



HAL
open science

Application des nanotechnologies en dermocosmétologie

Lucie Genay

► **To cite this version:**

Lucie Genay. Application des nanotechnologies en dermocosmétologie. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01733597

HAL Id: hal-01733597

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733597>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2016

FACULTE DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 23 février 2016

sur un sujet dédié à :

**Application des Nanotechnologies en
Dermocosmétologie**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Lucie GENAY

née le 2 Novembre 1989 à Remiremont

Membres du Jury

Président et Directeur :

Mr Philippe MAINCENT, Professeur des Universités
Laboratoire de Pharmacie Galénique, Nancy

Juges :

Mme Anne SAPIN-MINET, Maître de conférences
Laboratoire de Pharmacie Galénique, Nancy

Mme Colette ZINUTTI, Maître de conférences
Laboratoire de Pharmacie Galénique, Nancy

Mme Monique BOURGON, Pharmacien, ex-titulaire
d'officine à Gérardmer

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine
Responsables de la filière Industrie

Béatrice FAIVRE
Isabelle LARTEAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital
Responsable Pharma Plus ENSIC
Responsable Pharma Plus ENSAIA
Responsable de la Communication
Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle

Béatrice DEMORE
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Raphaël DUVAL
Marie-Paule SAUDER
Béatrice FAIVRE

Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage

Béatrice FAIVRE

Responsables des échanges internationaux
Responsable ERASMUS

Bertrand RIHN
Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Marianne BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN

Lucien LALLOZ
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY ☿	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>

Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY ☞	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE ☞	82	Biologie cellulaire oncologique
-------------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR »

Remerciements

**A mon Président et Directeur de thèse, Monsieur Philippe MAINCENT,
Professeur des Universités, Laboratoire de Pharmacie Galénique, Nancy**

Pour m'avoir fait l'honneur de m'accompagner tout au long de ce travail et pour l'ensemble de vos précieux conseils.

Veillez accepter mes plus sincères remerciements et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes juges,

**Mesdames Anne SAPIN-MINET et Colette ZINUTTI,
Maîtres de Conférences, Laboratoire de Pharmacie Galénique, Nancy**

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

**Madame Monique BOURGON,
Pharmacien**

Pour m'avoir transmis son savoir-faire et ses connaissances.

Pour m'avoir toujours encourager et valoriser lors de mes stages dans son officine.

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'assurance de mon estime et mes remerciements

A mes parents,

Sans qui rien n'aurait été possible,
Pour leur soutien inébranlable et leur amour inconditionnel.
Pour m'avoir fait découvrir dès ma plus tendre enfance votre métier que vous exercez avec passion et dévouement.
Pour avoir supporté mes humeurs changeantes au gré de toutes ces années d'études.
Voyez en ce travail le témoignage de mon Amour.

A ma sœur,

Pour m'avoir aidé à réviser lors du concours de première année avec bonne humeur et rires.
Pour réussir à me faire sourire en toute circonstance.
Pour notre complicité.
Merci ma petite sœur.

A Benoit,

Pour m'avoir motivé sans relâche au cours de ma première année.
Pour me soutenir dans tous mes/nos projets.
Pour tous ces moments passés et à venir.
Pour ton Amour. Merci.

A mes grands-parents,

Pour m'avoir hébergé et supporté pendant mes stages.
Pour leurs encouragements.
Je vous en remercie

A mes oncles,

Pour leur soutien et leur présence.

A mes amis, Guillaume, Aline, Caroline, Alicia, Marie, Virginie, Florence, Nolwenn ...

A toute ma famille et belle-famille,

A tous ceux qui nous ont quittés,

Ce travail vous est dédié.

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	VII
Table des Figures	4
Table des tableaux.....	7
Abréviations et Acronymes	8
Introduction	10
1 Nanoparticules et leurs techniques de production	11
1.1 Nanoparticules	11
1.1.1 Nanoparticules polymériques	11
1.1.1.1 Nanosphères.....	11
1.1.1.2 Nanocapsules	12
1.1.2 Nanoparticules lipidiques.....	12
1.1.2.1 Nanoparticules lipidiques solides	12
1.1.2.2 Nanoparticules lipidiques mixtes	13
1.1.3 Nanoparticules métalliques.....	13
1.2 Techniques de production.....	14
1.2.1 Production de nanoparticules polymériques	15
1.2.1.1 Nanoprécipitation.....	15
1.2.1.2 Emulsification – Evaporation de solvant	16
1.2.1.3 Technique du « Salting-out ».....	17
1.2.1.4 Emulsification –Diffusion de solvant	18
1.2.1.5 Doubles émulsifications.....	19
1.2.1.6 Gélification ionotropique	19
1.2.1.7 Récapitulatif des méthodes de production des nanoparticules polymériques.....	20
1.2.2 Production de nanoparticules lipidiques.....	21
1.2.2.1 Microémulsion à chaud	21
1.2.2.2 Emulsification-Evaporation de solvant	22
1.2.2.3 Méthode de diffusion de solvant	23
1.2.2.4 Méthode d’homogénéisation à haute pression	24
1.2.3 Production de nanoparticules métalliques	25
1.2.3.1 Méthode de réduction chimique.....	25
1.2.3.2 Méthode de réduction biologique.....	25
1.2.3.3 Méthode de réduction à haute énergie	26
1.2.3.4 Méthode physique	26
1.3 Caractérisation des Nanoparticules	28
1.3.1 Caractérisation de la taille et des propriétés de surface des nanoparticules	28
1.3.1.1 Diffusion dynamique de la lumière	28
1.3.1.2 Techniques microscopiques	30
1.3.1.2.1 Microscopie électronique à balayage	30
1.3.1.2.2 Microscopie électronique à transmission	32

1.3.2	Caractérisation de la structure des nanoparticules	34
1.3.2.1	Calorimétrie différentielle à balayage	34
1.3.2.2	Diffraction des rayons X.....	35
1.3.2.3	Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	35
1.3.3	Taux d'encapsulation.....	36
1.3.4	Libération du Principe Actif in vitro.....	36
2	Nanotechnologie et Pénétration cutanée	37
2.1	Structure et Physiologie de la peau	37
2.1.1	L'épiderme.....	37
2.1.1.1	Les kératinocytes	37
2.1.1.2	Les mélanocytes	39
2.1.1.3	Les cellules de Langerhans	39
2.1.1.4	Les cellules de Merkel	40
2.1.2	Le derme.....	40
2.1.2.1	Les fibroblastes.....	40
2.1.2.2	Les cellules de l'immunité	41
2.1.2.3	La matrice extracellulaire	41
2.1.3	L'hypoderme.....	41
2.2	Pénétration cutanée des nanoparticules	42
2.2.1	Les différentes voies de diffusion passive	42
2.2.2	Pénétration cutanée en fonction de la nature de la nanoparticule.....	44
2.2.2.1	Nanoparticules polymériques	44
2.2.2.1.1	En fonction de la structure.....	44
2.2.2.1.2	En fonction de la taille.....	45
2.2.2.1.3	En fonction de la charge.....	45
2.2.2.1.4	En fonction du polymère utilisé	45
2.2.2.1.5	En fonction de la solubilité.....	46
2.2.2.2	Nanoparticules lipidiques	46
2.2.2.3	Nanoparticules inorganiques.....	49
2.2.2.3.1	Nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc	49
2.2.2.3.2	Nanoparticules métalliques	50
2.2.3	Pénétration cutanée liée à l'application	51
2.2.4	Pénétration cutanée liée à l'état cutané.....	53
3	Applications des nanotechnologies en dermocosmétologie	57
3.1	Intérêts des nanoparticules en dermocosmétologie.....	57
3.1.1	Stabilité du principe actif.....	57
3.1.1.1	Stabilité chimique	57
3.1.1.2	Stabilité physique	57
3.1.2	Occlusion contrôlée de la surface cutanée	58
3.2	Applications à visée cosmétique.....	59
3.2.1	Les produits de protection solaire.....	59
3.2.1.1	Les effets biologiques du rayonnement ultra-violet	59
3.2.1.2	Les filtres chimiques encapsulés	60
3.2.1.3	Les filtres minéraux encapsulés.....	62
3.2.1.4	Conditions de bon usage des Produits de Protection Solaire.....	65
3.2.2	Les produits anti-âge	66

3.2.2.1	Le vieillissement cutané	66
3.2.2.2	Les antioxydants encapsulés	69
3.2.2.3	Les rétinoïdes encapsulés.....	72
3.2.3	Les produits amincissants.....	73
3.2.3.1	La cellulite.....	73
3.2.3.2	La caféine encapsulée.....	73
3.3	Applications à visée dermatologique.....	76
3.3.1	La dermatite atopique et son traitement.....	76
3.3.2	L'acné et son traitement	80
3.3.3	Le Psoriasis et son traitement	83
4	Toxicologie et réglementation des nanoparticules.....	86
4.1	Nanotoxicologie	86
4.1.1	Propriétés des nanoparticules influençant leur toxicité	86
4.1.2	Voies d'absorption des nanoparticules	87
4.1.2.1	La voie cutanée.....	87
4.1.2.2	La voie respiratoire.....	88
4.1.2.3	La voie gastrointestinale.....	90
4.1.3	Toxicité des nanoparticules.....	91
4.1.3.1	Cytotoxicité et génotoxicité.....	91
4.1.3.2	Le stress oxydant	94
4.1.4	Conséquences cliniques	96
4.2	Réglementation européenne des produits dermocosmétiques à base de nanoparticules	98
4.2.1	Mise sur le marché des produits dermocosmétiques	98
4.2.1.1	Différences entre médicaments et produits cosmétiques	98
4.2.1.2	Procédures d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	99
4.2.1.3	Mise sur le marché des produits cosmétiques	101
4.2.2	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.	102
4.2.3	Spécificité des nanomatériaux	103
	Conclusion	104
	Bibliographie	106
	Glossaire.....	112
	Annexe I	113
	Annexe II	115

Table des Figures

Figure 1 : Le nanomonde sur une échelle (4).....	11
Figure 2 : Schéma d'une nanosphère (5).....	12
Figure 3 : Schéma d'une nanocapsule (5).....	12
Figure 4 : Comparaison entre les nanoparticules lipidiques solides et mixtes (6).....	13
Figure 5 : Illustration des deux approches de production (7).....	14
Figure 6 : Schéma de la nanoprécipitation (8).....	15
Figure 7 : Schéma de l'émulsification - évaporation de solvant (8).....	16
Figure 8 : Schéma de la technique du « salting out » (8).....	17
Figure 9 : Schéma de l'émulsification - diffusion de solvant (8).....	18
Figure 10 : Récapitulatif des techniques de production de nanoparticules polymériques (5).....	20
Figure 11 : Schéma de la microémulsion à chaud (5).....	21
Figure 12 : Schéma de l'émulsification - évaporation de solvant (5).....	22
Figure 13 : Schéma de la diffusion de solvant (5).....	23
Figure 14 : Schéma des méthodes d'homogénéisation à haute pression (5).....	24
Figure 15 : Image en MET de nanoparticules de CdSe synthétisées par E. coli (9).....	25
Figure 16 : Principe physique de synthèse de nanoparticules métalliques (7).....	26
Figure 17 : Schéma d'un réacteur de SMAD (10).....	27
Figure 18 : Comparaison du mouvement brownien en fonction de la taille des particules (11).....	28
Figure 19 : Représentation du diamètre hydrodynamique d'une particule chargée négativement (12).....	29
Figure 20 : Schéma d'un microscope électronique à balayage (13).....	30
Figure 21 : Image en MEB de nanoparticules d'argent (9).....	31
Figure 22 : Schéma d'un microscope électronique à transmission (13).....	32
Figure 23 : Image en MET de nanoparticules d'argent (5).....	33
Figure 24 : Schéma des fours et d'un porte-échantillon en calorimétrie différentielle à balayage (15).....	34
Figure 25 : Représentation d'une modification de structure et son influence sur l'encapsulation du principe actif (6).....	34
Figure 26 : Principe de la diffraction aux rayons X (16).....	35
Figure 27 : Principe de la Résonance magnétique nucléaire (17).....	35
Figure 28 : Les différents types cellulaires de l'épiderme (19).....	37
Figure 29 : Schéma des différentes couches de kératinocytes de l'épiderme (20).....	38
Figure 30 : Différentes couches de l'épiderme par microscopie optique (19).....	38
Figure 31 : Schéma d'un mélanocyte dans l'épiderme (22).....	39
Figure 32 : Les différentes voies de pénétration cutanée (23).....	43
Figure 33 : Distribution d'une substance active (nimesulide) à travers la couche cornée (Stratum Corneum), l'épiderme et le derme après application cutanée (28).....	44
Figure 34 : Comparaison entre la pénétration du rouge de Nil à partir de nanoparticules à base de propylène glycol (a) et à base de polycaprolactone (b) (30).....	45
Figure 35 : Effet d'occlusion de la surface cutanée par formation d'un film (6).....	46
Figure 36 : Comparaison de l'hydratation cutanée entre la formulation A (crème traditionnelle) et la formulation B (émulsion contenant des nanoparticules lipidiques solides) (32).....	47
Figure 37 : Phénomène d'échange entre la phase lipidique d'une émulsion (gauche), la bicouche lipidique et le cœur aqueux d'un liposome (milieu) et une nanoparticule à matrice solide : nanoparticules polymériques ou nanoparticules lipidiques solides (droite) (33).....	48
Figure 38 : Schéma de la pénétration des nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc (34).....	49
Figure 39 : Densité de nanoparticules d'or de différentes tailles à travers une peau de rat au cours du temps (35).....	50

Figure 40 : Image de la pénétration de nanoparticules d'or à travers une peau de rat par microscopie électronique par transmission (35)	51
Figure 41 : Peau lésée non traitée par un produit solaire à base de nanoparticules d'oxyde de zinc (26).....	53
Figure 42 : Peau lésée traitée par un produit solaire à base de nanoparticules d'oxyde de zinc (26).....	54
Figure 43 : Intensité d'autofluorescence en fonction de la pénétration - F : lésions, SC : couche cornée, VE : épiderme viable (26)	54
Figure 44 : Pénétration de nanoparticules de dioxyde de titane à travers une peau lésée par microscopie électronique à transmission (37).....	55
Figure 45 : Comparaison entre la pénétration de nanoparticules d'argent entre une peau saine et une peau lésée (38).....	55
Figure 46 : Occlusion contrôlée de la surface cutanée (33).....	58
Figure 47 : La propriété de "Bloqueurs d'UV" des nanoparticules - Dispersion et Réflexion (34).....	62
Figure 48 : Niveau de transparence dans un panel de consommateurs en fonction de la taille des nanoparticules de ZnO ou TiO ₂ (44)	62
Figure 49 : Visage recouvert à droite par une formulation à base de ZnO standard, et à gauche de nanoparticules de ZnO (44).....	63
Figure 50 : Formation des agrégats et des agglomérats à partir des nanoparticules (47)	63
Figure 51 : (a) Nanoparticules de 15nm de TiO ₂ (b) Nanoparticules et Agrégats de Nanoparticules de 35nm mesuré par MET (47).....	64
Figure 52 : Atténuation des UV en fonction de la longueur d'onde de différentes tailles de nanoparticules de TiO ₂ - Ligne Bleu, 20nm ; Ligne verte, 50nm ; Ligne rouge, 100nm (47).....	64
Figure 53 : Vieillesse chronologique - Atrophie de l'épiderme et perte de densité collagénique (50)	66
Figure 54 : Vieillesse chronologique - Derme s'appauvrissant en fibres (50).....	67
Figure 55 : Vieillesse chronologique - Peau amincie, flétrie (50)	67
Figure 56 : Altérations histologiques liées au photovieillesse (50)	68
Figure 57 : Photovieillesse (50)	69
Figure 58 : Pourcentage de coenzymeQ10 libéré en fonction du temps lors d'une exposition aux ultra-violets (53)	70
Figure 59 : Pourcentage de coenzymeQ10 libéré en fonction du temps lors d'une incubation à 45°C (53).....	70
Figure 60 : Pourcentage de vitamine E encapsulée en fonction du temps (54).....	71
Figure 61 : Pourcentage de vitamine E encapsulée en fonction du temps à différentes températures (54).....	71
Figure 62 : Comparaison du taux d'irritation de la peau entre un placebo, une crème à base d'acide rétinoïque et à base d'acide rétinoïque encapsulé (55).....	72
Figure 63 : (A) Pourcentage de caféine libérée au cours du temps (B) Pourcentage de caféine présente dans la peau (56).....	73
Figure 64 : Quantité de caféine accumulée pénétrant à travers les membranes (57)	74
Figure 65 : Comparaison de l'histopathologie du derme sans traitement à 7 jours (A) et 21 jours (D), avec un hydrogel à la caféine à 7 jours (B) et à 21 jours © et un hydrogel contenant des SLN de caféine à 7 jours (C) et à 21 jours (F) (56)	74
Figure 66 : Physiopathologie de la dermatite atopique (58).....	76
Figure 67 : Phase aiguë de l'eczéma (58)	77
Figure 68 : Phase chronique de la dermatite atopique (58).....	77
Figure 69 : Comparaison entre la perméation à travers la peau de nanoparticules lipidiques solides de prednicarbate (2 courbes supérieures) et d'une crème de prednicarbate (2 courbes inférieures) (60)	78
Figure 70 : Distribution du prednicarbate et de ses métabolites dans la peau après 24 heures, nanoparticules lipidiques solides de prednicarbate (blanc) et crème de prednicarbate (noir).....	79
Figure 71 : Physiopathologie de l'acné - 1. Epiderme, 2. Canal folliculaire, 3. Glande sébacée, a. Obstruction folliculaire, b. Prolifération de P. acnes, c. Hypersécrétion sébacée (62)	80
Figure 72 : Lésions rétentionnelles - Points noirs ou microkystes	81
Figure 73 : Lésions inflammatoires - Papules et pustules.....	81

<i>Figure 74 : Distribution de l'adapalène à travers la peau (63)</i>	82
<i>Figure 75 : Plaque de psoriasis (64)</i>	83
<i>Figure 76 : Libération du Fluocinolone acetonide au cours du temps (65)</i>	84
<i>Figure 77 : Etude de distribution du fluocinolone acetonide libre et encapsulé (65)</i>	84
<i>Figure 78 : Perméation du méthotrexate – Ligne noire MTX encapsulé, Ligne grise MTX libre (66)</i>	85
<i>Figure 79 : Formation de la "couronne" de nanoparticules - a. nanoparticule nue b. nanoparticule en contact avec des protéines c. formation de la couronne (69)</i>	86
<i>Figure 80 : Lieu de dépôts des nanoparticules en fonction de leur taille (72)</i>	88
<i>Figure 81 : Phagocytose et élimination des particules par les macrophages alvéolaires (72)</i>	89
<i>Figure 82 : Toxicocinétique des nanoparticules</i>	90
<i>Figure 83 : Représentation schématique d'endocytose des nanoparticules dans une cellule (73)</i>	91
<i>Figure 84 : Cellule ovarien d'hamster contenant des nanoparticules de TiO2 vu par MET (68)</i>	92
<i>Figure 85 : Dommages cellulaires liés aux interactions nanoparticules-cellules (69)</i>	93
<i>Figure 86 : Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (75)</i>	94
<i>Figure 87 : Antioxydants enzymatiques (75)</i>	95
<i>Figure 88 : Dommages cellulaires et conséquences pathogènes du stress oxydant (75)</i>	96
<i>Figure 89 : Pourcentage de polynucléaires neutrophiles retrouvés dans un lavage broncho-alvéolaire 24h après instillation de TIO2 chez des rats - Corrélation avec la surface de contact des nanoparticules (72)</i>	97
<i>Figure 90 : Représentation schématique du Document Technique Commun (79)</i>	100

Table des tableaux

<i>Tableau I : Comparaison des cinétiques d'ordre 0 et d'ordre 1</i>	<i>36</i>
<i>Tableau II : Enthalpies de fusion des nanoparticules lipidiques solides (33)</i>	<i>57</i>
<i>Tableau III : Dégradation des formulations de produits solaires (43)</i>	<i>61</i>
<i>Tableau IV : Porte d'entrée possible des nanoparticules (70)</i>	<i>87</i>
<i>Tableau V : Différences entre médicaments et produits cosmétiques</i>	<i>99</i>

Abréviations et Acronymes

AMM : Autorisation de Mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale des Médicaments et des produits de santé

BEMT : Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine (filtre solaire chimique)

BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

BZ3 : Benzophénone-3 (filtre solaire chimique)

CHMP : *Committee for Medical Products of Human use* – Comité médical des produits à usage humain

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CPNP : *Cosmetic Products Notification Portal* –Portail de notification des produits cosmétiques

CSP : Code de la Santé Publique

CTP : *Common Technical Document* – Document technique commun

DLS : *Dynamic Light Scattering* Diffusion dynamique de la lumière

DSC : *Differential Scanning Calorimetry* Calorimétrie différentielle à balayage

EE : *Encapsulation Efficiency* – Taux d'encapsulation

EHMC : trans-2-ethyl-p-méthoxy-cinnamate (filtre solaire chimique)

EMA : *European Medicines Agency* – Agence européenne des médicaments

FA: Fluocinolone Acetonide

FDA: *USA Food and Drug Administration*

FPS : Facteur de Protection Solaire

LDH : Lactate Déshydrogénase

MEB : Microscopie électronique à balayage

MET : Microscopie électronique à transmission

MTT : Sel de tétrazolium

NC : NanoCapsule

NLC : *Nanostructured Lipid Carriers* Nanoparticules lipidiques mixtes

NPs : Nanoparticules

NS: NanoSphère

O/W: *Oil in Water* – Huile dans eau

PMMA : Polyméthacrylate de méthyle

PPS : Produits de Protection Solaire

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SDS : Dodécylsulfate de sodium

SLN : *Solid Lipid Nanoparticles* Nanoparticules lipidiques solides

SMAD : *Solvated Metal Atom Dispersion* Dispersion d'atomes de métal solvate

SOD : SuperOxyde Dismutase

UV : Ultra-violet

W/O : *Water in Oil* – Eau dans huile

Introduction

À l'heure où les progrès ne cessent de faire avancer la science, les nanotechnologies nous font directement entrer dans le monde de l'infiniment petit. Ces particules de l'ordre de 10^{-9} mètre connaissent un intérêt grandissant depuis la fin du vingtième siècle.

Déjà en 1906, Paul Ehrlich invente le concept « *The magic bullet* », l'espoir d'une particule ciblant son objectif, un moyen de transport pour molécules actives leur permettant d'atteindre une cellule particulière, un organe spécifique. Cet objectif entraîne indéniablement une taille nanométrique. Les intérêts principaux de ce principe de vectorisation : la protection contre la dégradation du principe actif encapsulé, la réduction de sa toxicité ou encore la modification de sa biodisponibilité. En 2015, le marché mondial des produits contenant des nanomatériaux représente 2,6 trillions de dollars. (1)

Cette technologie clé possède de nombreuses applications, en particulier en tant que forme galénique innovante. Parmi toutes ces applications, nous nous sommes intéressés à la dermocosmétologie, une des moins connues et pourtant... Le premier produit cosmétique à base de nanoparticules polymériques a été lancé par L'Oréal® en 1995 ! (2)

La question se pose alors : quelles sont les applications des nanotechnologies en dermocosmétologie ?

Afin de répondre à cette question, ce travail s'articulera en quatre parties principales.

Dans un premier temps, nous étudierons les techniques de production et de caractérisation des nanoparticules. Ces techniques peuvent être issues du monde de la chimie ou du monde de la physique. La caractérisation des nanoparticules est indispensable tant pour analyser l'activité de celle-ci, que pour étudier son éventuelle toxicité.

Dans un deuxième temps, nous aborderons la possibilité des nanoparticules à pénétrer la barrière cutanée. En effet, si certains virus peuvent être transmis par voie cutanée, pourquoi les nanomatériaux ne le pourraient-ils pas ?

Dans un troisième temps, nous nous intéresserons au cœur de ce sujet : les applications des nanotechnologies en dermocosmétologie. Ces applications étant nombreuses, seuls quelques exemples seront étudiés, dont les produits solaires ou et corticoïdes encapsulés.

Enfin dans un dernier temps, nous conclurons ce travail par l'étude de la toxicologie des nanoparticules, ainsi que l'aspect réglementaire concernant les produits dermocosmétiques. Il s'agit, à l'heure actuelle, d'un grand sujet d'inquiétude pour l'opinion publique.

1 NANOPARTICULES ET LEURS TECHNIQUES DE PRODUCTION

1.1 Nanoparticules

Commençons par une définition : « Une nanoparticule est une particule dont, au moins, une dimension est de l'ordre du nanomètre ; c'est-à-dire entre 1 et 100 nanomètres. » (3) Cependant, il est plus facile d'appréhender ces dimensions avec une échelle. (Figure 1)

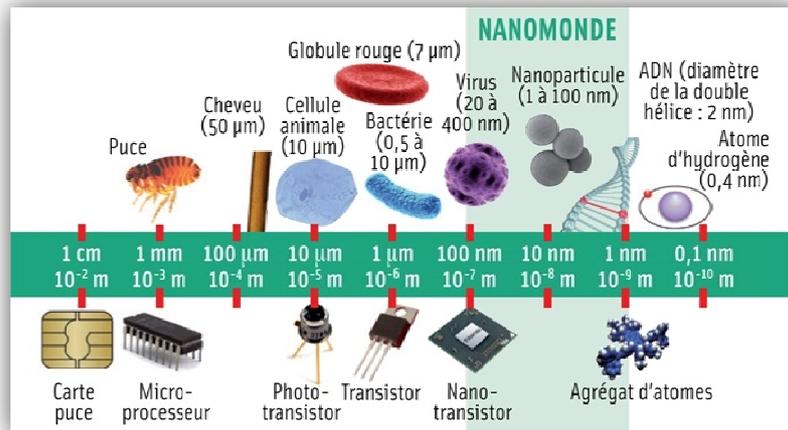


Figure 1 : Le nanomonde sur une échelle (4)

Cette échelle situe le nanomonde entre le diamètre de la double hélice de l'ADN et les virus, ce qui donne un aperçu de son intérêt, mais aussi de sa potentielle dangerosité. Nous allons présenter les différents types de nanoparticules selon leurs composants.

