures, fièvres, tremblements, paraplégie, coma, sont les symptômes dont souffrent les jeunes patients. Une enquête est ouverte. Un lot de talc de la société Morhange est incriminé. Des experts y ont retrouvé une très forte concentration d'hexachlorophène, un bactéricide puissant utilisé alors comme conservateur. Le lot est retiré de la vente 4 mois après les premiers cas d'encéphalites et 8 jours après le début de l'enquête. Au total, cette erreur entraînera la mort de 36 bébés, 224 cas d'intoxications, dont 8 engendrant une infirmité totale.

A cette époque, les cosmétiques ne font pas l'objet d'un système de contrôle réglementé en France. Le drame du talc Morhange a mis en évidence l'incapacité des pouvoirs publics d'agir face à des problèmes de santé publique, par manque d'outils réglementaires.

En France, la première loi relative à la fabrication, au conditionnement, à l'importation et à la mise sur le marché des cosmétiques et d'hygiène corporelle a vu le jour le 10 juillet 1975.

Cette loi devait, avant tout, permettre de garantir la sécurité d'emploi des produits cosmétiques. Elle ne garantissait, en aucun cas, leur efficacité.

Elle conduisit à la rédaction des articles L658-1 à L658-9 du Code de la Santé Publique (CSP).

L'article L658-1 du CSP définissait les produits cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle comme « Toutes les substances ou préparations autres que les médicaments destinées à être mises en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain ou avec les dents et les muqueuses, en vue de les nettoyer, de les protéger, de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect, de les parfumer ou d'en corriger l'odeur. » Cette version est restée en vigueur du 11 juillet 1975 au 2 juillet 1998.

Dès le début, le législateur a différencié les produits cosmétiques des médicaments.

Au niveau communautaire, la Commission Européenne avait soumis une proposition de directive harmonisant les lois sur les produits cosmétiques des états membres dès octobre 1972, afin de faciliter les échanges au sein du marché intérieur. La Directive 76/768/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques a été adoptée le 27 juillet 1976. Elle s'inspirait fortement de la loi française.

Toutefois, la définition communautaire du produit cosmétique n'exclut pas explicitement les médicaments. Cependant, une liste des produits considérés comme des produits cosmétiques au sens de la définition est établie dans l'Annexe I.

A partir de 1976 et au sein de la Communauté Européenne, on entend donc par produit cosmétique, « toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue exclusivement ou principalement de les nettoyer, de les parfumer et de les protéger afin de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect ou de corriger les odeurs corporelles ».

Nous verrons qu'elle ne sera transposée que très tardivement en droit français.

I.2 Définition selon la loi du 1^{er} juillet 1998

La Directive 93/35/CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifie la Directive 76/768/CEE de la façon suivante. À l'article 1er, le paragraphe 1 est remplacé par :

« 1. On entend par "produit cosmétique" toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (**épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes**) ou avec les dents et les muqueuses **buccales** en vue, **exclusivement ou principalement**, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect **et/ou** de corriger les odeurs corporelles **et/ou** de les protéger **ou** de les maintenir en bon état. »

La loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme modifie les articles L658-1 à L658-9 du CSP. Son application transpose en droit français la Directive 93/35/CEE.

L'article L-658-1 est remplacé par l'article L5131-1, en vigueur du 22 juin 2000 au 7 janvier 2011. Il fournit la définition suivante :

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

I.3 Définition selon le Règlement CE n°1223/2009

Le Règlement européen relatif aux produits cosmétiques est une refonte des directives existantes. Il reprend les termes de la définition à quelques différences près. Les termes de son article 1^{er} sont les suivants :

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

les odeurs corporelles. »

Bien que le règlement ne soit implémenté qu'en juillet 2013, en France, cette définition est en vigueur depuis le 7 janvier 2011 par application de la loi n°2011-12 (article 8) qui modifie l'article L5131-1 du CSP.

A ce jour, on entend donc par produit cosmétique « toute **substance** ou tout **mélange** destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

Une « substance » est définie comme « un élément chimique et ses composés à l'état naturel ou obtenus par un processus de fabrication, y compris tout additif nécessaire pour en préserver la stabilité et toute impureté résultant du processus mis en œuvre, mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ou modifier sa composition ».

Il n'est plus question de « préparation », mais de « mélange », défini comme « un mélange ou une solution composé de deux substances ou plus ».

II. CATEGORIES DE PRODUITS COSMETIQUES

L'arrêté du 30 juin 2012 fixe la liste des catégories des produits cosmétiques comme suit :

- crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau (mains, visage, pieds, notamment) ;
- masques de beauté, à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique ;
- fonds de teint (liquides, pâtes, poudres) ;
- poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle et autres poudres ;
- savons de toilette, savons déodorants et autres savons ;
- parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;

- préparations pour le bain et la douche (sels, mousses, huiles, gel et autres préparations) ;
- dépilatoires ;
- déodorants et antisudoraux ;
- produits de soins capillaires :
- teintures capillaires et décolorants ;
- produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation ;
- produits de mise en plis ;
- produits de nettoyage (lotions, poudres, shampooings) ;
- produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles) ;
- produits de coiffage (lotions, laques, brillantines) ;
- produits pour le rasage (savons, mousses, lotions et autres produits) ;
- produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux ;
- produits destinés à être appliqués sur les lèvres ;
- produits pour soins dentaires et buccaux ;
- produits pour les soins et le maquillage des ongles ;
- produits pour les soins intimes externes ;
- produits solaires ;
- produits de bronzage sans soleil ;
- produits permettant de blanchir la peau ;
- produits antirides.

III. REGLEMENTATION RELATIVE A LA COMPOSITION D'UN PRODUIT COSMETIQUE

III.1 Notion d'ingrédient cosmétique

Par convention, le terme d'ingrédient est utilisé en cosmétologie pour désigner l'ensemble des matières premières, à l'exclusion des compositions parfumantes et aromatiques, entrant dans la composition d'un produit cosmétique.

Certains ingrédients, appelés ingrédients actifs, se distinguent par leur capacité à conférer une spécificité au produit fini (ex : antiâge, amincissants). Leur présence permet la revendication d'une action précise qui doit être confirmée par des tests d'efficacité.

Les autres matières premières sont qualifiées d'ingrédients technologiques. Ce sont les conservateurs, les antioxydants, les tensioactifs, les émoullissants, les épaississants, les colorants, les pigments, les humectants, les parfums, ... (Martini et Seiller 2006)

III.2 Les annexes concernant les ingrédients

Certains ingrédients sont interdits, d'autres entrant dans la composition des produits cosmétiques sont soumis à des restrictions. Ils sont listés dans les annexes de la directive 76/768/CEE modifiée qui sont régulièrement mises à jour. Le Tableau 1 compare les annexes telles qu'elles existent aujourd'hui et leur équivalence dans le règlement européen 1223/2009/CE.

Directive 76/768/CEE modifiée Annexe n°	Règlement 1223/2009/CE Annexe n°	Description
II	II	Liste des substances interdites dans les produits cosmétiques
III	III	Liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues
IV	IV	Liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques
VI	V	Liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques
VII	VI	Liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques

Tableau 1 Concordances entre les annexes relatives aux ingrédients des produits cosmétiques

IV. REGLES D'ETIQUETAGE

IV.1 Mentions obligatoires

Les récipients et/ou emballages d'un produit cosmétique doivent comporter un certain nombre de mentions obligatoires, inscrites dans la (ou les) langue(s) officielle(s) du pays dans lequel le produit cosmétique est commercialisé, et apposées de manière indélébile. La Figure 1 illustre les règles d'étiquetage conformément au Règlement (CE) n°1223/2009.

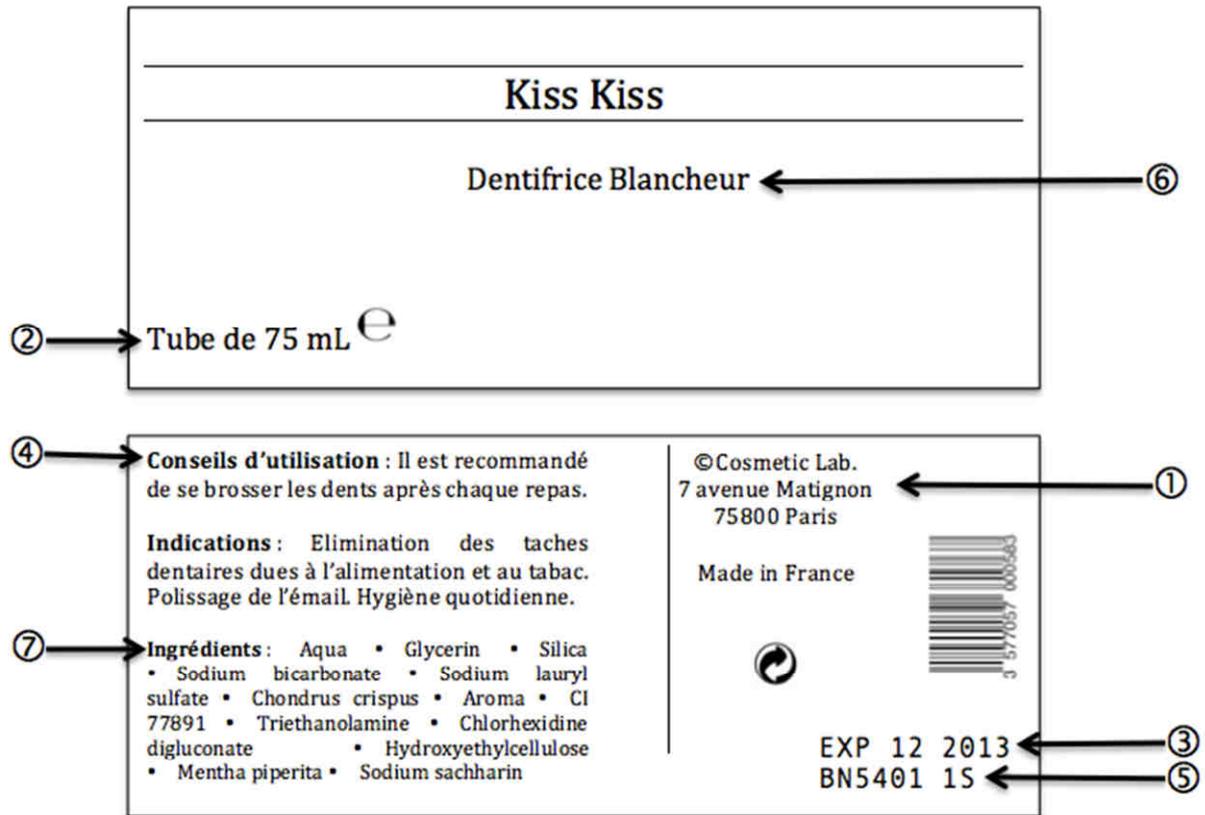


Figure 1 Etiquette type d'un produit cosmétique

① **Le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable** doivent figurer. Ils peuvent être abrégés lorsque l'abréviation permet l'identification de l'entreprise. Le pays d'origine est spécifié pour les produits cosmétiques importés.

② **Le contenu nominal** au moment du conditionnement du produit doit être indiqué en unité légale de masse ou de volume, sauf pour les emballages contenant moins de cinq grammes ou moins de cinq millilitres et pour les échantillons gratuits et les unidoses ; pour les préemballages comprenant un ensemble de pièces, le contenu peut ne pas être indiqué pour autant que le nombre de pièces soit mentionné sur ce préemballage, sauf si ce nombre est facile à déterminer de l'extérieur. Le sigle ^e, apposé à droite de la valeur, signifie que le produit a fait l'objet d'un contrôle métrologique.

③ **Données relatives à la péremption du produit : la date de durabilité minimale ou la période d'utilisation possible après ouverture (PAO).**

Pour les produits ayant une péremption inférieure à 30 mois, celle-ci doit être précisée. On utilise la mention « à utiliser de préférence avant fin » ou un symbole représentant un sablier

(Figure 2). Elle concerne le produit dans son conditionnement intact et non pas le produit au cours de son utilisation.



Figure 2 Symbole indiquant la date de durabilité minimale

Pour les produits ayant une péremption supérieure à 30 mois, la mention de la période d'utilisation après ouverture est obligatoire depuis le 11 mars 2005. Elle est symbolisée par un emballage ouvert marqué d'un nombre de mois (Figure 3). Cela correspond à la période de conservation conseillée au cours de laquelle le produit peut être utilisé une fois ouvert sans risquer de provoquer d'effet indésirable, ceci sous réserve que le produit soit conservé dans des conditions de stockage normales et non exposé à des températures extrêmes.



Figure 3 Symboles indiquant la PAO

④ **Les précautions particulières d'emploi**, notamment celles prévues par les listes mentionnées aux 2°, 3°, 4° et 5° de l'article R. 5131-3, doivent figurer sur le récipient et sur l'emballage, ainsi que d'éventuelles indications concernant des précautions particulières à observer pour les produits cosmétiques à usage professionnel, notamment ceux destinés aux coiffeurs ; en cas d'impossibilité pratique, une notice, une étiquette, une bande ou une carte jointe ou attachée comporte ces indications auxquelles le consommateur est renvoyé soit par une indication abrégée, soit par un symbole (Figure 4) qui renvoie à l'information.



Figure 4 Symbole renvoyant vers des informations jointes ou attachées au produit

⑤ **Le numéro de lot** de fabrication permet de suivre à la trace un produit cosmétique et de retirer celui-ci du marché si nécessaire.

⑥ **La fonction du produit**, sauf si elle ressort de la présentation du produit.

⑦ **La liste des ingrédients**. Il est obligatoire de la faire figurer depuis le 1^{er} janvier 1997. Les ingrédients sont cités par ordre décroissant de concentration jusqu'à 1%. En dessous de cette limite, ils peuvent être cités selon un ordre quelconque. Les ingrédients sont désignés par leur dénomination INCI sauf exception. En effet, les substances parfumantes et aromatiques peuvent n'être mentionnées que par le mot « Parfum » ou « Aroma » sans autre détail.

Les colorants sont indiqués à la fin de la liste et peuvent être mentionnés dans le désordre. La nomenclature CI (Colour Index) est appliquée.

Dès l'application du Règlement européen, les ingrédients présents sous forme de nanomatériau devront être suivi du mot « nano » entre crochets.

IV.2 Sigles, pictogrammes et labels divers

Comme tout autre emballage, l'étiquette des produits cosmétiques peut porter divers pictogrammes ou labels qui donnent au consommateur des informations supplémentaires sur le produit.

Le « point » vert (Figure 5) indique la participation financière de l'entreprise responsable de la mise sur le marché du produit emballé à un système global de tri, collecte sélective et recyclage des déchets d'emballages ménagers.



Figure 5 Point vert

Le cercle de Moebius (Figure 6) a deux significations. Soit l'emballage ou le produit est entièrement ou partiellement recyclable, soit il est entièrement ou partiellement constitué de matériaux recyclés.



Figure 6 Cercle de Moebius

Concernant les produits « bio », il existe plusieurs labels qui permettent au consommateur de les identifier.

Ces labels appartiennent à des associations de professionnels tels que Cosmébio ou Natrue et sont attribués par un organisme de certification comme Ecocert lorsque le produit cosmétique remplit les critères établis par une charte.

Pour exemple, on peut citer les deux labels créés par Cosmébio : le label BIO (Figure 7) et le label ECO (Figure 8).



Figure 7 Label BIO (Cosmébio)



Figure 8 Label ECO (Cosmébio)

Le label BIO est attribué aux produits qui contiennent au minimum :

- 95% d'ingrédients naturels ou d'origine naturelle ;
- 95% des ingrédients végétaux sont issus de l'Agriculture Biologique ;
- 10% de l'ensemble des ingrédients sont issus de l'Agriculture Biologique.

Le label ECO est délivré aux produits cosmétiques composés au minimum de :

- 95% d'ingrédients naturels ou d'origine naturelle ;
- 50% des ingrédients végétaux sont issus de l'Agriculture Biologique ;
- 5% de l'ensemble des ingrédients sont issus de l'Agriculture Biologique.

IV.3 Les allégations

« Les allégations relatives à des produits cosmétiques sont des affirmations portant sur les fonctions d'un produit, le plus souvent formulées dans des publicités. » (Comité Economique et Sociale Européen 2011)

Une allégation peut prendre la forme d'un mot, d'une phrase, d'un paragraphe ou d'une simple affirmation.

Ces informations doivent être claires, utiles, compréhensibles, comparables et fiables pour ne pas tromper le consommateur sur la nature même du produit ou vis-à-vis des produits concurrents.

Enfin, toute allégation doit pouvoir être justifiée par des preuves appropriées et être en adéquation avec la nature et l'étendue de ces preuves (Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité 2009).

IV.3.1 Les allégations générales

On distingue les allégations générales portant sur les performances du produit, illustrées par des résultats chiffrés ou visuels. *Exemple : L'utilisation quotidienne de... contribue à réduire la sensibilité dentinaire et favorise la prévention de la carie du collet.*

IV.3.2 Les allégations spécifiques

D'autres allégations, plus spécifiques, peuvent figurer sur un produit cosmétique.

Les termes « nouveau » et « sans » sont considérés comme des allégations et ne peuvent être utilisés que sous certaines conditions.

De même, le terme « hypoallergénique » est indiqué sur des produits conçus de manière à minimiser le risque d'allergie. C'est le seul mot dérivé d'allergie qui est autorisé.

Les effets dont la revendication fait l'objet de restrictions sont l'amincissement et l'action sur la cellulite, les effets anti-âge et antirides, l'action sur la chute des cheveux, l'hydratation et la

protection solaire.

En effet, les allégations relatives aux produits de protection solaire sont énumérées dans la Recommandation de la Commission Européenne du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité.

Les produits cosmétiques naturels sont ainsi qualifiés s'ils contiennent au minimum 95% (m/m) d'ingrédients définis comme « naturels » ou « d'origine naturelle » selon la réglementation en vigueur.

Le statut de produit cosmétique biologique est attribué aux produits cosmétiques remplissant au moins un des trois critères suivants :

- Contenir 100% d'ingrédients certifiés issus de l'agriculture biologique ;
- Etre certifié « biologique » par un organisme certificateur ;
- Justifier, par un cahier des charges, d'un niveau d'exigence, en termes de composition et de teneur en ingrédients certifiés issus de l'agriculture biologique, équivalent aux niveaux d'exigence requis par les organismes certificateurs.

V. DOSSIER COSMETIQUE

Un produit cosmétique n'a absolument pas besoin de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour pouvoir être commercialisé. Cependant selon l'article L5131-6 du CSP, l'élaboration d'un dossier cosmétique est requis pour tout produit cosmétique vendu ou cédé à titre gratuit sur le marché communautaire.

Ce dossier contient des informations sur :

- La composition du produit, sa formule quantitative et qualitative ;
- Les spécifications physico-chimiques et microbiologiques des matières premières et du produit cosmétique, les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant pour s'assurer de la conformité des matières premières et du produit fini à ces spécifications, et les critères de pureté et de contrôle microbiologique de ce produit cosmétique ;

- La description des conditions de fabrication et de contrôle conformes aux bonnes pratiques de fabrication prévues à l'article L. 5131-5, notamment en ce qui concerne la durée de conservation du produit et la méthode utilisée pour la déterminer ;
- L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini ;
- Les noms des personnes qualifiées responsables de l'évaluation ;
- Les données relatives aux effets indésirables résultant de l'utilisation du produit cosmétique ;
- Les preuves des effets revendiqués ;
- La justification de la transmission à l'autorité compétente des informations prévues à l'article L. 5131-7 ;
- Les données relatives aux expérimentations animales réalisées par le fabricant, ses agents ou fournisseurs et relatives à l'élaboration ou à l'évaluation de la sécurité du produit ou de ses ingrédients, en ce compris toute expérimentation animale réalisée pour satisfaire aux exigences législatives ou réglementaires de pays non membres.

A partir de 2013, le dossier cosmétique deviendra le dossier d'information sur le produit. Tous les produits commercialisés, y compris avant la date d'application du règlement, devront faire l'objet d'un dossier conforme aux nouvelles exigences européennes, et donc contenir :

- Une description du produit cosmétique ;
- **Le rapport sur la sécurité du produit cosmétique** visé à l'article 10, paragraphe 1;
- Une description de la méthode de fabrication et une déclaration de conformité aux bonnes pratiques de fabrication visées à l'article 8;
- Les preuves de l'effet revendiqué par le produit cosmétique, lorsque la nature ou l'effet du produit le justifie ;
- Les données relatives aux expérimentations animales réalisées par le fabricant, ses agents ou fournisseurs et relatives au développement ou à l'évaluation de la sécurité du produit cosmétique ou de ses ingrédients, y compris toute expérimentation animale réalisée pour satisfaire aux exigences législatives ou réglementaires de pays tiers.

A propos du rapport sur la sécurité du produit cosmétique, celui-ci est constitué de deux parties.

La partie A regroupe les informations sur la sécurité du produit cosmétique. Elle doit comporter au minimum les informations suivantes.

- La formule quantitative et qualitative du produit cosmétique ;
- Les caractéristiques physiques/chimiques et les éléments relatifs à la stabilité du produit cosmétique ;
- ☐La qualité microbiologique ☐du produit ;
- Les impuretés, traces, informations concernant le matériau d'emballage☐ ;
- L'utilisation normale et raisonnablement prévisible☐ ;
- L'exposition au produit cosmétique☐ ;
- L'exposition aux substances ;
- Le profil toxicologique des substances ;
- Les effets indésirables et effets indésirables graves ;
- L'information sur le produit cosmétique.

La partie B traite de l'évaluation de la sécurité du produit cosmétique. On y retrouve la conclusion de l'évaluation, les avertissements et les instructions d'utilisation qui figurent sur l'étiquette, le raisonnement scientifique ayant permis d'aboutir à la conclusion de l'évaluation, et enfin les références de la personne chargée de l'évaluation et de l'approbation de la partie B.

Partie 2. La cosmétovigilance

I. GENERALITES SUR LES VIGILANCES SANITAIRES

Tous les risques ne peuvent être mis en évidence par les essais ou les études cliniques menées avant la mise sur le marché. Seule la surveillance des produits de santé après leur commercialisation, lorsqu'ils sont utilisés par un grand nombre de personnes, permet d'assurer leur sécurité d'emploi. (Afssaps s.d.)

Le concept de sécurité sanitaire a été introduit par la loi n°93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité des médicaments et des produits sanguins. Depuis 1998, la loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 désigne l'AFSSAPS comme coordonnateur des 8 vigilances sanitaires : la pharmacovigilance, l'hémovigilance, la matériovigilance, la biovigilance, la réactovigilance, la pharmacodépendance, la cosmétovigilance et la vigilance des produits de tatouage. (Code de la Santé Publique s.d.) (Ulvoas 2004)

Un système de vigilance consiste à collecter, enregistrer, analyser, évaluer et mener des investigations sur les incidents ou les effets indésirables liés à l'utilisation d'un produit après sa commercialisation dans le but qu'ils ne se reproduisent plus. La prise d'actions préventives et/ou correctives permet de prévenir les risques.

I.1 La pharmacovigilance

Au niveau européen, le Comité des médicaments à usage humain de l'*European Medicines Agency (Committee for Medical Products for Human Use)* et les responsables des départements de pharmacovigilance des 27 pays membres travaillent ensemble à la surveillance des médicaments.

Il existe une base de données européenne de pharmacovigilance, Eudravigilance. Elle a deux missions : développer les outils permettant le traitement et la transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance d'une part, et améliorer la communication et faciliter la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes, d'autre part.

Au niveau national, la pharmacovigilance est mise en œuvre par l'AFSSAPS, la Commission nationale de pharmacovigilance et son comité technique. Des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) recueillent les déclarations d'effet indésirable faites par les professionnels de santé et répondent à leurs questions sur la sécurité des médicaments.

Le Tableau 2 décrit l'organisation nationale de la pharmacovigilance.

Définition de la pharmacovigilance			
Objectif	Surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.5121-1 du CSP		
Réglementaire	<ul style="list-style-type: none"> • Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 <input type="checkbox"/>modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain • Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme • Décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance modifié • Décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le CSP • Décret n°2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le CSP (dispositions réglementaires) • Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du CSP 		
Signaler un effet indésirable			
Qui déclare ?	Patients et associations de patients	Professionnels de santé : médecins, chirurgien-dentistes, sage femme, pharmaciens	Entreprise pharmaceutique
Que déclarer ?	<ul style="list-style-type: none"> • EI • Mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> • EIG (sans délai) • Effet inattendu • Effet jugé pertinent 	<ul style="list-style-type: none"> • EIG (sans délai) • Toutes autres effets (trAfssapsission des PSURs)
A qui déclarer ?	Au CRPV de sa région	Au CRPV de sa région	A l'AFSSAPS

Tableau 2 Organisation nationale de la pharmacovigilance en France

I.2 La pharmacodépendance

Officialisée par le décret n°99-249 du 31 mars 1999, la pharmacodépendance existe depuis 1990. Son organisation repose sur un réseau de centres d'information et d'évaluation de la pharmacodépendance (CEIP). Ces centres recueillent et évaluent les cas d'abus graves ou de pharmacodépendance grave qui sont déclarés par les professionnels de santé et les entreprises ou organismes exploitant un médicament. Selon l'article R-5219-3 du CSP, cette déclaration est désormais obligatoire. L'organisation générale de la pharmacodépendance est présentée dans le Tableau 3 (Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance s.d.) (Afssaps s.d.).

Définition de la pharmacodépendance			
Objectif	Surveiller les cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ou plante ayant un effet psychoactif et de tout médicament ou autre produit en contenant à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac		
Réglementaire	Décret n°99-249 du 31 mars 1999		
Signaler un effet indésirable			
Que déclarer ?	Les cas graves d'abus, de pharmacodépendance et/ou d'usage détourné liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif, et de médicaments ou autres produits en contenant, à l'exclusion de l'alcool éthylique et le tabac		
Qui déclare ?	Médecin, pharmacien, chirurgien, dentiste, sage-femme	<ul style="list-style-type: none"> • Toute autre professionnel de santé • Toute personne dans le cadre de son exercice professionnel 	Laboratoires pharmaceutiques exploitant un médicament
A qui déclarer ?	Déclaration obligatoire aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)	Déclaration conseillée aux CEIP	Déclaration obligatoire à l' AFSSAPS

Tableau 3 Organisation de la pharmacodépendance en France

I.3 L'hémovigilance

L'hémovigilance est un élément important de la sécurité transfusionnelle. Elle s'organise tel que décrit dans le Tableau 5 et Tableau 5 (Afssaps s.d.) (Code de la Santé Publique s.d.).

Définition de l'hémovigilance	
Définition	Ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents, ainsi que des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles. Elle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle allant de la collecte des produits sanguins labiles jusqu'au suivi des receveurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs.
Réglementation	<ul style="list-style-type: none">• Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins• Loi n°98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme• Loi du 93-5 du 4 janvier 1993, relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament• Décret n° 2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la biovigilance et à l'hémovigilance et modifiant le CSP (dispositions réglementaires)• Décret n° 2007-1324 du 7 septembre 2007 relatif aux dépôts de sang et modifiant le CSP (dispositions réglementaires)• Décret n° 2006-99 du 1er février 2006 relatif à l'Etablissement français du sang et à l'hémovigilance et modifiant le CSP (dispositions réglementaires)

Tableau 4 Définition et réglementation de l'hémovigilance

Signaler un effet indésirable		
Que déclarer ?	<ul style="list-style-type: none"> • Les incidents graves, les effets indésirables graves donneur et les effets indésirables receveur • Tout incident affectant les différentes étapes de la chaîne transfusionnelle susceptible de compromettre la qualité du produit sanguin labile • Toute information concernant un don de sang et pouvant affecter la qualité et la sécurité 	
Qui déclare ?	Les professionnels de santé	<ul style="list-style-type: none"> • Le donneur de sang • Toute autre source fiable
A qui déclarer ?	Déclaration obligatoire et sans délai (< 8h) <ul style="list-style-type: none"> • Aux correspondants d'hémovigilance des établissements de santé (ES) où l'incident a eu lieu • Au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de transfusion sanguine (ETS) où a été effectué le don de sang Qui transmet l'information <ul style="list-style-type: none"> • Au coordonateur régional d'hémovigilance (CRH) • A l'AFSSAPS • A l'établissement français du sang (EFS) 	Déclaration possible de toute information post-don pertinente <ul style="list-style-type: none"> • Au correspondant d'hémovigilance l'ETS où a été effectué le don de sang

Tableau 5 Organisation de l'hémovigilance en France

I.4 La biovigilance

La biovigilance nécessite une veille sanitaire sur l'ensemble des étapes de la chaîne d'élaboration des éléments et produits issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, allant des sélections clinique et biologique du donneur au suivi médical des patients, donneurs vivants ou receveurs. Elle est définie dans le Tableau 6 (Afssaps s.d.).

Définition de la biovigilance		
Objectif	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller et prévenir les risques liés à l'utilisation des éléments et produits issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques : organes, tissus, cellules, thérapies innovantes (ex : thérapie cellulaire) • Surveiller les non-conformités liées aux produits thérapeutiques annexes (PTA) entrant en contact avec les produits issus du corps humain (ex : solution de conservation d'organe, milieux d'organoculture de cornées) 	
Réglementation	Décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003, modifié par le décret n°2007-1110 du 17 juillet 2007	
Signaler un effet indésirable		
Que déclarer ?	Tout incident ou effet indésirable lié, ou susceptible d'être lié, aux activités, ou éléments et produits relevant de la biovigilance	
Qui déclare ?	Professionnel de santé d'une structure ou d'un établissement de santé	Professionnel de santé libéral
A qui déclarer ?	<p>Immédiatement et directement au :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Correspondant local de biovigilance de son lieu d'exercice (CLB) <p>Dans un second temps, à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'AFSSAPS • Correspondant de biovigilance de l'Agence de biomédecine (ABM) <p>Si urgence : immédiatement et directement à l'AFSSAPS et au correspondant de biovigilance de biomédecine</p>	<p>Immédiatement et directement à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'AFSSAPS • Correspondant de biovigilance de l'ABM

Tableau 6 Organisation nationale de la biovigilance

I.5 La matériovigilance

La matériovigilance concerne la surveillance des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non. Elle ne concerne pas ceux qui font l'objet d'investigations cliniques. Elle a un but de prévention.

Sa définition et son organisation sont présentées dans les Tableau 7 et Tableau 8 (Afsaps s.d.).

Définition de la matériovigilance	
Objectif	Eviter que des incidents et risques d'incidents graves liés à l'utilisation de dispositifs médicaux ne se reproduisent
Réglementation	<ul style="list-style-type: none">• Directive 90/385/CEE du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs modifiée par la Directive n°93/68/CEE du 22 juillet 1993• Directive 93/42 CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux modifiée par la Directive 2000/70/CE du 16 novembre 2000• Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale• Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux• Décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux et fixant les missions des correspondants locaux : articles R.665-48 à R.665-64

Tableau 7 Définition et Réglementation de la matériovigilance

Déclarer un incident		
Que déclarer ?	<ul style="list-style-type: none"> • Incidents ou risques d'incident grave, ayant entraîné ou susceptibles d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient , d'un utilisateur ou d'un tiers mettant en cause un dispositif médical • Tout rappel d'un dispositif médical du marché, motivé par une raison technique ou médicale 	<ul style="list-style-type: none"> • Les autres événements indésirables
A qui ?	Déclaration obligatoire et sans délai <ul style="list-style-type: none"> • A l'AFSSAPS 	Déclaration facultative et selon une périodicité trimestrielle <ul style="list-style-type: none"> • A l'AFSSAPS
Qui doit déclarer ?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Les correspondants locaux de matériovigilance des établissements de santé et des associations assurant le traitement des malades à domicile (les utilisateurs ou les témoins d'un incident signalent au correspondant local de matériovigilance qui est chargé de transmettre à l'AFSSAPS) 2. Les fabricants 3. Les professionnels de santé 4. Les tiers, notamment les distributeurs <p>Les patients n'ont pas l'obligation de signaler. Ils peuvent néanmoins le faire. Leurs signalements sont pris en compte et instruits.</p>	

Tableau 8 Organisation de la matériovigilance en France

NB : La notion de « risque d'incident » est propre à la matériovigilance. Il s'agit d'un incident qui ne s'est pas produit mais dont la survenue est probable, d'où l'utilisation du mot « risque » qui désigne une probabilité.

I.6 La réactovigilance

L'organisation nationale de la réactovigilance est expliquée dans le Tableau 9 (Afssaps s.d.).

Définition de la réactovigilance			
Objectif	Surveillance des incidents et des risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> (DMDIV)		
Réglementation	<ul style="list-style-type: none"> • Directive européenne 98/79CE relative aux dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i> • Loi de transposition n°2001-198 du 1er/03/2001 • Décret n°2004-108 du 04/02/2004 		
Déclarer un incident			
Que déclarer ?	<ul style="list-style-type: none"> • Les incidents ou risques d'incident <ul style="list-style-type: none"> - Défaillance ou altération des caractéristiques ou des performances d'un DMDIV - Inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé humaine • Tout rappel de DMDIV 		
Qui doit déclarer ?	Professionnel de santé des établissements de santé ou de transfusion sanguine	<ul style="list-style-type: none"> • Professionnel de santé libéral utilisateur de DMDIV • Industriels 	Professionnel de santé libéral non utilisateur de DMDIV
A qui ?	Obligatoire et Sans délai <ul style="list-style-type: none"> • Au correspondant local de réactovigilance qui transmet à l'AFSSAPS • Si urgence, directement à l'AFSSAPS 	Obligatoire et Sans délai <ul style="list-style-type: none"> • A l'AFSSAPS 	Facultatif <ul style="list-style-type: none"> • A l'AFSSAPS
Notes	Les professionnels de santé des établissements de santé et de transfusion sanguine ou libéraux, qu'ils utilisent ou non des DMDIV signalent les incidents ou risques d'incidents aux industriels.		

Tableau 9 Organisation de la réactovigilance en France

I.7 Cosmétovigilance

La cosmétovigilance fera l'objet d'une description ultérieure.

I.8 Vigilance des produits de tatouage

L'organisation de la vigilance des produits de tatouage est présentée dans le Tableau 10 (Afssaps s.d.) (Code de la Santé Publique s.d.).

Définition de la vigilance des produits de tatouage	
Objectif	Surveillance des effets indésirables résultant de l'utilisation des produits de tatouages
Réglementation	Décret n°2008-210 du 3 mars 2008 fixant les règles de fabrication, de conditionnement et d'importation des produits de tatouage, instituant un système national de vigilance et modifiant le CSP (dispositions réglementaires)
Signaler	
Que déclarer ?	<ul style="list-style-type: none">• Effet indésirable grave susceptible d'être dus à un produit de tatouage (obligatoire et sans délai)• Autre effet indésirable (obligatoire)
Qui déclare ?	<ul style="list-style-type: none">• Professionnels de santé• Tatoueurs• Toute autre personne souhaitant déclarer un effet indésirable
A qui déclarer ?	A l'AFSSAPS

Tableau 10 Organisation de la vigilance des produits de tatouage en France

Les industriels doivent déclarer à la DGCCRF, tout effet contraire à l'obligation de sécurité des produits de tatouage. En pratique, ils sont tenus de répertorier toutes les données relatives aux effets indésirables dont ils ont connaissance. Cette information doit être facilement accessible à l'AFSSAPS. De plus, en cas de doute concernant l'innocuité d'une substance, l'AFSSAPS se réserve le droit de demander à l'industriel la liste de tous les produits contenant cette substance ainsi que la quantité de substance présente dans le produit.

II. LA COSMETOVIGILANCE

II.1 Définitions générales

II.1.1 Définition de la cosmétovigilance à proprement parler

La cosmétovigilance est définie par la collecte, l'évaluation, et la gestion des notifications spontanées d'événements indésirables observés pendant ou après l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible d'un produit cosmétique. C'est un outil de surveillance des produits cosmétiques après leur mise sur le marché. En cas de nécessité, la notification d'un effet indésirable peut donner lieu à des actions correctives ou à un retrait du produit.

Trois types de structures coexistent : la cosmétovigilance confraternelle, la cosmétovigilance industrielle ou privée et la cosmétovigilance publique (M. Vigan 2007). Elles ont chacune un objectif différent.

II.1.2 La cosmétovigilance confraternelle

Au sein d'une même spécialité, des professionnels de santé peuvent créer un réseau de vigilance qui centralise et analyse les effets indésirables rapportés par ses membres. L'objectif de la cosmétovigilance confraternelle est médical.

Par exemple, le GERDA a créé un Réseau de Vigilance en Dermato-Allergologie (REVIDAL), en 1996. Composé de membres du GERDA, de dermatologues français, suisses, et belges, ce réseau recense uniquement les effets indésirables allergiques de types I à IV. Les praticiens sont encouragés à rapporter toute réaction de sensibilisation de contact inhabituelle, notamment celles potentiellement liées à l'utilisation d'un produit cosmétique. Lorsqu'un signal est détecté, l'information est immédiatement relayée à tous les membres, à la firme responsable de la mise sur le marché du produit incriminé, et à la vigilance publique. De plus, les messages sont analysés lors de réunions biannuelles afin d'identifier les réactions fréquentes.

Ce système permet de détecter de nouveaux allergènes, d'augmenter le nombre de cas recueillis par la vigilance publique et d'informer au plus tôt la firme pour qu'elle puisse rapidement prendre des mesures préventives et correctives (A. Barbaud 2000).

II.1.3 La cosmétovigilance publique

La cosmétovigilance publique s'intéresse à l'effet indésirable du point de vue de la santé publique. Elle veille à la sécurité du consommateur. Le premier état à s'être doté d'une telle structure fut la Suède en 1979.

Dans l'Union Européenne, les états membres sont responsables de la sécurité des produits commercialisés, par l'application de la Directive du 29 juin 1992 relative à la sécurité générale des produits.

La France a été la première à instaurer un système de vigilance propre au produit cosmétique. Les organismes qui fédèrent la cosmétovigilance publique sont l'AFSSAPS et la DGCCRF. En mars 2002, le groupe de travail « Sécurité d'Emploi des Produits Cosmétiques » a été créé au sein de l'AFSSAPS.

Les professionnels de santé sont tenus de déclarer à l'ANSM, dans les plus brefs délais, tout effet indésirable grave qui vient à leur connaissance. Ils peuvent également déclarer tout effet indésirable qui leur semble grave, même s'il ne remplit pas les critères de la définition. Pour faciliter la notification, un formulaire est téléchargeable sur le site officiel de l'ANSM. La déclaration peut être envoyée par courrier électronique ou par fax.

La fiche de déclaration comporte deux parties. La première peut être remplie par toute personne souhaitant faire une déclaration. Elle doit comporter au minimum assez de données pour identifier le notificateur, l'utilisateur du produit incriminé (les 3 premières lettres de son nom, son prénom, sa date de naissance, son sexe), le produit en question (sa dénomination, sa fonction, sa marque, son numéro de lot si possible) et une description de la réaction observée (localisation, signes d'accompagnement, chronologie d'apparition). La seconde partie est réservée au praticien. Elle permet d'apporter des précisions sur la nature de la réaction, de connaître les antécédents allergiques et médicaux du patient, et de préciser les résultats d'éventuels tests allergiques ou d'autres examens complémentaires qui ont pu être réalisés (Afssaps 2009) (M. Vigan 2007).

II.1.4 La cosmétovigilance privée ou industrielle

Au niveau européen, la 6^{ème} modification de la Directive a introduit la notion d'effet indésirable sans la définir. Il est demandé au fabricant ou à l'importateur de produits cosmétiques de recenser tous les effets indésirables dont il prend connaissance et qui sont

potentiellement liés à l'utilisation de ses produits. Ces données doivent être facilement accessibles aux autorités nationales compétentes sur simple demande (Art.7a Directive 93/35/CEE).

Concernant la notification aux autorités nationales compétentes des effets indésirables, aujourd'hui et jusqu'à l'application du nouveau Règlement, aucune obligation n'existe, à l'échelle européenne. En règle générale, elle se fait sur base volontaire. Cependant, certains états membres comme la France et le Portugal exigent la notification des effets indésirables graves liés à l'utilisation de produits cosmétiques commercialisés sur leur territoire.

Le Règlement (CE) 1223/2009 vise à harmoniser les Directives successives et leur application. Il sera applicable sans nécessité de transposition en droit d'état à partir du 11 juillet 2013, à l'exception des articles 15 et 16, respectivement applicables depuis le 1 décembre 2010, et à compter du 11 janvier 2013. Des lignes directrices concernant la notification des effets indésirables graves sont en cours de finalisation par la Commission Européenne. Cosmetics Europe est chargé de la rédaction de lignes directrices sur la gestion et la notification des effets indésirables. Cependant, leur révision n'est que peu avancée. Ces lignes directrices (COLIPA 2008) proposent une méthodologie de réception, d'enregistrement et d'évaluation des rapports d'événements indésirables confirmés. Elaborée par les industriels pour les industriels, cette méthode d'évaluation a pour but de faciliter la surveillance du marché européen des produits cosmétiques et de pouvoir attester d'un niveau de sécurité élevé de leur utilisation auprès du consommateur en générant des données précises, fiables et crédibles.

En France, les industriels doivent participer au système de cosmétovigilance nationale. Selon l'article L221-1-3 du Code de la Consommation, ils doivent déclarer à la DGCCRF tout événement impliquant un produit cosmétique et qui va à l'encontre de l'obligation de sécurité (M. Vigan 2007).

II.2 Définitions relatives à la notion d'effet indésirable

II.2.1 Effet indésirable

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

II.2.2 Effet indésirable grave

En cosmétovigilance, on qualifie de « grave » un effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, une anomalie congénitale, un risque vital immédiat, un décès.

II.3 Notification spontanée

La notification spontanée est la déclaration volontaire d'un consommateur ou d'un professionnel de santé, à une société, aux autorités de santé ou à tout autre organisme, qui décrit un ou plusieurs événements de santé suspecté(s) d'être lié(s) à l'utilisation d'un ou plusieurs produits cosmétiques.

III. LE CHAMP REGLEMENTAIRE DE LA COSMETOVIGILANCE

III.1 La réglementation nationale

Après l'affaire du talc Morhange, la loi de 1975 a été votée afin de pouvoir garantir la sécurité d'emploi des produits cosmétiques. Elle stipule l'interdiction de mettre ou de maintenir sur le marché des produits cosmétiques présentant un danger pour le public. L'article 2 de la Directive européenne 76/768/CEE reprend cette exigence, « les produits cosmétiques mis sur le marché intérieur de la Communauté européenne ne doivent pas nuire à la santé humaine dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation ». C'est le principe d'innocuité.

Un autre drame de santé publique, l'affaire du sang contaminé, a mené à la création des vigilances et à la naissance de l'AFSSAPS qui est responsable de leur mise en place. D'après la loi n°98-535 relative aux renforcements de la veille sanitaire et du contrôle sanitaire des produits destinés à l'homme, l'AFSSAPS participe à l'application des lois et règlements relatifs aux produits cosmétiques. Lorsque la santé publique est menacée, elle doit prendre ou demander aux autorités compétentes de prendre les mesures de police sanitaire nécessaires.

Le 23 juin 2000, la création de la Commission de Cosmétologie au sein de l'AFSSAPS a été arrêtée. La Commission peut formuler des avis sur la sécurité des produits cosmétique et sur les informations relatives à leurs effets indésirables. Ses membres ont été désignés par l'arrêté du 29 juin 2000.

En 2004, la France est le premier état européen à se doter officiellement d'un système individualisé de cosmétovigilance. La loi n°2004-806 modifie le CSP. Chaque produit cosmétique commercialisé fait l'objet d'un dossier cosmétique (art.L5131-6 et art.R5131-2) qui contiendra notamment les informations relatives à l'évaluation de la sécurité et aux effets indésirables. L'effet indésirable grave est défini par l'article L.5131-9. Les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer à l'agence tout effet indésirable grave ou qui leur semble grave. De même, les industriels sont tenus de participer au système national de cosmétovigilance. Enfin, en cas de doute sérieux sur l'innocuité d'une ou de plusieurs substances, l'industriel se doit de fournir, sur demande de l'agence, la liste de ses produits contenant la dite substance en précisant la quantité présente dans le produit (art L5131-10).

Depuis 2006, toute suspicion d'effet indésirable grave, ou d'effet ayant nécessité un traitement médical ou encore paraissant revêtir un caractère de gravité susceptible d'être lié à l'utilisation d'un produit cosmétique et survenant au cours d'un protocole de recherche biomédicale doit être déclaré par le promoteur de l'essai à l'agence et au Comité de Protection des Personnes par voie électronique (Arrêté du 24 août 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage, JO n°209 du 9 septembre 2006 p 13380).

Enfin, l'adaptation de la législation liée à l'application du Règlement (CE) 1223/2009 a été autorisée par la loi n°2011-302 du 22 mars 2011 (art 11). Le CSP modifié par la loi n°2011-12 du 5 janvier 2011 est en vigueur depuis le 14 octobre 2011 (Afssaps s.d.) (Code de la Santé Publique s.d.) (M. Vigan 2008).

Depuis mai 2012, l'Afssaps est devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

III.2 La réglementation européenne

Tout produit cosmétique commercialisé sur le marché intérieur doit répondre au principe d'innocuité. Malgré tout, il ne peut être exclu que les produits cosmétiques puissent parfois être à l'origine d'effets indésirables. Leur nombre est faible. Cependant, leur incidence réelle est difficile à évaluer compte tenu des pratiques courantes d'autodiagnostic (Portiello, et al. 2009). Une étude réalisée par un Comité d'Experts du Conseil de l'Europe en 2004 et en 2005 montre que seulement 25 à 36 % des personnes ayant été victimes d'un effet indésirable lors

de l'utilisation d'un cosmétique ont contacté un médecin généraliste. Au niveau européen, l'absence d'un système harmonisé de cosmétovigilance est en partie responsable de la méconnaissance des effets indésirables et de leur fréquence. Certains pays ne possèdent pas de système permettant les déclarations. L'évaluation des données notifiées, la diffusion de l'information et la mise en place d'actions correctives et de leur suivi, font rarement l'objet d'une organisation définie. Une telle disparité a des conséquences sur la qualité du système de vigilance. De plus, les données ne sont pas comparables d'un pays à l'autre. Cela a également un impact financier en termes de santé publique. Les conséquences des effets indésirables sont à l'origine de coûts sanitaires et sociaux, difficiles à estimer et à prévoir. Enfin, le manque d'organisation de la vigilance pourrait être préjudiciable pour le consommateur dont la sécurité doit être garantie.

Face à ces observations, le Conseil de l'Europe a publié en 2006 un premier texte jetant les bases d'un système de veille concernant les effets indésirables des cosmétiques, la « cosmétovigilance », afin de standardiser et d'harmoniser la collecte des réactions indésirables en Europe pour protéger le consommateur. Ces réflexions ont été prises en considération lors de la rédaction du Règlement européen.

IV. LES DIFFERENTES ETAPES D'UN SYSTEME DE COSMETOVIGILANCE

Ces étapes sont résumées par la Figure 9.

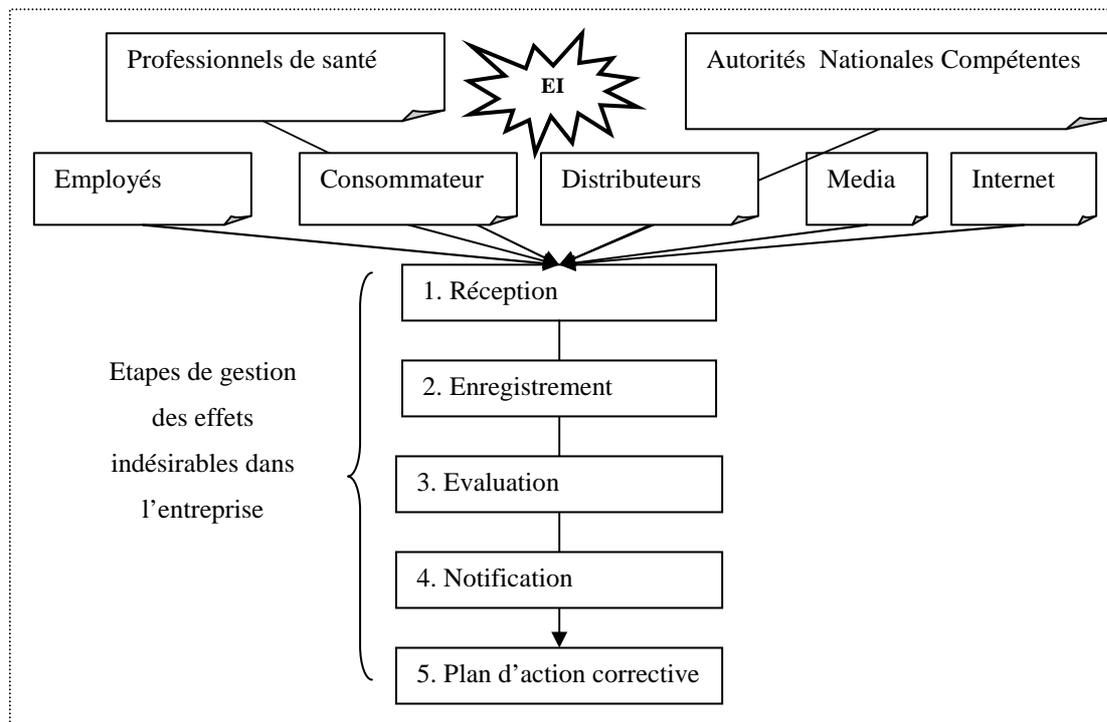


Figure 9 Différentes étapes d'un système de cosmétovigilance

IV.1 Collecte des informations et réception de la notification des effets indésirables

La réception est l'étape au cours de laquelle une personne (le récepteur) est informée de l'existence du cas et collecte tout renseignement relatif à l'effet indésirable.

Le récepteur est un professionnel de santé, une autorité nationale compétente, le fabricant, ou, le distributeur. A partir de 2013, ce dernier aura, lui aussi, le devoir de faire remonter aux autorités compétentes tout effet indésirable dont il prendra connaissance.

IV.1.1 Nature des informations collectées

En premier lieu, il convient de compléter les informations administratives relatives au consommateur telles que son identité, son sexe et son âge. Des dispositions relatives à la protection des données personnelles et de la vie privée doivent être prises. Pour l'instant, il n'existe pas de ligne directrice européenne à ce sujet spécifique au domaine de la cosmétovigilance. Lorsque le rapporteur n'est pas le consommateur lui-même (ex : un

professionnel de santé), on collecte au moins son nom et son adresse (ou tout autre information permettant de le contacter ultérieurement).

Dans un second temps, le récepteur fait en sorte d'obtenir la description la plus détaillée possible de la réaction potentiellement liée à l'utilisation du produit ainsi que sa date de survenue (au moins l'année). Il collecte également des données concernant la symptomatologie, la chronologie des événements par rapport au moment où le produit a été utilisé, la durée et l'évolution de la réaction. Le terme « réaction » seul est insuffisant pour qualifier un effet indésirable. Certaines informations supplémentaires peuvent être utiles, telles que le mode et la fréquence d'utilisation du produit et, l'existence d'une réaction similaire et antérieure survenue avec le même produit.

Enfin, il convient d'identifier le produit le plus précisément possible : sa catégorie, son type, son nom commercial, et, si possible, le numéro de lot qui permet une identification précise du produit.

IV.1.2 Sources d'information

Le fabricant peut recevoir des déclarations, par notification spontanée, d'un consommateur ou d'un professionnel de santé. Les autorités nationales compétentes lui transmettent les cas qu'elles ont reçus directement des consommateurs, de professionnels de santé, d'un distributeur. De plus, tout employé d'une société cosmétique est susceptible d'avoir connaissance d'un effet indésirable. Le plaignant peut être un membre de sa famille, un proche, un collègue... Il transmet cette information à une personne désignée pour centraliser les cas. Ce n'est pas nécessairement la personne responsable. Il est donc de bonne pratique que l'ensemble des employés soit informé de cette responsabilité et de la procédure à suivre en cas de réception d'un effet indésirable.

Contrairement à la pharmacovigilance, les effets indésirables survenus lors d'études cliniques ne sont pas considérés dans le règlement cosmétique européen.

IV.1.3 Les canaux de réception

La réception d'un effet indésirable par une société cosmétique peut se faire de façon directe (par téléphone, par courrier, par voie électronique ou par télécopie) ou par voie indirecte (media, Internet, littérature scientifique).

Le téléphone permet une interaction directe et immédiate avec le rapporteur de l'effet indésirable. Le récepteur fait en sorte de collecter le maximum d'informations dès le premier contact. Il ne doit ni influencer ni orienter la déclaration. Les questions ouvertes sont à privilégier et l'usage d'un questionnaire à choix multiples est déconseillé. Le cas échéant, le récepteur oriente le consommateur vers un médecin afin qu'il procède à des examens complémentaires. Notons que lorsque la ligne n'est pas disponible 24/24h et 7/7j, il est recommandé d'enregistrer un message conseillant au consommateur de consulter un médecin ou de se rendre au service des urgences et lui demandant de rappeler ultérieurement. Sauf s'il s'agit d'un médecin, la personne qui reçoit l'appel n'est pas habilitée à délivrer de conseils médicaux.