1.1.1 Nanoparticules polymériques

Ces nanoparticules sont produites à base de polymères, il en existe 2 formes différentes : les nanosphères et les nanocapsules.

1.1.1.1 Nanosphères

Une nanosphère est une nanoparticule polymérique constituée d'un réseau macromoléculaire dans lequel est dispersé la matière active. (Figure2)

Dans ce type de nanomatériaux, la libération du principe actif se fait par diffusion passive ou par dégradation.

Ce mode de libération est lent. (5)

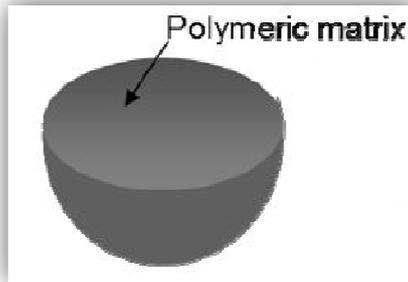


Figure 2 : Schéma d'une nanosphère (5)

1.1.1.2 Nanocapsules

Une nanocapsule est une nanoparticule polymérique possédant un cœur de matière active liquide ou solide entouré par une écorce solide continue. (Figure 3) Dans ce type de nanomatériaux, la libération du principe actif se fait par diffusion passive ou par rupture de l'écorce.

Ce mode de libération est plus rapide qu'avec les nanosphères. (5)(2)

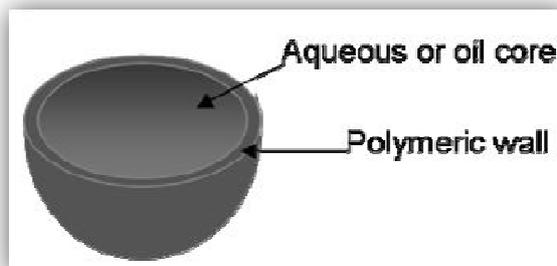


Figure 3 : Schéma d'une nanocapsule (5)

1.1.2 Nanoparticules lipidiques

Ces nanoparticules sont produites à base de lipides. Il en existe 2 générations

- Les nanoparticules lipidiques solides, *Solid Lipid Nanoparticles*(SLN)
- Les nanoparticules lipidiques mixtes, *Nanostructured Lipid Carriers*(NLC)

1.1.2.1 Nanoparticules lipidiques solides

Les nanoparticules lipidiques solides sont constituées de lipides solides ou d'un mélange de lipides solides.

Il s'agit de la première génération.

1.1.2.2 Nanoparticules lipidiques mixtes

Les nanoparticules lipidiques mixtes sont constituées d'un mélange de lipides solides et liquides.

Ce mélange permet de diminuer la cristallisation d'où une augmentation de l'encapsulation du principe actif. (Figure 4)

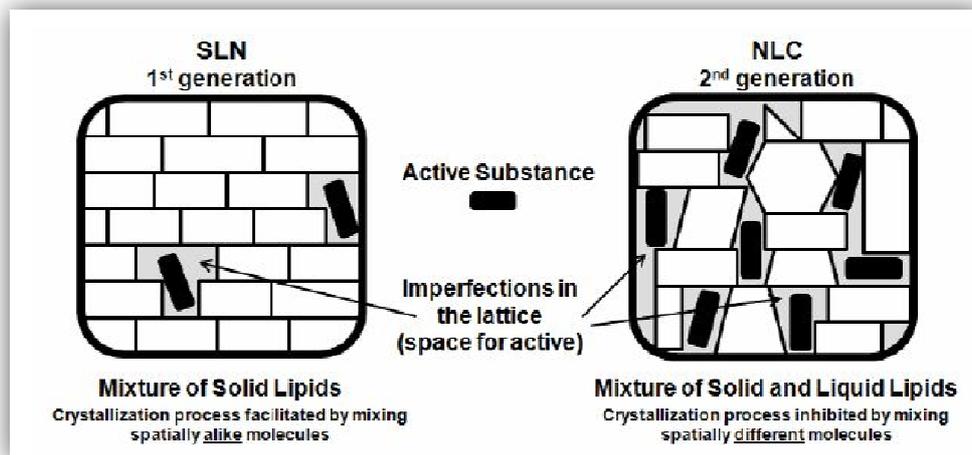


Figure 4 : Comparaison entre les nanoparticules lipidiques solides et mixtes(6)

1.1.3 Nanoparticules métalliques

Ces nanoparticules sont exclusivement composées de métaux. Les métaux les plus utilisés sont l'argent et l'or.

Maintenant que les différentes nanoparticules ont été présentées, nous allons voir leurs techniques de production.

1.2 Techniques de production

Les techniques de production peuvent être issues de la chimie ou de la physique. (Figure 5) Ces techniques seront abordées tour à tour, en fonction du type de nanoparticules.

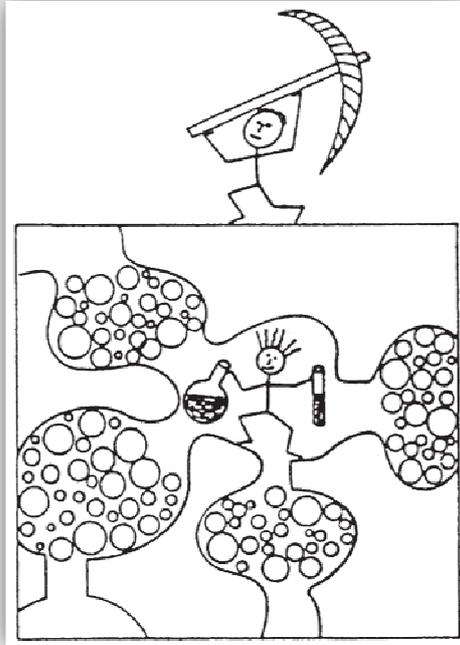


Figure 5 : Illustration des deux approches de production (7)

1.2.1 Production de nanoparticules polymériques

1.2.1.1 Nanoprécipitation

Il s'agit généralement de la méthode de choix pour concevoir des nanoparticules polymériques, sous certaines conditions : il est indispensable que le principe actif et le polymère soient solubles dans le solvant organique (acétone, éthanol), qui doit lui-même être soluble à l'eau. Cependant, le polymère et le principe actif doivent être insolubles dans l'eau.

La phase organique est injectée dans la phase aqueuse, sous agitation modérée. Les ingrédients insolubles précipitent et forment des nanoparticules par diffusion du solvant vers la phase aqueuse externe. Le solvant organique est ensuite éliminé par évaporation sous pression réduite. (Figure 6)

Dans le cas de nanocapsules, une huile doit être ajoutée dans la solution organique pour permettre au polymère de former l'écorce. Il est nécessaire de vérifier par un test de solubilité que le polymère est insoluble dans l'huile. (5) (8)

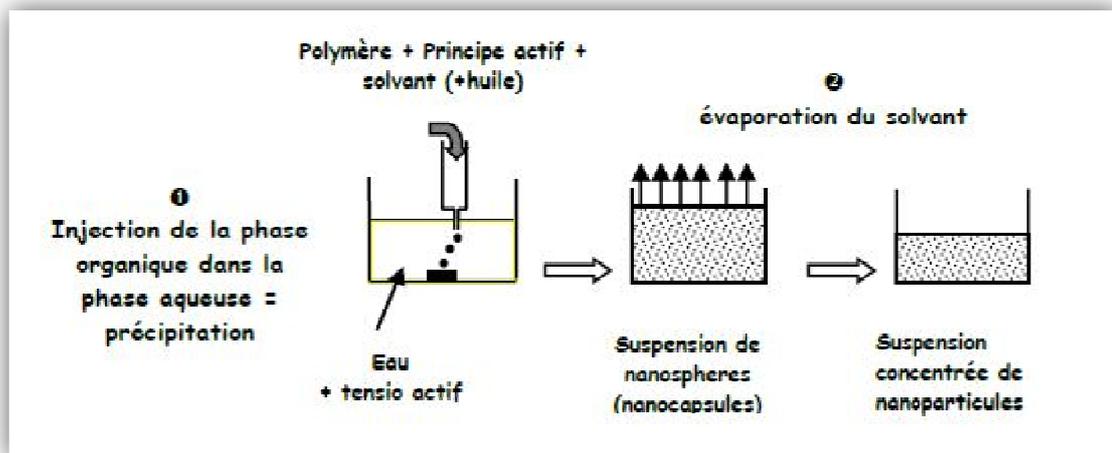


Figure 6 : Schéma de la nanoprécipitation (8)

1.2.1.2 Emulsification – Evaporation de solvant

Cette méthode de préparation consiste à dissoudre un polymère hydrophobe et un principe actif lipophile dans une phase organique non miscible à l'eau. Les principaux solvants utilisés pour la phase organique sont le dichlorométhane et le chloroforme.

La phase organique, ainsi préparée, est injectée dans la phase aqueuse ; ce qui forme une émulsion grossière. La taille des gouttelettes est réduite par agitation mécanique : homogénéisateurs ou ultrasons.

L'élimination du solvant permet l'obtention des nanosphères, elle se fait par évaporation sous l'effet de la chaleur et/ou du vide. (Figure 7)

Il est possible de réaliser des nanocapsules par cette méthode en ajoutant des lipides à la phase organique. (5) (8)

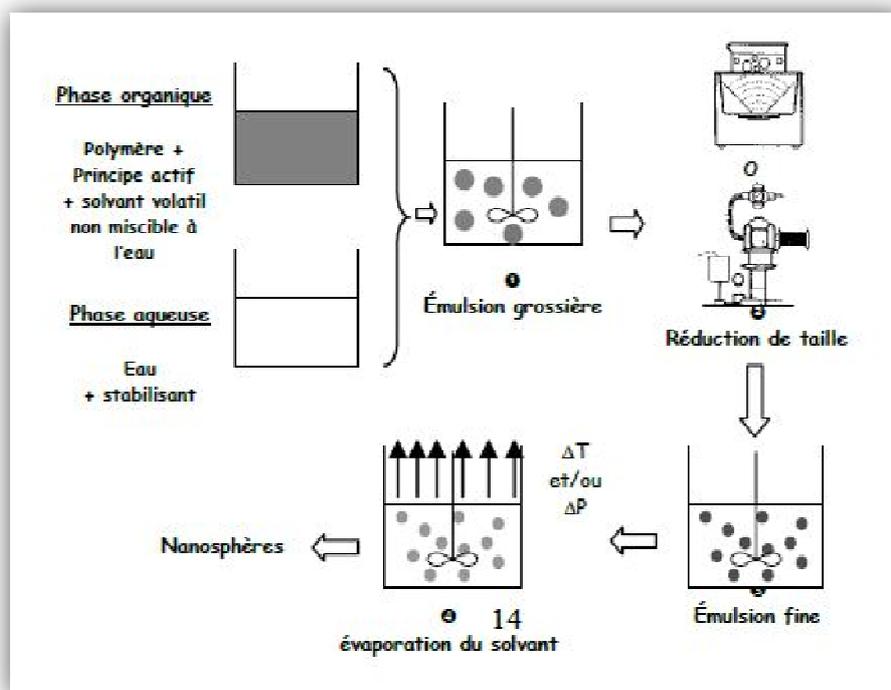


Figure 7 : Schéma de l'émulsification - évaporation de solvant(8)

1.2.1.3 Technique du « Salting-out »

La technique dite du « *salting-out* » est une adaptation des deux méthodes précédentes : la nanoprécipitation et l'émulsification-évaporation de solvant.

La phase aqueuse est obtenue par dissolution de sels en excès dans l'eau. Les sels les plus utilisés sont les suivants : le chlorure de calcium, le chlorure de sodium, l'acétate de magnésium, le chlorure de magnésium.

La phase organique est obtenue par dissolution du polymère et du principe actif dans un solvant organique miscible à l'eau, généralement l'acétone.

L'émulsification des deux phases est réalisée sous agitation mécanique vigoureuse de type Rotor Stator. L'émulsion obtenue est ensuite diluée avec de l'eau pure, ce qui permet la formation des nanoparticules. En effet, le solvant organique émulsifié diffuse vers l'eau, ce qui entraîne la précipitation du polymère.

Il est enfin nécessaire d'éliminer l'excès de sels et le solvant organique par filtration ou par des cycles de centrifugation et de lavages. (Figure 8) (5) (8)

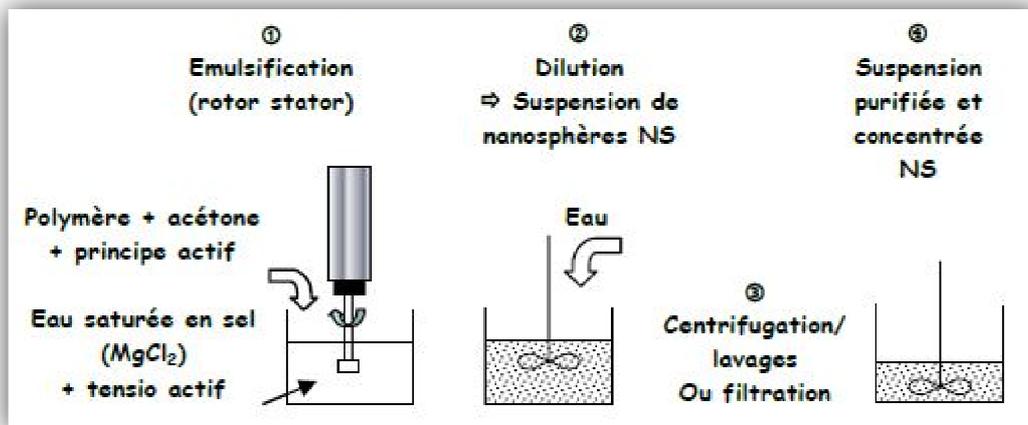


Figure 8 : Schéma de la technique du « *salting out* » (8)

1.2.1.4 Emulsification – Diffusion de solvant

L'émulsification-diffusion de solvant est une alternative à la technique de « *salting-out* », qui permet d'éviter l'utilisation de sels.

La phase aqueuse (eau et surfactant) et la phase organique (solvant et principe actif), constituée d'un solvant partiellement miscible à l'eau comme l'éthyl-acétate, sont mutuellement saturées avant l'émulsification.

La dilution de l'émulsion entraîne, comme précédemment, la formation des nanoparticules par diffusion du solvant vers la phase aqueuse.

Le solvant organique est enfin éliminé par évaporation ou par filtration. (Figure 9) (5) (8)

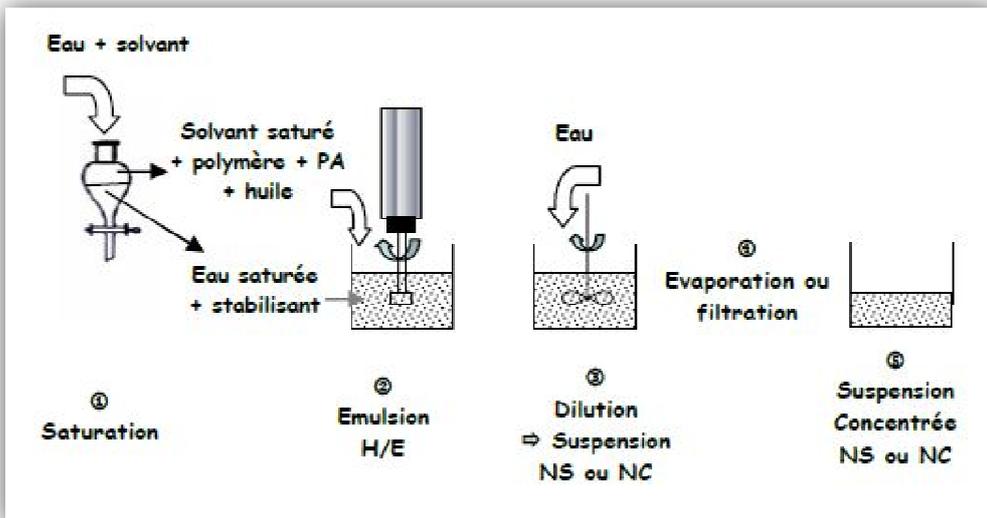


Figure 9: Schéma de l'émulsification - diffusion de solvant (8)

1.2.1.5 Doubles émulsifications

L'intérêt de cette méthode, par rapport aux précédentes, est de permettre l'encapsulation de principes actifs hydrosolubles.

La phase aqueuse contenant le principe actif et la phase organique contenant le polymère sont mélangées pour obtenir la première émulsion : eau dans huile.

Cette émulsion est ajoutée à une solution aqueuse contenant le surfactant puis émulsionnée par agitation mécanique. On obtient alors une double émulsion eau dans huile dans eau.

Le solvant organique est éliminé par filtration ou par centrifugation, ce qui permet la formation des nanoparticules. Celles-ci sont généralement plus grosses que lors du procédé de simple émulsion. (5)

1.2.1.6 Gélification ionotropique

La gélification ionotropique est la méthode la plus appropriée pour encapsuler des principes actifs hydrophiles.

La phase aqueuse contient le polymère tel que l'alginate de sodium et le principe actif, celle-ci est extrudée par l'intermédiaire d'une seringue ou d'une buse.

Les gouttelettes formées tombent dans une solution de chlorure de calcium entraînant la formation de nanosphères d'alginate de calcium.

Le chitosan peut être aussi utilisé comme polymère, dans ce cas, des ions polyphosphates comme le triphosphate forment la solution de recueil, avec un stabilisant non ionique de type Pluronic.

Les suspensions de nanoparticules peuvent être utilisées en l'état dans des préparations semi-solides ou sécher pour obtenir des nanoparticules libres. (5)

1.2.1.7 Récapitulatif des méthodes de production des nanoparticules polymériques

Avec la figure 10, on retrouve l'ensemble des méthodes utilisées pour la formation des nanoparticules polymériques.

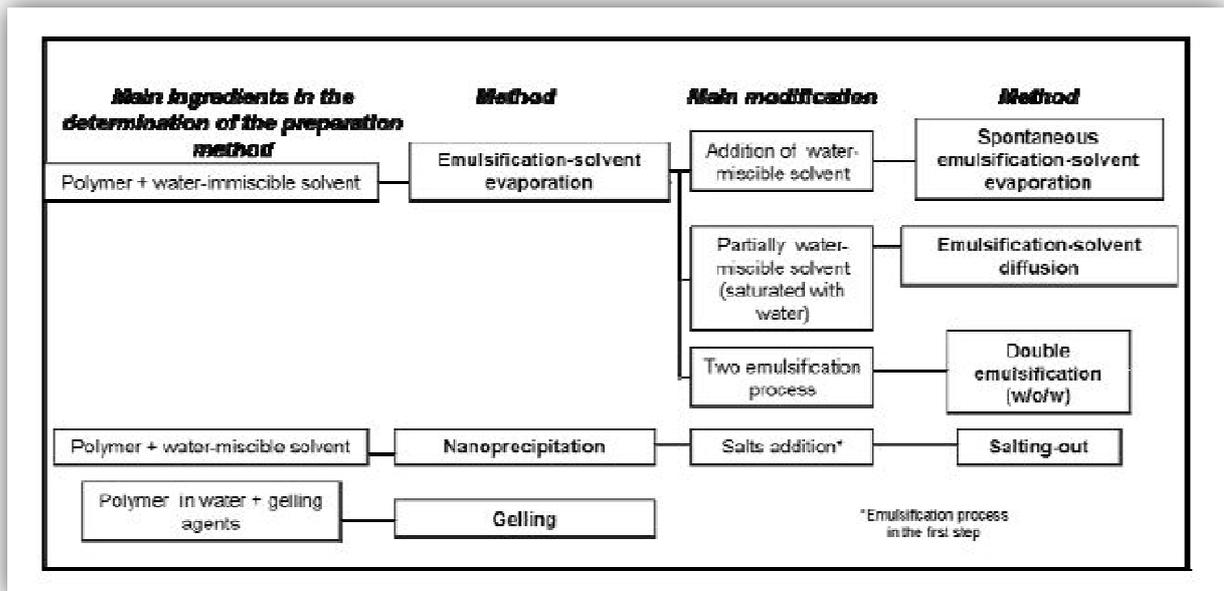


Figure 10 : Récapitulatif des techniques de production de nanoparticules polymériques (5)

1.2.2 Production de nanoparticules lipidiques

1.2.2.1 Microémulsion à chaud

La microémulsion est préparée avec 10% de lipides fondus (par exemple l'acide stéarique), 15% de surfactant (par exemple le polysorbate 20 ou 60), plus de 10% du co-surfactant (par exemple Poloxamer) et d'eau.

Les lipides sont fondus 5 à 10°C au dessus de leur température de fusion, puis ajoutés sous agitation à une solution aqueuse chaude contenant le surfactant et le co-surfactant. Une microémulsion huile dans eau est alors obtenue.

Enfin, une solution aqueuse de surfactant à froid (à 2-3°C) est ajoutée pour activer la solidification des particules. (Figure 11)

L'inconvénient de cette méthode reste l'élimination de l'eau présente en excès, qui peut être réalisée par ultracentrifugation, lyophilisation ou dialyse. (5)

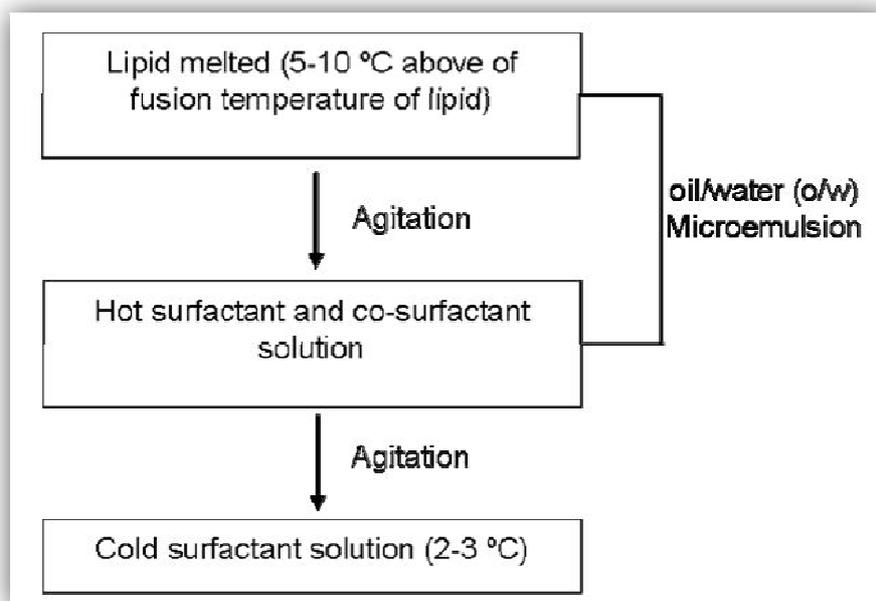


Figure 11 : Schéma de la microémulsion à chaud (5)

1.2.2.2 Emulsification-Evaporation de solvant

Les lipides et l'eau sont émulsifiés dans un solvant organique non miscible à l'eau comme le chloroforme, ce qui permet l'obtention d'une émulsion huile dans eau. Une solution de surfactant est ajoutée à cette émulsion.

L'élimination du solvant organique se fait par évaporation par pression négative. (Figure 12)

Cette méthode permet d'encapsuler des molécules thermosensibles ; cependant la formule finale comporte un taux résiduel de solvant, ainsi que la formation de microparticules en plus des nanoparticules. (5)

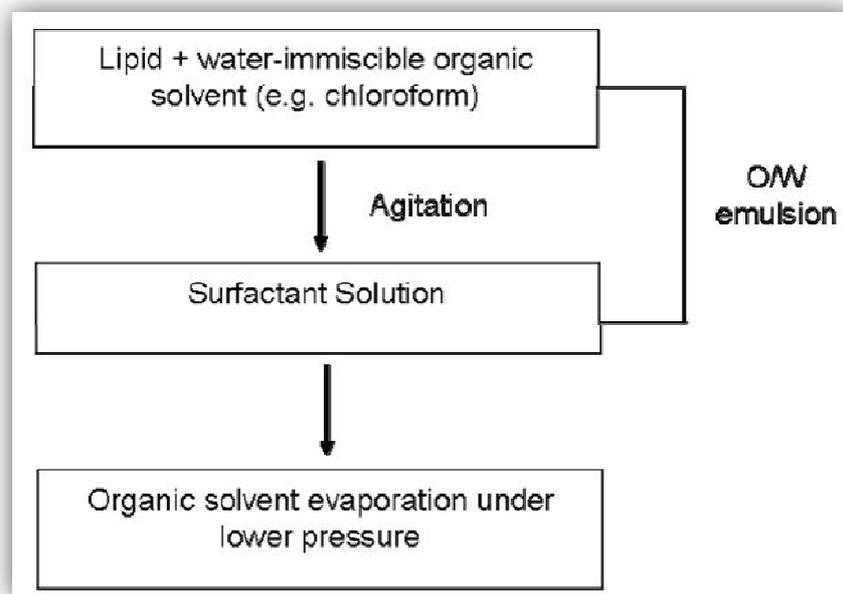


Figure 12 : Schéma de l'émulsification - évaporation de solvant (5)

1.2.2.3 Méthode de diffusion de solvant

Cette méthode, comme elle a été vue précédemment, a d'abord été développée pour des nanoparticules polymériques.