Lorsque l'effet indésirable est reçu par courrier, courriel, ou fax, les informations collectées sont restreintes à celles transmises par le rapporteur. Il est souvent nécessaire de le contacter en retour pour obtenir plus de détails.

En cosmétologie, la recherche systématique d'effets indésirables dans la littérature scientifique n'est pas obligatoire comme en pharmacovigilance. De même, rien n'est encore défini à propos d'Internet. Cependant, il est de bonne pratique de surveiller les sites que la société sponsorise. Si un effet indésirable est découvert de manière fortuite sur tout autre site, il convient de le collecter.

IV.1.4 Moyens à mettre en place

Légalement, le nom et l'adresse (postale ou électronique) de la personne responsable de la commercialisation d'un produit cosmétique doivent figurer sur l'emballage primaire et secondaire de ce dernier afin que l'on puisse facilement la contacter¹. Un numéro de téléphone dédié à la gestion des appels de consommateurs peut figurer sur l'emballage. De nombreuses sociétés possèdent un site Internet officiel sur lequel les consommateurs peuvent interagir avec les fabricants/marques via la rubrique « Contacts ». Généralement la page est constituée d'un champ où le consommateur peut écrire. On peut aussi y trouver les adresses postale et électronique du service consommateur ou du siège social.

¹ Art.19, Règlement (CE) No 1223/2009

IV.1.5 Le suivi

Les cas pour lesquels certaines informations n'ont pas été obtenues sont considérés comme « non classables ». Un suivi peut être envisagé afin d'obtenir les informations supplémentaires qui permettront la validation et l'évaluation du cas. Le rapporteur est alors recontacté par courrier, courriel ou par téléphone. En termes de bonnes pratiques, on considère qu'après deux tentatives de contact infructueuses, le dossier du cas peut être définitivement clos.

IV.1.6 Les points critiques de l'étape de réception

Le point critique majeur de cette étape concerne la collecte des informations. L'information peut être erronée (fausse adresse, fausse identité, produit inexistant) de façon volontaire (mauvaises intentions du déclarant) ou involontaires (mauvaise compréhension du récepteur ou défaut de formation). L'information peut être incomplète. Certaines personnes refusent de décliner leur identité, ou de donner leur adresse, leur numéro de téléphone ou leur courriel ne souhaitant pas être contactées par la suite. Un récepteur mal ou pas formé peut être à l'origine d'une collecte insuffisante de données. Enfin, le récepteur doit rester fidèle à la description que lui fait le consommateur, sans chercher à interpréter ou à modifier la déclaration.

IV.2 Enregistrement des effets indésirables

L'enregistrement par l'industriel consiste en l'ouverture d'une fiche de renseignements dans laquelle sont consignées toutes les informations obtenues pour chaque nouveau cas.

Chaque fiche est identifiée par un système de numérotation défini en interne. La date de réception initiale du cas est enregistrée. Il s'agit de la date à laquelle la société a été informée pour la première fois du cas, quelle que soit la fonction ou le rôle de la personne ayant reçu le cas en tout premier lieu. Pour une meilleure lisibilité et une uniformité d'enregistrement des cas, il est recommandé d'utiliser une liste standardisée de termes médicaux ou un dictionnaire médical pour décrire les symptômes. Les personnes en charge de cette étape doivent avoir reçu une formation adéquate.

Les cas proviennent de multiples sources. Il faut donc prendre garde à ce qu'un rapport ne soit enregistré que sous un seul et unique numéro d'identification.

IV.3 Evaluation des effets indésirables

Par définition, un effet indésirable est un effet imputable à l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible d'un produit cosmétique. Il est donc nécessaire d'évaluer le lien de causalité entre la survenue d'une réaction et l'utilisation d'un produit. En France, une méthode d'imputabilité a été élaborée par l'AFSSAPS. (Afssaps 2009) Au niveau européen, le Cosmetics Europe travaille actuellement sur une méthode similaire qui s'en inspire fortement. Après la validation, on établit les scores sémiologique et chronologique, au cas par cas. Puis, le degré de causalité correspondant est évalué à l'aide d'un tableau de décision.

IV.3.1 Validation de la notification

Par défaut, tout cas recueilli est un cas supposé. L'impossibilité d'obtenir des informations évidentes telles que l'identité du rapporteur ou du consommateur, le moyen de le contacter, une description détaillée de la réaction et une identification complète du produit tend à laisser croire qu'il ne s'agit pas d'un cas réel.

Les critères de validité sont un consommateur identifiable (initiales, âge ou sexe) OU un rapporteur identifiable (nom et adresse), un produit cosmétique identifiable (nom commercial exact, catégorie, type, numéro de lot), la description de la nature précise de l'événement, et, la date de survenue de l'événement (année au minimum).

Ne sont pas considérés comme des effets indésirables, les plaintes relatives à des défauts d'ordre esthétique de l'emballage ou à un manque d'efficacité.

IV.3.2 Etablissement d'un lien de causalité

Seuls les cas valides sont évalués et se voient attribuer un degré de probabilité. La méthode proposée par l'AFSSAPS est basée sur 4 critères divisés en 2 groupes qui permettent de calculer un score sémiologique et un score chronologique : caractère évocateur des symptômes, examens complémentaires, réexposition au produit et compatibilité de la chronologie. Il s'agit de déterminer, au cas par cas, si les symptômes et leur chronologie d'apparition sont compatibles avec l'utilisation du produit cosmétique suspect. Le degré de causalité est obtenu en compilant les scores dans un arbre décisionnel ou un tableau de décision (Tableau 11). La méthode permet de classer les cas en 5 niveaux d'imputabilité : « très vraisemblable », « vraisemblable », « possible », « douteux », « exclu ».

		Symptomatologie					
		EVOCATRICE de l'utilisation du produit cosmétique			PEU OU PAS EVOCATRICE de l'utilisation du produit cosmétique		
		R et/ou EC +	R et/ou EC ? ²	R et/ou EC -	R et/ou EC +	R et/ou EC ?	R et/ou EC -
Délai entre l'exposition et la survenue des symptômes	Compatible	Très vraisemblable	Vraisemblable	Possible	Vraisemblable	Possible	Douteux
	Partiellement compatible ou inconnu	Vraisemblable	Possible	Douteux	Possible	Douteux	Douteux
	Incompatible	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu

Tableau 11 Tableau de décision pour déterminer le degré d'imputabilité proposé par l'Afssaps

Le score sémiologique est calculé à partir des informations obtenues sur la nature de l'effet indésirable, les symptômes, et tout autre résultat d'examen complémentaire ou de réexposition au produit. Les symptômes seront classés en 2 catégories : évocateurs et non évocateurs. Les **symptômes évocateurs** de l'utilisation du produit cosmétique concordent avec la nature du produit ou avec son mode d'utilisation en termes de localisation, d'effet ou d'évolution. Dans les autres cas, **les symptômes sont partiellement évocateurs ou non évocateurs** de l'utilisation du produit cosmétique.

Parfois, des examens complémentaires (EC) sont réalisés par un professionnel de santé. Il peut alors avoir besoin de contacter la société cosmétique afin d'obtenir des échantillons du produit incriminé. Les résultats permettent d'affiner l'évaluation du score sémiologique. Ils peuvent être **positifs (EC+)**, si l'examen complémentaire évoque un lien de causalité, ou, **négatifs (EC-)**.

Après disparition des signes cliniques, si le produit est réutilisé dans les conditions initiales d'exposition, on parle de réexposition (R). Lorsque les symptômes disparaissent entre

² (EC?) Absence d'examens complémentaires ou résultats ambigus ; (R ?) Absence de réexposition ou réexposition dans des conditions différentes des conditions initiales d'exposition

chacune des utilisations, une utilisation correspond à une exposition. On peut alors parler de réexposition lorsque le consommateur spécifie qu'il a utilisé plusieurs fois le produit et que la réaction réapparaissait à chaque fois. Trois cas de figure sont possibles après une nouvelle exposition au produit, qu'elle soit volontaire ou non. Si la symptomatologie initiale réapparaît avec la même intensité ou avec une intensité exacerbée quand l'utilisateur est réexposé dans les conditions initiales d'exposition, on parle de **réexposition positive (R+)**. Au contraire, si les symptômes ne réapparaissent pas quand l'utilisateur est réexposé au produit dans les conditions initiales d'exposition, la **réexposition est négative (R-)**. Enfin, en l'absence de réexposition au produit ou lorsque la réexposition n'a pas lieu dans les conditions initiales d'exposition au produit, on code **(R ?)**.

***Exemples de réexposition positive:** « J'ai utilisé votre produit 5 fois et à chaque fois que je l'utilisais, j'avais la sensation que ma langue était engourdie. »*

*“Une rougeur apparaît sur mon cou **quand j'utilise** votre produit. **Elle disparaît** après 5 à 10 minutes. C'est arrivé **plusieurs fois.**”*

Le score chronologique est construit à partir des informations sur le délai d'apparition des symptômes. Différentes situations possibles sont présentées (Figure 10).

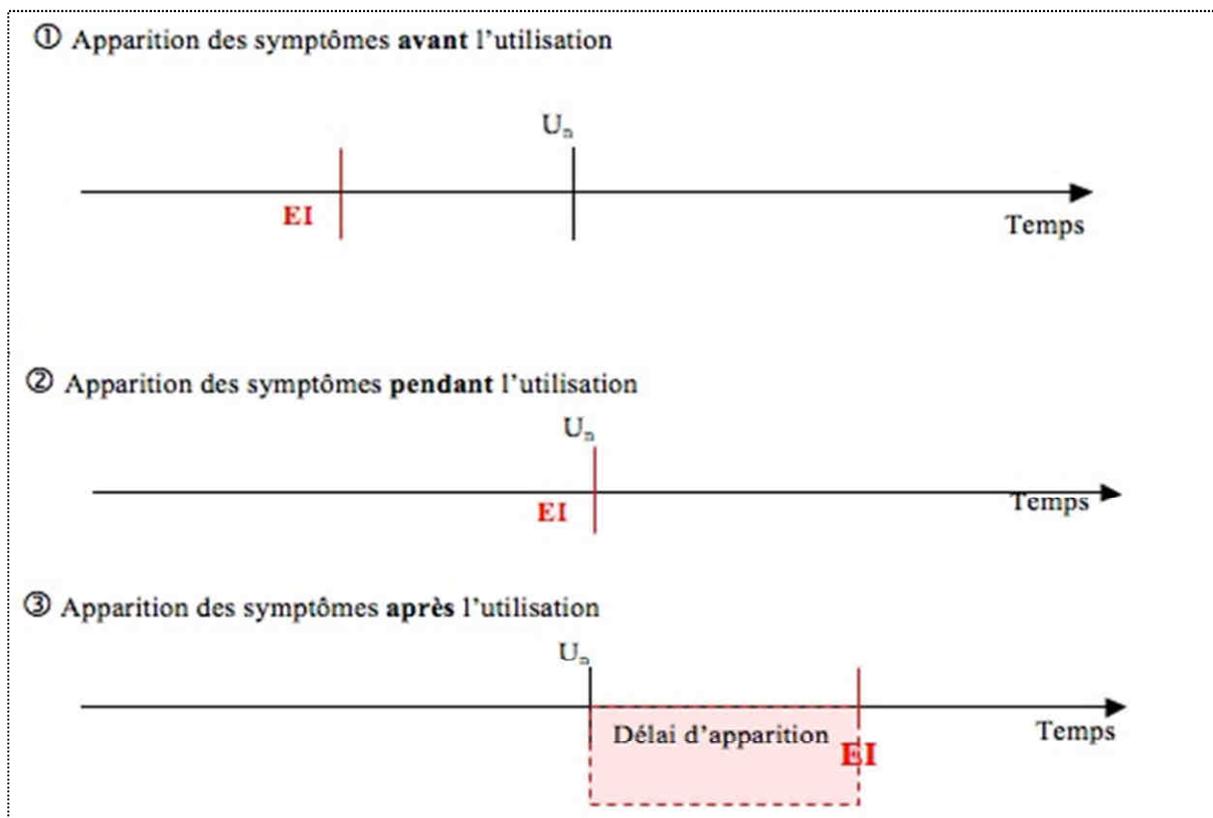


Figure 10 Différentes situations chronologiques possibles

Le délai (temps écoulé) entre l'utilisation du produit cosmétique et la survenue de l'effet indésirable présumé peut-être :

- **Compatible**, s'il est habituel ou raisonnable pour les symptômes observés ;
- **Peu compatible**, si le délai est inhabituel pour les symptômes observés ;
- **Inconnu** si le délai n'est pas suffisamment défini ;
- **Incompatible**, lorsque les manifestations cliniques ou para-cliniques ont débuté avant l'utilisation du produit cosmétique ou lorsque le délai est trop court par rapport à la genèse de la symptomatologie observée.

Quand le délai est incompatible, l'effet indésirable ne peut pas être attribué à l'utilisation du produit cosmétique.

IV.3.3 L'évaluateur

L'évaluateur est une personne qualifiée, expérimentée dans la gestion des plaintes consommateurs et de formation professionnelle appropriée. En cosmétovigilance, il est généralement préférable de confier cette tâche à un médecin, à un pharmacien, à un toxicologue, ou à toute autre personne diplômée ou spécialisée en sciences médicales ou dans un domaine relatif à l'étude du corps humain, ayant reçu une formation et un entraînement appropriés.

IV.4 Notification des effets indésirables graves

La notification est la déclaration d'un cas aux autorités nationales compétentes (ANC). Tous les effets indésirables graves quel que soit leur degré d'imputabilité doivent être notifiés dans les plus brefs délais (moins de 20 jours calendaires).

Trois formulaires de notification ont été élaborés afin de récolter des données standardisées et harmonisées sur les effets indésirables graves. Le formulaire A est rempli par la personne responsable ou le distributeur pour notifier des EIG aux autorités. Le formulaire B permet à l'autorité compétente d'un pays de partager l'information avec les ANC des autres états membres. Enfin, chaque autorité nationale compétente notifie les EIG dont elle a eu connaissance aux autres Etats Membres et à la personne responsable grâce au formulaire C. Le formulaire doit être envoyé dûment rempli aux ANC dans la langue nationale ou une langue aisément compréhensible (Figure 11).

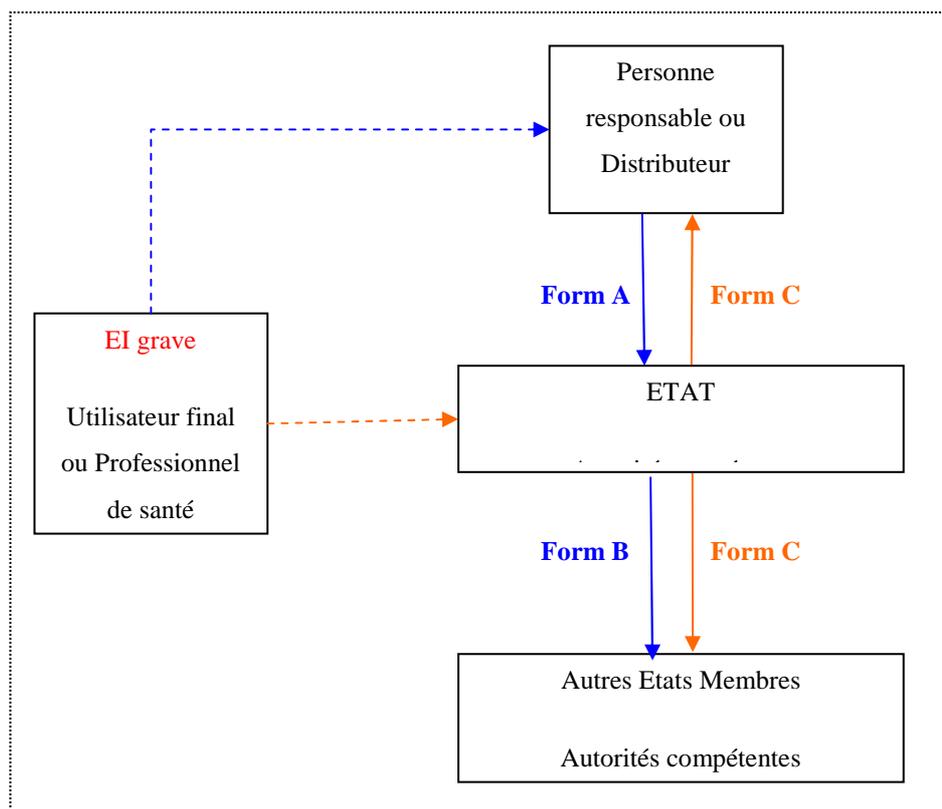


Figure 11 Notification des effets indésirables graves (proposition non définitive), (COLIPA, 2008)

Les formulaires A et C feront partie des lignes directrices de la Commission Européenne sur les effets indésirables graves.

IV.5 Plan d'action corrective ou préventive

Les étapes précédentes ont pour objectif d'identifier d'éventuels problèmes en lien avec l'utilisation de produits cosmétiques commercialisés en Europe. Lorsqu'un signal est détecté et qu'il existe un risque potentiel pour le consommateur un plan d'action corrective est déclenché. En fonction du risque détecté, le retrait du produit peut être envisagé. Parfois, la reformulation du produit, la suppression de certains ingrédients ou la diminution de leur concentration, est suffisante. La détection d'un signal peut aussi entraîner la modification des conditions d'utilisation ou nécessiter l'ajout d'une mention sur l'étiquetage (dans le cas d'un ingrédient allergisant par exemple). Enfin, il arrive que l'emballage soit la source de l'effet indésirable (confusion, interaction contenu-contenant, problème de stabilité...). Dans ce cas, il convient de le modifier.

V. INFORMATION DU PUBLIC

Depuis 2003, la 7^{ème} modification de la directive 76/768/CEE prévoit la mise à disposition du public des données existantes sur les effets indésirables des produits cosmétiques. Les états membres doivent s'assurer que ces informations sont facilement accessibles au public par n'importe quel moyen de communication, y compris par voie électronique.

Dès juillet 2013, selon l'article 21 du règlement (CE) n°1223/2009, la personne responsable devra veiller à ce que toutes les données existantes en matière d'effets indésirables et d'effets indésirables graves soient rendues facilement accessibles au public par les moyens appropriés. Pour des raisons évidentes de confidentialité et de protection de la vie privée, un résumé des activités de vigilance concernant uniquement le produit pourra suffire. Dans ces lignes directrices, le Cosmetics Europe propose que seul le nombre total d'effets indésirables graves et d'effets indésirables « très vraisemblable » ou « vraisemblable » soit rendu public. Ces chiffres seront exprimés en nombre d'effets indésirables par million d'unités vendues, sauf si le volume des ventes est trop faible. Les données ne seront pas publiées, mais resteront à disposition du public sur simple demande.

VI. DISCUSSION

Bien que les produits cosmétiques mis en circulation sur le marché européen répondent au principe d'innocuité, il a été mis en évidence que des effets indésirables pourraient potentiellement survenir suite à leur utilisation dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles.

Face à cette observation, une première initiative a été mise en place à l'échelle européenne via la 6^{ème} modification de la directive 76/768/CEE qui établit l'obligation de collecter ces effets indésirables. Ainsi, les autorités nationales compétentes peuvent, à tout moment, avoir accès aux données de vigilance concernant un produit en particulier.

La France ne s'est pas arrêtée à cette première étape et a développé un vrai système de vigilance des produits cosmétiques, la cosmétovigilance, qui implique la collecte, l'évaluation et la gestion des notifications spontanées d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques. Selon le modèle de la pharmacovigilance, l'AFSSAPS a créé une méthode d'évaluation des effets indésirables et a rendu obligatoire la notification des effets indésirables graves.

Cependant, cette organisation nationale est aujourd'hui une pratique isolée par rapport à ce que l'on peut observer ailleurs en Europe. L'étude menée par le Conseil de l'Europe en 2004 et en 2005 a d'ailleurs permis de prendre conscience de la nécessité d'un système harmonisé de cosmétovigilance européen pour la sécurité du consommateur. C'est ainsi qu'à partir du 11 juillet 2013, date d'application du Règlement (CE) 1223/2009, tout fabricant ou distributeur d'un produit cosmétique commercialisé sur le marché intérieur devra posséder un système de surveillance adapté aux nouvelles exigences européennes. En plus de la collecte des effets indésirables, il sera nécessaire d'évaluer la gravité et l'imputabilité des effets indésirables, de déclarer tout effet indésirable grave, de mettre en place un système permettant la détection de tout signal anormal et de prévoir un plan d'actions préventives et correctives.

La principale différence avec la pharmacovigilance est que cette vigilance est réalisée à l'échelle du produit fini et non pas de l'un de ses composants en particulier. Le nombre d'effets indésirables est exprimé par produit et en fonction du nombre d'unités vendues. Sachant que, dans l'industrie cosmétique, les volumes de production sont petits (de l'ordre du million voire du millier d'unités) et les formules parfois complexes, cela semble difficile d'identifier un pic d'effets indésirables à l'échelle d'un ingrédient. En revanche, lorsqu'un produit fait l'objet d'un grand nombre de plaintes, il est indispensable de rechercher un ou plusieurs ingrédients suspects dans sa composition. Si certains ingrédients ont d'ors et déjà été supprimé suite à la publication de rapports scientifiques prouvant leur dangerosité, d'autres tels que les parabens, font actuellement l'objet d'interrogations et de débats. Ainsi, bien qu'elle ne soit pas obligatoire, la veille bibliographique et la recherche d'effets indésirables publiés dans la littérature scientifique sur les ingrédients couramment utilisés dans les formules cosmétiques semble être un outil indispensable au maintien de l'innocuité des produits et à la cosmétovigilance.

C'est pourquoi, dans la seconde partie, nous nous sommes intéressés à deux ingrédients cosmétiques et aux effets indésirables qui leur sont attribués dans la littérature scientifique.

Partie 3. Focus sur 2 ingrédients utilisés dans le domaine bucco-dentaire

I. A PROPOS DE L'HYGIENE BUCCO-DENTAIRE

I.1 La cavité buccale

La cavité buccale est la première cavité du tube digestif. Elle permet la phonation, la mastication, la déglutition, la respiration et joue un rôle esthétique.

La cavité buccale est composée de deux régions : le vestibule de la bouche, qui est délimité par les joues, les lèvres et les dents, ainsi que la cavité buccale proprement dite, séparée du vestibule par l'alvéole. En haut, elle est limitée par les palais osseux et membraneux, en bas, par la face inférieure de la langue et les muscles du plancher de la bouche, sur les côtés, par les arcades dentaires des mâchoires supérieure et inférieure, et en arrière par le pharynx (Hasel 2006).

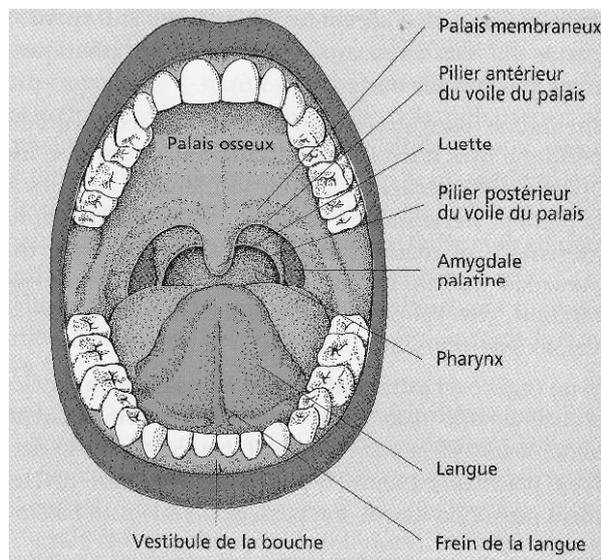


Figure 12 La cavité buccale (Hasel 2006)

La cavité buccale est recouverte d'une muqueuse.

I.1.1 La dent

I.1.1.1 Anatomie de la dent

Les dents humaines sont constituées d'une couronne (partie exposée de la dent) et d'une ou plusieurs racines (parties enveloppées dans l'os maxillaire et le parodonte). La séparation anatomique de ces deux éléments est appelée « collet ».

La couronne comporte 3 couches de tissus distincts (Figure 13) : l'émail, la dentine et la pulpe, de l'extérieur vers l'intérieur.

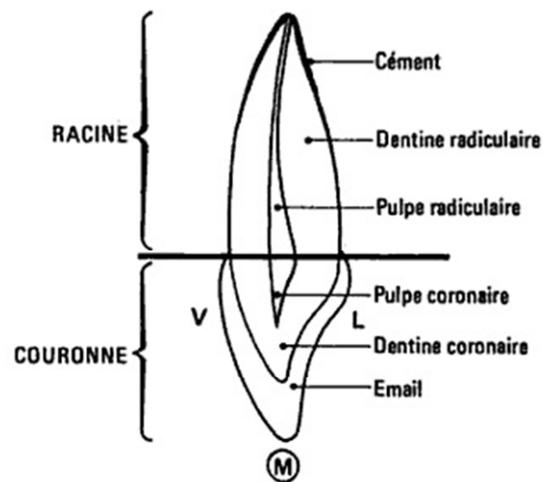


Figure 13 Constitution de l'organe dentaire (Lautrou et Gaspard 1998)

L'émail est le tissu le plus dur et le plus minéralisé de l'organisme. Elle recouvre la couronne. La dentine est un tissu calcifié dont la trame est collagénique. Elle s'appose sur toute la surface pulpaire. Contrairement à l'émail, dont la forme et l'épaisseur sont définitives à l'éruption de la dent, elle continue sa formation durant la vie de l'individu. Enfin, la pulpe dentaire remplit la cavité pulpaire et apporte à la dent les éléments nourriciers dont elle a besoin par l'intermédiaire du pédicule vasculo-nerveux (Lautrou et Gaspard 1998) (Kerr et Elston 2008).

I.1.1.2 Couleur des dents naturelles

La couleur de la dent naturelle dépend de sa composition, de sa structure et de l'épaisseur des tissus dont elle est constituée (pulpe, dentine, émail), aux propriétés optiques très différentes (Touati, Miara et Nathanson 1999).

Selon Munsell, la couleur est définie par la teinte (hue) correspondant à la couleur perçue, (rouge, vert, bleu, etc), la saturation (chroma) associée à l'aspect délavé ou non d'une couleur et qui s'étend de 0 (gris) à l'infini et la luminosité (value) associée à l'aspect sombre ou clair d'une couleur et qui s'étend de 0 (noir) à 10 (blanc) (Conti 2010). En odontologie, on ajoute à ces 3 attributs, des dimensions propres à la dent, que sont la translucidité, la fluorescence, l'opalescence et les caractérisations.

La dent est conçue comme un noyau dentinaire opaque et coloré entouré d'une coque d'émail semi translucide. L'émail est responsable de la luminosité, de la translucidité et de l'opalescence, tandis que la dentine détermine la teinte (du jaune au jaune orangée), la saturation et la fluorescence (Ortet, et al. 2005).

Enfin, la couleur des dents comporte plusieurs nuances. Tout d'abord, il existe une graduation de la couleur de la dent de la gencive jusqu'à l'extrémité de la couronne. De plus, la couleur des dents varie avec l'âge. L'émail de la dentition temporaire des jeunes enfants est plus blanc et plus clair que celui de la dentition permanente des adultes. L'environnement influence lui aussi notre perception de la couleur des dents qui varie selon la source lumineuse, l'heure de la journée, l'angle de vue. Une même dent observée dans différentes conditions apparaîtra de couleurs différentes : ce phénomène est appelé métamérisme (Watts et Addy 2001).

I.1.1.3 Dyschromie dentaire

Une dent présente une dyschromie si sa couleur s'éloigne de sa couleur naturelle. On distingue différents types de dyschromies en fonction de l'étiologie, de l'aspect, de la composition, de la localisation (partielle ou totale), de l'intensité et de l'adhérence à la surface dentaire (Brouillet, et al. 2001).

En 1970, Gorlin et Goldman ont classé les colorations en deux catégories selon leur siège. Les dyschromies extrinsèques, dites acquises, sont causées par des facteurs externes. Elles n'affectent que la surface amélaire. Les dyschromies intrinsèques, aussi appelées congénitales ou systémiques, sont plus ou moins profondément incluses dans l'épaisseur de l'émail et de la dentine. Elles sont intimement liées au complexe organo-minéral de la dent.

I.1.1.3.1 Colorations intrinsèques

Elles surviennent lors d'un changement dans la composition structurale ou de l'épaisseur du tissu dur dentaire (émail, dentine ou cément). Dans ces conditions, du matériel chromogénique est alors incorporé au sein du complexe amélo-dentinaire. Ce phénomène peut avoir lieu soit avant l'éruption de la dent, soit après.

De nombreuses maladies métaboliques et des facteurs systémiques sont connus pour affecter le développement de la dentition et provoquer des colorations. Le Tableau 12 regroupe les différentes étiologies des colorations intrinsèques prééruptives.

Causes environnementales		Causes héréditaires	
Prénatales	Postnatales	Prénatales	Postnatales
Infection maternelle (rubéole, cytomégalovirus)	Infection (rougeole, varicelle, scarlatine)	Amélogénèse imparfaite	Epidermolyse bulleuse
Thérapie médicale maternelle (tétracyclines)	Médication (tétracyclines, fluor)	Dentinogénèse imparfaite	Porphyrie érythropoïétique
Toxémie de grossesse	Désordres hématopoïétiques (anémie, ...)	Dysplasie dentinaire	Ostéogénèse imparfaite

Tableau 12 Etiologies des colorations intrinsèques prééruptives (Brouillet, et al. 2001)

Les colorations intrinsèques postéruptives peuvent être engendrées par des traumatismes dentaires, des procédures iatrogènes, ou être le résultat du vieillissement physiologique (Brouillet, et al. 2001).

I.1.1.3.2 Colorations extrinsèques

Les colorations extrinsèques affectent directement la surface dentaire ou la pellicule acquise exogène, film glycoprotéique invisible qui recouvre les dents après le brossage (Kaqueler et Le May 1998).

De nombreux facteurs exogènes peuvent être responsables de l'apparition d'une dyschromie acquise. Elles sont d'ailleurs classées selon que leur origine est métallique ou non métallique. Parmi les facteurs non métalliques de coloration extrinsèque, on distingue les pigments alimentaires, les colorants, certaines boissons, le tabac, les rince-bouche, dont ceux qui contiennent de la chlorhexidine, certains médicaments, ainsi que des bactéries chromogènes. Plusieurs sels métalliques (sels de cuivre, de nickel, de fer, d'argent, de cadmium, le permanganate de potassium, le fluorure d'étain) sont des étiologies connues de coloration extrinsèque des dents (Addy et Moran 1995).

I.1.2 La muqueuse buccale

La muqueuse buccale s'étend de l'oropharynx jusqu'à la face postérieure des lèvres. C'est un épithélium de type malpighien ou épithélium pavimenteux stratifié, qui est peu ou pas kératinisé (Auriol et Le Charpentier 1998, Afssaps 2009).

Contrairement à la peau, la muqueuse buccale ne possède pas d'annexes (bulbes pileux, glandes sudoripares et glandes sébacées) et présente un faible nombre de mélanocytes. Elle se distingue des tissus épithéliaux par une humidification permanente par la salive, qui est produite par les glandes salivaires, et par le renouvellement très rapide des cellules de son épithélium (25 jours contre 50 à 75 jours pour l'épiderme). L'immunoglobuline A, le lysozyme et la lactoferrine confèrent à la salive une fonction protectrice. La seconde barrière protectrice de la muqueuse buccale est assurée par le système immunitaire local (organes lymphoïdes, lymphocytes et plasmocytes).

La muqueuse buccale possède la particularité d'être perforée par les dents au niveau des gencives. Chez un sujet sain, la jonction ainsi formée entre la dent et la muqueuse est étanche.

Elle remplit plusieurs fonctions.

- Elle assure la protection des tissus profonds. En effet, ceux-ci peuvent subir des compressions et des abrasions provoquées par les forces mécaniques engendrées par la mastication. De même, les micro-organismes saprophytes de la cavité buccale peuvent devenir agressifs en cas de plaie de la muqueuse.
- Elle également un rôle sensoriel. De nombreux récepteurs nociceptifs sont disséminés dans la muqueuse. Ils permettent notamment de distinguer le chaud du froid, de percevoir le goût d'un aliment ou de ressentir la douleur. La muqueuse buccale est aussi dotée de récepteurs au toucher.
- Enfin, chez l'homme, elle a un rôle secondaire dans la régulation thermique.

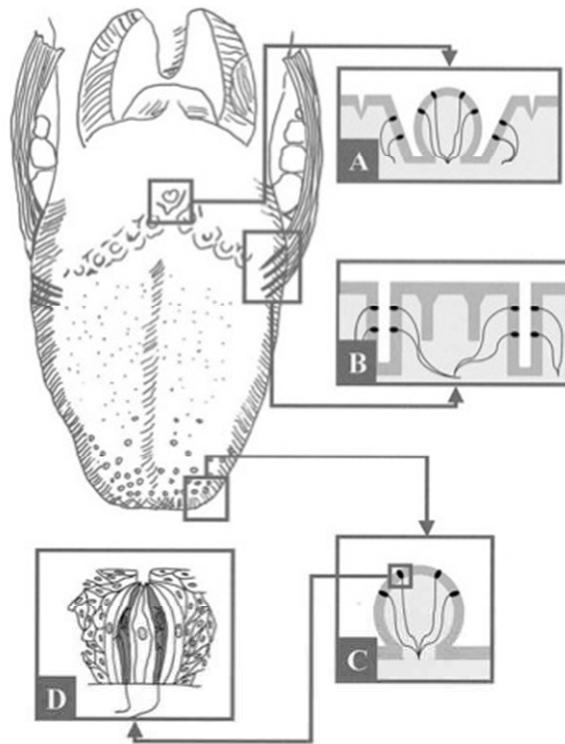
I.1.3 La langue

I.1.3.1 Anatomie

La langue est un organe musculo-conjonctif. Elle occupe la partie médiane de la cavité buccale et est attachée à son plancher. Elle permet la gustation, la mastication, la déglutition, la succion et l'articulation des mots (Pellestor 2009).

La musculature est constituée de faisceaux de fibres musculaires striées à disposition plexiforme, permettant des mouvements dans toutes les directions.

La face supérieure de la langue est recouverte d'une muqueuse kératinisée et pourvue de papilles gustatives. On distingue les papilles caliciformes situées au niveau du V lingual, les papilles filiformes situées aux bords latéraux de la langue, et, les papilles fongiformes situées aux bords antérolatéraux et sur les parties antérieures (Figure 14).



A : Papille caliciforme, B : Papille filiforme, C : papille fongiforme, D : bourgeon du goût
Figure 14 Répartition des papilles gustatives sur la langue
(Kettaneh, et al. 2002)

I.1.3.2 Neurophysiologie de la gustation

I.1.3.2.1 Définition

La gustation est la faculté qui permet d'apprécier l'arôme et les caractéristiques physiques d'une substance ingérée. Le goût, quant à lui, ne concerne que le système gustatif proprement dit. La gustation est liée au système olfactif et au système somesthésique extéroréceptif bucco-pharyngé (Gautho 1996).

I.1.3.2.2 Le système gustatif

L'appareil gustatif est constitué de trois éléments essentiels : les cellules gustatives (organe neurosensoriel périphérique), les voies nerveuses périphériques empruntant le trajet des nerfs crâniens VII, IX, X et les voies nerveuses centrales, pour former un système complexe à l'origine de la perception des saveurs.

En simplifiant au maximum, il peut être réduit à une chaîne neurosensorielle comprenant le récepteur, le neurone et le système nerveux central. Il suffit alors qu'au moins un élément de cette chaîne soit déficient pour qu'apparaisse un trouble du goût (Deleau et Zawadzki 1999).

Chez l'homme, la grande majorité des récepteurs gustatifs sont localisés au niveau de la langue (Gautho 1996). Des récepteurs secondaires sont situés sur le palais, le pharynx, l'épiglotte et au niveau du tiers supérieur de l'oesophage (Anonyme 2006).

Les cellules gustatives sont situées dans les bourgeons du goût (Figure 14), eux-mêmes localisés dans les papilles gustatives. Les cellules forment au centre de cette structure un pore et chaque cellule projette une terminaison dans la lumière de ce pore permettant d'accéder aux stimuli du goût. La base des papilles fait synapse avec différentes terminaisons nerveuses pour apporter l'influx jusqu'au cortex cérébral (Deleau et Zawadzki 1999).

I.1.3.2.3 Les sensations gustatives

Les stimuli activant les récepteurs du goût sont des molécules de substances organiques et inorganiques, principalement non volatiles. Solubles dans la salive, ils sont facilement mis en contact avec les papilles gustatives.

Quatre goûts de base sont perçus par les papilles de la langue : le sucré, l'acide, le salé et l'amer. Un cinquième goût est désormais décrit chez l'homme. Il s'agit de l'*umami* qui signifie « délicieux » en japonais, et qui est en fait le goût du glutamate et des acides aminés.

Toutes les régions de la langue peuvent être sensibles à tous les goûts de base, mais quelques secteurs sont plus sensibles à certains goûts que d'autres. Ainsi, la pointe de la langue est-elle plus sensible aux substances sucrées, les bords aux stimuli salés, la partie médiane externe aux stimuli acides et la base de langue aux stimuli amers. (Anonyme 2006)

I.1.3.2.4 Transduction du goût

Le mécanisme du goût est lié aux échanges d'ions dans les papilles. Les stimuli ont une action directe sur les échanges ioniques membranaires des cellules neuroépithéliales de la papille.

Ainsi, les substances salées sont-elles perçues grâce au passage d'ions sodium (Na^+) au travers de la membrane des cellules réceptrices.

Le goût acide provient des protons (H^+) qui entrent directement dans la cellule par passage transmembranaire. Ils bloquent alors les canaux voltage-dépendant Na^+ , Ca^{++} et K^+ .

Les substances sucrées s'attachent à des récepteurs membranaires spécifiques, de type « récepteur à second messenger ».

Les substances amères agissent sur des récepteurs spécifiques qui provoquent la mobilisation du calcium des réserves intracellulaires.

Enfin, le goût *umami* est perçu via des récepteurs spécifiques, tels que le récepteur métabotrope du glutamate ou les récepteurs inotropiques du glutamate.

L'ensemble de ces stimuli entraîne une dépolarisation de la cellule réceptrice, une entrée de calcium, puis la libération du neuromédiateur (Anonyme 2006).

I.1.3.2.5 Troubles du goût

Parmi les troubles du goût, on distingue l'agueusie (absence totale de goût) et l'hypoguesie (diminution du goût), qui sont des troubles quantitatifs, et la dysguesie, qui désigne une altération du goût est d'ordre qualitatif. Cette dernière catégorie de troubles du goût est subdivisée selon le moment de survenue de l'altération du goût. Elle peut être de nature aliagueusique (c'est-à-dire qu'elle apparaît au moment des repas) ou être de nature phantoguesique (c'est-à-dire qu'elle se produit à n'importe quel moment de la journée). « Les différentes subdivisions d'altération du goût sont la cacoguesie (goût exécrable), la torqueguesie (goût chimique : très salé, amer, métallique, brûlé), la paragueusie ou l'hétéroguesie (goût non usuel plus ou moins plaisant) et mixte » (Deleau et Zawadzki 1999).

Plusieurs situations peuvent aboutir à des troubles du goût. Parmi les étiologies neurologiques, ce sont les lésions des voies gustatives périphériques (nerfs crâniens VII bis, IX ou X) ou centrales (lésions bulboprotubérantielles ou diencephalothélencéphaliques) qui affectent la perception du goût. D'autres étiologies, non neurologiques, sont décrites dans la littérature scientifique. On retrouve les causes héréditaires (dysautonomie familiale), endocriniennes (ménopause, diabète insulino-dépendant, hypothyroïdie), carencielles (carences en zinc, en cuivre, en fer, en vitamines B9 et B12), infectieuses (grippe et viroses),

ou salivaires (hyposialie, syndrome de Gougerot-Sjögren). La prise de certains médicaments, la radiothérapie, la chimiothérapie, la consommation d'alcool ou de tabac sont également des facteurs qui peuvent être à l'origine de troubles du goût. Enfin, les sujets épileptiques sont parfois sujets à des hallucinations olfactives (Gautho 1996).

Les mécanismes pathogéniques potentiellement associés aux désordres du goût sont premièrement une atrophie locale des papilles gustatives, une rupture ou une blessure de cause physique ou chimique ; deuxièmement un dommage causé aux projections des neurones ; troisièmement un déséquilibre du cycle de régénération cellulaire et quatrièmement une modification des récepteurs en raison d'un changement chronique dans l'environnement local comme la salivation (Deleau et Zawadzki 1999).

I.2 Les produits d'hygiène bucco-dentaire

I.2.1 Les dentifrices

« Les dentifrices sont des préparations, employées à l'aide d'une brosse, pour éliminer, par frottement des dents, les restes alimentaires ainsi que la plaque dentaire. Ils permettent également de polir et blanchir les dents et de rafraîchir l'haleine. Ils véhiculent par ailleurs différents actifs destinés à protéger l'émail, à fortifier les gencives, à réduire l'hypersensibilité dentaire... Ils se présentent sous forme de pâtes (forte proportion de poudre) ou de gels et, plus rarement, de poudres. » (Chambin, Pillon et Pillot 2010).

Le Tableau 13 présente les matières premières qui composent un dentifrice.

Composants	Proportion	Fonctions	Exemples
Charge Abrasive	30 à 50 %	Eliminer les dépôts alimentaires et la plaque dentaire	Carbonate de calcium, phosphate dicalcique, alumine, silices, silicates
Humectants	10 à 25 %	<ul style="list-style-type: none"> • Eviter le dessèchement du dentifrice • Améliorer le goût (goût sucré) • Abaisser l'activité de l'eau (meilleure conservation) 	Sorbitol, glycérol, xylitol
Tensioactifs	1 à 2%	<ul style="list-style-type: none"> • Pouvoir nettoyant • Pouvoir moussant 	Lauryl sulfate de sodium, alkylsulfate, alkyléthersulfate
Epaississants	0,5 à 2 %	<ul style="list-style-type: none"> • Viscosité • Stabilité 	Dérivés cellulosiques, gomme xanthane, carraghénates, alginates, silices
Additifs	-	<ul style="list-style-type: none"> • Edulcorants • Aromatisants • Conservateurs • Colorants 	<ul style="list-style-type: none"> • Saccharinate de sodium • Huiles essentielles, composants synthétiques
Substances actives	-	<ul style="list-style-type: none"> • Prévention des caries • Réduction des saignements et de l'inflammation gingivale occasionnelle • Réduction de l'hypersensibilité dentinaire • Effet éclaircissant 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluor • Azulène, acide glycyrrhétinique, allantoiné et extraits végétaux (camomille, salsepareille, thuya...), triclosan • Polymères qui recouvre les tubules dentinaires • Bicarbonate de sodium, complexe silice/alumine, pyrophosphates, copolymères PVM/MA, broméline, citroxaïne, peroxyde d'hydrogène,

Tableau 13 Composition d'un dentifrice

I.2.2 Les bains de bouche

Les bains de bouche sont des solutions aqueuses ou faiblement alcoolisées. Ils peuvent se présenter sous forme de solutions concentrées à diluer avant usage, de solutions non concentrées, de comprimés effervescents ou de poudres.

Certains ont un usage thérapeutique, d'autres sont employés en tant que solution d'hygiène, ayant donc un statut de cosmétique.

Quatre grandes classes de bains de bouche sont différenciées en fonction de leur action thérapeutique.

Les bains de bouches antiseptiques permettent de réduire les infections, les gingivites et de lutter contre la mauvaise haleine en diminuant la charge bactérienne intra-buccale. L'actif le plus couramment utilisé est la chlorhexidine. D'autres antiseptiques entrent également dans la composition des bains de bouche. Il s'agit par exemple de l'hexétidine, du triclosan, de l'association fluorure d'étain/fluorure d'amines, de la povidone iodée.

Les bains de bouches anti-inflammatoires agissent contre l'inflammation et les saignements occasionnels des gencives. Ils contiennent de l'énoxolone ou de l'acide salicylique.

Certains bains de bouche ont une action anticarie qui leur est conférée par le fluor (Pillon 2010).

Enfin, les bains de bouche qui luttent contre l'halitose agissent essentiellement par inhibition du développement des bactéries au niveau de la langue et des gencives. En effet, l'halitose est le résultat de la dégradation protéolytique, par des bactéries anaérobies, de peptides et de protéines sulfurés en composé sulfurés volatils. Par conséquent, ces bains de bouche contiennent des actifs diminuant la charge bactérienne intra-orale tels que la chlorhexidine et le triclosan, ou tout autre actif antiseptique, et des actifs agissant contre les composés volatils tels que les ions métalliques. Enfin, le bicarbonate de soude est souvent utilisé car il combine ces deux actions.

II. LA CHLORHEXIDINE

II.1 Généralités

II.1.1 Caractéristiques physicochimiques

La chlorhexidine, ou bis-(p-chlorophényldiguanide)-1,6 hexane est un biguanide. Elle est utilisée sous forme de diacétate, de dichlorhydrate ou de digluconate. Elle est constituée de multiples groupements imines et amines, ce qui lui confère un caractère cationique (Tableau 14) (O'Neil 2006).

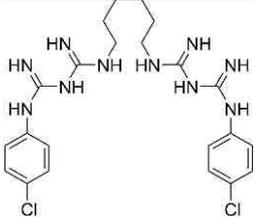
Nom	Chlorhexidine
Classification CMR	Non classé
Famille chimique	Biguanides
Formule brute	$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$
Formule semi-développée	
Forme physique	Solide
Poids moléculaire	505,45 g.mol ⁻¹
Solubilité dans l'eau (20°C)	800 mg.L ⁻¹

Tableau 14 Carte d'identité de la chlorhexidine

A température ambiante, la chlorhexidine se présente sous la forme d'une poudre blanche à jaune pâle, inodore. Elle est soluble dans l'alcool, le glycérol, le propylène glycol. En revanche, elle est peu soluble dans l'eau. C'est pourquoi, on la rencontre plutôt sous forme de sels (digluconate, acétate ou chlorhydrate). Les solutions aqueuses de diacétate se décomposent aux températures supérieures à 70°C.

La chlorhexidine est compatible avec les tensioactifs cationiques et les non ioniques. En revanche, elle est incompatible avec les composés chlorés et iodés, les aldéhydes et les dérivés phénolés, les tensioactifs anioniques, diverses gommes, les alginates et la carboxyméthylcellulose (Descroix et Forest 2006).

II.1.2 Données toxicologiques

Les données présentées ici sont issues de la fiche toxicologique de la chlorhexidine disponible sur le site de la Commission de la Santé et de la Sécurité au Travail canadienne (CSST 2000).

II.1.2.1 Absorption

L'absorption est négligeable par voie orale et cutanée. Il n'existe pas de donnée concernant l'absorption par voie respiratoire.

II.1.2.2 Sensibilisation

Cette molécule peut entraîner une sensibilisation respiratoire (asthme) et cutanée. Il y a possibilité de survenue de choc anaphylactique. Enfin, elle peut également être responsable d'une photosensibilisation.

II.1.2.3 Effets sur le développement

A ce jour, il n'existe pas de données publiées permettant de faire une évaluation adéquate des effets sur le développement.

II.1.2.4 Effets sur la reproduction

A ce jour, il n'existe pas de données publiées permettant de faire une évaluation adéquate des effets sur la reproduction.

II.1.2.5 Risque pour la femme qui allaite

Il n'y a aucune donnée concernant l'excrétion ou la détection de chlorhexidine dans le lait maternel.

II.1.2.6 Effets cancérogènes

Il n'y a pas d'étude sur la cancérogénicité associée à l'exposition à la chlorhexidine.

II.1.2.7 Effets mutagènes

Il n'y a pas d'étude sur des mutations associée à l'exposition à la chlorhexidine.

II.1.3 Mécanisme d'action

Le mécanisme de l'action antimicrobienne de la chlorhexidine continue à faire l'objet de recherches et n'est pas encore complètement élucidé (Gendron, et al. 1999).

A faible concentration, la chlorhexidine a un effet bactériostatique. Elle est capable de former des liaisons électrostatiques avec les phospholipides de la membrane cytoplasmique des bactéries. La bicouche lipidique est alors désorganisée et la perméabilité membranaire augmente, provoquant la rupture de la membrane et la fuite des constituants cytoplasmiques de faibles poids moléculaires.

A forte concentration (> 100 mg/L), la chlorhexidine exerce une activité bactéricide. Elle entraîne la précipitation et la coagulation des constituants cytoplasmiques en 20 secondes environ (O'Neil 2006).

Son activité bactéricide est dépendante du pH. L'optimum est compris entre 5,5 et 7. Son efficacité est diminuée en présence de calcium, de magnésium et de matières organiques. En revanche, elle augmente lorsque la chlorhexidine est associée à des ammoniums quaternaires ou à de l'alcool.

En plus de son activité antiseptique, la chlorhexidine a des propriétés anti-protéolytiques. Une étude a montré qu'elle inhibait les métalloprotéinases (MMP) 2, 8 et 9 impliquées dans le processus pathologique de la parodontite. Son activité est dose-dépendante. Elle agirait par un mécanisme de chélation cationique (Gendron, et al. 1999).

II.1.4 Spectre d'action

La chlorhexidine a un spectre d'activité large (Tableau 15). En solution aqueuse, elle agit aussi bien sur les bactéries Gram+ que sur les bactéries Gram-. Elle est tuberculicide et fongicide en solution alcoolique.

	Bactéries Gram +	Bactéries Gram -	Mycobactéries	Fungi	Spores	Virus enveloppés	Virus nus
Chlorhexidine	+++	++	+/-	+ (Candida)	+/-	+/- ⁽¹⁾	- ⁽²⁾

⁽¹⁾Virus enveloppés : herpès virus, virus de l'immunodéficience humaine, virus de l'hépatite B

⁽²⁾Virus nus : adénovirus, rotavirus, entérovirus, virus de l'hépatite A

Tableau 15 Spectre d'action de la chlorhexidine (Medqual 2006)

En revanche, elle a une action variable sur les virus. Les virus enveloppés sont plus sensibles que ceux qui ne possèdent pas d'enveloppe. Par exemple, elle est active sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle n'est pas sporicide. Enfin de récentes études sur le protozoaire *Acanthamoeba castellanii* ont montré que la chlorhexidine avait une plus forte action sur la membrane des trophozoïtes que sur la forme kystique du parasite (McDonnel et Russel 1999).

II.1.5 Champ réglementaire

La concentration maximale autorisée dans les produits cosmétiques est de 0,3%, exprimée en chlorhexidine (JO du 23 février 201, arrêté du 6 février 2001).

II.1.6 Utilisation

La chlorhexidine a de multiples applications.

II.1.6.1 Applications médicales

Elle est utilisée comme antiseptique externe dans le nettoyage et l'antisepsie des mains et de la peau, pour la préparation des champs opératoires, pour le nettoyage et l'antisepsie des plaies et des brûlures (Tableau 16).

Nom de spécialité	Forme galénique	Principe(s) actif(s)	Indication
BASEAL	Gel	Gluconate de chlorhexidine 5mg/g	Nettoyage et antiseptie des plaies superficielles
BISEPTINE BISEPTINESPRAI D (spray)	Solution pour application locale	Gluconate de chlorhexidine 250 mg + Chlorure de benzalkonium 25 mg + alcool benzylique 4 mL par 100 mL	Préparation du champ opératoire Traitement des petites plaies superficielles
CHLORAPREP	Solution colorée stérile pour application cutanée	Gluconate de chlorhexidine 20 mg + alcool isopropylique 0,7 mg par 1 mL	Désinfection de la peau avant intervention chirurgicale invasive
CYTEAL	Solution moussante pour application vaginale ou cutanée	Gluconate de chlorhexidine 100 mg + di-isétionate d'hexamidine 100 mg + chlorocrésol 300 mg par 100 mL	Nettoyage des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter
INSTILLAGEL	Gel urétral, seringue pré-remplie de 11mL	Gluconate de chlorhexidine 5,75 mg + chlorhydrate anhydre de lidocaïne 230 mg par seringue	Anesthésie locale de contact avant exploration en urologie
SEPTIVON 1,5%	Solution pour application cutanée	Gluconate de chlorhexidine 1,5g/100mL	Nettoyage et traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactérienne ou susceptibles de se surinfecter

Tableau 16 Exemples d'antiseptiques externes (médicaments et OTC) contenant de la chlorhexidine

Les propriétés antiseptiques de la chlorhexidine sont également exploitées dans des produits destinés au traitement antibactérien local d'appoint de la sphère O.R.L. (Tableau 17).