La méthode de diffusion de solvant engendre une émulsion huile dans eau à base de lipides et d'eau dans un solvant organique miscible à l'eau comme l'acétone. Une solution de surfactant est ajoutée à cette émulsion.

L'élimination du solvant est réalisée par évaporation sous pression négative : cependant les solvants organiques utilisés dans cette technique sont relativement difficiles à éliminer. (Figure 13) (5)

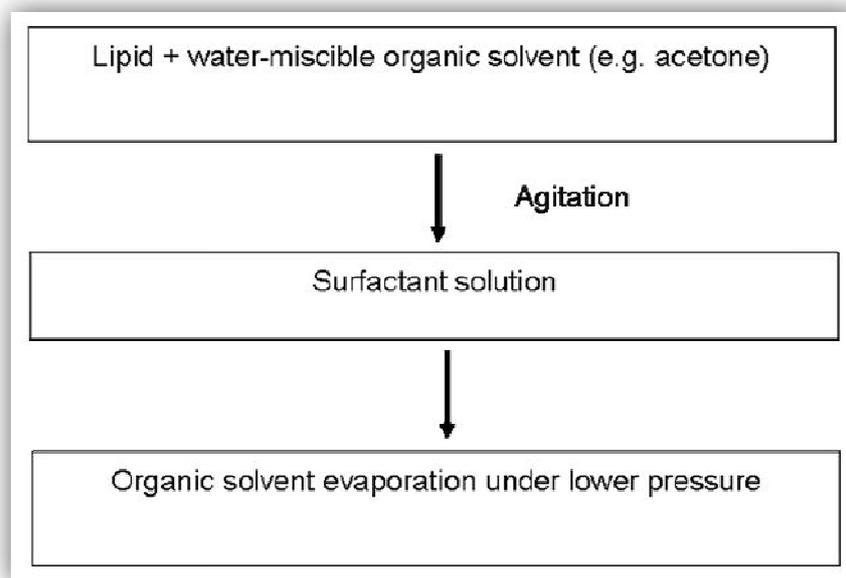


Figure 13 : Schéma de la diffusion de solvant (5)

1.2.2.4 Méthode d'homogénéisation à haute pression

Dans cette méthode, un mélange de lipides fondus (5 à 10°C au dessus de leur température de fusion) et du principe actif est homogénéisée à haute pression (500 à 2000 bar), avec une solution chaude de surfactant, par un passage très rapide à travers un tamis de l'ordre de quelques micromètres.

Ce procédé peut aussi se réaliser à froid : l'homogénéisation à froid s'applique aux principes actifs hydrophiles. Cette technique permet de diminuer la migration des principes actifs hydrophiles vers la phase aqueuse, ce qui augmente le taux d'encapsulation.

La solution de lipides fondus (5-10°C au dessus de leurs températures de fusion) et de principe actif est solidifiée par de l'azote liquide ou de la neige carbonique. Ce solide est ensuite broyé fortement ce qui permet d'obtenir des microparticules. Enfin, une solution de surfactant est ajoutée à température ambiante avant d'être homogénéisée à haute pression. (Figure 14) (5)

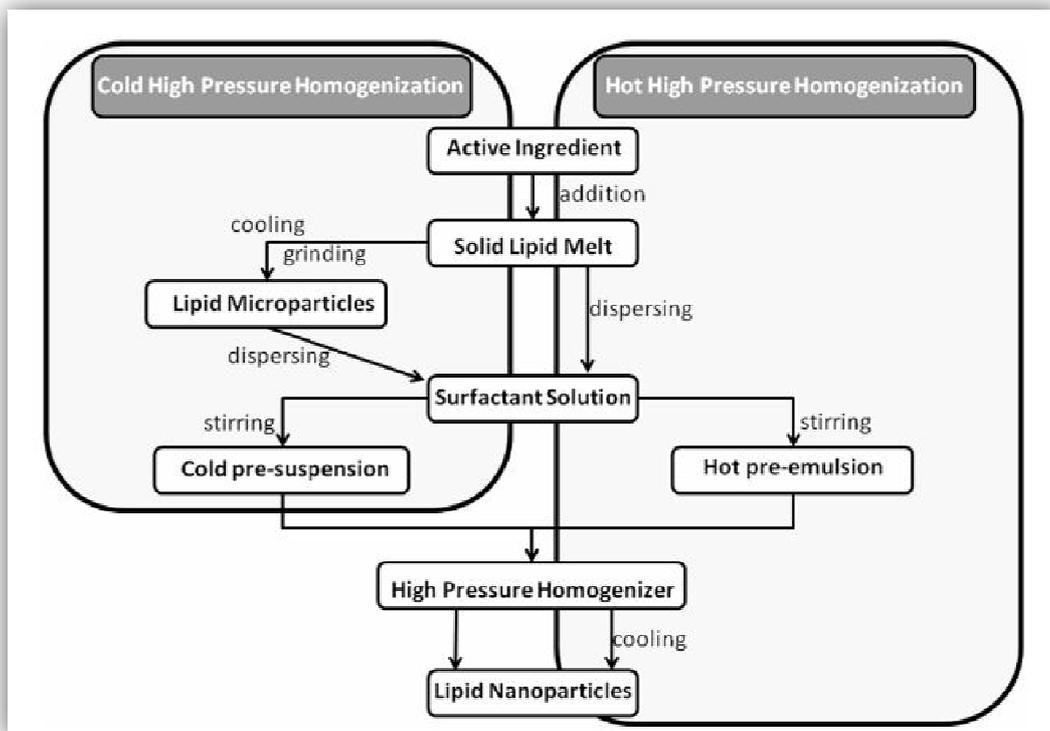


Figure 14 : Schéma des méthodes d'homogénéisation à haute pression (5)

La différence majeure entre ces deux méthodes est la taille des particules finales : elles peuvent être inférieures à 500nm à chaud, tandis qu'elles sont de taille plus importante à froid. (5)

1.2.3 Production de nanoparticules métalliques

1.2.3.1 Méthode de réduction chimique

La réduction chimique est un procédé multifactoriel.

Cette méthode est généralement réalisée dans une phase liquide, où le métal est représenté par son sel, tandis que les hydrures d'aluminium, de bore, l'hypophosphite, le formaldéhyde et les sels d'acide oxalique et tartriques sont utilisés en tant que réducteurs ; le tétrahydroborate étant le plus utilisé.

La large application de cette méthode découle de sa simplicité et de sa facilité d'utilisation.

En général, la réaction des particules de métal en solution est déterminée par la différence de potentiel : $\Delta E = E - E_{redox}$, où E est le potentiel d'oxydoréduction (Redox) de la particule métallique et E_{redox} est le potentiel Redox de la solution. La taille de la particule augmente lorsque $\Delta E > 0$ et elles sont dissoutes si $\Delta E < 0$. Pour $E = 0$, un équilibre instable se met en place. Le potentiel de la particule métallique dépend du nombre d'atomes contenus dans la particule.(7)

1.2.3.2 Méthode de réduction biologique

Les nanoparticules peuvent être produites par des agents biologiques comme les bactéries, les champignons ou les plantes.

Le principe de cette technique est d'utiliser la culture de ces agents dans un milieu contenant une concentration élevée d'ions métalliques. Leurs mécanismes de défense entraînent la formation de nanoparticules. Selon les espèces, la réduction des ions métalliques se fait en milieu soit intracellulaire soit extracellulaire. (Figure 15)

Pour optimiser et mieux contrôler leurs tailles et leurs formes, il est nécessaire d'adapter la température, le pH et le temps d'incubation et/ou la concentration en ions métal. (9)

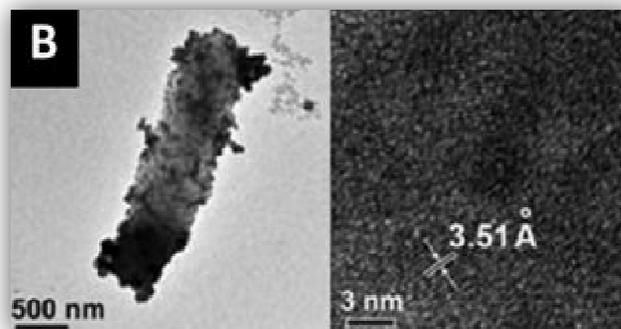
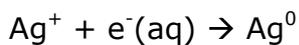
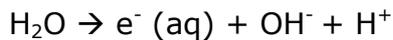


Figure 15 : Image en MET de nanoparticules de CdSe synthétisées par *E. coli*(9)

1.2.3.3 Méthode de réduction à haute énergie

La photochimie et les radiations peuvent être utilisées pour la formation des nanoparticules métalliques. Les réducteurs seront alors des électrons, des radicaux libres ou des espèces excitées.

Cette méthode permet, par rapport à la réduction chimique, la synthèse de nanoparticules très pures. Les particules sont obtenues à partir de solutions d'ions métalliques dans l'eau, l'alcool ou dans des solvants organiques. Ces solutions sont exposées à la lumière ou aux radiations, d'où en découlent les réactions suivantes par exemple pour des nanoparticules d'argent à partir d'une solution aqueuse d'ions argent.



(7)

1.2.3.4 Méthode physique

Il existe de nombreuses méthodes physiques pour la préparation de nanoparticules métalliques. Le principe général de ces méthodes est basé sur l'évaporation de métal dans un flux de gaz inerte puis de leur condensation dans une chambre à une certaine température. (Figure 16)(7)

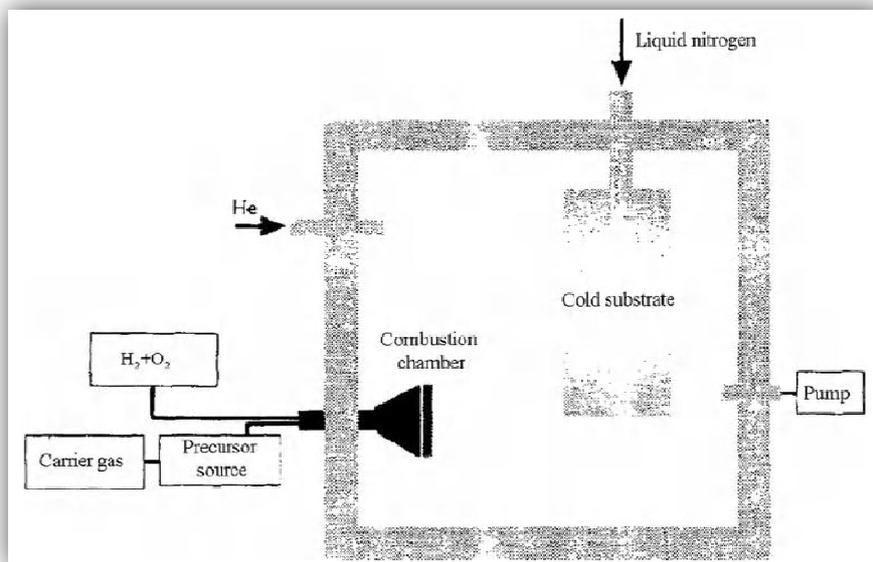


Figure 16 : Principe physique de synthèse de nanoparticules métalliques (7)

Par exemple, la dispersion d'atomes de métal solvaté (SMAD) utilise cette méthode. Le métal est co-vaporisé avec un solvant sur une surface refroidie à l'azote liquide. Une fois l'azote liquide disparu, le solvant et le métal chaud, entraînent l'agrégation des atomes de métal. (Figure 17)(10)

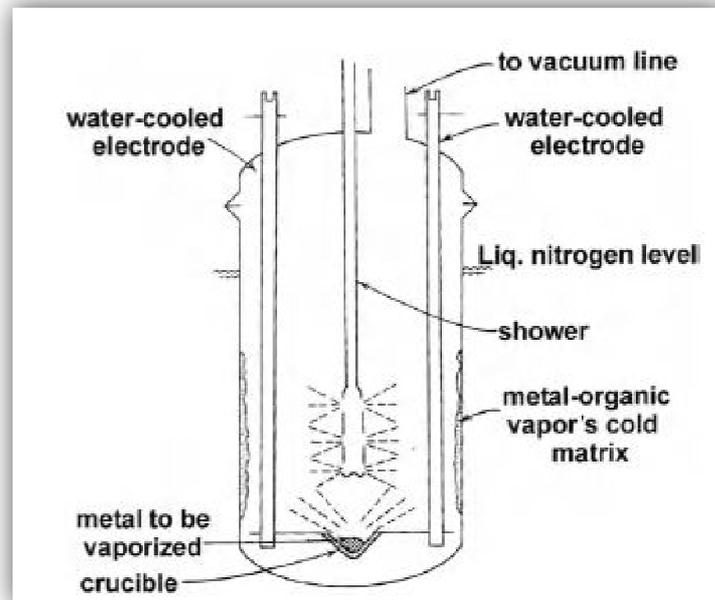


Figure 17 : Schéma d'un réacteur de SMAD(10)

Il existe de nombreuses méthodes pour produire des nanoparticules. Il est cependant indispensable pour leurs diverses applications de connaître leurs différentes caractéristiques.

1.3 Caractérisation des Nanoparticules

La caractérisation des nanoparticules est réalisée par différentes méthodes permettant de définir leur taille, leur structure, ou encore leur taux d'encapsulation.

1.3.1 Caractérisation de la taille et des propriétés de surface des nanoparticules

1.3.1.1 Diffusion dynamique de la lumière

La diffusion dynamique de la lumière ou *Dynamic Light Scattering* (DLS) est une technique d'analyse basée sur l'étude du mouvement brownien des particules.

Le mouvement brownien est caractérisé par un mouvement aléatoire des particules dues à l'impact entre solvant et nanoparticules. (11)

Cette méthode est la plus utilisée pour déterminer le diamètre moyen, ainsi que la distribution des tailles des nanoparticules, appelé l'indice de polydispersion. (Figure 18) De plus, cette technique est rapide et reproductible.(5) Ces déterminations sont possibles grâce à la relation de Stokes-Einstein :

$$d(H) = \frac{kT}{3\pi\eta D}$$

avec

- d(H), le diamètre hydrodynamique
- T, la température absolue
- D, le coefficient de diffusion translationnel
- η , la viscosité dynamique
- k, la constante de Boltzmann

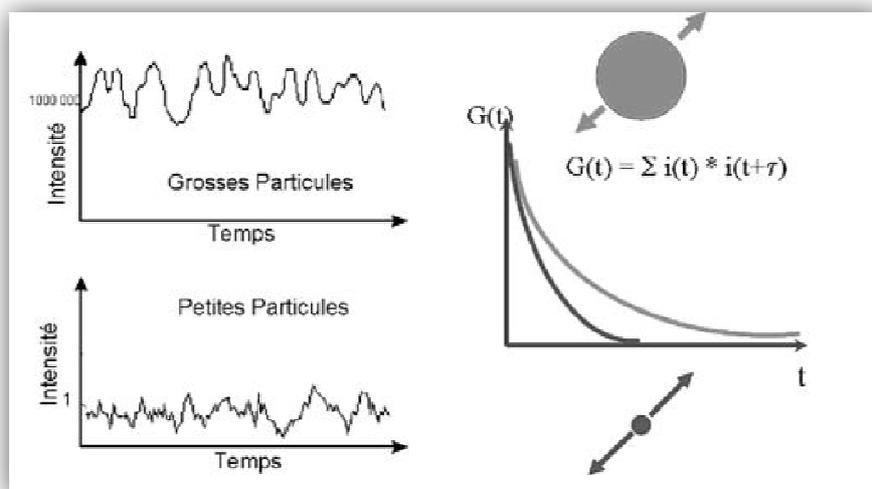


Figure 18 : Comparaison du mouvement brownien en fonction de la taille des particules (11)

Le diamètre hydrodynamique est représenté par les charges positives de la couche de Stern, entourant la particule chargée négativement et les doubles charges de la couche diffuse. (Figure 19) (11)

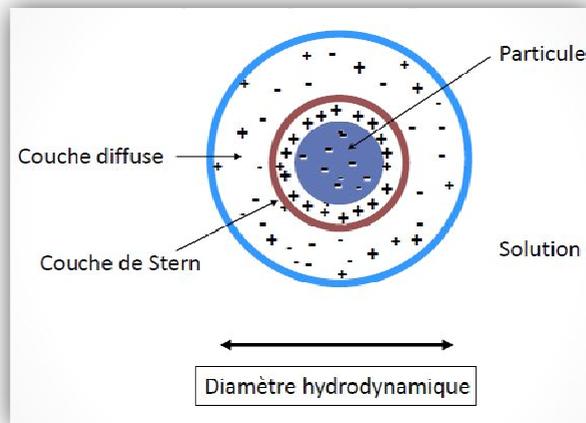


Figure 19 : Représentation du diamètre hydrodynamique d'une particule chargée négativement(12)

La différence de potentiel entre les charges de la particule et les charges de la couche diffuse, à savoir le potentiel Zeta, peut être mesurée grâce à l'électrophorèse capillaire.

La mesure du potentiel Zeta permet d'évaluer la stabilité des nanoparticules et d'envisager les interactions possibles entre les particules, ainsi qu'entre les particules et la membrane biologique.

Par exemple, les nanoparticules de chitosan chargées positivement sont bioadhésives en raison des lipides de la membrane biologique chargés négativement. (5)

1.3.1.2 Techniques microscopiques

Les techniques de microscopie électronique sont les méthodes de référence pour l'observation de l'infiniment petit. Le microscope électronique à balayage et le microscope électronique à transmission permettent la caractérisation des différents types de nanoparticules.

1.3.1.2.1 Microscopie électronique à balayage

Le microscope électronique à balayage (MEB) a pour source un faisceau d'électron mobile, très fin, qui arrive sous incidence oblique sur l'échantillon. (13)

Ce faisceau très fin, émis par un canon à électron, balaie la surface de l'échantillon : une partie des électrons traverse l'échantillon, l'autre partie des électrons, appelée électrons secondaires, est réfléchi.

La détection de ces électrons secondaires permet de construire une image point par point. (Figure 20)

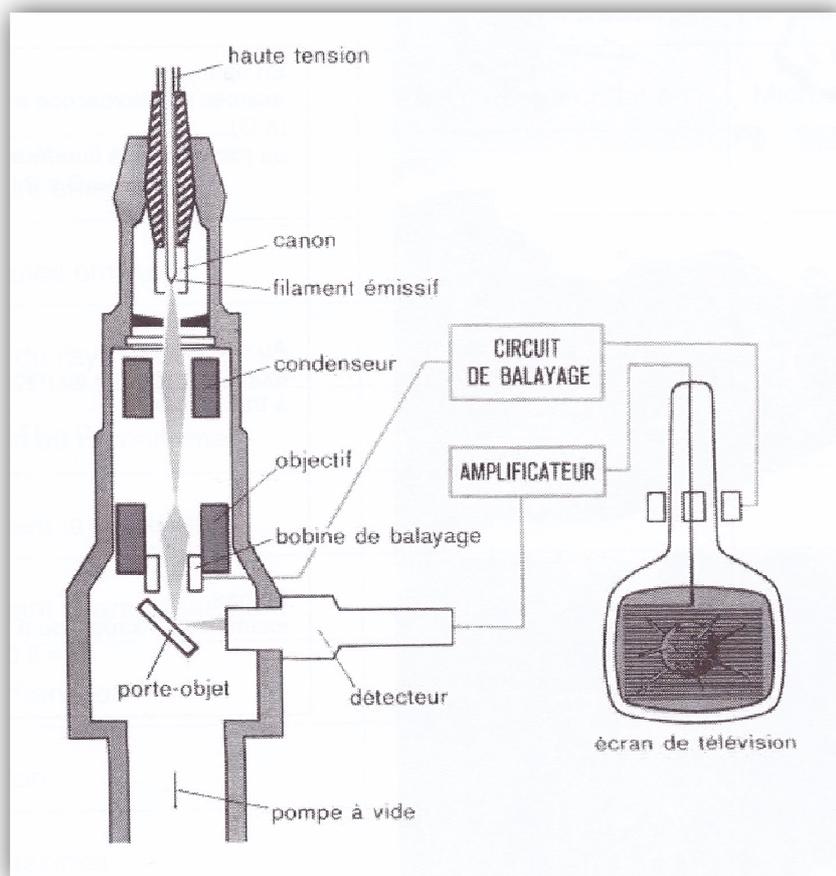


Figure 20 : Schéma d'un microscope électronique à balayage (13)

Les images obtenues permettent la visualisation de l'échantillon en trois dimensions et l'analyse de la surface des particules. (Figure 21)(14)

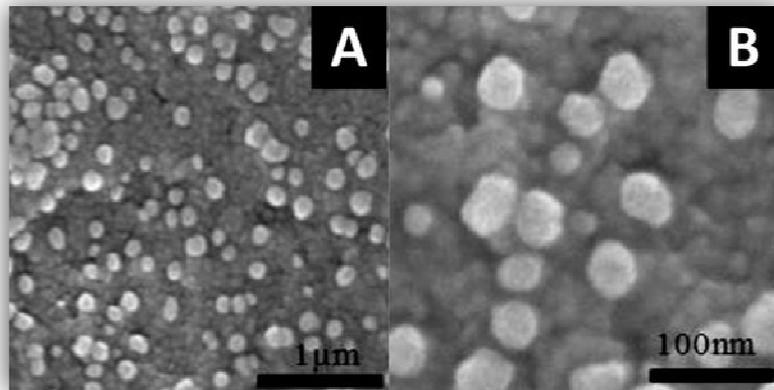


Figure 21 : Image en MEB de nanoparticules d'argent (9)

1.3.1.2.2 Microscopie électronique à transmission

Le microscope électronique à transmission a pour source un faisceau d'électrons incident fixe, large et perpendiculaire à l'échantillon. (13)

Ce large faisceau d'électrons, émis par un canon à électrons, traverse l'échantillon.

Les électrons sont absorbés par l'échantillon et l'image se forme sur un écran fluorescent ou sur une plaque photographique lorsque les électrons viennent frapper l'écran. (Figure 22)

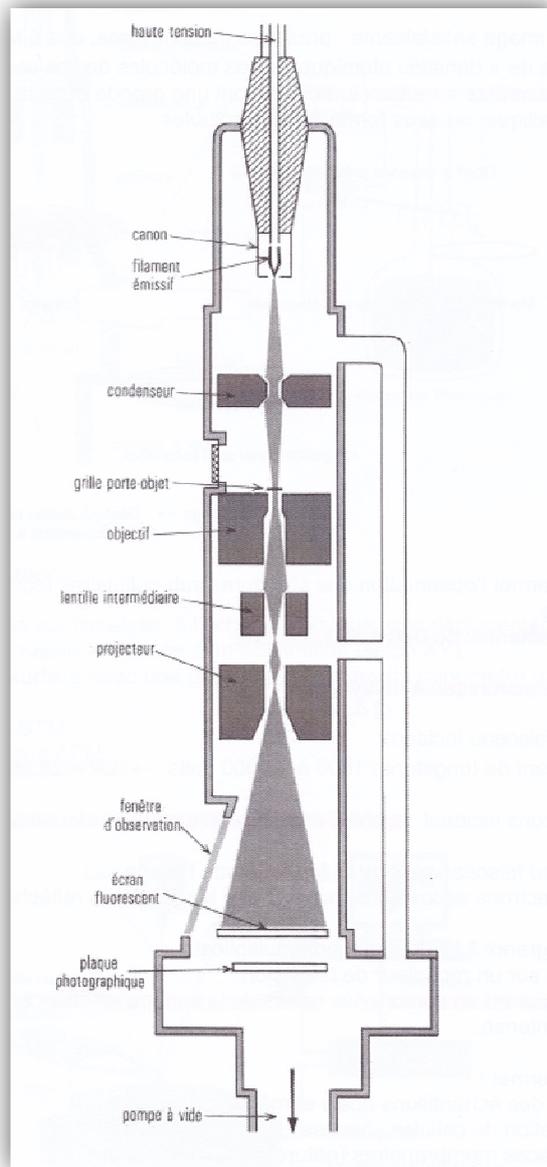


Figure 22 : Schéma d'un microscope électronique à transmission (13)

Le microscope électronique à transmission permet une meilleure résolution qu'avec le microscope électronique à balayage pour la visualisation des nanoparticules.