Nom de spécialité	Forme galénique	Principe(s) actif(s)	Indication
APHTORAL	Comprimé à sucer	Gluconate de chlorhexidine 3 mg + chlorhydrate de tétracaine 0,2 mg + acide ascorbique 52,5 mg par comprimé	Irritation/mal de gorge, aphte, lésion buccale
COLLUNOVAR 0,11% collutoire	Solution pour pulvérisation buccale	Gluconate de chlorhexidine 110 mg/100 mL	Traitement local d'appoint antibactérien des affections limitées à la cavité buccale et à l'oropharynx (stomatites, gingivites, aphtes, pharyngites, lésions buccales accidentelles ou opératoires)
DRILL Pastille	Pastille à sucer	Gluconate de chlorhexidine 3 mg + Chlorhydrate de tétracaine 0,2mg par pastille	Traitement local d'appoint antibactérien et antalgique des affections limitées à la cavité buccale et à l'oropharynx
THIOVALONE	Suspension pour pulvérisation buccale	Gluconate de chlorhexidine 0,26 mg + pivalate de tixocortol 0,6 mg par pulvérisation	Traitement local d'appoint anti-inflammatoire et antibactérien des affections limitées à l'oropharynx

Tableau 17 Exemples d'antiseptiques locaux contenant de la chlorhexidine

En ophtalmologie (Tableau 18), elle est appréciée pour son efficacité dans le traitement des kératites et ses propriétés anti-amibiennes. Elle est disponible en collyre, seule ou associée à un vasoconstricteur (Saleh et Bourcier 2011).

Nom de spécialité	Forme galénique	Principe(s) actif(s)	Indication
ISODRIL PHENYLEPHRINE 0,08mg/0,4mg	Collyre	Gluconate de chlorhexidine 0,2 mg + chlorhydrate de phényléphrine 1 mg par 1 mL	Traitement d'appoint des conjonctivites non infectieuses
VISIODOSE	Collyre	Gluconate de chlorhexidine 0,2 mg + chlorhydrate de phényléphrine 1 mg par 1 mL	Traitement symptomatique de l'hyperhémie conjonctivale

Tableau 18 Exemples de spécialités ophtalmologiques contenant de la chlorhexidine

Enfin, la chlorhexidine entre dans la composition de dispositifs médicaux tels que les cathéters veineux centraux (InVision Plus[®]), et certains pansements antimicrobiens (BioPatch[®], Tegaderm CHG[®]).

II.1.6.2 Applications cosmétiques

Dans les produits cosmétiques, elle est utilisée comme actif pour ses propriétés antiseptiques. Par exemple, dans les déodorants et les antitranspirants, elle permet de lutter contre les odeurs corporelles en contrôlant la prolifération des bactéries et la production de molécules nauséabondes (Untiedt et Gérard 2006).

Elle peut aussi servir de conservateur.

Ainsi, la retrouve-t-on dans de nombreux produits cosmétiques tels des produits de soins pour enfants (Tableau 19), des produits de soins visage (Tableau 20), des produits capillaires (Tableau 21), des produits d'hygiène bucco-dentaire (Tableau 22), etc.

Produit cosmétique	Liste INCI
 <p data-bbox="217 757 683 833"><i>Crème hydratante protectrice, Mixa Bébé</i></p>	<p data-bbox="740 407 1401 698">Aqua / water, cyclohexasiloxane, cetyl, alcohol, glycerin, prunus amygdalus dulcis oil / sweet almond oil, glyceryl stearate, paraffinum liquidum / mineral oil, butyrospermum parki butter / shea butter, peg-40 stearate, chlorhexidine digluconate, glycine soja oil / soybean oil, phenoxyethanol, sorbitan, tristearate, tocopherol, parfum / fragrance</p>

Tableau 19 Soins enfant ayant pour agent conservateur la chlorhexidine

Produit cosmétique	Liste INCI
 <p data-bbox="194 1657 772 1733"><i>Redermic XL Soins de Complément anti-rides fermeté, La Roche Posay</i></p>	<p data-bbox="817 1034 1394 1868">Aqua, Octocrylene, Dimethicone, Glycerin, Ascorbic Acid, Ethylhexyl Salicylate, Phenethyl Benzoate, Butyl Methoxydibenzoylmethane, PEG-40 Stearate, Glyceryl Stearate SE, Myristyl Myristate, Nylon-12, Cetearyl Alcohol, Potassium Hydroxide, Cyclopentasiloxane, Sodium Styrene/Ma Copolymer, Drometizole Trisiloxane, Sorbitan Tristearate, Madecassoside, Dimethiconol, Cetareth-25, Isohexadecane, Sodium Hyaluronate, Aluminum Starch Octenylsuccinate, Capryloyl Salicylic Acid, Laureth-4, Xanthan Gum, Polysilicone-11, Polysorbate 80, Acrylamide / Sodium Acryloyldimethyltaurate Copolymer, Capryl Glycol / Caprylyl Glycol, Tocopherol, Sorbitan Oleate, Benzoic Acid, Chlorhexidine Digluconate, Methylparaben, Phenoxyethanol, Parfum (Fragrance).</p>

Tableau 20 Soins visage ayant pour agent conservateur la chlorhexidine

Produit cosmétique	Liste INCI
 <p data-bbox="229 748 667 824"><i>Soin crème démêlant re-nutrition, Elsève</i></p>	<p data-bbox="740 271 1407 891">Water • Cyclopentasiloxane • Myristyl Alcohol • Stearamidopropyl Dimethylamine • Distearoylethyl Hydroxyethylmonium Methosulfate • Cetyl Alcohol • Divinyldimethicone/Dimethicone Copolymer • CI 19140/Yellow 5 • CI 15985/Yellow 6 • Dodecene • Hydroxyethylcellulose • Phenoxyethanol • Safflower Glucoside • PPG-1 Trideceth-6 • Arginine • Polyquaternium-37 • Chlorhexidine Digluconate • Poloxamer 407 • Benzyl Benzoate • Benzyl Alcohol • Linalool • Mineral Oil • Citric Acid • Cetrimonium Chloride • Butylphenyl Methylpropional • Lauryl PEG/PPG-18/18 Methicone • Coumarin • Hexyl Cinnamal • Royal Jelly Extract • Fragrance</p>

Tableau 21 Soin capillaire ayant pour agent conservateur la chlorhexidine

Produit cosmétique	Liste INCI
 <p data-bbox="293 1317 608 1352"><i>Elgydium Dent Sensible</i></p>	<p data-bbox="756 1088 1390 1330">Sorbitol, Aqua, Hydrated silica, Sodium laurylsulfate, Aroma, CI 42051, Benzyl alcohol, Cellulose gum, Chlorhexidine digluconate, Limonene, Nicomethanol hydrofluoride, Sodium methylparaben, Sodium propylparaben, Sodium saccharin, CI 470005.</p>

Tableau 22 Produit d'hygiène bucco-dentaire ayant pour actif la chlorhexidine

II.1.6.3 Applications dentaires

Son large spectre et sa faible toxicité font de la chlorhexidine le « gold standard » des agents antimicrobiens bucco-dentaires (Chambin, Pillon et Pillot 2010). Parmi les produits à usage bucco-dentaires contenant de la chlorhexidine, on répertorie des bains de bouche, des sprays bactéricides topiques, des produits d'irrigation péri-opératoire, des désinfectants dentaires contre les candidoses systémiques, des produits d'imprégnation des champs opératoires, des produits de rinçage post-chirurgical (Tableau 23). En fonction de leur concentration en chlorhexidine, ils sont soumis à la réglementation des médicaments, à celle des produits cosmétique, ou à celles des dispositifs médicaux (McCoy, et al. 2008). Ils sont indiqués, selon leur composition, dans le traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale, lors de

soins post-opératoires en odonto-stomatologie, dans le traitement des gingivites, pour la prévention des caries dentaires, dans le traitement des parodontopathies.

Nom de spécialité	Forme galénique	Principe(s) actif(s)	Statut
BUCCOSOIN ELUDRIL	Solution pour bain de bouche	Gluconate de chlorhexidine 0,5 mL + chlorobutanol hémihydraté 0,5 g par 100 mL	Médicament
CORSODYL	Solution pour bain de bouche	Gluconate de chlorhexidine 200 mg/100mL	Médicament
PAROEX 0,12%	Solution pour bain de bouche	Gluconate de chlorhexidine 120mg/100 mL	Médicament
PREXIDINE 0,12%	Solution pour bain de bouche	Gluconate de chlorhexidine 18mg/15 mL	Médicament
ELGYDIUM	Pâte dentifrice	Gluconate de chlorhexidine 4 mg + carbonate de calcium 25g pour 100 g	Médicament
Parodontax fluoré	Solution pour bain de bouche	Digluconate de chlorhexidine 0,06%	Parapharmacie, Cosmétique ?
ELGYDIUM Protection émail,	Solution fluorée pour bain de bouche	Digluconate chlorhexidine (en tant que conservateur)	Parapharmacie, cosmétique ?
VADEMECUM Expert Complet	Solution pour bain de bouche	Digluconate de chlorhexidine (concentration non renseignée)	GSM, Cosmétique ?
ELGYDIUM Blancheur	Pâte dentifrice	Digluconate chlorhexidine (en tant que conservateur)	Cosmétique

Tableau 23 Produits bucco-dentaires contenant de la chlorhexidine

II.2 Effets indésirables attribués à la chlorhexidine

Relativement bien tolérée, la chlorhexidine est toutefois tenue responsable de la survenue de certains effets indésirables. Les plus fréquents concernent la sphère buccale avec altération du goût, coloration des dents, de la langue, des muqueuses orales (Batistin, Antoniazzi et Rösing 2010) ou du dentier (McCoy, et al. 2008), et plus rarement desquamations de la muqueuse orale (Skoglund et Holst 1982) et gonflement de la glande parotide.

Quelques cas d'allergie ou de réactions anaphylactiques ont également été décrits.

II.2.1 Altération de la perception du goût

Actif désinfectant contenu dans plusieurs solutions pour bain de bouche, la chlorhexidine est connue pour provoquer des perturbations de la perception du goût chez l'homme.

En 1995, une étude a permis d'évaluer l'influence de la chlorhexidine sur l'intensité gustative de solutions de chlorure de sodium, de saccharose, d'acide citrique et de chlorhydrate de quinine chez 15 individus (Helms, et al. 1995). Les participants devaient se rincer la bouche 2 fois par jour pendant 3 minutes avec une solution de digluconate de chlorhexidine à 0,12% pendant 4 jours. La sensibilité gustative était évaluée une semaine avant le traitement, puis le quatrième jour, et 4 jours après la fin du traitement. Les résultats ont démontré que le rinçage avec une solution de chlorhexidine à 0,12% entraînait une diminution temporaire de l'intensité du goût du chlorure de sodium et du chlorhydrate de quinine, et altère fortement la qualité gustative du chlorure de sodium. Les auteurs attribuent cet effet au caractère cationique et amphiphile de la chlorhexidine. Le sucré et l'acide ne sont pas affectés. Il s'agit donc d'un phénomène spécifique et non d'une altération générale des capacités gustatives de l'individu.

Une seconde étude (Breslin et Tharp 2001) ayant pour objectif d'évaluer l'effet aigu d'une solution de chlorhexidine à 0,12% sur l'intensité et la qualité gustatives de 11 stimuli salés, sucrés, amers ou acides démontre que la chlorhexidine atténue la perception du goût du chlorure de sodium mais également de deux autres sels, le chlorure de potassium et le chlorure d'ammonium. Les auteurs en ont déduit que le goût des différents stimuli salés était perçu selon un seul mécanisme.

Le salé et l'amer sont perçus grâce à deux mécanismes différents. Il a été démontré que la forte amertume de la chlorhexidine en solution aqueuse ne suffit pas à expliquer son action sur le goût (Hepsø, Bjørnland et Skoglund 1988).

Le mécanisme d'inhibition du goût salé par la chlorhexidine n'est pas clair. Il est attribué à la structure moléculaire de la chlorhexidine. Ses deux groupements guanidine chargés positivement et séparés par une chaîne hydrocarbonée permettent à la molécule de se fixer sur deux sites, soit sur la même cellule, soit sur deux cellules différentes, ou sur une cellule et un molécule stimulus. De plus, elle est capable de former des liaisons hydrogène en de nombreux sites et possède un fort pouvoir de rémanence qui augmente la probabilité de liaisons. Le groupement guanidine étant le site actif de plusieurs inhibiteurs de canaux sodiques, il est probable que la chlorhexidine, qui en possède deux, interagisse, elle aussi, avec les canaux ioniques. La chlorhexidine pourrait aussi intervenir en formant des ponts entre les cellules adjacentes, créant ainsi une barrière physique.

Concernant la perception de l'amertume, Breslin et Tharp émettent l'hypothèse que la chlorhexidine inhiberait l'activité de la phospholipase C, de la protéine kinase C, ou de la phosphodiesterase, enzymes membranaires impliquées dans la transduction du goût amer.

L'effet est immédiat et réversible. Il persiste au moins 1 heure après l'exposition et diminue dans les 24 à 48 heures suivantes (Frank, Gent et Hettinger 2001).

Il semblerait que la survenue de cet effet indésirable dépende de la dose administrée et du temps de contact. Cependant, les valeurs minimales inhibitrices ne sont pas connues.

II.2.2 Coloration des dents et des muqueuses

Un des effets indésirables de l'usage prolongé de la chlorhexidine est l'apparition d'une coloration brune sur les dents (Figure 15), les amalgames, les prothèses dentaires ou encore les muqueuses buccales ou la langue.



Figure 15 Coloration extrinsèque apparue suite à l'utilisation d'un bain de bouche contenant de la chlorhexidine (Kadam, et al. 2009)

Le mécanisme de formation des taches pigmentées dues à la chlorhexidine est incertain. A ce jour, trois hypothèses coexistent.

La première hypothèse met en cause des réactions non enzymatiques de brunissement. La chlorhexidine pourrait accélérer les réactions de Maillard, en favorisant la formation d'une pellicule exogène épaisse et en catalysant une ou plusieurs de ses étapes.

Deuxièmement, la formation de sulfures pigmentés de fer et d'étain pourraient être à l'origine des dyschromies causées par la chlorhexidine. La molécule antiseptique dénaturerait la pellicule exogène acquise pour exposer des radicaux soufrés, qui réagissent avec les ions métalliques et ainsi, former des sulfures métalliques colorés.

Enfin, la chlorhexidine pourrait provoquer la précipitation de chromogènes alimentaires. Sa forte capacité d'adsorption à la surface des dents et des muqueuses et son caractère cationique lui permettrait de précipiter les chromogènes anioniques provenant de l'alimentation (Watts et Addy 2001).

Les colorations associées à la chlorhexidine sont difficiles à faire disparaître. Tout d'abord, des mesures préventives peuvent être prises. Récemment, Zanatta, Antoniazzi et Rösing ont démontré que la présence initiale de plaque dentaire était un facteur prédisposant. Par conséquent, l'élimination préalable de la plaque dentaire ou du tartre avant tout traitement prolongé à la chlorhexidine est conseillée afin de diminuer le risque d'apparition d'une coloration. Après leur apparition, les taches peuvent parfois être éliminées par un simple brossage des dents. Toutefois, plusieurs études ont montré que les brosses à dents électriques

avaient une plus grande efficacité qu'un simple brossage manuel (McInnes, et al. 1994) ; (Moran, et al. 2004).

Si les taches persistent, elles sont alors éliminées à l'aide d'un nettoyage par ultrasons, d'un polisseur dentaire rotatif associé à une pâte abrasive ou d'un polisseur à jet d'air associé à une poudre abrasive. Ce nettoyage sera effectué par un professionnel. Il ne doit pas être renouvelé trop souvent car l'émail peut être endommagée (Kadam, et al. 2009).

II.2.3 Réactions d'hypersensibilité

II.2.3.1 Classification

L'hypersensibilité est un effet nocif, non souhaité, en réponse à l'exposition à un allergène et qui ne survient que chez quelques individus. Cela implique qu'il y ait eu au préalable une sensibilisation à la molécule concernée. La sensibilisation est la première phase de la réaction d'hypersensibilité. Elle aboutit à la synthèse d'IgE.

En 1945, Gell et Coombs ont défini 4 types d'hypersensibilité. Les types I, II et III sont des réactions humorales. La réaction de type IV met en jeu des anticorps fixés à la surface du lymphocyte et est donc une réaction à médiation cellulaire.

L'hypersensibilité de type I, ou hypersensibilité immédiate, survient chez des sujets ayant une prédisposition génétique à produire en quantité anormale des anticorps IgE. L'antigène réagit avec ces anticorps qui se fixent aux mastocytes ou aux basophiles circulants. Ceci entraîne la dégranulation des mastocytes et la libération d'amines vaso-actives (histamine, sérotonine) et des médiateurs de l'inflammation (facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles). Ses manifestations cliniques sont l'urticaire, l'œdème de Quincke et le choc anaphylactique. Elle peut être liée à l'atopie.

L'hypersensibilité de type II, médiée par les IgG, est aussi appelée hypersensibilité de type cytotoxique. Elle correspond à la production d'anticorps qui vont lyser des populations cellulaires à fort taux de renouvellement, essentiellement les cellules d'origine hématopoïétique. On peut citer, par exemple : les réactions transfusionnelles, les anémies hémolytiques auto-immunes, les leucopénies, les purpuras thrombopéniques, certaines maladies auto-immunes (maladies d'Hashimoto, syndrome de Gougerot Sjögren).

Dans l'**hypersensibilité de type III** des complexes immuns sont dirigés contre des substances extérieures (telles que les médicaments) et vont se déposer dans les tissus, principalement les filtres glomérulaires (exemple de la glomérulonéphrite à complexes immuns). Ils induisent l'activation du complément ce qui entraîne une réponse inflammatoire qui est médiée par l'infiltration massive de neutrophiles. La maladie sérique, la vascularite nécrosante, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé sont d'autres manifestations typiques de cette réaction.

Enfin, l'**hypersensibilité de type IV** est directement relayée par les lymphocytes T, on parle d'hypersensibilité à médiation cellulaire. Lors d'un second contact avec l'antigène, des cellules T sensibilisées libèrent des cytokines. Celles-ci induisent une réaction inflammatoire, activent et attirent les macrophages et les lymphocytes T cytotoxiques. La forme clinique la plus classique de l'hypersensibilité de type IV est l'eczéma (eczéma de contact à des crèmes, des pommades ou des cosmétiques, à certains métaux...). La dermatite de contact, les lésions tuberculeuses et le rejet de greffe sont également inclus dans les manifestations typiques (Magnan 2010).

Cependant, cette ancienne classification est considérée comme incomplète car les mécanismes immuno-pathologiques en jeu sont plus complexes. La classification actuelle (Figure 16) repose sur le travail des membres de l'Académie Européenne d'Allergie et Immunologie Clinique (Johansson, et al. 2001).

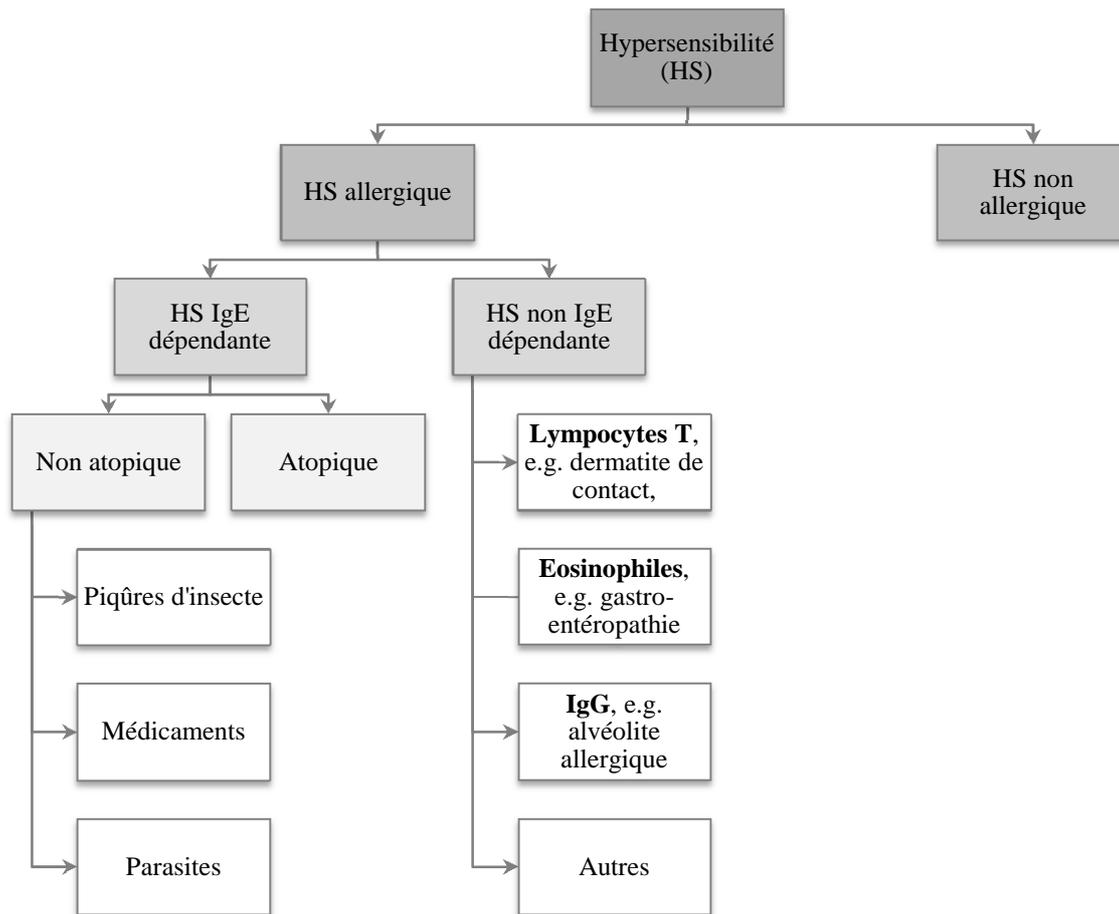


Figure 16 Classification actuelle des réactions d'hypersensibilité

II.2.3.2 Manifestations cliniques

Nous nous intéressons ici plus particulièrement aux réactions d'hypersensibilité aux médicaments, la chlorhexidine étant une molécule susceptible d'être à l'origine de ce type de réaction (II.2.3.4).

La symptomatologie des réactions d'allergie médicamenteuse est très variée, allant d'une urticaire localisée au choc anaphylactique. Elle peut aussi s'exprimer par l'apparition d'un exanthème bulleux, de dyscrasie sanguine ou encore d'hépatite ou de néphrite. L'hétérogénéité des manifestations cliniques et des mécanismes impliqués (toutes les types d'hypersensibilité, de I à IV sont concernés), rend le diagnostic difficile (Demoly, et al. 2003).

II.2.3.3 Démarche diagnostique

La démarche diagnostique standardisée repose sur l'interrogatoire du patient et la pratique de tests cutanés et biologiques. Un questionnaire et des recommandations ont été publiés à ce

sujet par les sociétés européennes de dermatologie (*European Society of Contact Dermatitis*), d'allergologie et d'immunologie clinique (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*).

II.2.3.3.1 Interrogatoire

Dans un premier temps, un interrogatoire minutieux doit être mené auprès du patient. L'anamnèse doit comporter des données relatives à la chronologie des événements et établir un tableau clinique précis. Il convient de noter l'heure et la date de prise du médicament, le délai d'apparition des premiers symptômes, l'effet de l'arrêt du médicament suspecté, et la prise concomitante d'autres médicaments. L'étude des antécédents du patient et notamment, la notion de contact antérieur est importante et permettra d'identifier une première sensibilisation ou une réaction similaire antérieure. Enfin, les signes de gravité sont recherchés.

A lui seul, l'interrogatoire ne permet pas de poser un diagnostic. Face à un tableau clinique évocateur et à une histoire qui laisse suspecter une hypersensibilité allergique, des tests cutanés sont envisagés (Demoly, et al. 2003).

II.2.3.3.2 Tests cutanés

Le choix du test à réaliser est dicté par le mécanisme éthio-pathologique suspecté à partir du tableau clinique (Figure 17) (Pirson 2005).

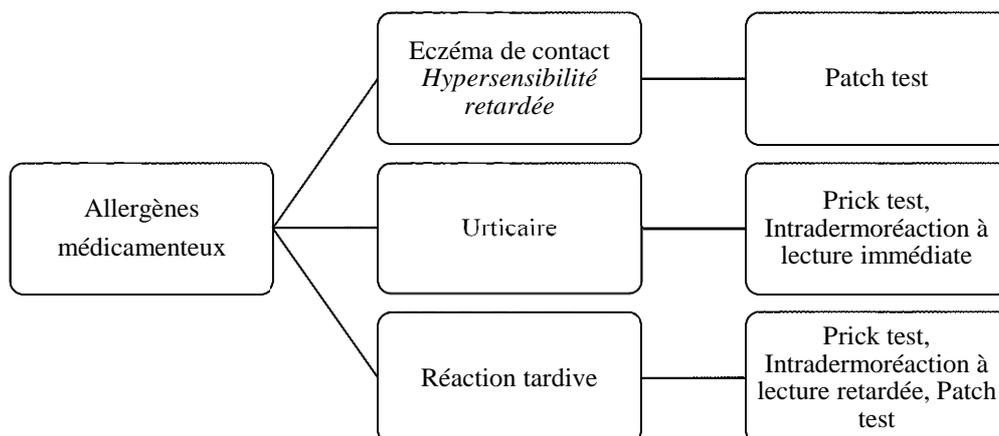


Figure 17 Choix du test cutané en fonction du tableau clinique

Les principaux tests cutanés sont les Prick tests (Tableau 24), les intradermoréactions à lecture immédiate et à lecture retardée (Tableau 25) et les patch tests (Tableau 26). Les tests cutanés positifs témoignent d'une sensibilisation si les concentrations maximales sont respectées. Cependant, ils ne suggèrent pas forcément l'existence d'une allergie chez le patient (Demoly, et al. 2003) ; (Demoly et Co Minh 2005) ; (Pirson 2005) ; (Collège des Enseignants en Dermatologie de France Mai 2011).

Test cutané	Prick Test (SPT)
Indications principales	Exploration des réactions d'hypersensibilité immédiate
Objectif	Démontrer la présence d'IgE spécifique à un allergène
Principe	<ul style="list-style-type: none"> • Activation des mastocytes cutanés portant les IgE • Mesure de la réaction inflammatoire locale provoquée
Technique	Dépôt d'une goutte de solution contenant l'allergène sur la peau. Introduction de l'allergène par effraction de la couche cornée.
Lecture	<p>A 15 minutes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesure du diamètre de la papule, et de l'érythème • Comparaison au témoin négatif (solvant) et au témoin positif (histamine ou codéine)
Critères de positivité	<ul style="list-style-type: none"> • Triade de Lewis (érythème, papule oedémateuse, prurit) • Papule de diamètre \geq 3mm par rapport au témoin négatif OU supérieur à 50% du témoin positif

Tableau 24 Qu'est-ce qu'un Prick test ?