Il s'agit de la technique la plus appropriée pour obtenir une image directe des nanoparticules. (Figure 23) (5)

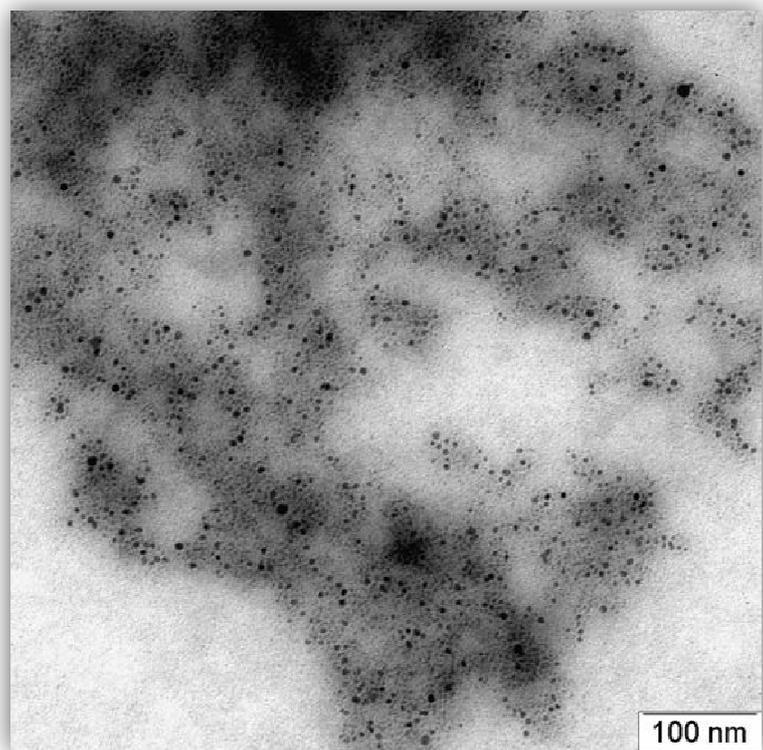


Figure 23 : Image en MET de nanoparticules d'argent (5)

1.3.2 Caractérisation de la structure des nanoparticules

1.3.2.1 Calorimétrie différentielle à balayage

La Calorimétrie différentielle à balayage ou *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) est une technique d'analyse thermique dans laquelle sont mesurés les différents échanges de température entre l'échantillon et la substance de référence : c'est-à-dire les températures de fusion et les enthalpies des nanoparticules. (Figure 24) (15)

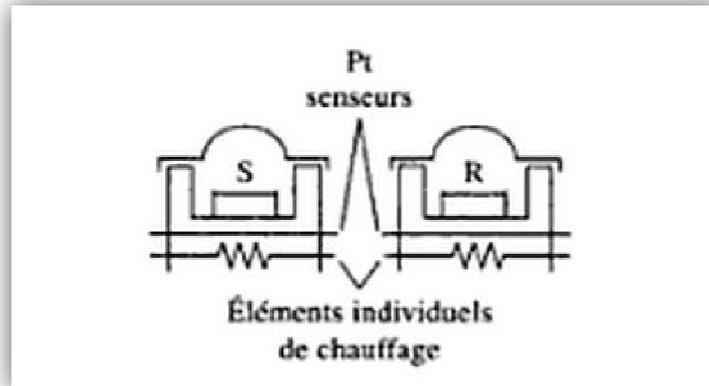


Figure 24 : Schéma des fours et d'un porte-échantillon en calorimétrie différentielle à balayage (15)

Cette méthode permet de déterminer le degré de cristallisation d'une nanoparticule lipidique, celui-ci est nécessaire puisqu'il influence le taux d'encapsulation et la vitesse de libération du principe actif. (Figure 25)

En effet, une valeur d'enthalpie élevée suggère un niveau d'organisation important dans le cristal ; un cristal parfait nécessite une quantité d'énergie importante pour briser les forces de cohésion de celui-ci. (5)

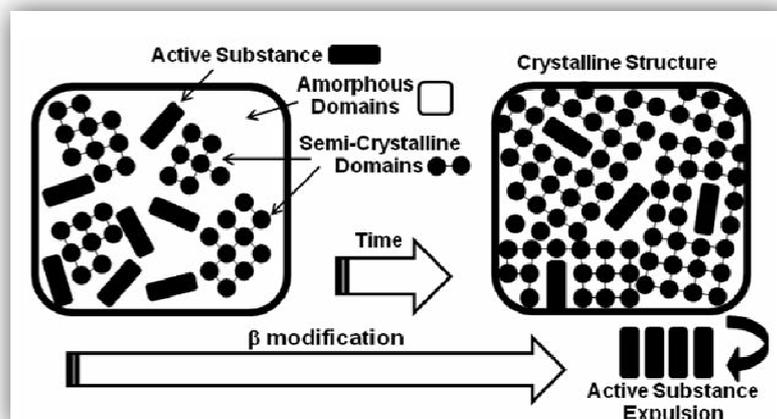


Figure 25 : Représentation d'une modification de structure et son influence sur l'encapsulation du principe actif (6)

1.3.2.2 Diffraction des rayons X

La diffraction aux rayons X est une technique d'analyse basée sur l'irradiation par les rayons X de l'échantillon. (Figure 26)(16)

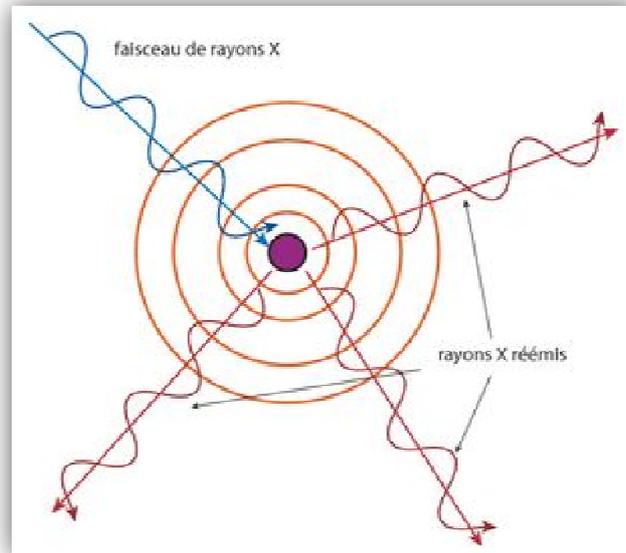


Figure 26 : Principe de la diffraction aux rayons X (16)

Cette méthode permet d'étudier le polymorphisme des nanoparticules lipidiques. Il existe trois organisations des chaînes d'alcane : hexagonale, la plus désordonnée, orthorhombique et triclinique, la plus ordonnée. Cette structure influence le taux d'encapsulation et la libération du principe actif. (5)

1.3.2.3 Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La Résonance Magnétique Nucléaire est une méthode d'analyse basée sur le principe de résonance, c'est-à-dire l'inversion du spin des noyaux des atomes. (Figure 27) (17)

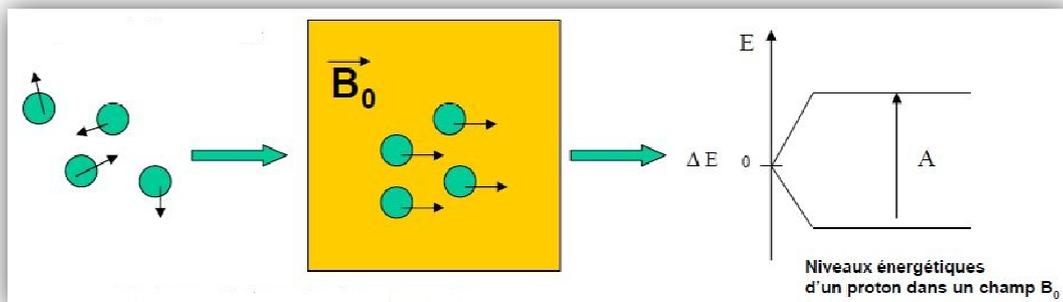


Figure 27 : Principe de la Résonance magnétique nucléaire (17)

Cette technique permet de caractériser les nanoparticules lipidiques, en obtenant des informations sur l'état physique des lipides : liquide, semi-solide et solide.

En effet, les pics obtenus sont plus étroits et avec une plus forte amplitude si les lipides sont à l'état liquide.(5)

1.3.3 Taux d'encapsulation

Le taux d'encapsulation détermine le pourcentage de principe actif entrant dans la composition des nanoparticules.

Les suspensions de nanoparticules sont filtrées ou centrifugées pour obtenir une solution contenant une quantité de principe actif non encapsulé. La concentration de cette solution est déterminée par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) ou par Spectrophotométrie UV-Visible. La quantité de principe actif totale est la quantité de principe actif ajoutée à la formulation des nanoparticules.

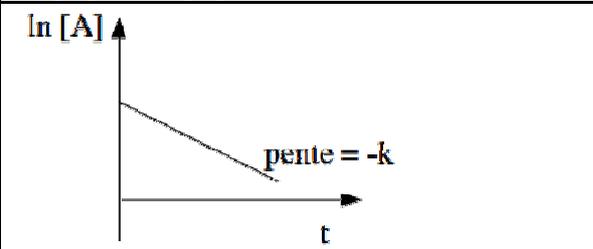
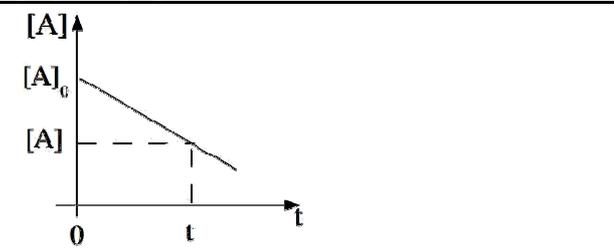
$$EE = \text{Encapsulation Efficiency} = (\text{PA total} - \text{PA libre}) / \text{PA total} * 100$$

1.3.4 Libération du Principe Actif in vitro

La libération du principe actif peut être déterminée en dialysant ou en séparant par ultrafiltration ou par centrifugation les suspensions de nanoparticules.

En général, les nanosphères présentent une cinétique d'ordre 1 tandis que les nanocapsules respectent une cinétique d'ordre 0. (Tableau I)

Tableau I : Comparaison des cinétiques d'ordre 0 et d'ordre 1

Nanosphères	Nanocapsules
Cinétique d'ordre 1	Cinétique d'ordre 0
$\ln [A]_t - \ln [A]_0 = -kt$	$[A]_t = [A]_0 - kt$
	

Après avoir vu les différentes nanoparticules, leurs techniques de production et de caractérisation, nous allons essayer de comprendre comment les nanoparticules peuvent pénétrer à travers la barrière cutanée.

2 NANOTECHNOLOGIE ET PENETRATION CUTANEE

2.1 Structure et Physiologie de la peau

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la structure et à la physiologie de la peau. La peau est constituée de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme que nous aborderons successivement.

2.1.1 L'épiderme

L'épiderme représente la partie superficielle de la peau. Ce tissu est en renouvellement constant. Il s'agit d'un épithélium stratifié pavimenteux kératinisé constitué de différents types cellulaires. (Figure 28)(18)

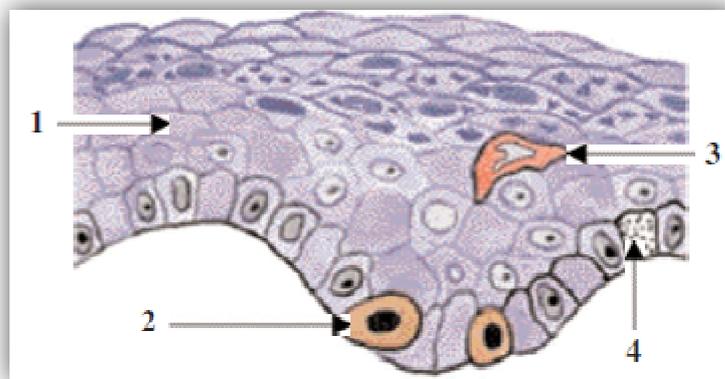


Figure 28 : Les différents types cellulaires de l'épiderme (19)

1. Kératinocytes 2. Mélanocytes 3. Cellules de Langerhans 4. Cellules de Merkel

2.1.1.1 Les kératinocytes

Ces cellules constituent 80% de l'épiderme et protègent le corps telle une barrière.

Les kératinocytes sont formés à partir de leurs cellules souches se situant dans la couche germinative à la limite avec le derme. (18)

Celles-ci sont poussées par de nouvelles cellules souches et subissent diverses modifications en formant les différentes couches de l'épiderme (Figure 29, 30) :

- couche germinative ou basale : cellules cubiques ou prismatiques ;
- couche épineuse : cellules aplaties ;
- couche granuleuse : cellules très aplaties avec présence de kératinosomes formant un ciment intercellulaire ;
- couche cornée : cellules complètement aplaties dénuées de noyau et autres organites.

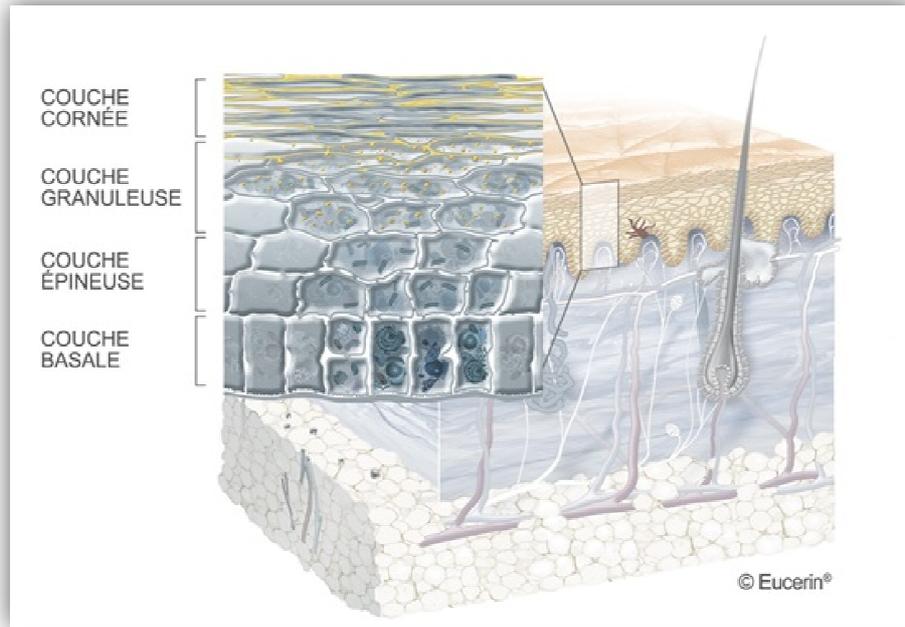


Figure 29 : Schéma des différentes couches de kératinocytes de l'épiderme (20)

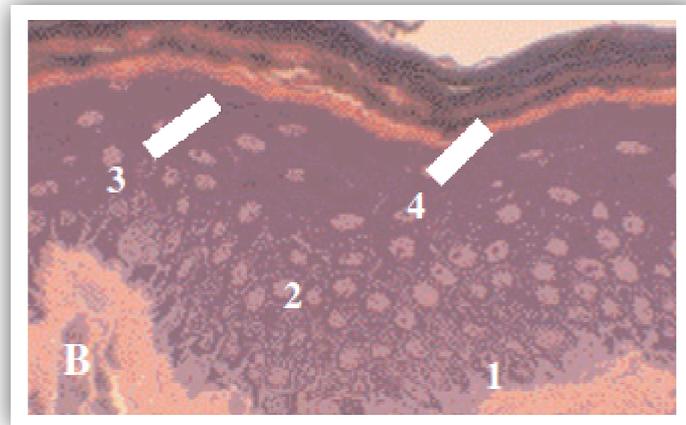


Figure 30 : Différentes couches de l'épiderme par microscopie optique (19)

Le renouvellement cellulaire de l'épiderme se déroule en trois semaines. (21)

2.1.1.2 Les mélanocytes

Les mélanocytes sont majoritairement situés dans la couche basale de l'épiderme. Ces cellules ont un aspect étoilé qui leur permet de s'intercaler entre les kératinocytes. (Figure 31)

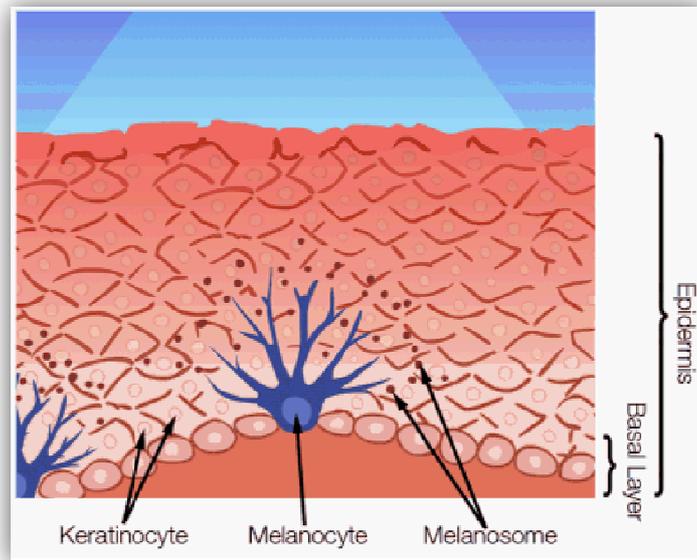


Figure 31 : Schéma d'un mélanocyte dans l'épiderme (22)

Leur caractéristique principale est la production de mélanines : phéomélanine, un pigment jaune-rouge et eumélanine, un pigment brun-noir. Ces pigments sont synthétisés par des organites cytoplasmiques : les mélanosomes. Les mélanocytes permettent de protéger le corps contre d'éventuelles mutations dues aux ultra-violets. Les rayonnements ultra-violets entraînent une stimulation de la mélanogénèse et/ou une augmentation du nombre de mélanocytes. (19) (21)

2.1.1.3 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des cellules de l'immunité. Ce sont des cellules présentatrices de l'antigène aux lymphocytes T. Elles adhèrent grâce à la E-cadhérine (*zonula adherens*) aux kératinocytes de la couche épineuse de l'épiderme.

Au contact d'antigènes, ces cellules les phagocytent et s'activent. Elles quittent ensuite l'épiderme pour rejoindre les ganglions lymphatiques satellites. (19) (21)

2.1.1.4 Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont des cellules neuroendocrines et des mécanorécepteurs. Situées dans la couche basale, elles sont au contact d'une terminaison nerveuse libre, au niveau de laquelle elles vont transmettre des messages grâce à des marqueurs hormonaux (chromogranine, synaptophysine et autres neuropeptides) et des informations sensibles telles que la pression ou la chaleur.

De plus, elles sécrètent des marqueurs épithéliaux comme les kératines. (19) (18)

2.1.2 Le derme

A la différence de l'épiderme, qui est un épithélium fait de cellules jointives, le derme est un tissu conjonctif constitué de cellules dispersées dans une matrice extracellulaire.

Ce tissu conjonctif est lâche en périphérie et plus fibreux à proximité de l'hypoderme. Il est fortement innervé et vascularisé. (18) (21)

2.1.2.1 Les fibroblastes

Les fibroblastes forment un ensemble de cellules hétérogènes et multifonctionnelles. Ils synthétisent toutes les macromolécules de la matrice extracellulaire et la renouvellent grâce à des métalloprotéases qui la dégradent.

Ces cellules possèdent plusieurs rôles importants :

- rôle de protection contre les plaques d'athéromes en intervenant dans le métabolisme des lipoprotéines et du cholestérol ;
- rôle de défense par la sécrétion de cytokines et de facteurs de chimiotactisme ;
- rôle mécanosensible en détectant le type et l'amplitude de la force et en adaptant la composition du derme.

Les fibroblastes ont le pouvoir de se transformer en myofibroblastes lors des processus de cicatrisation. (21)

2.1.2.2 Les cellules de l'immunité

Dans le derme, il existe trois types de cellules de l'immunité : les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes.

Les macrophages et les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices de l'antigène. Les mastocytes jouent un rôle dans les réactions de type allergique, ainsi que dans le processus de cicatrisation. (21)

2.1.2.3 La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est constituée d'une part de fibres, protéines insolubles telles que le collagène ou l'élastine et de substance fondamentale formant un gel hydraté grâce à des glycoprotéines solubles, des protéoglycanes, des acides aminés...

Ce gel compressible permet la circulation de l'eau et des molécules dissoutes. (21)

2.1.3 L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé contenant des proportions variables de tissus adipeux.

Les adipocytes sont des cellules permettant le stockage des lipides, contenus dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres.

Cette couche de la peau a une fonction d'amortisseur des chocs et d'isolant thermique. (18) (21)

La compréhension de la physiologie cutanée va nous permettre d'aborder la pénétration des nanoparticules à travers la peau.

2.2 Pénétration cutanée des nanoparticules

Il est important d'étudier la pénétration cutanée, tant pour la biodisponibilité du principe actif que pour la toxicologie de ces nanoparticules. Nous aborderons successivement les voies de diffusion passive, la pénétration par rapport aux types de nanoparticules, par rapport à l'état cutané et par rapport à l'application cutanée.

2.2.1 Les différentes voies de diffusion passive

Comme vu précédemment, la couche cornée est une membrane cohérente et compacte. Cette couche limite la pénétration de toute molécule, c'est à proprement parler la barrière de la peau. Seule une diffusion passive peut permettre aux molécules de passer cette barrière.

Il existe trois voies majoritaires de diffusion passive (Figure 32) :

- la voie intercellulaire :

Les molécules de principe actif appliquées se solubilisent dans la bicouche lipidique, nécessitant une liposolubilité du principe actif.

- la voie transcellulaire :

Les molécules de principe actif appliquées traversent par passage entre les cornéocytes et la bicouche lipidique.

- la voie transglandulaire :

Cette voie permet le transport d'ions, de substances polaires et de molécules de haute masse moléculaire par l'intermédiaire des glandes sébacées. Les glandes sudoripares ne participent que dans une moindre mesure à cette pénétration en raison de leur « anatomie tortueuse ».

La voie transfolliculaire permet une diffusion « par dérivation ». La pénétration des nanoparticules dépend des différentes caractéristiques telles que le volume, la densité et la distribution sur les différents sites de l'organisme. On retrouve la plus grande densité de follicules pileux au niveau du front.

La structure complexe et tortueuse du follicule permet d'augmenter la surface d'absorption. De plus, la présence de nombreux capillaires sanguins peut faciliter l'absorption systémique des composés. Cependant ceux-ci ne représentent que 0,1 % de la surface cutanée. Les molécules de taille importante restent emprisonnées dans les follicules jusqu'à la croissance d'un poil ou l'expulsion de sébum, permettant d'éliminer la particule. (23) (24) (25) (26) (3)

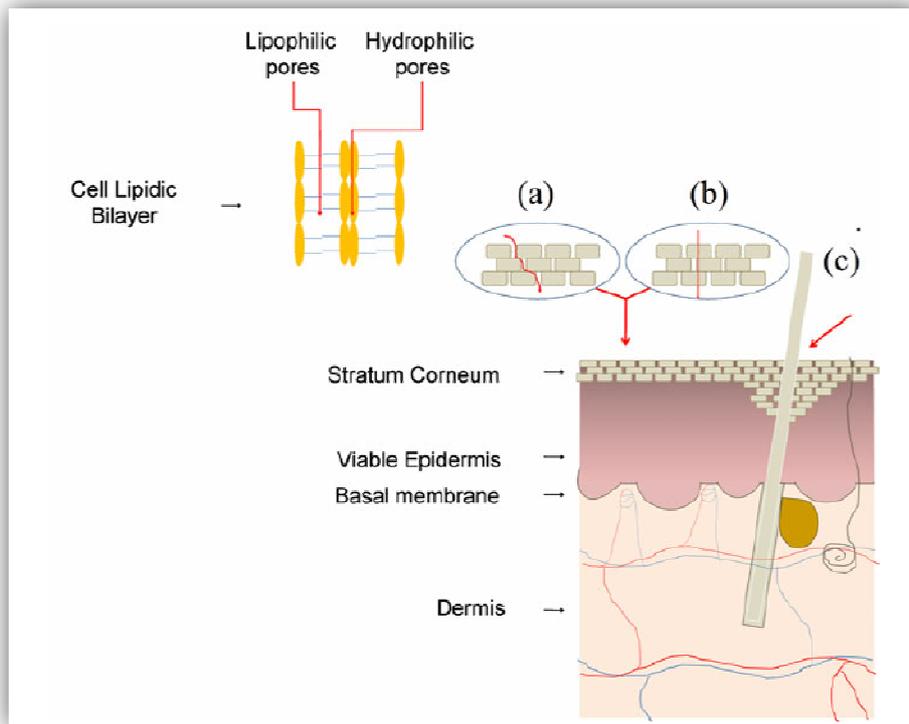


Figure 32 : Les différentes voies de pénétration cutanée (23)

Les voies intercellulaires et transcellulaires sont les voies majoritaires de diffusion passive des nanoparticules, même si les glandes sébacées jouent un rôle non négligeable dans ce processus.

La concentration en principe actif appliqué et l'intégrité de la couche cornée influencent le profil de pénétration de celui-ci.

Le coefficient de partage d'une substance, rapport des concentrations de celle-ci entre l'épiderme et la nanoparticule, est un facteur déterminant dans la pénétration à travers l'épiderme.(23)(24) (25)

2.2.2 Pénétration cutanée en fonction de la nature de la nanoparticule

2.2.2.1 Nanoparticules polymériques

Les nanoparticules polymériques permettent de contrôler la libération de la substance active encapsulée, qui doit d'abord diffuser à travers la matrice polymérique.

2.2.2.1.1 En fonction de la structure

Cette matrice rend les nanoparticules polymériques très stables dans le temps après application cutanée, d'après l'étude de H. Lboutounne sur les nanocapsules de chlorhexidine encapsulé dans une matrice de poly(epsilon-caprolactone). (27)

Les nanocapsules et les nanosphères possèdent le même profil de libération dans l'épiderme. (Figure 33) (28)

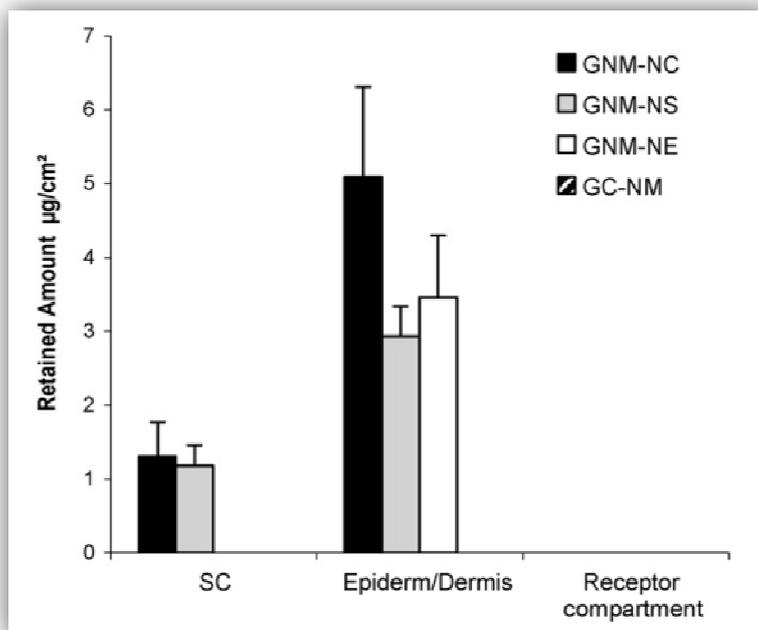


Figure 33 : Distribution d'une substance active (nimesulide) à travers la couche cornée (*Stratum corneum*), l'épiderme et le derme après application cutanée(28)

GNM-NC gel contenant des nanocapsules
GNM-NE nanoémulsion

GNM-NS gel contenant des nanosphères
GC-NM gel simple

2.2.2.1.2 En fonction de la taille

Il n'existe que peu d'étude qui étudie la pénétration des nanoparticules à travers la barrière cutanée. Il est possible de supposer qu'à travers une peau saine, il n'existe qu'une faible pénétration des nanoparticules entières. Cependant, leur faible taille permet d'augmenter la surface de contact avec la peau, ainsi que la possibilité de s'insérer dans les follicules pileux et de diffuser le principe actif dans les couches plus profondes de l'épiderme ou du derme. D'après l'étude de R. Alvares-Roman et al. sur des nanocapsules d'octylméthoxycinnamate encapsulées dans une matrice de polycaprolactone, la taille idéale des particules est comprise entre 320 et 750 nm. (23)

2.2.2.1.3 En fonction de la charge

L'étude de A.K. Kohli et al. a montré une pénétration des nanoparticules chargées négativement alors que les particules chargées positivement n'étaient pas détectées avec l'aide d'une cellule de Franz. (29)

2.2.2.1.4 En fonction du polymère utilisé

Une matrice à base de polycaprolactone a été comparée à une matrice à base de propylène glycol contenant toutes deux du rouge de Nil, ce qui a montré une pénétration plus profonde du rouge de Nil dans la matrice à base de polycaprolactone. (Figure 34) (30)

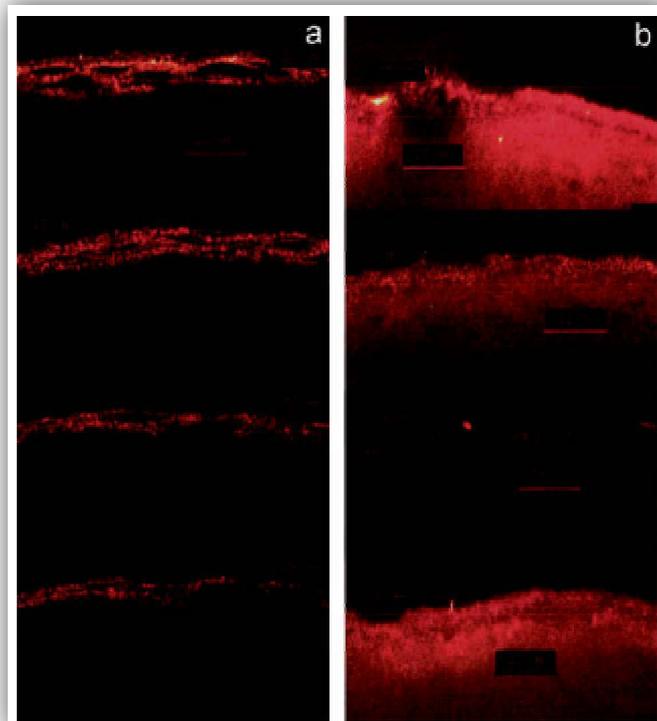


Figure 34 : Comparaison entre la pénétration du rouge de Nil à partir de nanoparticules à base de propylène glycol (a) et à base de polycaprolactone (b) (30)

2.2.2.1.5 En fonction de la solubilité

Les peptides utilisés dans les traitements anti-âges à base de nanoparticules sont généralement hydrophiles. Cette propriété inhibe la pénétration des nanoparticules polymériques dans les couches cutanées. (5)

Il existe de plus un effet pH, influençant l'état d'ionisation du principe actif, ainsi que sa pénétration dans les couches cutanées. (5)

Il est difficile d'émettre une conclusion globale, chaque polymère réagit différemment. Les études concernent généralement un voire deux polymères. Chaque caractéristique entre en compte.

2.2.2.2 Nanoparticules lipidiques

Par rapport aux nanoparticules polymériques vues précédemment, les nanoparticules lipidiques sont moins stables dans le temps, tout en restant plus stables que les formulations traditionnelles.

Après application cutanée, les nanoparticules lipidiques solides perdent leur forme et fondent après une période de deux heures, en raison de l'interaction entre les composants de la particule et les lipides cutanés. (23) Cette réaction forme un film à la surface de la peau, entraînant un effet d'occlusion de celle-ci, augmentant l'hydratation de la peau. (Figure 35) (23) (6)

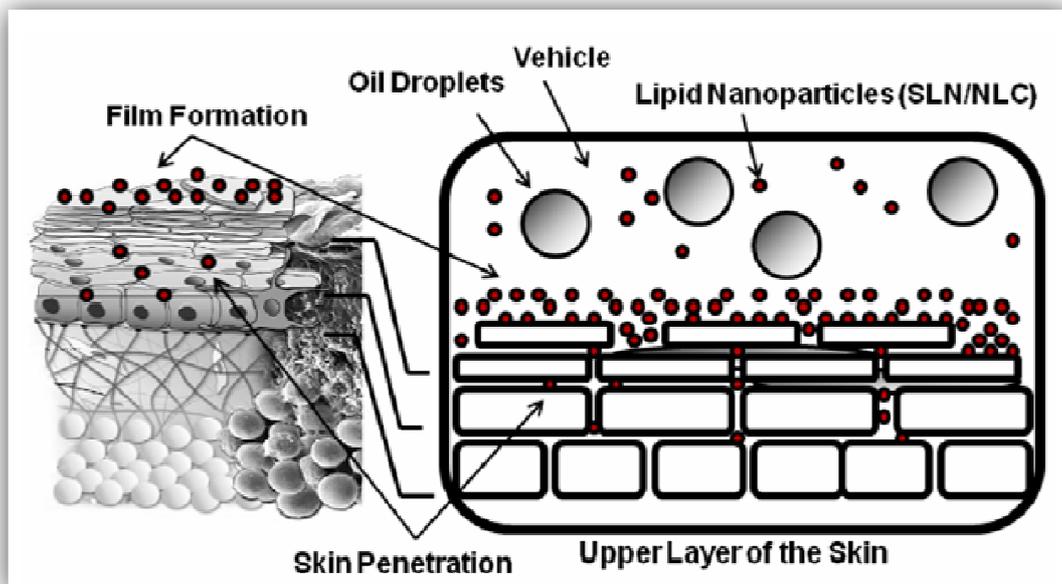


Figure 35 : Effet d'occlusion de la surface cutanée par formation d'un film (6)

D'après l'étude de Wissing et al., une occlusion plus importante est obtenue lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- lipides avec une faible température de fusion ;
- structure hautement cristalline ;
- très faible taille.

Par conséquent, les nanoparticules lipidiques solides, ayant une structure plus cristalline que les nanoparticules lipidiques mixtes possèdent un effet d'occlusion plus important. (Figure 4) (31)

L'augmentation de l'hydratation cutanée a été démontrée par Wissing et Müller par comparaison entre une émulsion contenant des nanoparticules lipidiques solides (+31%) et une crème traditionnelle (+24%) *in vivo* sur une durée de quatre semaines. L'hydratation de la peau a été mesurée avec un Corneometer® comme le montre la figure 36. (32)

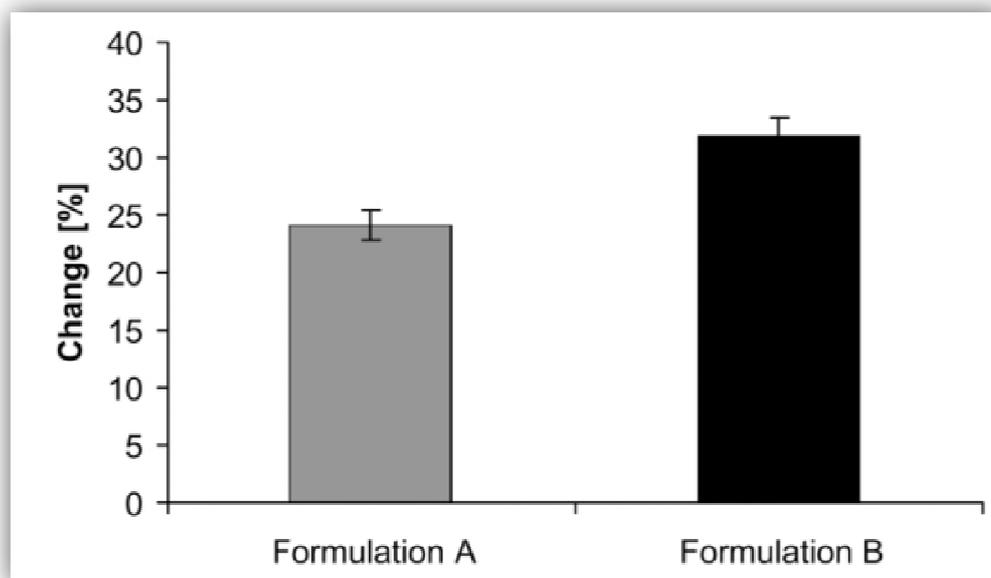


Figure 36 : Comparaison de l'hydratation cutanée entre la formulation A (crème traditionnelle) et la formulation B (émulsion contenant des nanoparticules lipidiques solides) (32)

Les nanoparticules lipidiques solides jouent un rôle de protection des substances actives encapsulées par rapport à la lumière, à l'oxydation et à l'hydrolyse. (6)

De plus, leur structure solide permet de limiter les échanges et de maintenir une stabilité importante. (Figure 37)

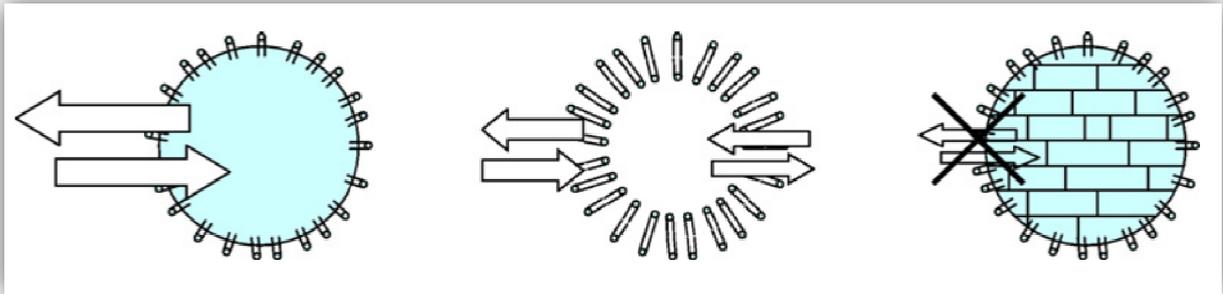


Figure 37 : Phénomène d'échange entre la phase lipidique d'une émulsion (gauche), la bicouche lipidique et le cœur aqueux d'un liposome (milieu) et une nanoparticule à matrice solide : nanoparticules polymériques ou nanoparticules lipidiques solides (droite) (33)

En effet, en comparant les nanoparticules lipidiques solides aux émulsions et liposomes (Figure 35), il est possible de regarder leurs différences au niveau des échanges et par conséquent, de la perte du principe actif.

La loi d'Einstein-Stokes confirme cette comparaison en affirmant que le coefficient de diffusion est inversement proportionnel à la viscosité du milieu.

$$d(H) = \frac{kT}{3\pi nD}$$

avec

- d(H), le diamètre hydrodynamique
- T, la température absolue
- D, le coefficient de diffusion translationnel
- n, la viscosité dynamique
- k, la constante de Boltzmann

En conclusion, les nanoparticules lipidiques pénètrent plus facilement la double couche lipidique, grâce à leur liposolubilité et permettent un effet d'occlusion entraînant une meilleure pénétration des substances actives.

2.2.2.3 Nanoparticules inorganiques

2.2.2.3.1 Nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc

Les nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc sont majoritairement utilisées dans les produits solaires minéraux afin de réduire l'effet opaque existant.

Les études de ces nanoparticules ont montré l'existence d'une pénétration de la couche cornée ainsi que dans la couche granuleuse comme le montre la figure 38.(23) (34)

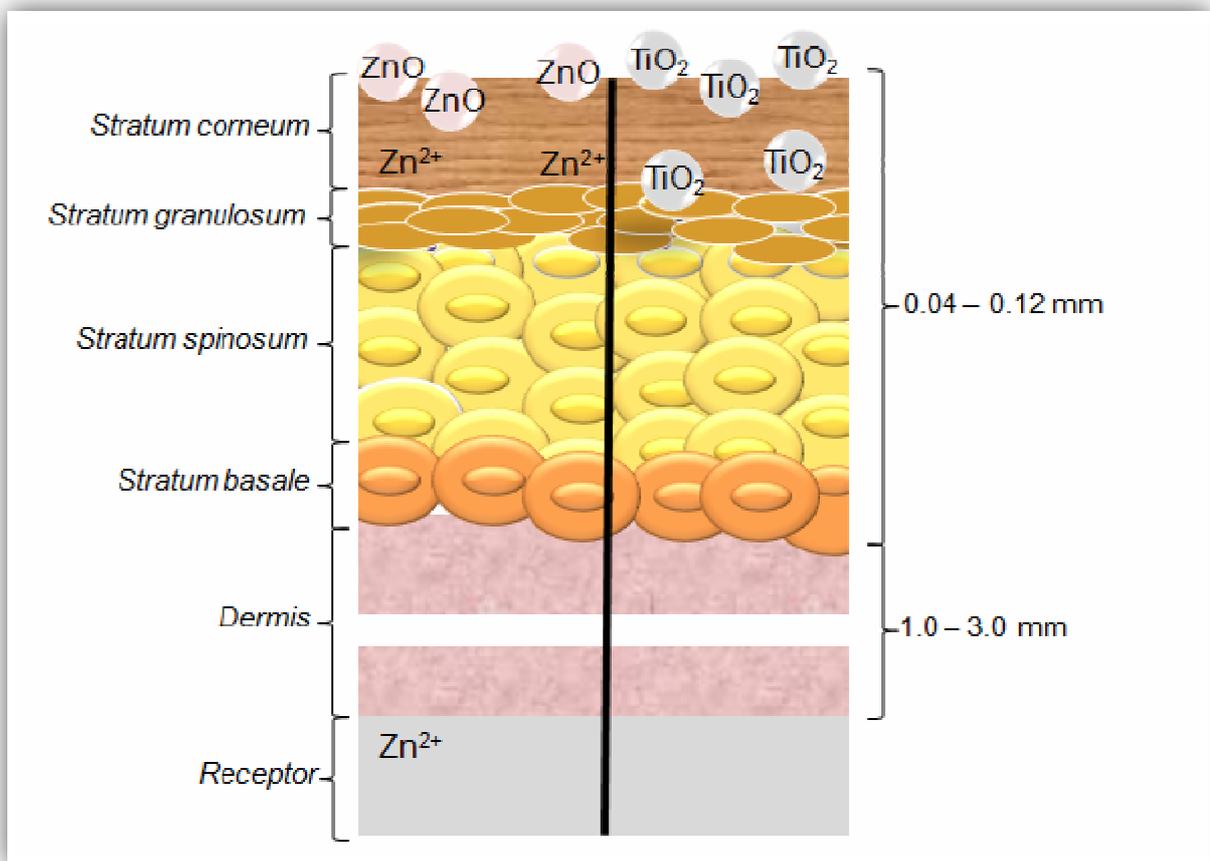


Figure 38 : Schéma de la pénétration des nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc (34)

Les nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc restent en surface de l'épiderme après application ; c'est d'ailleurs l'effet recherché pour permettre la réflexion des rayons ultra-violetts comme nous le verrons. Ces résultats ont été confirmés par le projet NANODERM en ce qui concerne les nanoparticules de TiO₂.

2.2.2.3.2 Nanoparticules métalliques

La pénétration des nanoparticules d'or a été étudiée par G. Sonavane et al., sur de la peau de rat et les résultats ont montré l'importance de la taille des particules. Plus les particules sont petites, plus la pénétration est rapide. (Figures 39 et 40)(35)

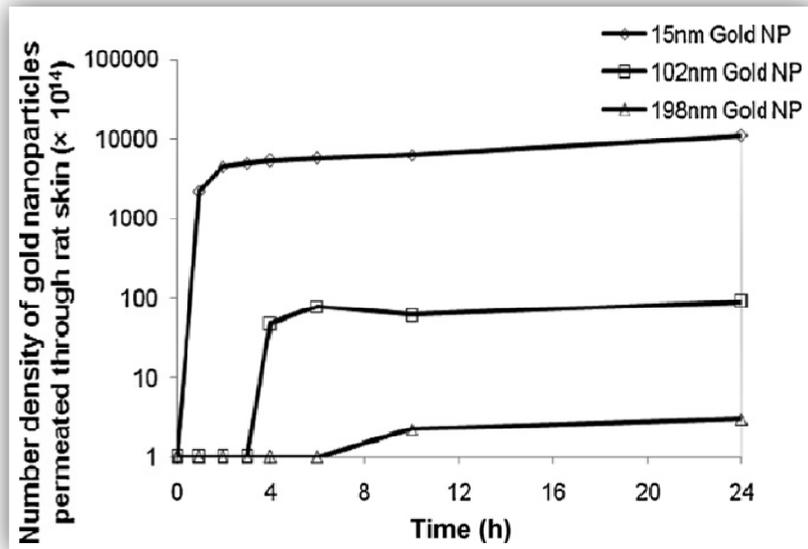


Figure 39 : Densité de nanoparticules d'or de différentes tailles à travers une peau de rat au cours du temps (35)

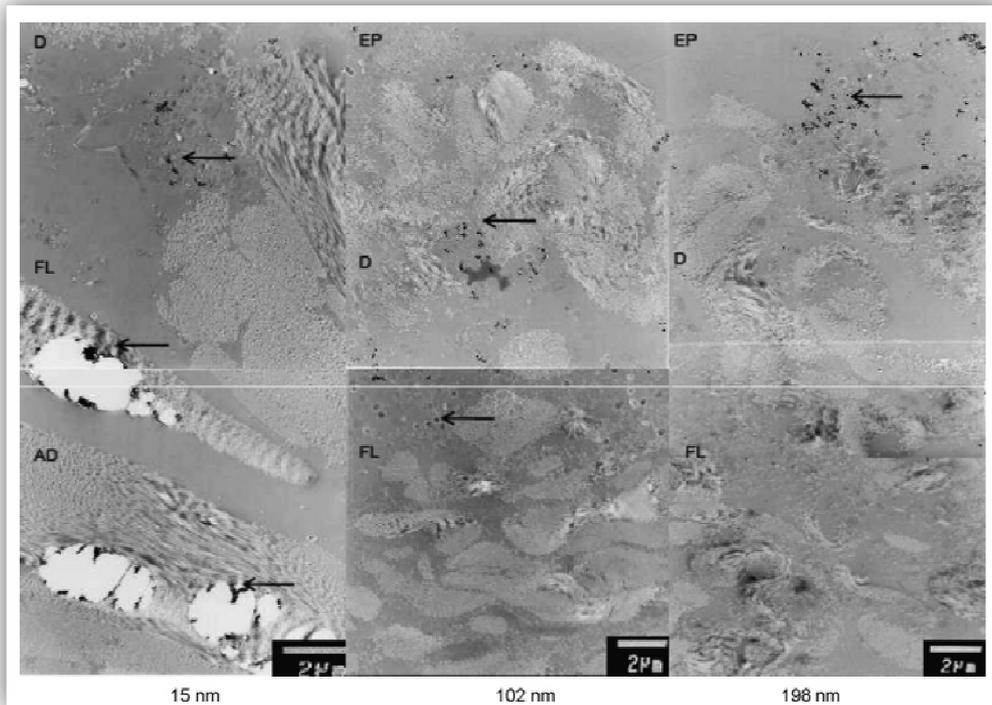


Figure 40 : Image de la pénétration de nanoparticules d'or à travers une peau de rat par microscopie électronique par transmission (35)

D'autres études ont montré que les nanoparticules d'argent et de fer possèdent le même profil de pénétration. (36)

En conclusion, le devenir des nanoparticules métalliques semble être lié majoritairement à la taille de la particule. En effet, plus les particules sont petites, plus elles pénètrent profondément et rapidement dans la peau. La pénétration semble être localisée au niveau des follicules pileux et de la matrice lipidique de la couche cornée. (23)

2.2.3 Pénétration cutanée liée à l'application

Lors de l'application cutanée de nanoparticules, différents facteurs influencent l'absorption des composés : la dose appliquée, la durée d'application, la surface d'exposition ainsi que la fréquence d'application.

Lorsque la dose appliquée est importante, la masse de nanoparticules absorbée augmente. Plus la durée de contact augmente, plus l'absorption est importante. Plus la surface d'exposition est importante, plus la pénétration des nanoparticules augmente. Enfin, plus la fréquence d'exposition est importante, plus l'absorption est importante.

Il faut néanmoins prendre en compte le phénomène de saturation de la barrière cutanée. (24)

D'après WJ. Meuling et al., l'hydratation de la peau semble améliorer sa perméabilité, en se traduisant par un gonflement des cornéocytes.

En cas d'occlusion de la peau, par un bandage ou des vêtements, l'absorption peut être augmentée. Par exemple, l'étude de H. Zhai et HI. Maibach sur l'hydrocortisone a montré que la quantité absorbée est multipliée par 10 sur une peau occluse par rapport à une peau non occluse. De plus, l'occlusion permet d'augmenter la température de la surface cutanée, ce qui dilate les vaisseaux sanguins, d'après TS Schomaker. (24)

2.2.4 Pénétration cutanée liée à l'état cutané

Précédemment, nous avons vu que les nanoparticules en tant que telles pénètrent de façon limitée une peau saine. Cependant, la structure et l'intégrité de la peau peuvent être endommagées par des lésions liées ou non à des pathologies cutanées. (24)

Les maladies de la peau les plus communes chez l'adulte sont la dermatite atopique ou eczéma et le psoriasis. Dans ces pathologies, la couche cornée est altérée et l'on peut observer une inflammation et une augmentation du renouvellement des kératinocytes. Cela laisse supposer une perméabilité plus importante de la peau. (26)

T.W. Prow et al. ont étudié la pénétration d'un produit solaire à base de nanoparticules d'oxyde de zinc chez des patients atteints de psoriasis. (Figures 41, 42 et 43)

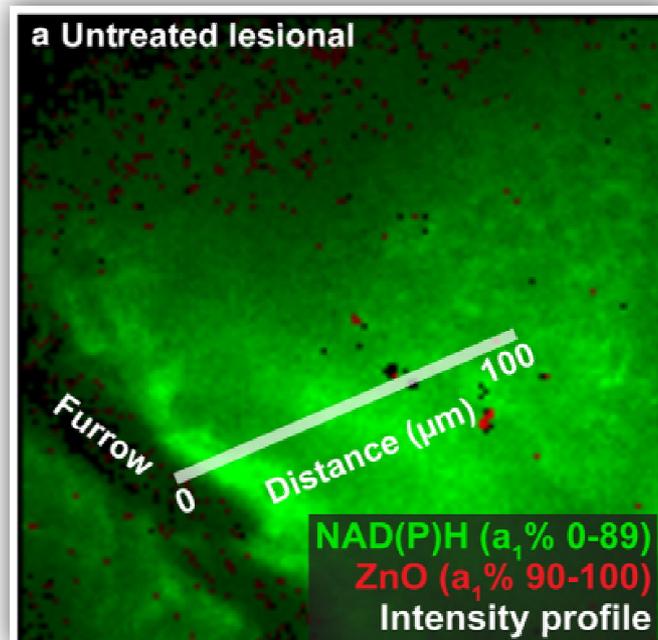


Figure 41 : Peau lésée non traitée par un produit solaire à base de nanoparticules d'oxyde de zinc (26)

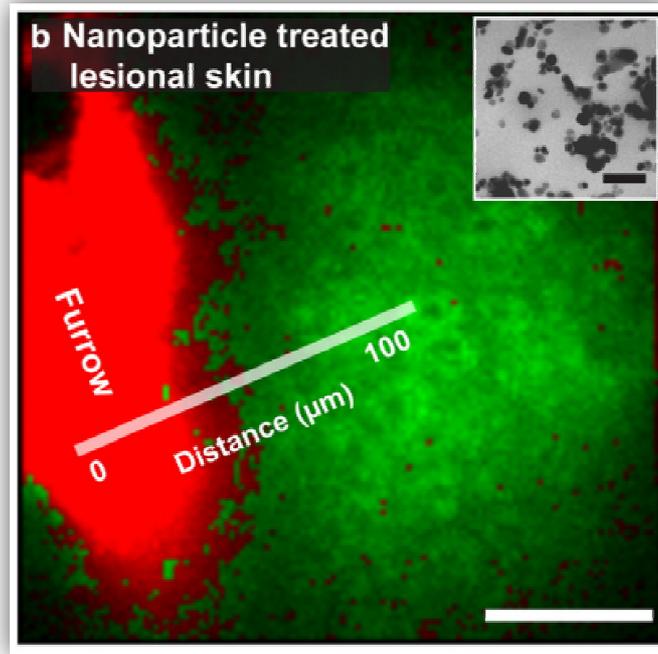


Figure 42 : Peau lésée traitée par un produit solaire à base de nanoparticules d'oxyde de zinc (26)

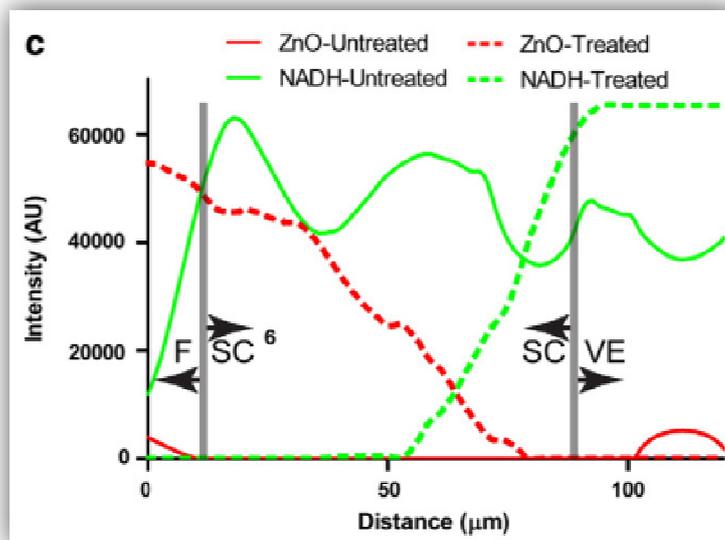


Figure 43 : Intensité d'autofluorescence en fonction de la pénétration - F : lésions, SC : couche cornée, VE : épiderme viable (26)

Ce rapport montre que les nanoparticules pénètrent de façon plus importante au niveau de la lésion, mais n'atteignent cependant pas l'épiderme viable, comme le concluait précédemment les études sur les nanoparticules d'oxyde de zinc et de dioxyde de titane.