Test cutané	Intradermoréaction (IDR)
Indications principales	Exploration des accidents médicamenteux par voie systémique (urticaire ou choc anaphylactique) Réaction d'hypersensibilité immédiate, semi-retardée ou retardée
Objectif	Démontrer la présence d'IgE spécifique à un allergène
Principe	<ul style="list-style-type: none"> • Activation des mastocytes cutanés portant les IgE • Mesure de la réaction inflammatoire locale provoquée
Technique	Injection dans le derme de 0,02 à 0,05 mL de dilutions de concentration progressivement croissante de l'allergène sur les faces externes des bras qui entraîne la formation immédiate d'une papule. <i>NB : Limité aux médicaments disponibles sous forme injectable</i>
Lecture	<ul style="list-style-type: none"> • Immédiate et semi-retardée : à 30min, 6h, ou 24h • Retardée : à 72h, à 96h, ou à 1 semaine
Critères de positivité	<ul style="list-style-type: none"> • Triade de Lewis (érythème, papule oedémateuse, prurit) • En lecture immédiate : augmentation du diamètre moyen de la papule de 50 % ou augmentation \geq à 3 mm dans les deux axes

Tableau 25 Qu'est-ce qu'une intradermoréaction ?

Test cutané	Patch test
Indications principales	Exploration de réactions d'hypersensibilité allergique médicamenteuse retardée et des toxidermies médicamenteuses
Objectif	Provoquer une réaction d'hypersensibilité retardée
Principe	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition prolongée sous occlusion à un allergène provoquée • Pénétration lente du produit à travers les différentes couches de la peau
Technique	<ul style="list-style-type: none"> • Application directement sur la peau de chambres adhésives contenant les molécules suspectées. Les patch-tests sont appliqués sur la partie supérieure du dos.
Lecture	A 48 heures, 30 minutes après avoir enlevé les tests puis à 72 ou 96 heures.
Critères de positivité	<p>5. (-) : réaction négative ;</p> <p>6. (+ ?) : érythème discret : réaction douteuse ;</p> <p>7. (+) : érythème infiltration discrète et papules éventuelles : faible réaction ;</p> <p>8. (++) : érythème, infiltration, papules et vésicules : réaction importante ;</p> <p>9. (+++) : érythème intense, infiltration, vésicules coalescentes, parfois bulle : réaction très importante ;</p> <p>10. (Ir) : aspect irritatif</p>

Tableau 26 Qu'est-ce qu'un patch test ?

II.2.3.3.3 Tests biologiques

A ce jour, les tests biologiques sont peu nombreux et non validés. Par conséquent, le diagnostic d'allergie médicamenteuse repose avant tout sur la clinique.

Toutefois, des méthodes de détection des IgE spécifiques sont disponibles pour certains médicaments (pénicillines, curares, chymopapaïne, thiopenthal, formol, insuline, protamine, toxine tétanique). Un test positif, dans un contexte clinique évocateur (symptômes typiques et chronologie rapide), permet de préciser que le mécanisme de la réaction est dépendant des IgE (surtout si des tests cutanés au médicament sont également positifs) et parfois d'explorer les réactivités croisées entre plusieurs médicaments, par inhibition quantitative. En revanche, l'absence d'IgE spécifiques circulantes ne permet pas d'éliminer le diagnostic (Demoly, et al. 2003).

II.2.3.4 Réactions d'hypersensibilité à la chlorhexidine

II.2.3.4.1 Caractère immunogène de la chlorhexidine

La chlorhexidine possède deux épitopes identiques (voir 0). Ce type de conformation est connu pour être capable de se lier aux IgE de surface des mastocytes et des basophiles, provoquant ainsi la libération d'histamine chez les personnes préalablement sensibilisées (Jee, et al. 2009).

Plusieurs réactions d'hypersensibilité sont décrites dans la littérature. Elles sont apparues pendant ou après l'utilisation de chlorhexidine sous diverses présentations (gel urétral, désinfectant cutané, cathéter veineux central, pansement, bain de bouche...). Certains de ces cas sont présentés ici.

II.2.3.4.2 Sensibilisation à la chlorhexidine

Comme vu précédemment, la chlorhexidine est utilisée comme antiseptique par voie cutanée ou orale. Elle imprègne certains dispositifs médicaux et on la retrouve également dans les produits cosmétiques. L'omniprésence de cette molécule et son utilisation croissante pourrait aboutir à une sensibilisation de certains patients ou professionnels de santé (Parkes, et al. 2009). Toutefois, la prévalence semble faible à ce jour.

En effet, une étude réalisée en 2008, chez 1927 patients atteints d'eczéma chronique, a mis en évidence un taux de sensibilisation à la chlorhexidine (contenue dans des préparations topiques ou des produits cosmétiques) s'élevant à 1,6% (Dastychová, Necas et Vasku 2008).

De plus, en janvier 2011, une étude a été publiée sur la prévalence de la sensibilisation à la chlorhexidine et des allergies de contact engendrées par cette molécule (Liippo, Kousa et Lammintausta 2011). La cohorte était constituée de 7610 patients chez qui une allergie de contact avait été suspectée. Chez chacun d'entre eux, un patch test a été réalisé avec une solution aqueuse de digluconate de chlorhexidine à 0,5%. Au total, 36 patients ont présenté une réaction positive, ce qui signifie que 0,47% de la cohorte était sensibilisé à la chlorhexidine. Des dermatites et des stomatites provoquées par des médicaments topiques contenant de la chlorhexidine ont été recensées chez 5 patients. La sensibilisation à la chlorhexidine a contribué à l'apparition d'une dermatite chez 11 patients. L'interrogatoire a mis en évidence une exposition préalable à la chlorhexidine chez 16 patients, alors que, dans 4 cas, aucun contact préalable n'avait eu lieu. Les auteurs concluent que l'exposition à la chlorhexidine contenue dans des produits cosmétiques peut conduire à retarder la guérison

d'un eczéma de contact chez les patients sensibilisés, d'où l'importance de repérer les sources potentielles d'exposition parmi les produits cosmétiques.

II.2.3.4.3 Réactions d'hypersensibilité immédiate

Dans la littérature scientifique³, plusieurs cas de réactions d'hypersensibilité immédiate sont décrits après l'utilisation de chlorhexidine ou de digluconate de chlorhexidine sous différentes formes (bain de bouche, désinfectant cutané, gel urétral, gel rectal, cathéter veineux).

Bien que plusieurs publications rapportent des cas d'anaphylaxie survenus durant des anesthésies générales ou des examens urologiques ou rectaux, la chlorhexidine est une étiologie souvent négligée. Un cas de réaction anaphylactique grave a été décrit en Belgique en 2004. Il a d'abord été attribué au latex, allergène très répandu en salle d'opération. Par la suite, la chlorhexidine contenue dans le gel lubrifiant urétral s'est être avérée le véritable agent allergène (Ebo, Bridts et Stevens 2004).

Connaissant le pouvoir immunogène de la chlorhexidine, une analyse minutieuse des antécédents du patient devrait pouvoir permettre de repérer une éventuelle sensibilisation et d'éviter ce genre d'incident. Aux Pays-Bas, trois cas ont été décrits chez des hommes âgés respectivement de 41, 54 et 65 ans qui ont tous les 3 développé une réaction anaphylactique au gel ayant été utilisé lors d'un sondage urétral. Les tests allergologiques ont montré que la chlorhexidine présente dans ce gel était bien l'allergène responsable. Notons que, les 3 patients avaient tous déjà présenté une réaction à la chlorhexidine dans le passé et que l'analyse de leurs antécédents aurait dû alerter l'équipe médicale (Van Zuuren, et al. 2007).

Par conséquent, face à une réaction d'hypersensibilité sous anesthésie ou lors d'un intervention chirurgicale, il est important de rechercher et d'identifier l'agent responsable afin de prévenir la survenue d'une seconde réaction dans le futur et d'informer le patient sur la conduite à tenir vis-à-vis des produits contenant l'allergène concerné. Plusieurs auteurs s'accordent sur la nécessité d'ajouter la chlorhexidine à la liste des substances allergènes testées en routine avant un acte chirurgical (Bae, et al. 2008).

De plus, le danger n'est pas toujours correctement identifié par les équipes médicales qui n'ont pas forcément le réflexe de chercher la présence de chlorhexidine dans les dispositifs médicaux qu'ils utilisent fréquemment lors d'actes chirurgicaux. Dans une étude de 2009, le

³ Recherche effectué sur PubMed avec les mots clés suivants : « allergy », « chlorhexidine ».

cas d'un patient ayant développé, à deux reprises, une réaction anaphylactique après l'insertion d'un cathéter veineux central illustre parfaitement cette méconnaissance. Lors d'une première intervention, le patient a présenté une réaction anaphylactique après la pause d'un cathéter veineux central. Les tests allergologiques ont révélé une sensibilisation à la chlorhexidine (présence d'IgE spécifique). L'intervention a été reprogrammée et une mesure d'éviction a été prise concernant tous les antiseptiques contenant de la chlorhexidine. Après la pause, du même cathéter veineux central, le patient a de nouveau présenté une réaction anaphylactique. L'équipe médicale n'avait pas vu sur l'étiquetage que le dispositif était imprégné de chlorhexidine. Une mesure corrective a été prise. Désormais, ces cathéters comportent un étiquetage clair avertissant l'utilisateur de la présence de chlorhexidine (Jee, et al. 2009). En France, une note de pharmacovigilance a été publiée afin d'attirer l'attention des professionnels de santé sur la présence à l'intérieur de dispositifs médicaux de différentes substances pouvant être à l'origine d'accidents graves et dont l'imputabilité est difficile à établir (Schmutz, Barbaud et Trechot 2003).

II.2.3.4.4 Réactions d'hypersensibilité retardée

Des réactions d'hypersensibilité retardée à type d'eczéma de contact et de dermatite allergique de contact ont été décrites dans la littérature scientifique (Le Corre, et al. 2010) ; (Dastychová, Necas et Vasku 2008).

III. LE PEROXYDE D'HYDROGENE ET LES LIBERATEURS DE PEROXYDE D'HYDROGENE

Dans un monde où l'apparence est reine, la norme est de rigueur. Les canons de beauté varient selon les pays et les cultures. En Asie, l'idéal de beauté est un teint régulier et pâle, ainsi que les yeux ronds s'approchant du type occidental. Les crèmes contenant des actifs dépigmentant sont à la mode. En Europe, la tendance du sourire blanc éclatant nous vient tout droit des Etats-Unis, où les stars d'Hollywood affichent toutes un dentition parfaite.

L'éclaircissement des dents est un acte, qui était jusqu'à un passé proche, uniquement pratiquée par les dentistes. Depuis 2010, des bars à sourire ont vu le jour un peu partout en France. De nombreuses publicités ont été diffusées sur internet et l'information a été relayée dans différents médias (presse féminine, émissions de télévision).

Les bars à sourire sont des instituts de beauté qui proposent aux consommateurs un blanchiment dentaire. Le concept s'inspire des bars à beauté (bar à ongles, à sourcils, à chignon...) qui proposent un service rapide, sans rendez-vous et à prix abordable. Les personnes qui accueillent les clients et qui réalisent le soin ne sont pas des professionnels de santé. La première étape consiste à définir la couleur initiale des dents à l'aide d'un nuancier. Puis, le client se nettoie les dents à l'aide d'une lingette stérile imprégnée de liquide activateur. Enfin avant de mettre en place la gouttière qui contient un gel blanchissant, le consommateur est invité à appliquer un gel désensibilisant contenant de la vitamine E pour protéger ses dents. En général, la séance dure 20 minutes, temps pendant lesquels les dents sont exposées à une lampe froide qui augmente l'efficacité du gel éclaircissant. Ces instituts promettent une diminution de 2 à 7 teintes.

Cette nouvelle activité inquiète l'Ordre National des chirurgiens dentistes qui s'interroge sur la sécurité du consommateur et dénoncent une concurrence déloyale.

D'une part, concernant la composition des gels d'éclaircissement, pour pouvoir être considérés comme cosmétiques et à ce titre être utilisés librement par des personnes autres que des professionnels de santé, les gels d'éclaircissement doivent contenir moins de 0,1% de peroxyde d'hydrogène, présent ou dégagé. Il est donc primordial, selon le Conseil National, de savoir ce que contiennent, qualitativement et quantitativement, les gels utilisés dans ces

boutiques. A ce propos, certaines enseignes attirent les clients par la mention « sans peroxyde ». En pratique, elles utilisent des produits contenant du perborate de sodium qui est un libérateur de peroxyde d'hydrogène. En août 2011, l'AFSSAPS a rappelé que l'utilisation du perborate de sodium dans les cosmétiques était soumise à restrictions. Dans l'Annexe III, au numéro d'ordre (1a), est prévue une concentration maximale de 0,1 % (en masse d'acide borique) dans les produits d'hygiène buccale et au numéro d'ordre (12) est autorisée l'utilisation du perborate de sodium en tant que libérateur de peroxyde d'hydrogène à une concentration maximale de 0,1% en peroxyde d'hydrogène présent ou dégagé dans les produits d'hygiène buccale. Par conséquent, l'AFSSAPS considère que les mentions « sans peroxyde » ou « sans peroxyde d'hydrogène » pour un « produit cosmétique à base de perborate de sodium sont susceptibles de contrevenir aux dispositions de l'article L. 121-1 du Code de la consommation, qui prohibe les pratiques commerciales trompeuses reposant notamment sur des allégations, indications ou présentations fausses ou de nature à induire en erreur le consommateur » (Orde National des Chirurgiens Dentistes 2011).

D'autre part, concernant les contre-indications et les effets indésirables d'un tel traitement, l'Ordre des chirurgiens dentistes déplore leur méconnaissance par le consommateur. « Parce que, malheureusement, les reportages ne font pas état de ces risques pour le patient, le Conseil national continuera à intervenir auprès des pouvoirs publics afin que la protection des consommateurs soit assurée. Il incombe également à tous les confrères, au quotidien de leur exercice, d'informer les patients et de les prévenir des risques des éclaircissements dentaires excessifs ou mal réalisés » (Orde National des Chirurgiens Dentistes 2011). En effet, l'éclaircissement des dents n'est pas un acte anodin. Les agents utilisés sont susceptibles d'entraîner des effets indésirables sur l'émail et les muqueuses. Pour rappel, il est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents, sur les dents cariées ou présentant des lésions d'usure ou d'abrasion, en cas d'hypersensibilité dentaire et lorsque le patient présente des obturations non étanches.

En réponse à ces inquiétudes, l'AFSSAPS avait publié un communiqué de presse sur son site Internet le 5 décembre 2011. L'Agence fait le point sur la pratique du blanchiment des dents. Elle attire l'attention du consommateur sur les risques qu'il encoure en cas d'une utilisation trop fréquente ou d'une concentration supérieure à 0,1% de peroxyde d'hydrogène présent ou dégagé. Elle annonce également que la réglementation a été modifiée, maintenant la restriction à 0,1% pour les produits à usage libre et autorisant une concentration comprise entre 0,1% et 6% pour les produits dont l'usage est réservé aux dentistes. Enfin, elle précise

que la DGCCRF, la DGS et elle-même, effectuent des contrôles afin de s'assurer de la conformité des produits sur le marché et des pratiques d'éclaircissement dentaire.

III.1 Généralités

III.1.1 Caractéristiques physico-chimiques

III.1.1.1 Le peroxyde d'hydrogène

Le peroxyde d'hydrogène se présente sous la forme d'un liquide incolore (Tableau 27). Miscible à l'eau, il est soluble dans l'oxyde de diéthyle alors qu'il est insoluble dans l'éther de pétrole. Il est décomposé par de nombreux solvants organiques.

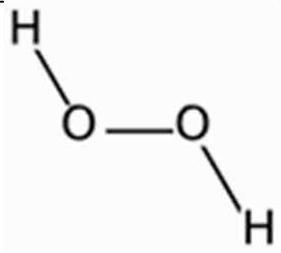
Nom	Peroxyde d'hydrogène
INCI	Hydrogen Peroxide
Synonymes	Eau oxygénée, Hydroperoxide, Hydrogen dioxide, Dihydrogen dioxide, oxydol
Classification CMR	Non classé
Formule brute	H ₂ O ₂
Formule semi-développée	
Forme physique	Liquide incolore
Poids moléculaire	34 g/mol
Solubilité dans l'eau	Miscible

Tableau 27 Carte d'identité du peroxyde d'hydrogène

Il est stable à l'état pur dans les conditions normales de température et de pression. Plusieurs facteurs (pH, température, radiations) sont susceptibles d'entraîner sa décomposition

catalytique et la libération d'oxygène. Ce phénomène est d'autant plus exothermique que la concentration en peroxyde d'hydrogène de la solution est élevée.

L'addition de substances telles que le phosphate de sodium, le silicate de sodium, le stannate de sodium ou encore l'acétanilide, permet de stabiliser les solutions.

Enfin, le peroxyde d'hydrogène est un puissant oxydant. Il possède donc un caractère réducteur marqué (Bonnard, Falcy et Jargot 2007).

III.1.1.2 Les libérateurs de peroxyde d'hydrogène

III.1.1.2.1 Le peroxyde de carbamide

Au contact de l'eau (ou de la salive), le peroxyde de carbamide (Tableau 28).

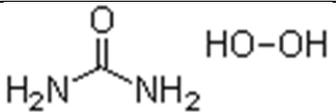
Nom	Peroxyde de carbamide
INCI	Urea peroxide
Synonymes	Peroxyde d'urée, percarbamide
Classification CMR	Non classé
Formule brute	$CO(NH_2)_2 \cdot H_2O_2$
Formule semi-développée	
Forme physique	Poudre cristalline ou cristaux blancs
Poids moléculaire	94,1 g/mol
Solubilité dans l'eau	Soluble

Tableau 28 Carte d'identité du peroxyde de carbamide

Il se décompose et libère de l'urée et du peroxyde d'hydrogène (Équation 1).

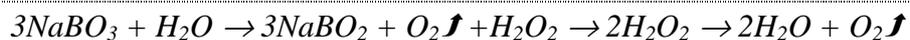


Équation 1

III.1.1.2.2 Le perborate de sodium

A partir des données biologiques, chimiques et toxicologiques existantes, le SCCS a considéré le perborate de sodium et l'acide perborique comme des libérateurs de peroxyde d'hydrogène (SCCS 2010). Ces deux substances sont réglementées à l'Annexe III du Règlement (CE) 1223/2009, au numéro d'ordre (1a) à une concentration maximale de 0,1 % (en masse d'acide borique) dans les produits d'hygiène buccale, et au numéro d'ordre (12) en tant que libérateur du peroxyde d'hydrogène, à une concentration maximale de 0,1 % en peroxyde d'hydrogène, présent ou dégagé, dans les produits d'hygiène buccale. La plus restrictives des deux entrées l'emportent.

Le perborate de sodium libère de l'oxygène lorsqu'il réagit avec l'eau ou le peroxyde d'hydrogène (Equations 2 et 3).



Équation 2



Équation 3

Ses caractéristiques physico-chimiques sont résumées dans le Tableau 29.

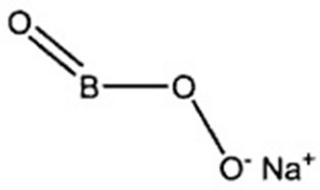
Nom	Perborate de sodium
INCI	Sodium perborate
Classification CMR	Repr. Cat IB
Formule brute	$\text{NaBO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$
Formule semi-développée	
Forme physique	Poudre blanche cristalline, fine, inodore
Poids moléculaire	99,815 g/mol (monohydraté) 153,86 g/mol (tétrahydraté)
Solubilité dans l'eau	Soluble

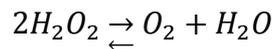
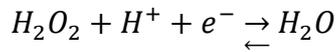
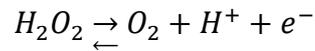
Tableau 29 Carte d'identité du perborate de sodium

III.1.2 Expression de la concentration

La concentration d'une solution de peroxyde d'hydrogène peut être exprimée en masse ou en volumes. On parle alors du titre de la solution.

Le titre correspond au volume d'oxygène (exprimés en litres) dégagé par la décomposition complète d'un litre de solution de peroxyde d'hydrogène dans les conditions normales de pression et de température (0 °C et sous 101,3 kPa). Par exemple, l'eau oxygénée officinale est une solution aqueuse à 10 volumes, elle renferme environ 3 % (m/m) de peroxyde d'hydrogène (Bonnard, Falcy et Jargot 2007).

L'eau oxygénée a pour formule brute H_2O_2 . Elle peut se comporter comme un réducteur dans le couple O_2/H_2O_2 ou comme un oxydant dans le couple H_2O_2/H_2O .



Un litre d'eau oxygénée de concentration molaire, $n \text{ mol.L}^{-1}$, peut dégager $n/2$ moles d'oxygène.

Or, pour les gaz la relation suivante s'applique :

$$n = \frac{V}{V_m}$$

n : quantité de matière exprimée en moles (mol) ; V : volume de l'échantillon de gaz exprimé en mètre cubes (m^3) ; V_m : volume molaire qui correspond au volume d'une mole de gaz dans les mêmes conditions de température et de pression que celles de l'échantillon, exprimé en mètre cube par mole ($m^3 \cdot mol^{-1}$).

Donc, le volume d'oxygène libéré sera égal à :

$$V = \frac{n}{2} \times V_m, \text{ où } V_m(O_2) = 22,4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$$

D'où la relation suivante, qui permet de calculer la concentration molaire d'une solution de peroxyde d'hydrogène en fonction de son titre volumique :

$$[H_2O_2](\text{mol} \cdot L^{-1}) = \frac{\text{Titre volumique}}{11,2}$$

Enfin, le pourcentage massique de la solution, $[\% H_2O_2]$, est relié au volume libérable ou titre volumique, par la relation :

$$\text{Titre volumique} = ([\%H_2O_2] \times (d_{20}/100) \times 11,2)/34,01$$

avec d_{20} : densité en $kg \cdot m^{-3}$

Exemple : une solution à 35% ($[\% \text{H}_2\text{O}_2] = 35$), contient 35g d' H_2O_2 pour 100 g de solution, et compte tenu de la densité ($1130 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ou $1,13 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 39,55 g pour 100 mL ou $395,5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, ce qui correspond à $(395,5/34,01) = 11,62$ moles de H_2O_2 , soit en volume ($11,62 \times 11,2$) = 130 litres (environ).

NB : Une solution de peroxyde de carbamide à 10% équivaut à une solution de peroxyde d'hydrogène à 3%.

III.1.3 Données toxicologiques

Les données présentées ici sont issues de la fiche toxicologique du peroxyde d'hydrogène disponible sur le site de la Commission de la Santé et de la Sécurité au Travail Canadienne, ainsi que de l'opinion sur le peroxyde d'hydrogène, présent ou dégagé, dans les produits d'hygiène bucco-dentaire et les produits d'éclaircissement dentaire du 18 décembre 2007 par le SCCP.

III.1.3.1 Toxicocinétique

III.1.3.1.1 Absorption

Le peroxyde d'hydrogène peut pénétrer à travers l'épiderme et les muqueuses. Il se décompose alors en oxygène et en eau dans les tissus sous-jacents. Par conséquent, la vitesse d'absorption du peroxyde d'hydrogène exogène est difficile à évaluer. Des microembolies peuvent être engendrées par la formation d'oxygène gazeux (1 mL d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 1 % peut libérer 3,3 mL d'oxygène) empêchant le sang d'atteindre les tissus et provoquant ainsi un blanchiment des parties exposées.

L'absorption intestinale du peroxyde d'hydrogène a été étudiée chez l'animal. Il a été démontré que cette substance est absorbée de façon importante par la muqueuse intestinale à des concentrations comprises entre 3 et 30%.

III.1.3.1.2 Distribution

Le peroxyde d'hydrogène se décompose très rapidement en oxygène et en eau au site d'absorption. La vitesse de distribution ultérieure dans l'organisme n'a pas été étudiée.

Du peroxyde d'hydrogène a pu être décelé dans le sang chez l'animal. Il est peu vraisemblable que le peroxyde d'hydrogène s'accumule dans l'organisme.

III.1.3.1.3 Métabolisme

Le peroxyde d'hydrogène est un produit normal du métabolisme aérobie (chez l'humain, le foie en produit 6,48 grammes par jour) formé lors de nombreuses réactions catalysées par des oxydases (enzymes qui catalysent les réactions d'oxydation qui concourent à la destruction des acides aminés et des graisses en radicaux libres et en peroxyde d'hydrogène). Le peroxyde d'hydrogène ainsi formé est décomposé rapidement en oxygène et en eau par la catalase. Cette enzyme a une activité plus élevée au niveau du duodénum, du foie, de la rate, du rein, la circulation sanguine, des membranes muqueuses ainsi que dans les tissus très riches en vaisseaux sanguins. Son activité est moins forte au niveau du cerveau, de la thyroïde, des testicules et des tissus conjonctifs.

III.1.3.1.4 Excrétion

On retrouve du peroxyde d'hydrogène dans l'air expiré chez l'humain.

III.1.3.2 Toxicité aiguë

Chez le rat, la Dose létale 50 (DL₅₀) orale de produits contenant du peroxyde d'hydrogène est de 1232 mg/kg pour une solution à 35% de peroxyde d'hydrogène. Pour ceux contenant entre 10 et 22% de peroxyde de carbamide, la DL₅₀ s'élève à plus de 50 000 mg/kg chez le rat et est comprise entre 87,2 et 143,8 mg/kg chez la souris.

L'ingestion d'une dose importante de peroxyde d'hydrogène peut être mortelle pour les êtres humains. Le cas d'un nourrisson de 16 mois mort après ingestion d'une quantité de peroxyde d'hydrogène correspondant à 600 mg/kg a été rapporté.

III.1.3.3 Irritation et corrosivité

Fortement dilué, le peroxyde d'hydrogène est peu ou pas irritant. Chez le lapin, l'application cutanée pendant 24h de peroxyde d'hydrogène de 3 à 8% ne cause pas d'irritation.

En revanche, il a été montré que de plus fortes concentrations sont à l'origine d'une irritation des yeux, de la peau, des muqueuses orales, de l'estomac et de l'intestin. Chez l'animal, une faible irritation cutanée a été observée après 4h d'exposition au peroxyde d'hydrogène à 10%. A 35%, l'irritation cutanée était modérée.

III.1.3.4 Sensibilisation cutanée

Le peroxyde d'hydrogène n'est pas considéré comme un produit allergisant.

III.1.3.5 Absorption percutanée

Elle est réelle car les membranes biologiques sont très perméables au peroxyde d'hydrogène.