Ces lésions peuvent aussi être des brûlures de type coups de soleil par exemple, comme l'ont étudié N. Monteiro-Riviere et al. en appliquant comme précédemment un produit solaire à base d'une part, de nanoparticules d'oxyde de zinc et d'autre part de nanoparticules de dioxyde de titane. Les résultats ont confirmé ceux de l'étude précédente. (Figure 44) (37)

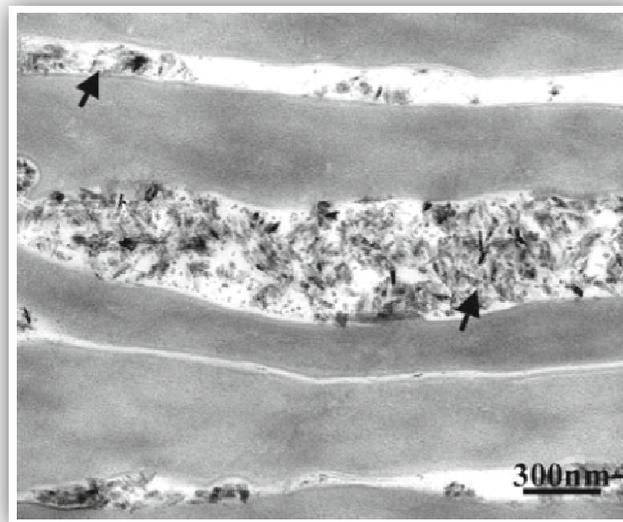


Figure 44 : Pénétration de nanoparticules de dioxyde de titane à travers une peau lésée par microscopie électronique à transmission (37)

F. Larese et al. ont étudié la différence de pénétration de nanoparticules d'argent entre une peau saine et une peau lésée. (Figure 45) (38) Ces résultats montrent encore une fois une pénétration plus profonde à travers une peau lésée.

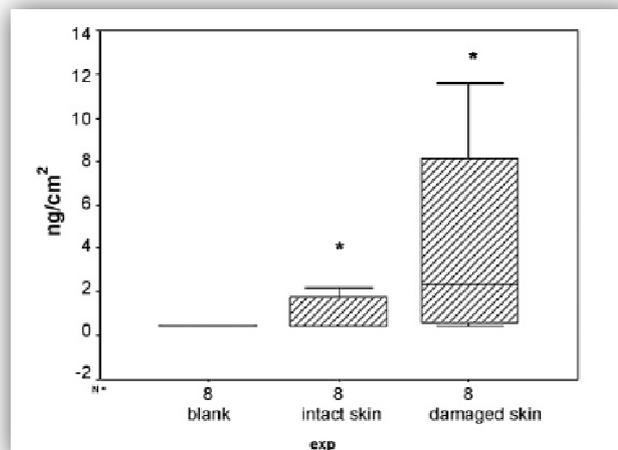


Figure 45 : Comparaison entre la pénétration de nanoparticules d'argent entre une peau saine et une peau lésée(38)

Pour conclure sur la pénétration cutanée des nanoparticules, les études sont très controversées. Watkinson et al. a montré, par des calculs, l'impossibilité pour les nanoparticules de pénétrer une barrière cutanée saine en l'état. (39) Cependant, comme nous l'avons vu, de nombreuses caractéristiques entrent en compte, la taille, la nature, la charge par exemple, entraînent des comportements totalement différents.

Une nanoparticule polymérique de 3 nanomètres ne pénétrera pas à la même profondeur qu'une nanoparticule lipidique de 100 nanomètres. Ce qui montre bien l'importance du choix de la composition et de la méthode de production, ainsi que l'intérêt de caractériser les nanoparticules.

La notion de pénétration montre son importance par rapport à l'application clinique des nanoparticules souhaitée.

3 APPLICATIONS DES NANOTECHNOLOGIES EN DERMOCOSMETOLOGIE

Après avoir évoqué les généralités sur les nanoparticules et leur pénétration cutanée, il est temps d'aborder le cœur de cette thèse : l'application des nanotechnologies en dermocosmétologie.

Dans un premier temps, nous verrons les intérêts de l'utilisation des nanoparticules dans les dermocosmétiques. Dans un second temps, nous évoquerons les différentes utilisations de celles-ci d'une part en cosmétologie et d'autre part en dermatologie.

3.1 Intérêts des nanoparticules en dermocosmétologie

En dermocosmétologie, les nanoparticules présentent deux avantages majeurs : la stabilité et l'occlusion contrôlée de la surface cutanée.

3.1.1 Stabilité du principe actif

3.1.1.1 Stabilité chimique

Les nanoparticules à matrice solide telles que les nanoparticules polymériques et les nanoparticules lipidiques solides, permettent de préserver les substances actives en limitant les échanges avec l'extérieur. La loi d'Einstein-Stokes confirme ce phénomène : en effet, comme nous l'avons vu précédemment, le coefficient de diffusion est inversement proportionnel à la viscosité du milieu.

V. Jenning a comparé la libération du rétinol à partir de nanoparticules lipidiques et à partir d'une émulsion huile-dans-eau. Après trois mois de stockage, 40% du rétinol a été libéré dans le cas des nanoparticules contre 60% de libération pour l'émulsion huile-dans-eau. (33) Cette étude met en évidence la limitation des échanges et la stabilité chimique des nanoparticules.

3.1.1.2 Stabilité physique

Les enthalpies de fusion des nanoparticules lipidiques ont été mesurées par calorimétrie différentielle à balayage avant incorporation à une crème, directement après incorporation et six mois après conservation à 20°C (Tableau II). (33)

Tableau II : Enthalpies de fusion des nanoparticules lipidiques solides (33)

Time	Before incorporation	Directly after incorporation	After six months
Enthalpy J/g	16.7	16.6	16.2

Ce tableau permet de constater une relative stabilité physique des nanoparticules lipidiques.

3.1.2 Occlusion contrôlée de la surface cutanée

Comme nous l'avons vu précédemment, les nanoparticules lipidiques forment un film, entraînant un effet d'occlusion. Cet effet permet d'augmenter la pénétration cutanée.

L'occlusion peut être augmentée :

- par la diminution de la taille des particules à une concentration donnée de lipides ;
- par l'augmentation du nombre de particules (soit l'augmentation de la concentration en lipides) à une taille de particules donnée. (Figure 46) (33)

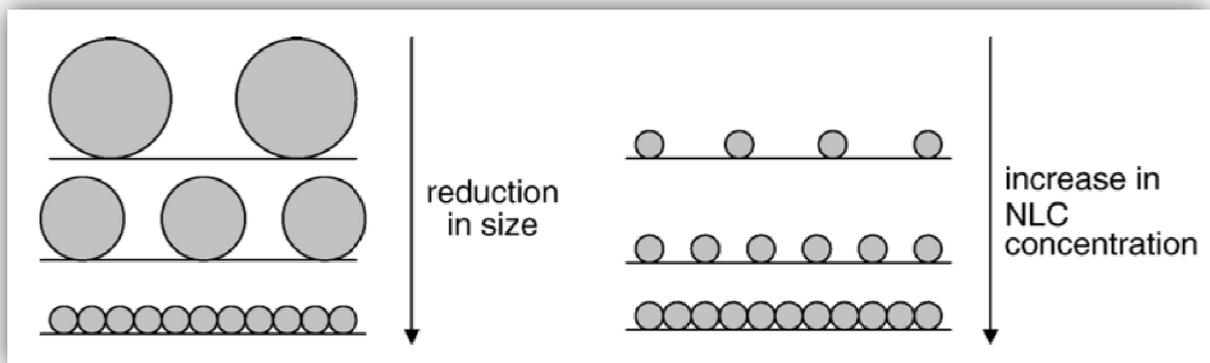


Figure 46 : Occlusion contrôlée de la surface cutanée (33)

Comme le montre la Figure 46, l'effet d'occlusion peut ainsi être contrôlé. En effet, il est possible d'augmenter ou de diminuer l'occlusion en jouant sur la taille ou sur le nombre de particules.

Après avoir vu les deux intérêts majeurs des nanoparticules en dermocosmétologie, nous verrons quelques exemples d'utilisation.

3.2 Applications à visée cosmétique

3.2.1 Les produits de protection solaire

L'exposition au soleil et par conséquent, aux rayons ultra-violet (UV) peut entraîner des érythèmes solaires ou coups de soleil, mais surtout une augmentation du risque de cancer de la peau. Ce lien entre exposition aux rayons ultra-violet et cancer de la peau a fait naître la photoprotection. Les produits de protection solaire (PPS) ont alors remplacé les huiles à bronzer. (40)

Les produits de protection solaire ont désormais une place centrale en photoprotection. Ils peuvent être composés de filtres chimiques absorbant les rayonnements ultra-violet à certaines longueurs d'onde et/ou de filtres minéraux comme l'oxyde de zinc ou le dioxyde de titane dispersant, absorbant et réfléchissant les rayonnements UV. (41) (40)

Ces agents actifs sont contrôlés et autorisés par les autorités de santé compétentes : *European Medicines Agency* (EMA) ou *USA Food and Drug Administration* (FDA), par exemple. Dans l'Union Européenne, Le règlement n°1223/2009 définit à l'annexe VI les 28 filtres UV autorisés. (ANNEXE I) Cette liste a, cependant, subi des modifications :

- en 2014, ajout du Tris-biphenyl triazine
- en 2015, suppression du 3-benzylidène camphre

3.2.1.1 Les effets biologiques du rayonnement ultra-violet

- Erythème actinique

L'érythème actinique est un phénomène précoce mais non immédiat se traduisant par des rougeurs liées à une vasodilatation et un prurit apparaissant chez tout individu exposé aux UV. L'intensité dépend de la dose de rayonnement reçue. Il est plus simplement appelé « coup de soleil ».

- Vieillesse cutané photo-induit

Le vieillissement cutané photo-induit dû à l'exposition aux rayonnements ultra-violet de façon chronique résulte de l'héliodermie, c'est-à-dire un ensemble de modifications telles que l'élastose actinique, l'hyperplasie épidermique ou l'inflammation dermique.

- Photo-immunosuppression

La photo-immunosuppression est l'intensité des réactions immunitaires cutanées par l'action des rayons-ultraviolet directs ou indirectes. Ces réactions jouent un rôle dans la promotion des cancers de la peau.

- Photogénotoxicité

La photogénotoxicité résulte des dommages causés par les rayonnements UV sur la structure chimique de l'ADN pouvant entraîner l'apparition de mutations ou même la mort cellulaire.

Les rayons UVB induisent principalement des modifications des bases pyrimidiques : cytosine et thymine. L'énergie est absorbée par l'ADN.

Les rayons UVA et la lumière visible entraînent majoritairement la modification d'une base purique : guanine. Cette réaction est appelée photosensibilisation. L'énergie n'est pas absorbée par l'ADN.

- Photocarcinogenèse cutanée

La photocarcinogenèse cutanée est l'induction de carcinomes cutanés liés pour 65% aux UVB et 35% aux UVA. Les deux types majoritaires de carcinomes sont le carcinome baso-cellulaire d'évolution lente et les carcinomes épidermoïdes plus agressifs.

- Photodermatoses

Les photodermatoses sont multiples : lucites, urticaire solaire, porphyrie ou autres phototoxicités par exemple. Ces pathologies sont souvent invalidantes et reposent pour la plupart sur la prévention grâce aux produits de protection solaire.

(42)

3.2.1.2 Les filtres chimiques encapsulés

Comme nous l'avons vu précédemment, les nanoparticules possèdent des avantages tels que la protection des substances encapsulées, la possibilité de contrôler la libération du principe actif, ainsi que l'effet d'occlusion. En ce qui concerne les filtres chimiques, cela permet d'augmenter le facteur de protection solaire (FPS), grâce notamment à leur photostabilité et à leur fonction de « bloqueurs d'UV ».

La photostabilité est la capacité pour le filtre chimique d'être toujours aussi efficace après absorption des rayons ultra-violet. L'absorption des UV par ces filtres résulte du passage de la molécule de l'état stable à l'état excité. Cette molécule doit alors éliminer l'énergie accumulée afin de retourner dans son état stable. La photostabilité correspond donc au retour de la molécule à l'état fondamental sans changement structural.

Des nanoparticules de Poly-D, L-lactide-co-glycolide ont été utilisées pour montrer la photostabilité du *trans*-2-ethylhexyl-p-méthoxy-cinnamate (EHMC) après une exposition de quatre heures aux rayonnements UV. Le degré de dégradation de l'EHMC encapsulé est de 38,3% alors que celui du filtre non encapsulé est de 52,3%.(Tableau III) (43)

Tableau III : Dégradation des formulations de produits solaires (43)

Formulation	% Sunscreen loss ^a	
	<i>trans</i> -EHMC	<i>trans</i> -EHMC loaded nanoparticles
Lotion containing PLGA nanoparticles	52.3±2.7	38.3±2.1 ^b
Lotion containing EC nanoparticles	49.1±6.9	52.4±5.9 ^c

La propriété de photostabilité peut néanmoins être attribuée aux seules nanoparticules et non à l'encapsulation du filtre chimique. En effet, la photostabilité est liée à leurs propriétés de dispersion et de réflexion des rayons ultra-violet. D'après l'étude de K. Paese et al. (2009), un gel contenant du Benzophénone-3 (BZ3) encapsulé dans des nanocapsules est plus stable chimiquement que le gel contenant le BZ3 libre. Après treize heures d'exposition aux UV, la concentration restante de BZ3 était de 56% pour les nanocapsules alors qu'elle représentait seulement 29% à l'état libre. (34)

Le Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine (BEMT) est un filtre chimique relativement instable lors de son exposition aux rayons ultra-violet. L'étude de stabilité chimique a comparé la quantité résiduelle de BEMT libre et encapsulé dans des nanoparticules lipidiques après exposition aux rayonnements UV. La quantité de BEMT a diminué de 19% dans le cas de la formulation avec le filtre libre et seulement de 8% pour celui encapsulé.(34)

L'étude de K. Paese et al. (2009) a aussi étudié la fonction de « bloqueur d'UV » du BZ3. En observant le spectre d'absorption des ultra-violet du BZ3 libre et encapsulé, les résultats ont montré que les rayons ultra-violet étaient dispersés et reflétés par les nanocapsules. (Figure 47)

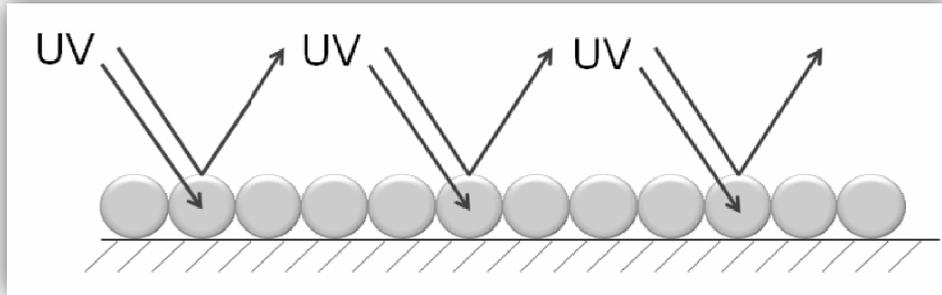


Figure 47 : La propriété de "Bloqueurs d'UV" des nanoparticules - Dispersion et Réflexion (34)

En conclusion, la stabilité des filtres chimiques encapsulés serait le résultat de l'isolation de celui-ci aux molécules environnantes et/ou des propriétés de dispersion et de réflexion des nanoparticules qui protègent la substance active.

3.2.1.3 Les filtres minéraux encapsulés

Les filtres minéraux sont surtout appréciés pour leur tolérance cutanée, y compris sur peau atopique. Cependant, ils possèdent un effet blanchissant (Figures 48 et 49) et une texture très épaisse, difficile à appliquer. L'encapsulation de ces filtres a permis de diminuer ces effets désagréables pour l'utilisateur. (44) (45) (34)

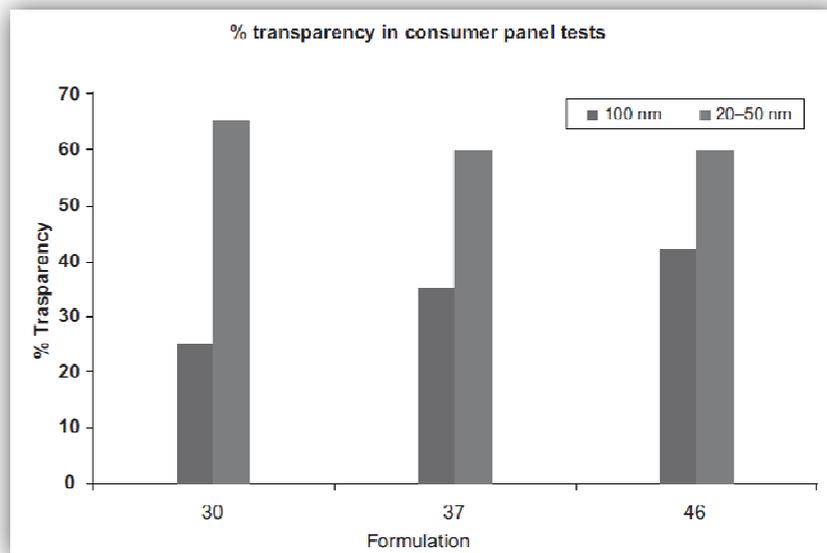


Figure 48 : Niveau de transparence dans un panel de consommateurs en fonction de la taille des nanoparticules de ZnO ou TiO2 (44)



Figure 49 : Visage recouvert à droite par une formulation à base de ZnO standard, et à gauche de nanoparticules de ZnO (44)

Parmi ces filtres, le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc représentent respectivement 70% et 30% des produits de protection solaire actuellement commercialisés. (46) Les filtres minéraux encapsulés existent sous trois formes différentes : les nanoparticules primaires (5-20 nm), les agrégats (30-150 nm) et les agglomérats (1-100 µm). Les agrégats sont formés par les liaisons chimiques entre les nanoparticules alors que les agglomérats sont liés par des forces de Van der Waals. Pour éviter l'agglomération des agrégats de nanoparticules, il est possible d'ajouter de la silice ou du diméthicone à leur surface. (Figures 50 et 51)(34) (47) (48) (49)

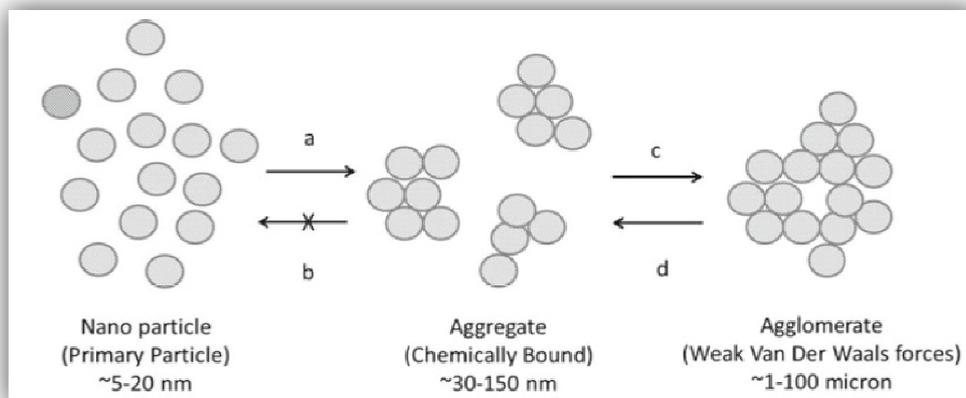


Figure 50 : Formation des agrégats et des agglomérats à partir des nanoparticules (47)

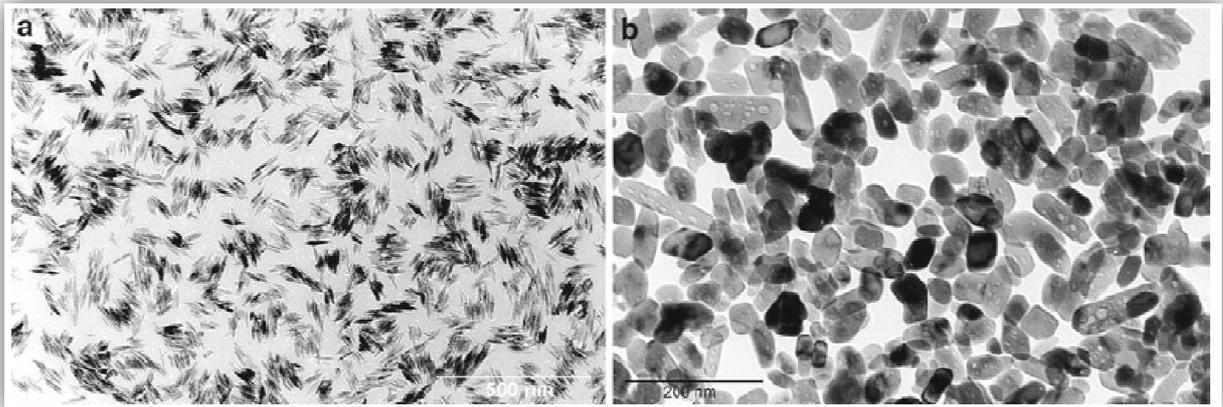


Figure 51 : (a) Nanoparticules de 15nm de TiO2 (b) Nanoparticules et Agrégats de Nanoparticules de 35nm mesuré par MET (47)

Les filtres minéraux possèdent les propriétés de réflexion et d'absorption des ultra-violet. Cette atténuation des rayonnements dépend de la taille des particules. (Figure 52) (47)

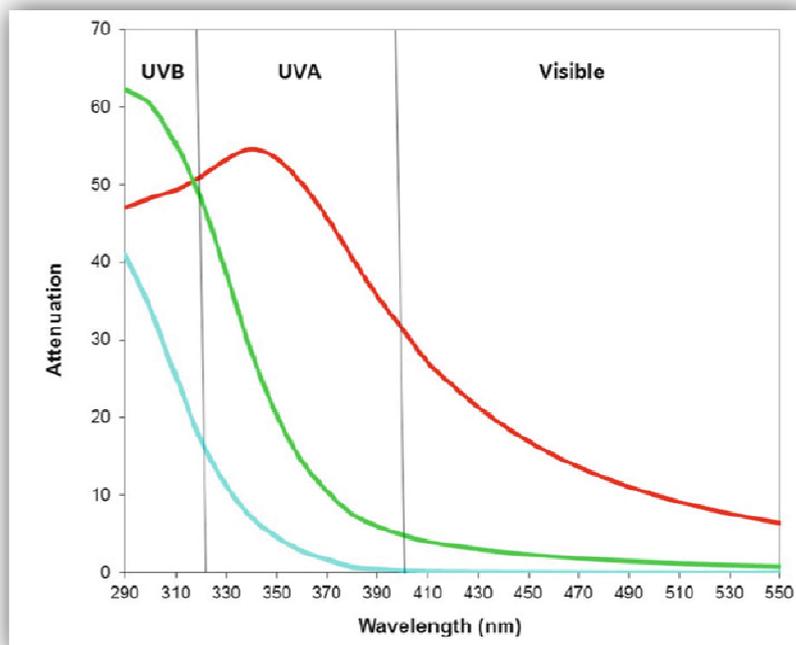


Figure 52 : Atténuation des UV en fonction de la longueur d'onde de différentes tailles de nanoparticules de TiO2 - Ligne Bleu, 20nm ; Ligne verte, 50nm ; Ligne rouge, 100nm (47)

Sur la Figure 52, il est possible de constater que plus les particules sont petites, plus celles-ci atténuent des longueurs d'onde courtes. Sous forme d'agrégats, les nanoparticules représentent la forme la plus efficace pour atténuer les ultra-violet (ligne rouge). (47)

Pour le dioxyde de titane, la taille idéale des agrégats est située entre 50 et 120 nm et pour l'oxyde de zinc, elle se situe entre 60 et 100 nm. Cette taille permet d'obtenir une amélioration cosmétique et à la fois une protection contre les UV satisfaisantes (47).

Trouver cette taille idéale est le défi de formulation pour les produits de protection solaire à base de filtres minéraux encapsulés.

3.2.1.4 Conditions de bon usage des Produits de Protection Solaire

Pour être efficace de façon optimal, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) recommande d'appliquer une quantité de produits de protection solaire de l'ordre de 2mg/cm². En effet, le Facteur de Protection Solaire est défini par rapport à cette quantité. Celui-ci est divisé par 2,5 pour une application de 1mg/cm². (41)

La régularité des applications est essentielle pour une protection correcte. Une application toutes les deux heures et après chaque baignade est nécessaire. Une étude a montré que sur une durée de quatre jours, l'absence d'application durant une journée fait perdre le bénéfice des trois autres. (41)

3.2.2 Les produits anti-âge

3.2.2.1 Le vieillissement cutané

Le vieillissement cutané est dû à deux facteurs majeurs : l'un intrinsèque, l'âge et l'autre extrinsèque, le photovieillissement.

Notre horloge biologique interne, programmée génétiquement, entraîne divers mécanismes complexes, dont certains communs avec le photovieillissement :

- raccourcissement des télomères, témoin du vieillissement de la réplication cellulaire ;
- activation du gène p53, entraînant l'apoptose et la mort cellulaire ;
- diminution du turn-over cellulaire 50 % entre 20 et 70 ans ;
- diminution de la synthèse du collagène ;
- altération de l'ADN mitochondrial.

(50)

L'épiderme est atrophié et le derme s'appauvrit en fibres (collagène, élastine).
(Figures 53 et 54)

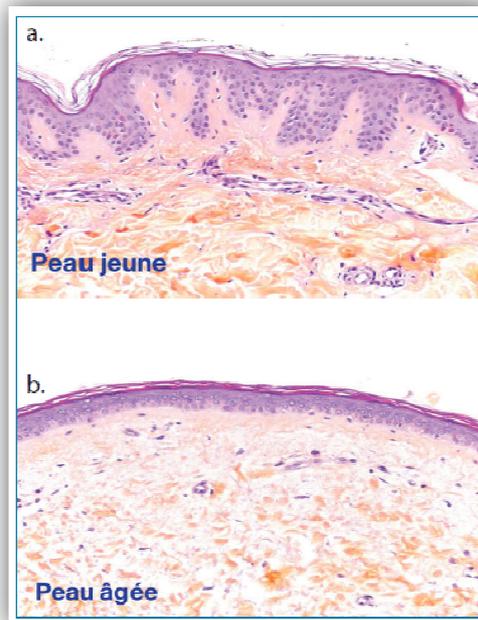


Figure 53 : Vieillissement chronologique - Atrophie de l'épiderme et perte de densité collagénique(50)

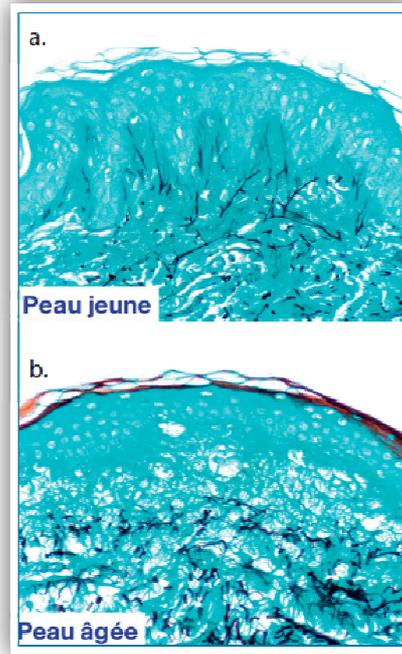


Figure 54 : Vieillesse chronologique - Derme s'appauvrissant en fibres (50)

Ces phénomènes se traduisent cliniquement par une peau amincie, sèche, déshydratée et dépigmentée. Son élasticité et sa densité sont diminuées. La peau apparaît flétrie et forme des plis. (Figure 55)



Figure 55 : Vieillesse chronologique - Peau amincie, flétrie (50)

L'héliodermie ou photovieillissement est l'élément essentiel du vieillissement cutané, en témoignent les altérations histologiques liées au niveau de pénétration des rayons ultra-violet. (Figure 56)

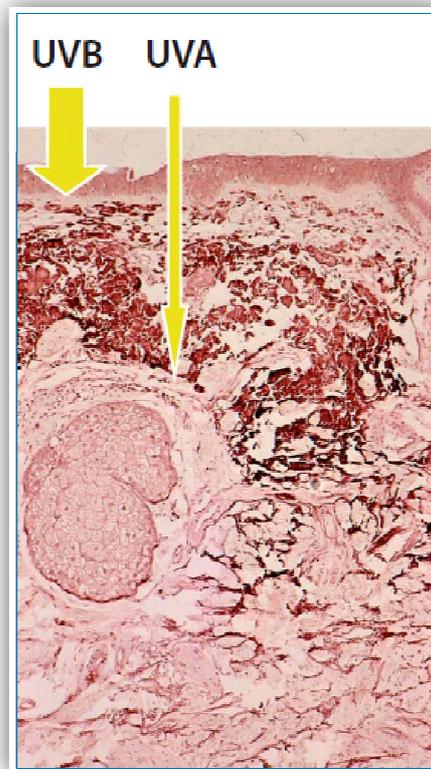


Figure 56 : Altérations histologiques liées au photovieillissement (50)

Cette figure montre la différence de pénétration entre les UVA et UVB. Les UVB, fortement énergétique, altèrent majoritairement l'épiderme, le rendant atrophique. Les UVA sont moins énergétiques mais plus pénétrants, ils lèsent le derme superficiel en provoquant des modifications de la structure des fibres élastiques avec des amas de microfibrilles.

Les mécanismes dus au photovieillissement sont complexes.

D'une part, l'ADN peut être altéré par les phénomènes de réparations successifs en raison de l'exposition solaire.

D'autre part, un déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les défenses anti-radicalaires tels que les SuperOxydes Dismutases(SOD), Catalase, Glutathion peroxydase peut entraîner des dégâts oxydatifs. Ce déséquilibre est probablement dû aux mutations de l'ADN mitochondrial. Les radicaux libres ont pour cibles principales : l'ADN, les membranes cellulaires et les protéines. Le stress oxydatif modifie le programme génétique des fibroblastes. Cette modification augmente la synthèse d'élastine et conduisant la production d'élastine anormale, et augmente l'expression des métalloprotéinases, dégradant majoritairement le collagène et l'élastine. (50) (51) (52)

Cliniquement, la peau est parcourue de rides plus ou moins profondes, avec une perte d'élasticité et de densité. (Figure 57)



Figure 57 : Photovieillissement (50)

3.2.2.2 Les antioxydants encapsulés

Les antioxydants regroupent l'ensemble des actifs permettant de contrer le stress oxydatif. Ils comprennent notamment la vitamine C et E, ainsi que le coenzyme Q10. (52)

La vitamine C ou acide ascorbique permet la neutralisation des radicaux libres et préserve la vitamine E de l'oxydation. Elle agit aussi comme cofacteur à la synthèse du collagène en participant à l'hydroxylation du procollagène et à la transcription du collagène. La vitamine C permet également de diminuer le taux de métalloprotéinases.

La vitamine E ou alphas-tocophérol prévient la peroxydation lipidique des membranes cellulaires par les radicaux libres. (51) Cependant, ces antioxydants sont peu stables et sensibles à la lumière, c'est pourquoi les nanoparticules vont permettre la protection de ces actifs. (52)

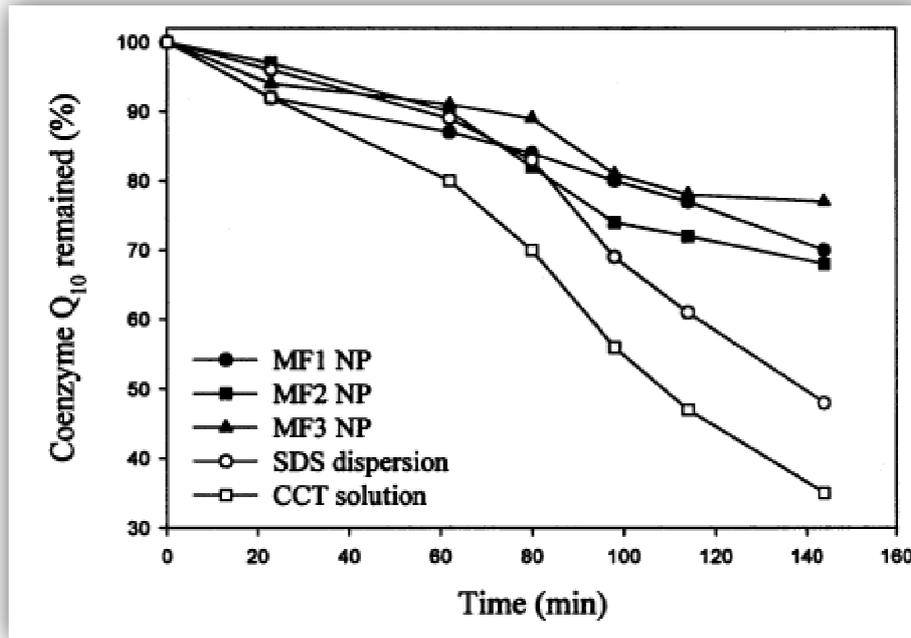


Figure 58 : Pourcentage de coenzymeQ10 libéré en fonction du temps lors d'une exposition aux ultra-violets (53)

Lors de l'exposition aux rayons UV, les nanoparticules de Polyméthacrylate de méthyle (PMMA) contiennent 48% de Q10 alors que la nanosuspension de dodécylsulfate de sodium (SDS) n'en contient plus que 35%. La photorésistance peut être attribuée au polymère. (Figure 58)(53)

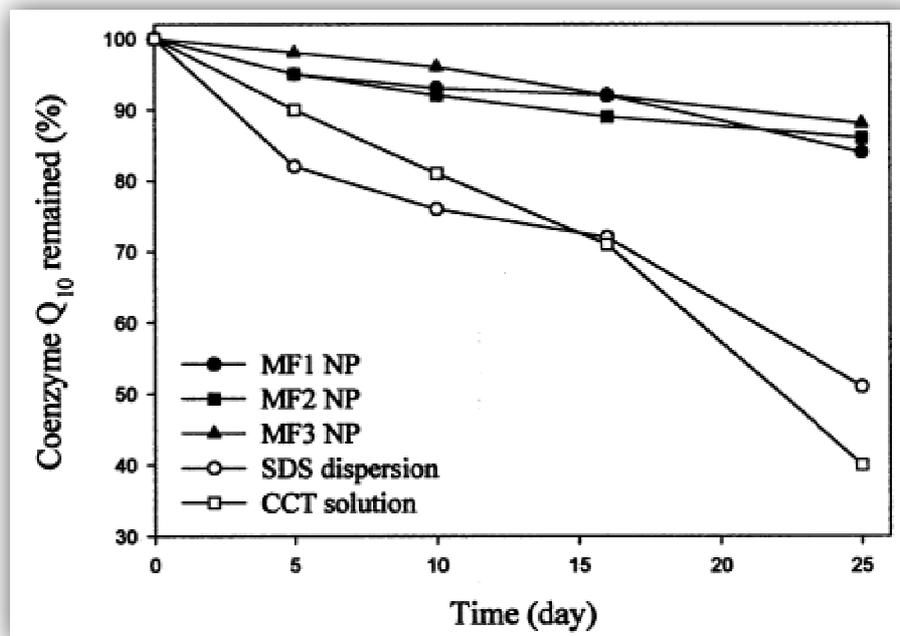


Figure 59 : Pourcentage de coenzymeQ10 libéré en fonction du temps lors d'une incubation à 45°C (53)

La Figure 59 montre la stabilité du Coenzyme Q10 encapsulé durant une période de 25 jours à 45°C. Le taux de Q10 restant, avoisine les 84-88%. (53)

L'étude de Dingler et al. montre de même l'amélioration de la stabilité de la vitamine E grâce aux nanoparticules lipidiques solides. (Figures 60 et 61)

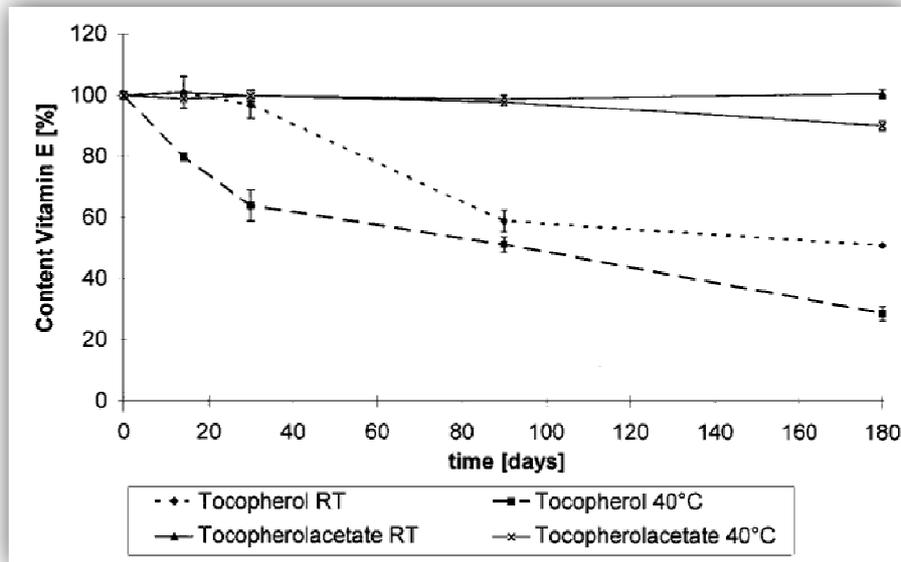


Figure 60 : Pourcentage de vitamine E encapsulée en fonction du temps (54)

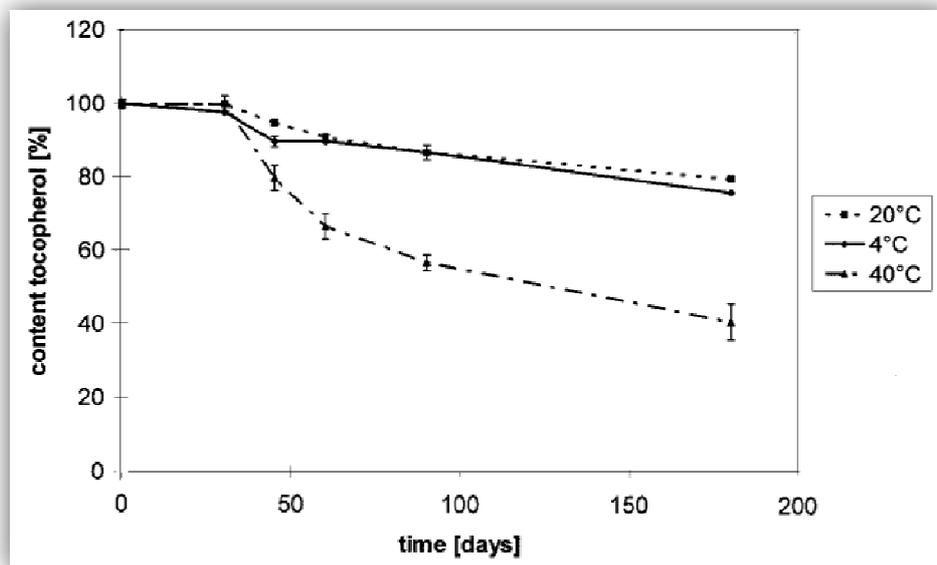


Figure 61 : Pourcentage de vitamine E encapsulée en fonction du temps à différentes températures (54)

La Figure 60 reflète la stabilité chimique de la vitamine E encapsulée tandis que la Figure 61 met en évidence la stabilité de α -tocophérol à différentes températures pendant six mois. (54)

3.2.2.3 Les rétinoïdes encapsulés

Les rétinoïdes sont utilisés dans deux indications majeures : le vieillissement cutané et l'acné. La vitamine A aussi appelée rétinol augmente le processus de réparation naturelle de l'héliodermie. (51)

En effet, l'acide rétinoïque et ses dérivés peuvent se lier à des récepteurs nucléaires spécifiques et influencer sur la différenciation ; la prolifération et sur la kératinisation cellulaire. Cependant, ces actifs entraînent des effets secondaires tels que des irritations cutanées, des desquamations et/ou une photosensibilité. (52) (26)

Afin de réduire ces effets indésirables, l'acide rétinoïque a été encapsulé. Castro et al. ont montré cet effet bénéfique en comparant les nanoparticules lipidiques solides à une crème contenant toutes deux de l'acide rétinoïque à une concentration de 0,05% et à un placebo. (Figure 62) (55)

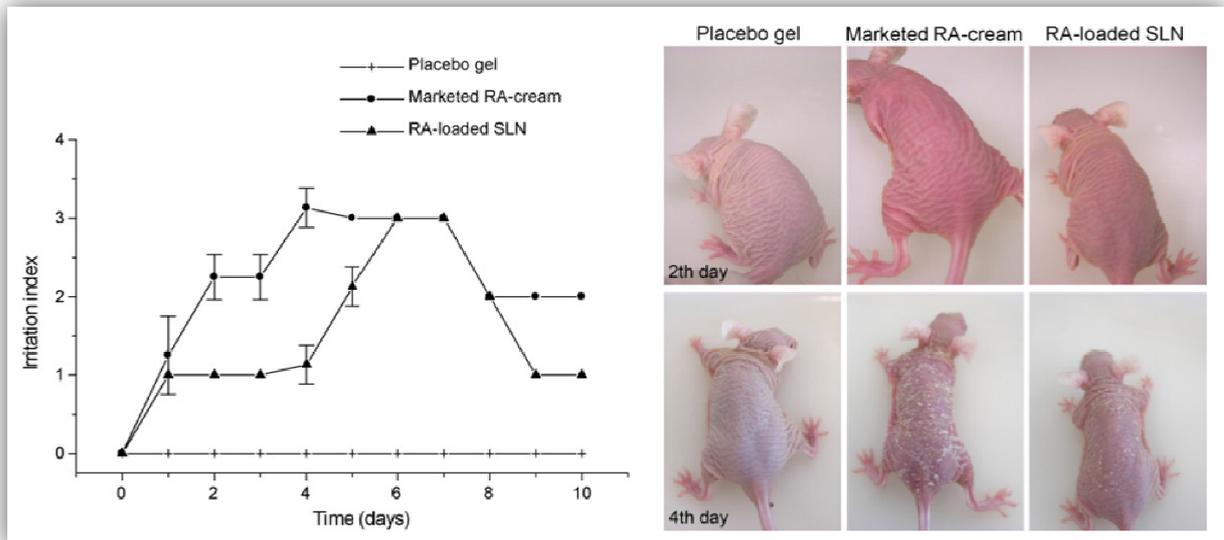


Figure 62 : Comparaison du taux d'irritation de la peau entre un placebo, une crème à base d'acide rétinoïque et à base d'acide rétinoïque encapsulé(55)

D'autres études similaires, montrant des résultats similaires, ont été réalisées sur des dérivés de la vitamine A, par exemple par Shah et al. en 2007 avec la trétinoïne.

3.2.3 Les produits amincissants

3.2.3.1 La cellulite

La cellulite est une lipodystrophie située majoritairement sur les hanches et les cuisses. 85 à 98% des femmes ont ce problème. Cette lipodystrophie est un changement de l'hypoderme, avec une adipose, c'est-à-dire une augmentation du volume et du nombre des adipocytes. À ce premier changement, peuvent s'ajouter des phénomènes de rétentions d'eau et de fibrose entraînant l'aspect peau d'orange. (56)

3.2.3.2 La caféine encapsulée

La caféine a une action lipolytique favorisant la libération des triglycérides. (57) Les nanoparticules lipidiques solides présentent une meilleure libération de la caféine entre la 0 et la 720 minutes. (Figure 63A) Cette tendance s'inverse sur la période 720 -1440 minutes. Ce qui confirme une faible absorption systémique de la caféine.

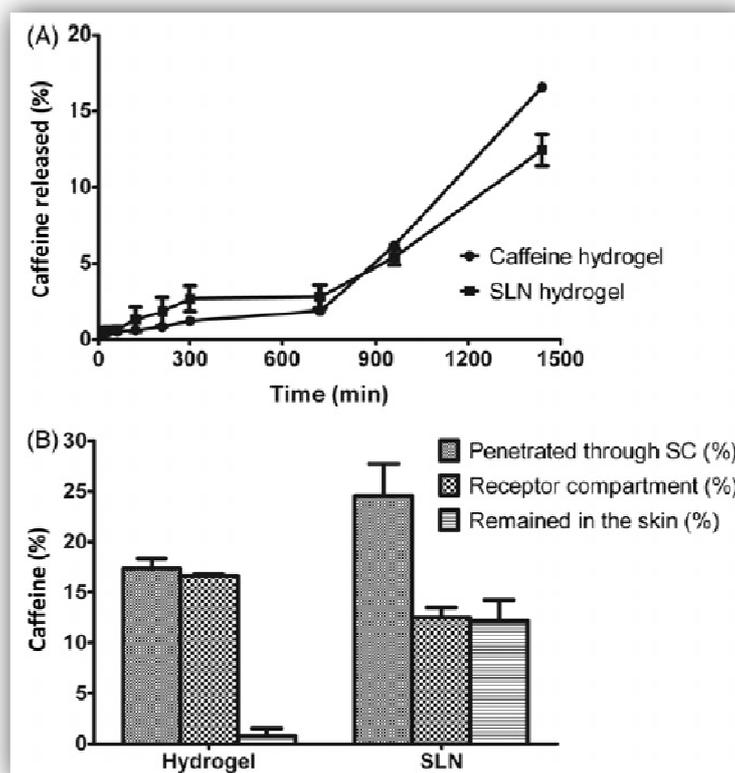


Figure 63 : (A) Pourcentage de caféine libérée au cours du temps (B) Pourcentage de caféine présente dans la peau (56)

Hamishehkar et al. ont étudié la diffusion de la caféine à travers une cellule de diffusion de Franz avec de la peau de rat. (Figure 63B) Les résultats montrent une meilleure pénétration de la caféine encapsulée par rapport à l'hydrogel de caféine.