III.1.3.6 Toxicité à doses répétées

Au-delà de certains taux d'exposition, des effets ont été constatés chez l'animal sur le poids corporel, le sang et certains organes.

Des LOAEL⁴ de 75 mg/kg par jour et 86 mg/kg par jour ont été déterminées respectivement chez le rat femelle et le rat mâle. Les risques encourus par les êtres humains peuvent être évalués en comparant les expositions humaines à la plus forte exposition n'ayant entraîné aucun effet nocif sur les animaux de laboratoire dans aucune étude. Ainsi, chez l'homme, la NOAEL s'élève à 20 mg/kg de poids corporel par jour.

III.1.3.7 Mutagénicité/génotoxicité

La décomposition du peroxyde d'hydrogène peut aboutir à la formation de radicaux hydroxyles, espèces hautement réactifs et susceptibles de réagir avec la plupart des molécules présentes dans les cellules vivantes. Toutefois, le corps humain dispose d'enzymes capables de réduire la quantité de peroxyde d'hydrogène en accélérant sa décomposition en eau et en oxygène. Chez les Mammifères, ces enzymes sont présentes dans presque toutes les cellules. Les enzymes salivaires, par exemple, peuvent transformer le peroxyde d'hydrogène produit par les bactéries de façon très efficace et protègent ainsi la cavité buccale.

Les individus atteints de certaines maladies génétiques telles que l'acatalasémie, la déficience en G6PD et la xérostomie, sont plus vulnérables au peroxyde d'hydrogène.

En conclusion, les études disponibles à ce jour ne montrent pas de génotoxicité ou de mutagénicité probante du peroxyde d'hydrogène *in vivo*. Selon le rapport du SCCP du 18 décembre 2007, le peroxyde d'hydrogène n'est pas classé parmi les substances mutagènes.

III.1.3.8 Carcinogénicité

Le peroxyde d'hydrogène peut agir comme un faible « promoteur de cancer » de façon très localisée, c'est-à-dire qu'il peut légèrement stimuler la croissance ou la multiplication des

⁴ LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level, Niveau de concentration le plus faible pour lequel on observe un effet indésirable

cellules cancéreuses. Les mécanismes ne sont pas clairs, plusieurs pourraient être mis en jeu, une génotoxicité directe, une erreur de réparation de l'ADN, ou une inflammation chronique.

III.1.3.9 Reprotoxicité

Aucune donnée pertinente n'est disponible concernant la toxicité sur la reproduction et sur le développement.

III.1.3.10 Phototoxicité induite

Aucune donnée n'est disponible.

III.1.4 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'éclaircissement des dents par le peroxyde d'hydrogène est mal connu. Selon Kawamoto, la dentine inter- et péri-tubulaire est dissoute par l'action du peroxyde d'hydrogène à concentration élevée. Il a émis l'hypothèse que l'action éclaircissante du peroxyde d'hydrogène est due, en grande partie, aux radicaux hydroxyles OH^\bullet qui augmentent avec la concentration du peroxyde (Aboudharam, et al. 2008).

III.1.5 Champ réglementaire

Dans la version initiale de la Directive 76/768/CEE, l'utilisation de l'eau oxygénée (numéro d'ordre (13) de l'Annexe III) était restreinte aux colorants d'oxydation pour la coloration des cheveux. La concentration maximale autorisée était de 40 volumes, soit 12% de peroxyde d'hydrogène.

Le champ d'application a ensuite été élargi à l'ensemble des préparations pour traitements capillaires (Directive 82/368/CEE, Annexe III, n° d'ordre 12), aux préparations pour soins de la peau et aux préparations pour durcir les ongles avec des concentrations maximales autorisées s'élevant respectivement à 4% d' H_2O_2 et 2% d' H_2O_2 (Directive 84/415/CEE) puis aux produits d'hygiène buccale, avec une concentration maximale autorisée d' H_2O_2 , présent ou libéré inférieure ou égale à 0,1% (Directive 92/86/CEE).

A partir de la Directive 92/86/CEE, le numéro d'ordre 12 concerne non seulement l'eau oxygénée, mais également, tout autre composé ou mélange libérant de l'eau oxygénée dont le peroxyde de carbamide et le peroxyde de zinc. Les concentrations maximales autorisées sont exprimées en % d' H_2O_2 , présent ou libéré.

Pour résumer, aujourd'hui et jusqu'au 30 octobre 2012, les produits d'hygiène buccale ne peuvent pas contenir plus de 0,1% d'H₂O₂, présent ou libéré.

Il est important de noter qu'à partir du 31 octobre 2012, la Directive 2011/84/EU apportera un certain nombre de modifications.

Une concentration maximale de 0,1% d'H₂O₂, présent ou libéré sera autorisée pour les produits bucco-dentaires disponibles en vente libre, y compris les produits de rinçage buccal, les dentifrices, et les produits de blanchiment ou d'éclaircissement des dents. Cette limite est basée sur le niveau jusqu'auquel il a été établi que les produits contenant du peroxyde d'hydrogène ne présentent aucun risque pour le consommateur dans les conditions normales d'utilisation (SCCP 2007).

La commercialisation de produits de blanchiment ou d'éclaircissement des dents plus concentrés, c'est-à-dire avec des concentrations allant de 0,1% à 6%, sera autorisée sous certaines conditions. Seuls les dentistes pourront acheter ces produits. Dans le cadre d'un traitement en plusieurs cycles, ils auront l'autorisation de délivrer le produit au consommateur pour terminer le cycle. Aucune donnée concernant la sécurité de ces produits n'est disponible chez l'enfant et l'adolescent, par conséquent, ils seront strictement réservés à l'adulte et ne pourront pas être utilisés chez l'enfant ou l'adolescent de moins de 18 ans. De plus, l'utilisation de ces produits n'est pas recommandée avant ou juste après une restauration dentaire. Des précautions particulières devront être prises chez les patients souffrant de gingivite ou d'autres pathologies parodontales et chez ceux qui ont des restaurations défectueuses. Chez les sujets tabagiques ou alcooliques, les lésions préexistantes de la muqueuse buccale peuvent être exacerbées par l'usage de tels produits (SCCP 2004).

La concentration en H₂O₂ présent ou dégagé exprimée en pourcentage devra figurer sur l'étiquetage ainsi que les avertissements suivants : « Ne pas utiliser chez les enfants/adolescents âgés de moins de 18 ans » et « Doit être vendu uniquement à des praticiens de l'art dentaire. Pour chaque cycle d'utilisation, la première utilisation doit être effectuée uniquement par des praticiens de l'art dentaire ou sous leur supervision directe, si un niveau de sécurité équivalent est assuré. Ensuite, à fournir au consommateur pour terminer le cycle d'utilisation ».

III.1.6 Utilisations

Le peroxyde d'hydrogène n'est pas commercialisé pur. En revanche, il est utilisé pour ses propriétés sous la forme de nombreuses solutions aqueuses à des concentrations variant entre 3 et 90 % en masse.

Dans les domaines pharmaceutique et cosmétique, il sert d'agent de blanchiment dans des produits d'hygiène buccale (dentifrices, produits de blanchiment des dents, etc.) et de désinfectant (bain de bouche, produits pour traiter les plaies buccales, gouttes pour les oreilles, produits de nettoyage pour les lentilles de contact). Il entre dans la composition de produits capillaires (décolorants pour les cheveux, défrisants, produits pour permanente) et de préparations pour durcir les ongles. Des exemples de produits sont présentés dans le Tableau 30.

Le perborate de sodium est utilisé dans les produits cosmétiques, comme agent blanchissant dans les dentifrices ou, comme déodorant. Il est également utilisé dans l'industrie pharmaceutique, comme antiseptique en ophtalmologie et dans les produits gynécologiques. Enfin, sous forme tétra- ou monohydraté, il sert d'agent blanchissant dans les détergents pour le linge et dans les produits pour lave-vaisselle. Dans l'industrie, il est utilisé comme réactif. (Council of Europe Publishing 2008)

Produit	Nom	Marque	Liste INCI
	Solar sublime LUMEOX, gelées reflète soleil éclaircissante	L'Oréal professionnel	Aqua/water, Alcohol denat. Hydrogen peroxide [...]
	Blond vacances, spray éclaircissant sans rinçage	Keranova (Eugène Perma)	Aqua (water), Hydrogen peroxide [...]
	SuperWhite Original, Kit de blanchissement dentaire	SuperWhite, Laboratoire Dectrapharm	Teneur en peroxyde de carbamide : 16%
	NightTime Whitening, gloss dentaire	Rembrandt, Johnson &Johnson	Petrolatum, Hydrogen Peroxyde Solution , Polyvinylpyrrolidone, Poloxamer, Sodium saccharin, Aroma : Fresh Mint Teneur en peroxyde d'hydrogène : 5%

Tableau 30 Exemples de produits cosmétiques contenant du peroxyde d'hydrogène

Bien d'autres domaines sont concernés. En effet, le peroxyde d'hydrogène est très utilisé dans l'industrie chimique, comme intermédiaire de synthèse et agent d'oxydation pour la fabrication de nombreux produits tels que les peroxydes, les matières plastiques, les caoutchoucs. Ses propriétés antiseptiques sont mises à profit dans l'industrie alimentaire pour la désinfection des emballages et du matériel. Il sert d'agent de blanchiment pour la pulpe de bois, la pâte à papier et le papier recyclé ou encore les fibres textiles. C'est un agent de nettoyage dans l'industrie électronique, l'industrie des métaux et en métallurgie. C'est un agent de traitement des eaux usées d'origines domestique et industrielle. Enfin, il est également utilisé dans l'aéronautique comme propulseur pour les avions et les fusées (Bonnard, Falcy et Jargot 2007).

III.2 Techniques d'éclaircissement des dents vitales

Il existe trois techniques d'éclaircissement des dents : la méthode ambulatoire et la méthode dite « au fauteuil », toutes deux réalisées sous la supervision d'un dentiste, et les méthodes utilisant des kits d'éclaircissements, proposées dans le commerce en grande surface et en parapharmacie.

Il est indispensable de procéder à un examen préalable minutieux du patient afin de déceler toute anomalie structurale, ou carie. Quelle que soit la méthode, l'éclaircissement des dents est contre-indiquée chez les personnes présentant un défaut d'étanchéité coronaire ou radiculaire.

III.2.1 Méthode ambulatoire

La méthode ambulatoire a été mise au point par Haywood et Haymann dès 1989 (Pignoly, et al. 2009). Comme son nom l'indique, cette technique est pratiquée par le patient lui-même, à son domicile. Elle consiste à porter une gouttière souple en polyvinyle qui a été thermoformée sur l'empreinte des dents du patient, soit la nuit pendant au moins 6h, soit 2 fois par jour en respectant une période de repos de 4 à 5 heures. L'agent d'éclaircissement utilisé est un gel de carbamide dont la concentration est comprise entre 10 et 20%. La durée du traitement est de 2 à 6 semaines selon la teinte initiale de la dentition et selon le résultat désiré.

III.2.2 Méthode au fauteuil

La méthode immédiate au fauteuil est pratiquée par le dentiste, à son cabinet. Cette technique est plus rapide et permet un contrôle du contact des agents éclaircissants avec les tissus mous environnants. Cependant, elle est plus agressive car les produits utilisés sont plus concentrés en peroxyde d'hydrogène. Avant tout traitement, les gencives sont protégées à l'aide d'une digue de caoutchouc ligaturée ou bien par une résine photopolymérisable.

Plusieurs possibilités sont envisageables pour la méthode au fauteuil. Actuellement la méthode la plus utilisée consiste à appliquer un mélange contenant du peroxyde d'hydrogène à 37,5 %, un activateur chimique et un agent désensibilisant. La pose dure 10 minutes et devra être répétée trois à quatre fois dans la même séance. A chaque fois, le gel est aspiré afin que le patient n'en avale pas, puis on repose une couche.

Enfin, l'agent peut être activé par la chaleur (activation photonique). Les sources lumineuses utilisées sont les lampes à halogènes, à ultraviolets (Figure 18), à arc à plasma, les diodes électroluminescentes (DEL) et les lasers (Aboudharam, et al. 2008).



Figure 18 Activation de l'agent par la chaleur (lampe UV)

(Aboudharam, et al. 2008)

III.2.3 Kits de blanchiment

En parapharmacie, dans les grandes surfaces ou encore sur internet, le consommateur peut se procurer des produits d'éclaircissement des dents. Ils se présentent sous la forme de kits contenant des gouttières soit pré-remplies avec un gel éclaircissant, soit dans lesquelles le consommateur place une mousse imprégnée d'une solution éclaircissante. D'autres formes de

présentation existent. Il s'agit de « strips », bandelettes imprégnées d'agent éclaircissant, à poser directement sur les dents et qui se dissolvent lentement.

La durée de traitement, de 7 à 14 jours en général, est variable selon la forme galénique utilisée. Il en est de même pour le temps d'application.

Pour maintenir l'effet obtenu, certaines marques proposent des gloss dentaires à appliquer après le traitement pendant une durée déterminée.

III.3 Effets indésirables du peroxyde d'hydrogène

III.3.1 Altération de l'émail

Des études *in vitro* ont montré que le peroxyde d'hydrogène et le peroxyde de carbamide pouvaient modifier la morphologie de l'émail.

Des plaques d'émail ont été exposées à trois solutions commerciales de peroxyde de carbamide à 10%, 15 heures par jour pendant 2 à 4 semaines. En dehors des temps d'exposition, elles étaient placées dans de la salive artificielle. Observée en microscopie électronique, les plaques soumises à l'agent blanchissant pendant 4 semaines présentaient des altérations significatives de la surface de l'émail (Shannon, et al. 1993). Ce résultat est retrouvé avec le peroxyde d'hydrogène. Quatre produits d'éclaircissement dentaire contenant du peroxyde d'hydrogène à 30% ont été appliqués sur 10 dents humaines divisées en 60 échantillons d'émail. L'observation au microscope électronique a montré une altération de la surface amélaire (Ernst, Marroquín et Willershausen-Zönnchen 1996).

Une étude plus récente a évalué l'effet sur l'émail de 3 produits de blanchiment ambulatoire contenant du peroxyde d'hydrogène, par observation en microscopie à force atomique. Les résultats ont montré que l'agent d'éclaircissement entraînait non seulement des altérations de la surface amélaire mais pouvait également affecter la matrice organique de l'émail. Les auteurs émettent alors l'hypothèse que le faible poids moléculaire du peroxyde d'hydrogène lui permet de pénétrer à l'intérieur de l'émail (Hegedüs, et al. 1999) .

Le degré d'altération de l'émail est influencé par plusieurs facteurs tels que le pH, la durée d'exposition et la concentration de la solution en agent éclaircissant.

Ainsi, Shannon *et al.* ont-ils relevé des altérations de l'émail plus sévères sur les dents ayant été exposées à la solution ayant le pH le moins élevé (Shannon, et al. 1993). Une étude ayant

pour objectif d'évaluer l'effet sur la surface amélaire de 4 solutions commerciales d'éclaircissement dentaire a démontré que les changements morphologiques augmentaient de façon proportionnelle avec la durée d'exposition (Bitter et Sanders 1993). Enfin, le troisième facteur dont dépend le degré d'altération de l'émail est la concentration de l'agent éclaircissant. Une étude a comparé l'effet de 3 solutions de peroxyde de carbamide à des concentrations croissantes (10, 16 et 35%). Quarante plaques recouvertes d'émail humain, divisées en 4 groupes, ont été exposées à ces solutions puis observées en spectroscopie d'absorption infra-rouge et aux rayons-X. Les résultats ont montré qu'à 10 et 16% le peroxyde de carbamide n'affecte pas la structure de l'émail. En revanche, le groupe exposé à une concentration s'élevant à 35% a montré une altération de la surface amélaire. Par conséquent, les auteurs ont conclu que le phénomène d'altération de l'émail par le peroxyde de carbamide dépend de la concentration de la solution et ils recommandent d'utiliser des concentrations inférieures à 35% (Oltu et Gürkan 2000).

Les conséquences de l'éclaircissement dentaire sur l'émail ont été étudiées. Des incisives humaines ont été exposées à des gels renfermant 10, 16 et 22% de peroxyde de carbamide et un gel renfermant 10% de peroxyde de carbamide associé à du xylitol, du fluor et du potassium. Le traitement durait 40h, à raison de 2h d'exposition par jour. L'objectif de l'étude était de déterminer si l'émail blanchi avec un gel contenant du peroxyde de carbamide présentait une plus grande susceptibilité à l'érosion acide et aux caries. Aucune différence significative n'a été démontrée entre le groupe témoin et le groupe blanchi (Pretty, Edgar et Higham 2005). En revanche, l'éclaircissement des dents augmente le risque d'apparition d'une coloration extrinsèque. Après avoir été exposés à un gel de carbamide à 16%, 30 échantillons d'émail bovin ont été immergés dans du café pendant 30 minutes par jour durant une période de 3 semaines. D'après les résultats significatifs, les auteurs ont conclu que l'exposition préalable à un agent d'éclaircissement dentaire augmentait la susceptibilité d'apparition d'une coloration extrinsèque (Ghavamnasiri, et al. 2006). De même, il a été démontré que l'exposition à des solutions de peroxyde de carbamide à 10% et de peroxyde d'hydrogène à 35% augmentait significativement la perméabilité de l'émail (Schiavoni, et al. 2006). Récemment, une équipe scientifique s'est interrogée sur l'effet des produits d'éclaircissement dentaire sur la microdureté de l'émail. Neuf solutions commerciales contenant du peroxyde de carbamide ou du peroxyde d'hydrogène à différentes concentrations ont été appliquées sur de l'émail dentaire durant une période de 14 jours. La microdureté a été évaluée avant et après le traitement éclaircissant. Les résultats ont été

comparés à ceux d'un groupe témoin immergé dans de la salive artificielle pendant toute la durée du traitement. Hormis un groupe traité avec un gel à 38% de peroxyde d'hydrogène, tous les groupes traités ont montré une diminution significative de la microdureté de l'émail (Grobler, Majeed et Moola 2009).

III.3.2 Sensibilité post-opératoire

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après un traitement d'éclaircissement sur dents vitales est la sensibilité dentaire (Tam 1999) ; (Swift 2006).

Le peroxyde d'hydrogène et le peroxyde de carbamide sont tous les deux susceptibles d'entraîner cet effet indésirable. Il n'existe pas de différence significative entre ces deux agents concernant la prévalence d'une sensibilité post-opératoire (Mokhlis, et al. 2000). De même, le risque existe quelle que soit la forme galénique du produit, qu'il soit présenté sous forme de gel ou de strips (Donly, et al. 2006).

Les sensibilités les plus importantes sont observées pour les traitements immédiats au fauteuil et considérées comme mineures dans le cas des traitements ambulatoires avec du peroxyde de carbamide à 10% équivalent à du peroxyde d'hydrogène à 3% (Aboudharam, et al. 2008). De plus, l'effet de l'activation par la lumière (LED/Laser) sur l'efficacité de l'éclaircissement et sur la sensibilité dentaire post-opératoire lors d'un traitement au fauteuil a été évalué lors d'une étude. Une cohorte de 30 patients a été divisée 2 groupes, un groupe activé par la lumière, l'autre non activé par la lumière, et chacun a été traité avec un gel de peroxyde d'hydrogène à 35%. Les patients ont suivi deux séances de 15 minutes à 2 semaines d'intervalle. La sensibilité dentaire a été évaluée pendant les séances et entre 24 et 48 heures après les séances. Les résultats ont montré que l'activation par la lumière augmentait la prévalence et l'intensité de la sensibilité post-opératoire (Kossatz, et al. 2011).

La sensibilité dentaire induite par les traitements d'éclaircissement est réversible. En général, elle disparaît spontanément au bout de quelques jours. Une étude a comparé les résultats cliniques de trois présentations commerciales contenant 10% de peroxyde de carbamide, chez 24 patients, pendant 2 semaines, en traitement nocturne. Chez 64% des patients, une sensibilité dentaire a été observée. En moyenne, le délai d'apparition de l'effet indésirable était de $4,8 \pm 4,1$ jours et il persistait $5,0 \pm 3,8$ jours après l'arrêt du traitement (Tam 1999). La prévalence peut être atténuée par l'utilisation, avant et pendant le traitement, d'un gel de nitrate de potassium ou d'un gel fluoré (Haywood, et al. 2005).

Le mécanisme à l'origine de ce phénomène n'est pas encore bien connu. Selon une étude menée en 1999, les différences observées entre plusieurs présentations commerciales de peroxyde de carbamide à 10% pourraient être expliquées par la variation du taux de pénétration de l'agent dans la chambre pulpaire (Thitinthapan, Satamanont et Vongsavan 1999). En l'absence d'une meilleure explication, le mécanisme de la sensibilité post-opératoire des traitements d'éclaircissement a longtemps été associé aux mécanismes de la sensibilité dentinaire. Or, la sensibilité post-opératoire peut apparaître de façon spontanée, sans nécessairement avoir été déclenchée par un stimulus. De plus, elle affecte les dents intactes alors que la sensibilité dentinaire touche des dents dont la dentine est mise à nu. A partir de ces observations, une nouvelle hypothèse a été émise. L'apparition d'une sensibilité post-opératoire est bien liée à la pénétration du peroxyde d'hydrogène dans la chambre pulpaire. En revanche, le mécanisme impliqué n'est pas un mécanisme hydrodynamique comme celui décrit dans la sensibilité dentinaire. Le peroxyde d'hydrogène et le peroxyde de carbamide seraient capables d'activer directement les récepteurs des fibres nociceptives afférentes pulpaires. Le récepteur TRPA1 est un récepteur nociceptif associé à la perception de la douleur induite par les oxydants tels que les peroxydes. Il a été montré que certains nerfs intradentaires présentaient ce récepteur. Par conséquent, l'application de peroxyde d'hydrogène sur la surface dentaire entraînerait une douleur dentaire par l'activation de ces récepteurs puisque l'agent éclaircissant peut pénétrer jusqu'à la dentine (Markowitz 2010).

III.3.3 Irritation de la muqueuse buccale

De nombreuses études ont montré que l'irritation de la muqueuse buccale était l'un des deux effets indésirables les plus fréquents avec la sensibilité dentaire (Gerlach, Barker et Sagel 2001) (Gerlach, Barker et Tucker 2004).

Le peroxyde d'hydrogène est une substance très réactive qui peut endommager les tissus mous et les tissus durs à forte concentration et lors d'une exposition prolongée (Dahl et Pallesen 2003). Chez l'animal, l'application de peroxyde d'hydrogène à 1 et à 2% pendant 6 à 48 heures sur la langue et la muqueuse buccale d'un chien entraîne un œdème et la destruction et l'exfoliation de l'épithélium gingival (Martin, et al. 1968). En revanche, chez le rat, il a été montré que l'application répétée pendant 28 jours d'un gel de peroxyde de carbamide à 10% n'induisait pas d'irritation de la muqueuse buccale (Adam-Rodwell, et al. 1994).

La fréquence de survenue d'une irritation gingivale est d'autant plus élevée que la concentration de l'agent éclaircissant est forte. Une étude a comparé l'effet de gel de

peroxyde de carbamide, l'un à 10% et l'autre à 16%. Parmi les 20 sujets étudiés une différence significative a été observée entre les sujets ayant reçu le traitement à base de peroxyde de carbamide à 16%, qui ont plus souvent présenté une irritation gingivale, et le groupe à 10% ou le groupe placebo (Leonard, et al. 2002).

En conclusion, on peut dire que les techniques d'éclaircissement sont agressives pour les muqueuses. Il est donc nécessaire de prendre toutes les précautions afin que l'agent éclaircissant n'entre pas en contact avec la muqueuse gingivale. En ambulatoire, le thermoformage de la gouttière est une étape primordiale à ne pas négliger. De même, pour les techniques au fauteuil, la pause d'un champ opératoire doit permettre de protéger les gencives (Aboudharam, et al. 2008).

Conclusion

La chlorhexidine est utilisée pour ses propriétés antiseptiques dans des produits d'hygiène bucco-dentaire. Egaleme nt appréciée pour ses propriétés antimicrobiennes, elle entre dans la composition de plus en plus de produits cosmétiques. Elle permet ainsi de remplacer des conservateurs dont l'usage est controversé tels que les parabens. Dans la cavité buccale, ses effets indésirables sont bien connus et largement décrits dans la littérature scientifique. Les plus fréquents sont l'altération de la perception du goût amer et du goût salé, ainsi que l'apparition de dyschromies extrinsèques. Des réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée sont décrites lors de l'utilisation de chlorhexidine sous forme topique ou en tant que composant de dispositifs médicaux. L'omniprésence de cette molécule pourrait mener à une sensibilisation d'une partie de la population et on pourrait voir apparaître des réactions d'hypersensibilité suite à l'utilisation de produits cosmétiques contenant de la chlorhexidine.

Le peroxyde d'hydrogène est au cœur de l'actualité avec l'émergence des bars à sourire qui proposent un éclaircissement des dents en dehors du cadre médical. A ce jour, la loi interdit la vente libre de produits d'éclaircissement dentaire contenant plus de 0,1% de peroxyde d'hydrogène, présent ou dégagé. Au-delà de cette concentration et jusqu'à 6%, l'éclaircissement dentaire doit être pratiqué par un professionnel de l'art dentaire. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés suite à ce traitement sont une sensibilité post-opératoire et une irritation de la muqueuse buccale. Il a été démontré que le peroxyde d'hydrogène était capable de modifier la surface de l'émail et de pénétrer à l'intérieur des tissus durs jusqu'à la chambre pulpaire. De plus, un tel traitement favorise l'apparition de colorations extrinsèques s'il est trop souvent répété. Des précautions d'emploi et des contre-indications ont été établies par le SCCP au vu des connaissances biologiques, cliniques et toxicologiques actuelles. L'usage de produits éclaircissant est proscrit chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, chez les personnes présentant des dents cariées, des obturations défectueuses, une gingivite ou d'autres pathologies du parodonte. Il est déconseillé chez les personnes tabagiques et alcooliques, ou celles présentant des lésions préexistantes de la muqueuse buccale.

De l'intérêt de la cosmétovigilance

Avant leur commercialisation, l'innocuité des produits cosmétiques doit être démontrée par des tests de tolérance menés *in vivo* sur le produit fini, et par l'analyse du profil toxicologique des matières premières qui le composent, profil établi à partir des données scientifiques disponibles et de tests réalisés *in vitro*.

La cosmétovigilance qui consiste à recueillir, enregistrer et analyser les effets indésirables survenus suite à l'utilisation normale, ou raisonnablement prévisible, d'un produit cosmétique après sa mise sur le marché, permet ainsi de recueillir des données sur la tolérance sur le produit fini chez une plus large population.

C'est une étape à part entière du développement du produit cosmétique, qui peut parfois aboutir à une reformulation, et un outil essentiel de la surveillance post-marketing. Elle permet d'affiner le profil toxicologique du produit et ainsi, de garantir une meilleure sécurité d'emploi au consommateur.

Pourtant peu de sociétés cosmétiques possèdent un réel système de cosmétovigilance, de nombreux professionnels de santé méconnaissent cette discipline et n'ont pas encore le réflexe de signaler les effets indésirables liés à l'utilisation des produits cosmétiques, et très peu d'articles scientifiques les décrivent spécifiquement. Il faut souvent se référer à la littérature médicale. Il est donc important d'harmoniser les pratiques, de sensibiliser les professionnels de santé et de responsabiliser les sociétés cosmétiques à travers la communauté européenne afin de constituer un réseau efficace et une base de données sur les effets indésirables liés aux produits cosmétiques.

C'est grâce à la cosmétovigilance que des ingrédients tels que le peroxyde d'hydrogène ont été réévalués par les autorités scientifiques en termes de tolérance.

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 ETIQUETTE TYPE D'UN PRODUIT COSMETIQUE.....	13
FIGURE 2 SYMBOLE INDIQUANT LA DATE.....	14
FIGURE 3 SYMBOLES INDIQUANT LA PAO	14
FIGURE 4 SYMBOLE RENVOYANT VERS DES INFORMATIONS.....	15
FIGURE 5 POINT VERT.....	16
FIGURE 6 CERCLE DE MOEBIUS	16
FIGURE 7 LABEL BIO (COSMEBIO).....	16
FIGURE 8 LABEL ECO (COSMEBIO).....	16
FIGURE 9 DIFFERENTES ETAPES D'UN SYSTEME DE COSMETOVIGILANCE	40
FIGURE 10 DIFFERENTES SITUATIONS CHRONOLOGIQUES POSSIBLES.....	45
FIGURE 11 NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES (PROPOSITION NON DEFINITIVE), (COLIPA, 2008)	49
FIGURE 12 LA CAVITE BUCCALE (HASEL 2006).....	51
FIGURE 13 CONSTITUTION DE L'ORGANE DENTAIRE (LAUTROU ET GASPARD 1998).....	52
FIGURE 14 REPARTITION DES PAPILLES GUSTATIVES SUR LA LANGUE	56
FIGURE 15 COLORATION EXTRINSEQUE APPARUE SUITE A L'UTILISATION D'UN BAIN DE BOUCHE CONTENANT DE LA CHLORHEXIDINE (KADAM, ET AL. 2009).....	74
FIGURE 16 CLASSIFICATION ACTUELLE DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE.....	77
FIGURE 17 CHOIX DU TEST CUTANE EN FONCTION DU TABLEAU CLINIQUE	78
FIGURE 18 ACTIVATION DE L'AGENT PAR LA CHALEUR (LAMPE UV).....	100

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 CONCORDANCES ENTRE LES ANNEXES RELATIVES AUX INGREDIENTS DES PRODUITS COSMETIQUES.....	12
TABLEAU 2 ORGANISATION NATIONALE DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE.....	23
TABLEAU 3 ORGANISATION DE LA PHARMACODEPENDANCE EN FRANCE.....	24
TABLEAU 4 DEFINITION ET REGLEMENTATION DE L'HEMOVIGILANCE.....	25
TABLEAU 5 ORGANISATION DE L'HEMOVIGILANCE EN FRANCE.....	26
TABLEAU 6 ORGANISATION NATIONALE DE LA BIOVIGILANCE.....	27
TABLEAU 7 DEFINITION ET REGLEMENTATION DE LA MATERIOVIGILANCE.....	28
TABLEAU 8 ORGANISATION DE LA MATERIOVIGILANCE EN FRANCE.....	29
TABLEAU 9 ORGANISATION DE LA REACTOVIGILANCE EN FRANCE.....	30
TABLEAU 10 ORGANISATION DE LA VIGILANCE DES PRODUITS DE TATOUAGE EN FRANCE.....	31
TABLEAU 11 TABLEAU DE DECISION POUR DETERMINER LE DEGRE D'IMPUTABILITE PROPOSE PAR L'AFSSAPS.....	43
TABLEAU 12 ETIOLOGIES DES COLORATIONS INTRINSEQUES PREERUPTIVES (BROUILLET, ET AL. 2001).....	54
TABLEAU 13 COMPOSITION D'UN DENTIFRICE.....	60
TABLEAU 14 CARTE D'IDENTITE DE LA CHLORHEXIDINE.....	62
TABLEAU 15 SPECTRE D'ACTION DE LA CHLORHEXIDINE (MEDQUAL 2006).....	64
TABLEAU 16 EXEMPLES D'ANTISEPTIQUES EXTERNES (MEDICAMENTS ET OTC) CONTENANT DE LA CHLORHEXIDINE.....	66
TABLEAU 17 EXEMPLES D'ANTISEPTIQUES LOCAUX CONTENANT DE LA CHLORHEXIDINE.....	67
TABLEAU 18 EXEMPLES DE SPECIALITES OPHTALMOLOGIQUES CONTENANT DE LA CHLORHEXIDINE.....	68
TABLEAU 19 SOIN ENFANT AYANT POUR AGENT CONSERVATEUR LA CHLORHEXIDINE.....	69
TABLEAU 20 SOIN VISAGE AYANT POUR AGENT CONSERVATEUR LA CHLORHEXIDINE.....	69
TABLEAU 21 SOIN CAPILLAIRE AYANT POUR AGENT CONSERVATEUR LA CHLORHEXIDINE.....	70
TABLEAU 22 PRODUIT D'HYGIENE BUCCO-DENTAIRE AYANT POUR ACTIF LA CHLORHEXIDINE.....	70
TABLEAU 23 PRODUITS BUCCO-DENTAIRES CONTENANT DE LA CHLORHEXIDINE.....	71
TABLEAU 24 QU'EST-CE QU'UN PRICK TEST ?.....	79
TABLEAU 25 QU'EST-CE QU'UNE INTRADERMOREACTION ?.....	80
TABLEAU 26 QU'EST-CE QU'UN PATCH TEST ?.....	81
TABLEAU 27 CARTE D'IDENTITE DU PEROXYDE D'HYDROGENE.....	87
TABLEAU 28 CARTE D'IDENTITE DU PEROXYDE DE CARBAMIDE.....	88
TABLEAU 29 CARTE D'IDENTITE DU PERBORATE DE SODIUM.....	90
TABLEAU 30 EXEMPLES DE PRODUITS COSMETIQUES CONTENANT DU PEROXYDE D'HYDROGENE.....	98

BIBLIOGRAPHIE

- Aboudharam, G., F. Fouque, C. Pignoly, A. Claisse, et A. Plazy. *Eclaircissement dentaire*. EMC (Elsevier Masson SAS), Odontologie, 23-150-B-10, 2008.
- Adam-Rodwell, G, BM Kong, DM Bagley, D Tonucci, et L.M Christina. «Safety profile of Colgate Platinum Professional Toothwhitening System.» *Compendium Supplement*, n° 17 (1994): S622-6.
- Addy, M, et J. Moran. «Mechanisms of Stain Formation on Teeth, in Particular Associated with Metal Ions and Antiseptics.» *Advances in Dental Research*, 1995: 450-456.
- Afssaps. www.afssaps.fr (accès le Octobre 11, 2011).
- Anonyme. «Le système gustatif.» 23 Mars 2006. 1-5.
- AFSSAPS. «Imputabilité des effets indésirables liés aux produits cosmétiques.» Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides, 2009.
- Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.centres-pharmacovigilance.net (accès le Octobre 12, 2011).
- Auriol, M.-M., et Y. Le Charpentier. *Histologie de la muqueuse buccale et des maxillaires*. Vol. 22-007-M-10, chez *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 9 p. Paris: Elsevier, 1998.
- Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité . «Produits cosmétiques .» Décembre 2009.
- Bae, Y.-J, C.S. Park, J.K. Lee, et al. «A case of anaphylaxis to chlorhexidine during digital rectal examination.» *Journal of Korean Medical Sciences* 23, n° 3 (2008): 526-528.
- Barbaud, A. *Cosmétovigilance. Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Vol. Cosmétologie et Dermatologie Esthétique. 50-260-A-10. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SES, 2000.
- Batistin, Z. F., R. Pippi Antoniazzi, et C. Kuchenbecker Rösing. «Staining and calculus formation after 0.12% chlorhexidine rinses in plaque-free and plaque covered surfaces: a randomized trial.» *Journal of Applied Oral Science*, 2010: 515-521.
- Bitter, N.C., et J.L. Sanders. «The effect of four bleaching agents on the enamel surface: a scanning electron microscopic study.» *Quintessence Int* 24, n° 11 (Novembre 1993): 817-824.
- Bonnard, N., M. Falcy, et D. Jargot. «Fiche toxicologique FT123.» INRS, 2007.
- Breslin, P.A.S., et C.D. Tharp. «Reduction of Saltiness and Bitterness after a Chlorhexidine Rinse.» *Chemical Senses*, 2001: 105-116.
- Brouillet, J.-L., G.-F. Koubi, C. Pignoly, et A.-J. Faucher. *Les dyschromies dentaires : de l'éclaircissement... aux facettes céramiques*. Editions CdP, 2001.
- Chambin, O., F. Pillon, et G. Pillot. «Les dentifrices, notions de bases et cas de comptoir.» *Actualités Pharmaceutiques* 495 (Avril 2010): 25-27.

- Code de la Santé Publique* . www.legifrance.gouv.fr (accès le Octobre 11, 2011).
- COLIPA. «Guidelines on the Management and Reporting of Undesirable Effects in European Union.» 2008.
- Collège des Enseignants en Dermatologie de France. «Tests cutanés allergologiques.» *Cours de sémiologie*. Mai 2011.
- Comité Economique et Sociale Européen. «Avis du Comité économique et social européen sur le thème «Harmonisation des allégations destinées aux consommateurs dans le domaine des produits cosmétiques» (avis d'initiative).» *JOE 2011/C 318/06*. 29 Octobre 2011.
- Conti, M. «La stratification des résines composites sur dents antérieures.» *Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire*. Nancy, 2010.
- Council of Europe Publishing. *Active ingredients used in cosmetics: safety survey*. Editions Européennes, 2008.
- CSST. *Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail. Service du répertoire toxicologique*. 2000. <http://www.reptox.csst.qc.ca/Default.htm> (accès le 02 03, 2012).
- Dahl, J.E., et U. Pallesen. «Tooth bleaching : a critical review of the biological aspects.» *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 14, n° 4 (2003): 292-304.
- Dastychová, E., M. Necas, et V. Vasku. «Contact hypersensitivity to selected excipients of dermatological topical preparations and cosmetics in patients with chronic eczema.» *Acta Dermatovenerologica Alpina Panonica, et Adriatica* 1è, n° 2 (2008): 61-68.
- Deleau, V., et E. Zawadzki. «Dysgueusies Iatrogènes.» 1999: 302-312.
- Demoly, P., N. Raison-Peyran, P. Godard, F.B. Michel, J. Bousquet, et D. Hillaire-Buys. «Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses.» *Médecines/Sciences* 19, n° 3 (2003): 327-336.
- Demoly, P., et H.-B. Co Minh. «Méthodologie et préparations des tests cutanés : prick-tests et intradermoréaction à lecture immédiate.» *Diagnostic de l'allergie aux médicaments : tests cutanés. Compte-rendu du séminaire*. John Libbey eurotext, 2005. 41-52.
- Descroix, V., et N. Forest. «Actifs dentaires et buccaux.» Dans *Actifs et Additifs en cosmétologie*, de Marie-Claude Martini et Monique Seiller, 655-672. Lavoisier, 2006.
- Donly, K.J., T. Henson, D. Jamison, et R.W. Gerlach. «Clinical trial evaluating two peroxide whitening strips used by teenagers.» *General Dentistry* 54, n° 2 (2006): 110-112.
- Ebo, D. G., C. H. Bridts, et W. J. Stevens. «Anaphylaxis to an urethral lubricant : chlorhexidine as the "hidden" allergen.» *Acta Clinica Belgica* 59, n° 6 (2004): 358-360.
- Ernst, C.P., B.B. Marroquín, et B. Willershausen-Zönnchen. «Effects of hydrogen peroxide-containing bleaching agents on the morphology of human enamel.» *Quintessence Int* 27, n° 1 (Janvier 1996): 53-56.

- Frank, M.E., J.F. Gent, et T. P. Hettinger. «Effects of chlorhexidine on human taste perception.» *Physiology & Behavior*, 2001: 85-99.
- Gautho, C.. «Physiopathologie de la gustation et application à l'oenologie.» *Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire*. Nantes, 1996. 6-40.
- Gendron, R., D. Grenier, T. Sorsa, et D. Mayrand. «Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8 and 9 by chlorhexidine.» *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 6, n° 3 (1999): 437-439.
- Gerlach, R.W., M.L. Barker, et H.L. Tucker. «Clinical response of three whitening products having different peroxide delivery: comparison of tray, paint-on gel, and dentifrice.» *Journal of Clinical Dentistry* 15, n° 4 (2004): 112-117.
- Gerlach, R.W., M.L. Barker, et P.A. Sagel. «Comparative efficacy and tolerability of two direct-to-consumer tooth whitening systems.» *American Journal of Dentistry* 14, n° 5 (2001): 267-272.
- Ghavamnasiri, M., M. Bidar, A.H. Rad, et M.S. Namazikhah. «The effect of 16 percent carbamide peroxide on enamel staining susceptibility.» *Journal of the California Dental Association* 34, n° 11 (Novembre 2006): 873-876.
- Grobler, S.R., A Majeed, et M.H. Moola. «Effect of various tooth-whitening products on enamel microhardness.» *Journal of the South African Dental Association* 64, n° 10 (Novembre 2009): 474-479.
- Hasel, H. «Système digestif, nutrition et métabolisme.» Dans *Anatomie Physiologie Biologie*, de Nicole Menche, 330. Paris: Maloine, 2006.
- Haywood, V.B., R. Cordero, Wright, K., L. Gendreau, R. Rupp, M. Kotler, S. Littlejohn, J. Fabyanski, S. Smith. «Brushing with a potassium nitrate dentifrice to reduce bleaching sensitivity.» *The Journal of Clinical Dentistry* 16, n° 1 (2005): 17-22.
- Hegedüs, C., T. Bistey, E. Flóra-Nagy, G. Keszthelyi, et A. Jenei. «An atomic force microscopy study on the effect of bleaching agents on enamel surface.» *J Dent* 27, n° 7 (Septembre 1999): 509-515.
- Helms, J. A., M. A. Della-Ferra, A. E Mott, et M. E. Frank. «Effects of chlorhexidine on human taste perception.» *Archives of Oral Biology* 40, n° 10 (1995): 913-920.
- Hepsø, H.U., T. Bjørnland, et L.A. Skoglund. «Side-effects and patient acceptance of 0.2% versus 0.1% chlorhexidine used as post-operative prophylactic mouthwash.» *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 17, n° 1 (1988): 17-20.
- Jee, R., L. Nel, G. Gnanakumaran, Williams A., et E. Eren. «Four cases of anaphylaxis to chlorhexidine impregnated central venous catheters: a case cluster or the tip of the iceberg?» *British Journal of Anaesthesia* 104, n° 4 (2009): 614-615.
- Johansson, S.G.O, J. O'B Hourihane, J. Bousquet, C. Bruijnzeel-Koomen, S. Dreborg, T. Haahtela, M. L. Kowalski, N. Mygind, R. Ring, P. van Cauwenberge, M. van Hage-Hamsten, B. Wüthrich. «A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force.» *Allergy* 56 (2001): 813-824.

- Kadam, A., M. Ganachari, B. Mahendra Kumar, et S. Gurunath. «Drug Induced Tooth Discolouration.» *The Internet Journal of Dental Science* 7, n° 2 (2009): 1-9.
- Kaquelier, J.C., et O. Le May. *Anatomie pathologique bucco-dentaire*. 2ème. Masson, 1998.
- Kerr, R. A., et D. M. Elston. «Tooth Discoloration.» *MedScape Reference*. 2008.
<http://emedicine.medscape.com/article/1076389-overview#a0101> (accès le Novembre 18, 2011).
- Kettaneh, A, O. Fain, J. Stirnemann, et M. Thomas. «Les Troubles du Goût.» *Revue de Médecine Interne* 23 (2002): 622-631.
- Kossatz, S., A.P. Dalanhol, T. Cunha, A. Loguercio, et A. Reis. «Effect of light activation on tooth sensitivity after in-office bleaching.» *Operative Dentistry* 36, n° 3 (2011): 251-257.
- Lautrou, A., et M. Gaspard. *Anatomie dentaire*. 2ème. Masson, 1998.
- Le Corre, Y., S. Barbarot, A.S. Fort, et B. Milpied. «Allergic contact dermatitis to chlorhexidine in a evry young child.» *Pediatric dermatology* 27, n° 5 (2010): 485-487.
- Leonard, R.H. Jr, G.E Garland, J.C Eagle, et D.J Caplan. «Safety issues when using a 16% carbamide peroxide whitening solution.» *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* 14, n° 6 (2002): 358-367.
- Liippo, J., P. Kousa, et K. Lammintausta. «The relevance of chlorhexidine contact dermatitis.» *Contact dermatitis* 64, n° 4 (2011): 229-234.
- Magnan, A. «Cours d'immunologie - D1.» Faculté de médecine de Nantes, 2010.
- Markowitz, Kenneth. «Pretty painful : why does tooth bleaching hurt ? .» *Medical Hypotheses* 74 (2010): 835-840.
- Martin, J.H, J.C Bishop, R.H Guenttherman, et H.L Dorman. «Cellular response of gingiva to prolonged application of dilute hydrogen peroxide.» *Journal of Periodontology* 39 (1968): 208-210.
- Martini, M.C., et M. Seiller. *Actifs et additifs en cosmétologie*. 3e édition. Édité par Lavoisier. 2006.
- McCoy, L. C., C. J. Wehler, S. E. Rich, R. I. Garcia, D. R. Miller, et J. A. Jones. «Adverse events associated with chlorhexidine use. Results from the Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study .» *The Journal of the American Dental Association*, 2008: 178-183.
- McDonnel, G., et A. Denver Russel. «Antiseptics and Disinfectants : Activity, Action and Resistance.» *Clinical Microbiology reviews*, Janvier 1999: 147-179.
- McInnes, C., B. Johnson, R.C. Emling, et S.L. Yankell. «Clinical and computer-assisted evaluations of the stain removal ability of the Sonicare electronic toothbrush.» *The Journal of Clinical Dentistry*, 1994: 13-18.
- Medqual. «Chlorhexidine.» 2006.

Mokhlis, G.R., B.A. Matis, M.A. Cochran, et G.J. Eckert. «A clinical evaluation of carbamide peroxide and hydrogen peroxide whitening agents during daytime use.» *The Journal of the American Dental Association* 131, n° 9 (Septembre 2000): 1269-1277.

Moran, J., M. Addy, M. Courtney, S. Smith, et R. Newcombe. «A clinical study to assess the ability of a powered toothbrush to remove chlorhexidine/tea dental stain.» *Journal of Clinical Periodontology* 31, n° 2 (2004): 95-98.

Oltu, U., et S. Gürgan. «Effects of three concentrations of carbamide peroxide on the structure of enamel.» *Journal of Oral Rehabilitation* 27, n° 4 (Avril 2000): 332-340.

O'Neil, M. J. *he Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 14th Edition.* 2006.

Orde National des Chirurgiens Dentistes. «Les «bars à sourire» peuvent nuire à la santé .» *La Lettre*, n° 100 (Septembre 2011): 5-7.

Ortet, S., A. Humeau, JD. Monleau, D. Lucci, JM. Etienne, et AJ. Faucher. «Le relevé de couleur : techniques avancées .» *L'information dentaire* , 2005: 1929-1933.

Parkes, A. W., N. Harpe, A. Herwadkar, et R. Pumphrey. «Anaphylaxis to the chlorhexidine component of Instillagel : a case series .» *British Journal of Anaesthesia* 102, n° 1 (2009): 65-68.

Pellestor, F. «Histologie de l'appareil digestif.» *Métabolisme et Nutrition. Module intégré 1.* Université de Montpellier 1, 05 Novembre 2009.

Pignoly, C., P. Zyman, E. Bonnet, et N. Cheleux. «Eclaircissement des dents : des rêves à la réalité.» *Quintessence. Odontologie restauratrice.* 2009.

Pillon, F. «Les bains de bouche : savoir les conseiller.» *Actualités Pharmaceutiques* 495 (Avril 2010): 28.

Pirson, F. «Prise en charge des allergies médicamenteuses.» *Louvain Médical*, 2005: S234-244.

Portiello, L., S. Cammarota, S. De Portu, et L. Sautebin. «Notification of undesirable effects of cosmetics and toiletries.» *Pharmacological Research* 59, n° 2 (2009): 101-106.

Pretty, I.A., W.M. Edgar, et S.M. Higham. «The effect of bleaching on enamel susceptibility to acid erosion and demineralisation.» *British Dental Journal* 198, n° 5 (Mars 2005): 285-290.

«Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.» *JO du 22 décembre 2009.* L342/59-L342/209.

Saleh, M., et T. Bourcier. «Les antiseptiques en ophtalmologie .» *Réflexions ophtalmologiques*, 2011: 39.

SCCP. «Opinion on Hydrogen peroxide, in its free form or when released, in oral hygiene products and tooth whitening products.» Directorate General for Health & Consumer Protection , European Commission, Brussels, 2007.

- SCCP. «Public consultation on a preliminary opinion on hydrogen peroxide in tooth whitening products.» Directorate General for Health & Consumer Protection, European Commission, Brussels, 2004.
- SCCS. «Opinion on Sodium perborate and perboric acid.» Directorate General for Health & Consumers, European Commission, Brussels, 2010.
- Schiavoni, R.J., C.P. Turssi, A.L. Jr Rodrigues, M.C. Serra, J.D. Pécora, et I.C. Fröner. «Effect of bleaching agents on enamel permeability.» *American Journal of Dentistry* 19, n° 5 (Octobre 2006): 313-316.
- Schmutz, J.-L., A. Barbaud, et P. Trechot. «Chlorhexidine et anaphylaxie. Note de pharmacovigilance.» *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2003: 130-674.
- Shannon, H., P. Spencer, K. Gross, et D. Tira. «Characterization of enamel exposed to 10% carbamide peroxide bleaching agents.» *Quintessence Int.* 24, n° 1 (Janvier 1993): 39-44.
- Skoglund, L. A., et E. Holst. «Desquamative mucosal reactions due to chlorhexidine : Report of 3 cases.» *International Journal of Oral Surgery* 11, n° 6 (1982): 380-382.
- Swift, E.J. Jr. «At-home bleaching: pulpal effects and tooth sensitivity issues, part II.» *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* 18, n° 5 (2006): 301-305.
- Tam, L. «Clinical trial of three 10% carbamide peroxide bleaching products.» *Journal of the Canadian Dental Association* 65, n° 4 (Avril 1999): 201-205.
- Thitinthapan, W., P. Satamanont, et N. Vongsavan. «In vitro penetration of the pulp chamber by three brands of carbamide peroxide.» *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* 11, n° 5 (1999): 259-264.
- Touati, B., P. Miara, et D. Nathanson. *Dentisterie esthétique et restaurations en céramique*. CDP, 1999.
- Ulvoas, A. «Les vigilances sanitaires dans un établissement de santé : état des lieux, actions et perspectives. Coordination ou intégration dans une gestion globale des risques ? .» Thèse pour le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, U.F.R. de Médecine-Pharmacie de Rouen, 2004.
- Untiedt, S., et I. Gérard. «Déodorants et antitranspirants.» Dans *Actifs et Additifs en cosmétologie*, de Marie-Claude Martini et Monique Seiller, 539-558. Lavoisier, 2006.
- Van Zuuren, E. J., F. Boer, E. J. Lai a Fat, et I. Terreehorst. «Anaphylactic reactions to chlorhexidine during urinary catheterisation.» *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 151, n° 45 (2007): 2531-2534.
- Vigan, M. *Présentation de la cosmétovigilance*. CHU Besançon, 2008.
- Vigan, M. «Cosmétovigilance en 2007.» *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie* 47 (2007): 228-231.
- Watts, A., et M. Addy. «Tooth discolouration and staining: a review of the literature.» *British Dental Journal* 190, n° 6 (2001): 309-316.

Nom – Prénom : BOULANGER Charlotte

Titre de la thèse : Cosmétovigilance, objectif 2013 : Evolutions Réglementaires et Etude des Effets Indésirables de Deux Ingrédients Utilisés dans le Domaine Bucco-Dentaire.

Résumé de la thèse :

Par définition, tout produit cosmétique disponible sur les marchés français et européen doit présenter une totale innocuité. Cependant, il ne peut être exclu que la survenue de certains effets indésirables soit liée à leur utilisation. Seule une surveillance après commercialisation harmonisée à l'échelle européenne permet de connaître leur fréquence de survenue et d'assurer une meilleure sécurité d'emploi. C'est pourquoi à partir de juillet 2013, date d'entrée en vigueur du règlement européen (CE) n°1223/2009, les fabricants ainsi que les distributeurs seront tenus de mettre en place un système de cosmétovigilance et auront l'obligation de déclarer aux autorités européennes tout effet indésirable grave dont ils prendront connaissance.

La cosmétovigilance s'applique au produit fini. Toutefois, il est intéressant d'étudier la littérature scientifique médicale afin d'identifier des molécules utilisées en pharmacie comme en cosmétique et qui sont à l'origine d'effets indésirables.

La chlorhexidine est une molécule largement utilisée pour ses propriétés antiseptiques dans les médicaments, les dispositifs médicaux et certains produits cosmétiques. Bien tolérée, elle est pourtant à l'origine de réactions allergiques et peut provoquer des colorations dentaires.

Le peroxyde d'hydrogène, ingrédient actif des produits d'éclaircissement des dents, peut entraîner, s'il est mal utilisé, des altérations de l'émail, des irritations de la muqueuse buccale et une sensibilité post-opératoire importante.

Ces deux ingrédients ont été choisis car ils constituent des exemples de molécules à surveiller.

MOTS CLES : COSMETOVIGILANCE, CHLORHEXIDINE, COLORATION DENTAIRE, ALLERGIE, PEROXYDE D'HYDROGENE, ALTERATION EMAIL, IRRITATION MUQUEUSE BUCCALE.

PRESIDENT : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Pharmacie Clinique et de Santé Publique, Faculté de Pharmacie, Nantes

JURY : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie, Faculté de Pharmacie, Nantes

M Alain HOORNAERT, Maître de Conférence et Praticien Hospitalier (MCU-PH), Faculté de Chirurgie Dentaire, Nantes