De même, l'étude de Poglia et al. confirme la perméation de la caféine de la caféine encapsulée dans des nanoparticules lipidiques solides. (Figure 64) (57)

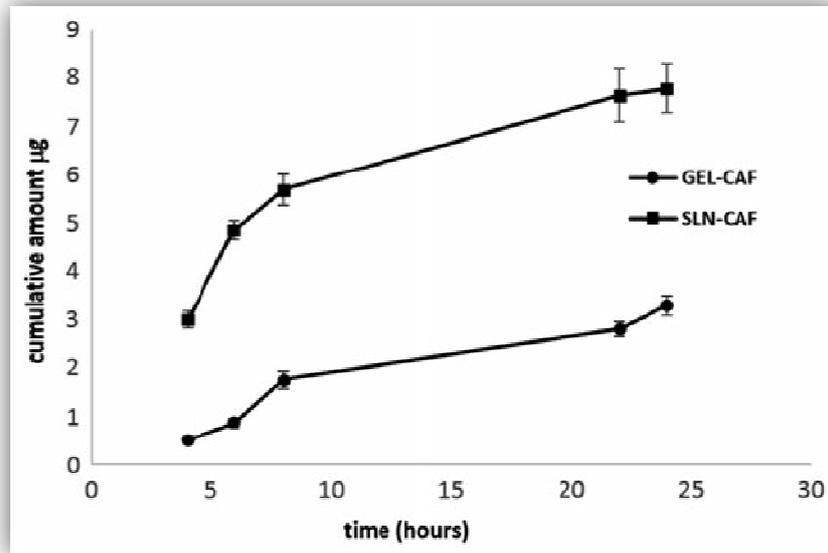


Figure 64 : Quantité de caféine accumulée pénétrant à travers les membranes (57)

Hamishehkar et al. ont également mis en évidence la différence d'effet *in vivo* entre un hydrogel à la caféine et un hydrogel contenant des nanoparticules de caféine. (Figure 65)

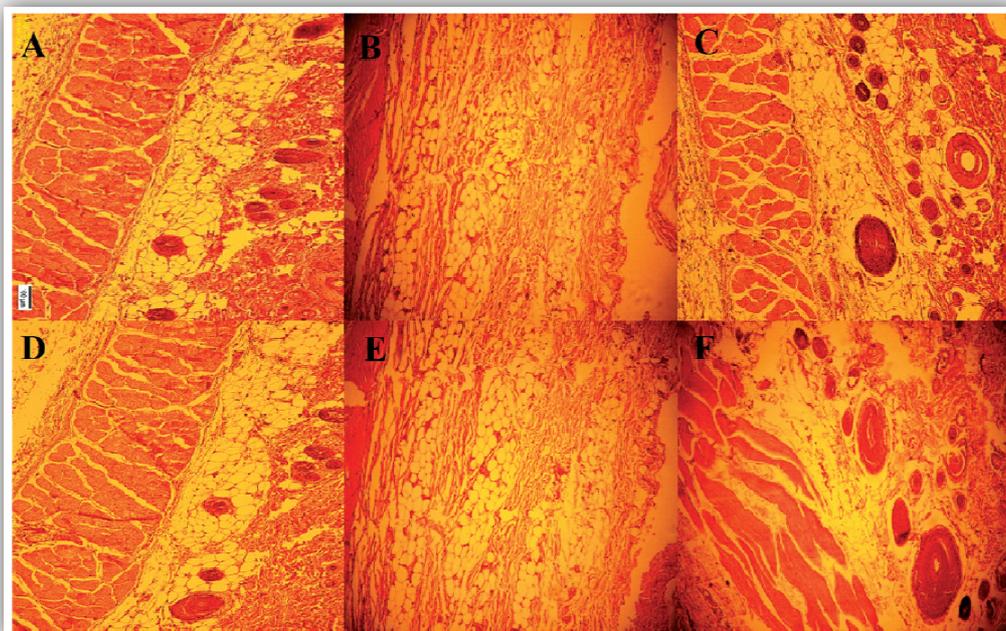


Figure 65 : Comparaison de l'histopathologie du derme sans traitement à 7 jours (A) et 21 jours (D), avec un hydrogel à la caféine à 7 jours (B) et à 21 jours (E) et un hydrogel contenant des SLN de caféine à 7 jours (C) et à 21 jours (F) (56)

Les études histologiques montrent la lyse des membranes adipocytaires de l'hypoderme. La diminution du tissu graisseux est plus significative par le traitement à base de caféine encapsulée que dans l'hydrogel de caféine simple.

La caféine est un principe actif hydrophile, elle ne peut donc pas atteindre l'hypoderme lipophile sous forme d'hydrogel, mais celle-ci s'accumule dans les couches supérieures de la peau. Les faibles effets constatés sont probablement lié au passage via des pores hydrophiles. La caféine encapsulée dans des nanoparticules lipidiques solides (lipophiles) peut pénétrer ainsi jusqu'au derme. (56)

A travers ces trois exemples, nous avons pu montrer l'intérêt de l'utilisation des nanoparticules dans les produits cosmétiques.

3.3 Applications à visée dermatologique

3.3.1 La dermatite atopique et son traitement

La dermatite atopique, autrement appelée eczéma atopique, est une maladie cutanée fréquente. Elle touche 15 à 20% des enfants en France. (58)

Deux mécanismes interviennent majoritairement dans l'origine de l'eczéma : l'anomalie de la barrière cutanée et des modifications immunologiques dues à une prédisposition génétique. (Figure 66) (58)

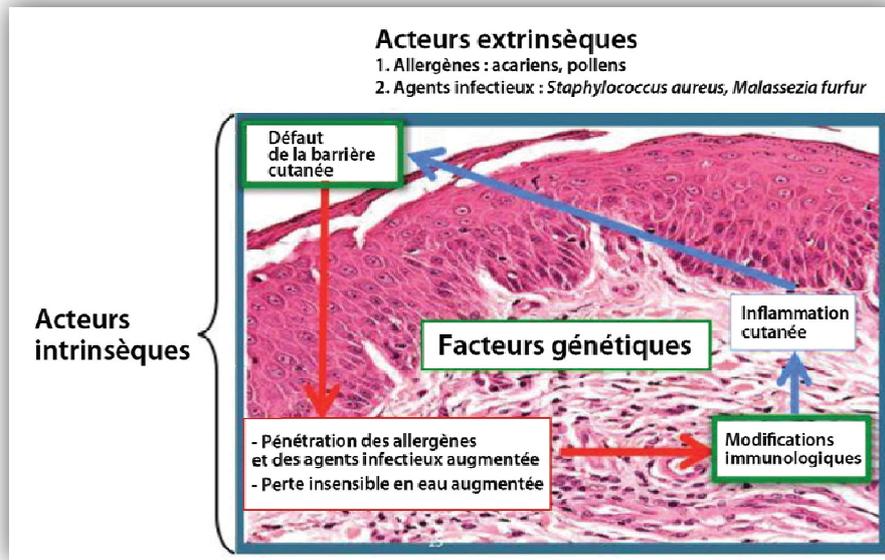


Figure 66 : Physiopathologie de la dermatite atopique (58)

Cliniquement, cette pathologie est caractérisée par deux phases : une phase aiguë et une phase chronique. (58)

La phase aiguë correspond à un érythème avec des ulcérations suintantes. (Figure 67)



Figure 67 : Phase aiguë de l'eczéma (58)

La phase chronique correspond à une sécheresse cutanée voire à une hypertrophie épidermique (lichénification). (Figure 68)



Figure 68 : Phase chronique de la dermatite atopique (58)

Les glucocorticoïdes sont le traitement de référence pour la phase aiguë de cette pathologie.

En effet, ils permettent de diminuer la réponse inflammatoire et immunitaire. Les nanopréparations à base de glucocorticoïdes permettent d'améliorer l'efficacité du principe actif et de diminuer les effets toxiques. (59)

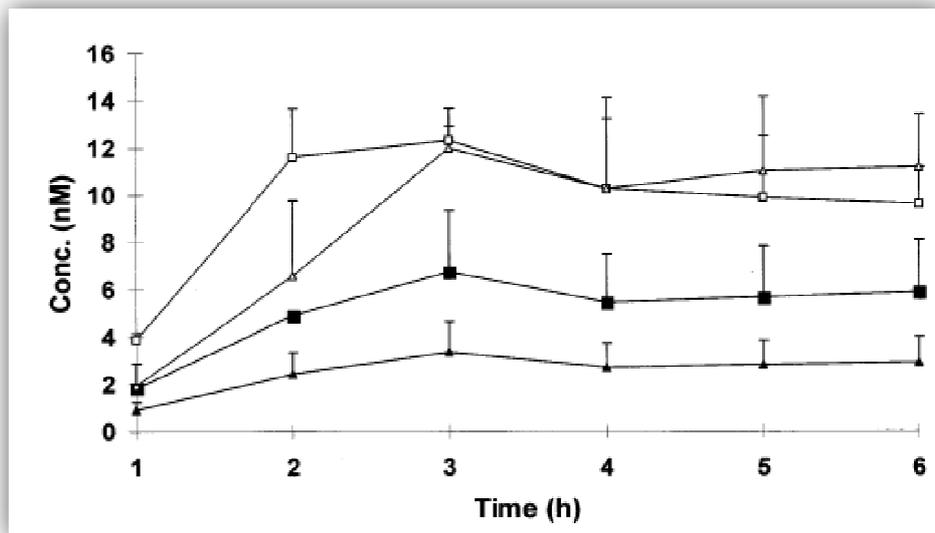


Figure 69 : Comparaison entre la perméation à travers la peau de nanoparticules lipidiques solides de prednicarbate (2 courbes supérieures) et d'une crème de prednicarbate (2 courbes inférieures) (60)

La pénétration du prednicarbate encapsulé à travers la peau augmente de 30% par rapport à la forme crème. Ceci peut être en rapport avec la faible taille des nanoparticules, l'altération de la barrière cutanée et/ou le phénomène d'occlusion. (Figure 69)

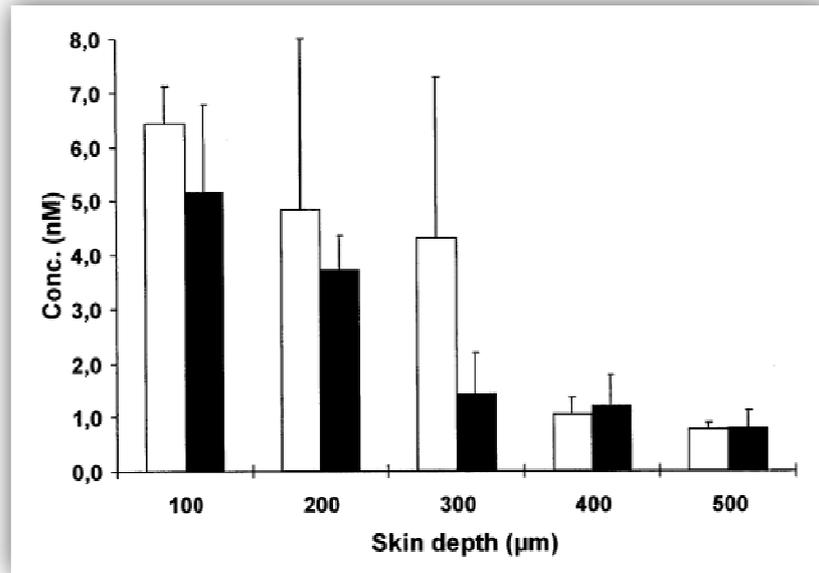


Figure 70 : Distribution du prednicarbate et de ses métabolites dans la peau après 24 heures, nanoparticules lipidiques solides de prednicarbate (blanc) et crème de prednicarbate (noir) (60)

La figure 70 démontre une concentration nettement supérieure en prednicarbate pour les nanoparticules lipidiques solides jusqu'à 300 μm de profondeur cutanée par rapport à la crème de prednicarbate.

Cette tendance s'inverse et tend à se stabiliser à partir de 400 μm.

3.3.2 L'acné et son traitement

L'acné est une inflammation cutanée chronique au niveau du follicule pilosébacé. Cette pathologie touche 70 à 80 % des adolescents de 12 à 18 ans. La physiopathologie de l'acné est complexe et repose sur trois facteurs majeurs : une hyperséborrhée, une hyperkératinisation folliculaire et le rôle primordial de *Propionibacterium acnes* dans la phase inflammatoire de l'acné. (Figure 71) (61)(62)

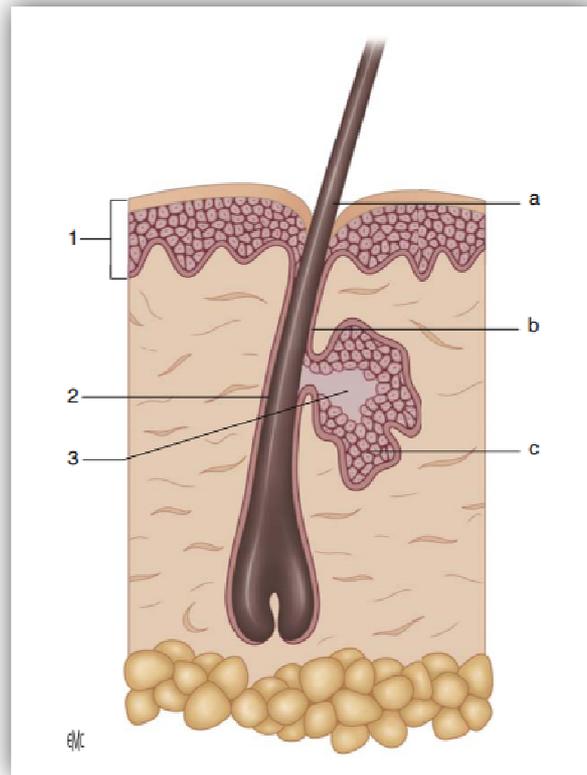


Figure 71 : Physiopathologie de l'acné - 1. Epiderme, 2. Canal folliculaire, 3. Glande sébacée, a. Obstruction folliculaire, b. Prolifération de *P. acnes*, c. Hypersécrétion sébacée (62)

Cliniquement, l'acné se caractérise par une hyperséborrhée, un toucher gras et des pores cutanés dilatés, et des lésions rétentionnelles (Figure 72) et inflammatoires. (Figure 73)



Figure 72 : Lésions rétentionnelles - Points noirs ou microkystes



Figure 73 : Lésions inflammatoires - Papules et pustules

Le traitement de l'acné repose en grande partie sur les rétinoïdes. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment dans les rétinoïdes anti-âge, ces actifs entraînent notamment des irritations de la peau, qui peuvent être réduites par l'utilisation des nanoparticules lipidiques solides. Des nanoparticules lipidiques solides d'adapalène, rétinoïde de deuxième génération, a été étudié par A. Jain et al. (Figure 74) (63)

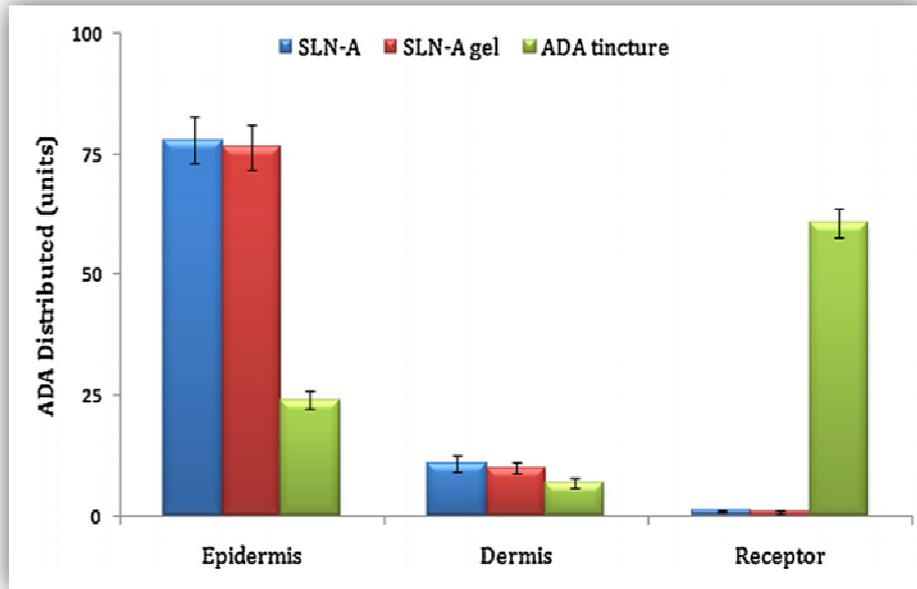


Figure 74 : Distribution de l'adapalène à travers la peau (63)

Les nanoparticules ont été retrouvées majoritairement dans l'épiderme et le derme mais n'atteignent pas les récepteurs. L'adapalène n'a donc que très peu de passage systémique, diminuant ainsi les effets indésirables. (63)

3.3.3 Le Psoriasis et son traitement

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse chronique. Cette pathologie est caractérisée par un trouble de l'homéostasie épidermique avec une hyperprolifération et des troubles de la différenciation kératinocytaire.

Le psoriasis atteint environ 2% de la population. Il est lié à un renouvellement accéléré de l'épiderme, induit par des facteurs intra-et extrakératinocytaires, se caractérisant par une tâche érythémato-squameuse, ronde et bien délimitée. (Figure 75) (64)



Figure 75 : Plaque de psoriasis (64)

Parmi les traitements du psoriasis, nous retrouvons des glucocorticoïdes et des rétinoïdes dont nous avons évoqué les avantages précédemment, dans la dermatite atopique et les produits anti-âges.

M. Pradlan et al. ont étudié le fluocinolone acetonide (FA) encapsulé et la distribution de celui-ci à travers la peau. (Figure 76)(65)

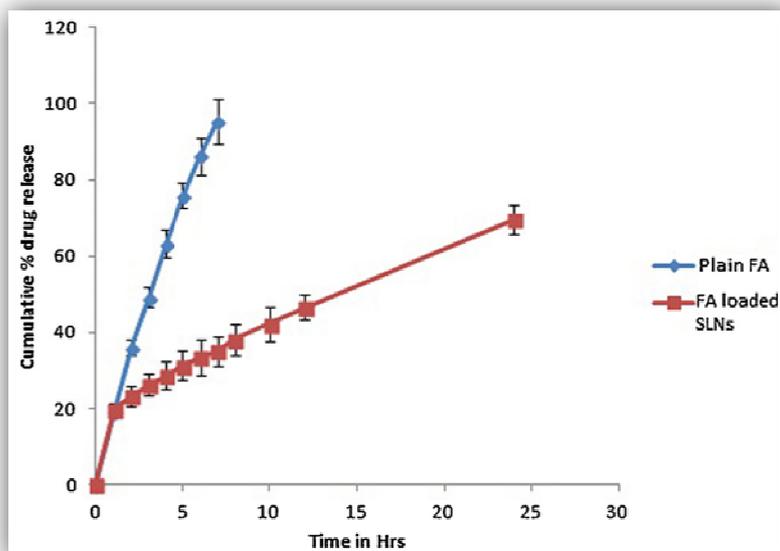


Figure 76 : Libération du Fluocinolone acetonide au cours du temps (65)

Sur la Figure 76, la libération se fait progressivement sur 25 heures pour le dermocorticoïde encapsulé alors que le fluocinolone acetonide libre se libère en 10 heures. (65)

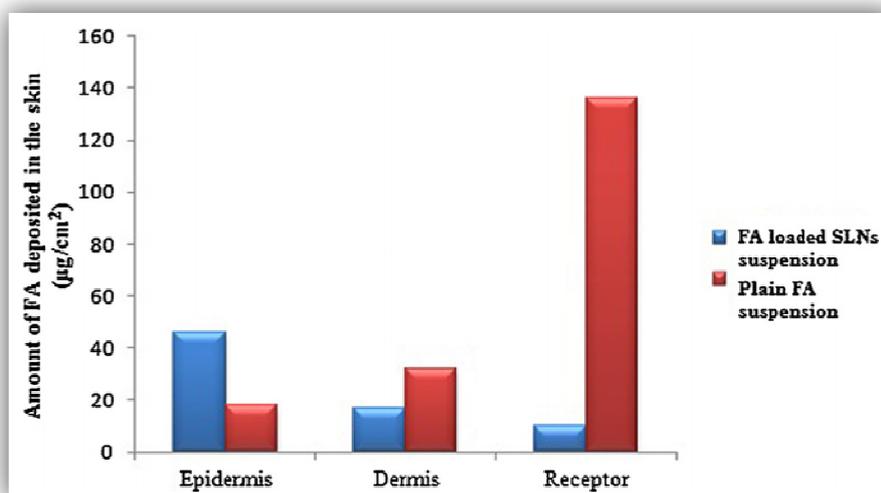


Figure 77 : Etude de distribution du fluocinolone acetonide libre et encapsulé (65)

Sur la Figure 77, la libération des nanoparticules se fait majoritairement dans l'épiderme et très peu au niveau des récepteurs. Ce qui montre une action purement locale et peu de passage systémique, permettant de diminuer les effets secondaires. (65)

M.F. Pinto et al. ont cherché à mettre en évidence l'utilité des nanoparticules lipidiques encapsulant du méthotrexate pour un traitement topique du psoriasis. La distribution du méthotrexate à travers la peau est montrée par la figure 78.(66)

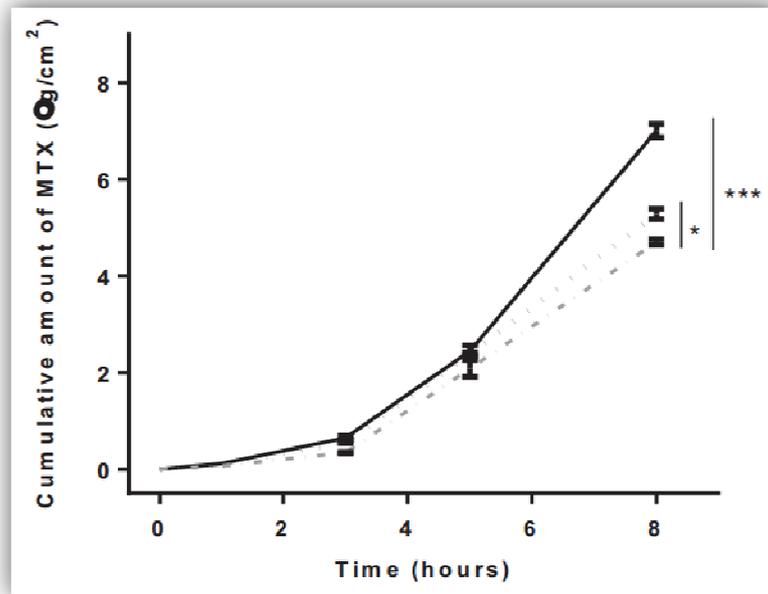


Figure 78 : Perméation du méthotrexate – Ligne noire MTX encapsulé, Ligne grise MTX libre(66)

La figure 78 permet de constater que les nanoparticules lipidiques jouent un rôle important dans le contrôle de la libération du méthotrexate.(66)

Pour conclure, ces différents exemples autant cosmétiques que dermatologiques ont montré l'intérêt et les avantages de l'utilisation des nanoparticules, principalement lipidiques.

Elles permettent une meilleure efficacité, tout en diminuant les effets indésirables rencontrés avec certains actifs.

Elles engendrent aussi une meilleure stabilité, tant physique que chimique, des actifs.

Afin d'avoir une vision plus complète du monde des nanoparticules, nous allons maintenant évoquer leur éventuelle toxicité et leur réglementation.

4 TOXICOLOGIE ET REGLEMENTATION DES NANOPARTICULES

4.1 Nanotoxicologie

L'éventuelle toxicité des nanoparticules est devenue une inquiétude dans l'opinion publique. Longtemps trop peu étudiée, l'étude toxicologique nécessite aujourd'hui de plus amples approfondissement et le contrôle. Nous allons voir de quelle manière ces nouvelles particules peuvent entraîner une toxicité, et la réglementation qui leur est appliquée au niveau européen.

4.1.1 Propriétés des nanoparticules influençant leur toxicité

La taille des nanoparticules joue un rôle déterminant dans leur mécanisme de toxicité. (67) Même s'il s'agit d'une substance identique, elles ne peuvent, en aucun cas, être considérées comme une version de plus petites tailles de la substance en question. (68) En effet, elles possèdent des propriétés physico-chimiques et biologiques propres. De plus, leur faible taille leur offre une très grande surface de contact, entraînant une augmentation de leur réactivité et des interactions biologiques.

Dans un environnement biologique, la réactivité des nanoparticules avec des protéines entraîne la formation d'une « couronne », c'est-à-dire de liaisons protéines-nanoparticules plus ou moins fortes. (Figure 79) (69)

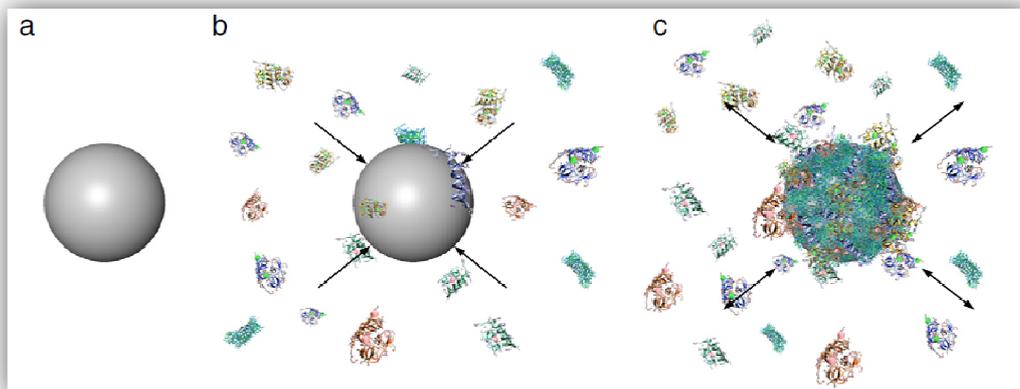


Figure 79 : Formation de la "couronne" de nanoparticules - a. nanoparticule nue b. nanoparticule en contact avec des protéines c. formation de la couronne (69)

4.1.2 Voies d'absorption des nanoparticules

Toutes les voies de pénétration doivent être étudiées pour évaluer le risque toxicologique. En effet, lors d'une application topique, l'exposition dermique doit être prise en compte au même titre que les expositions digestives et respiratoires. (Tableau IV) (69)

Tableau IV : Porte d'entrée possible des nanoparticules (70)

Cutanée
Nasociliée
Respiratoire
Gastrointestinale
Parentérale

4.1.2.1 La voie cutanée

Comme vu précédemment, il existe trois voies de pénétration cutanée : intercellulaire, transfolliculaire et transcellulaire. (3) De plus, de nombreux produits dermocosmétiques contenant des nanoparticules peuvent être utilisés pour traiter certaines pathologies. Ces pathologies augmentent la perméabilité de la peau. La pénétration des particules dépend de nombreux facteurs notamment leur taille et leur nature dans une peau saine. Les follicules pileux et les glandes sébacées se comportent comme des réservoirs à nanoparticules. Chaque brèche de la barrière cutanée est une porte d'entrée supplémentaire aux nanomatériaux. (70) (71)

4.1.2.2 La voie respiratoire

Les nanoparticules peuvent pénétrer le système respiratoire en étant inhalées. En effet, les particules peuvent se solidifier et se retrouver dans l'air ambiant. (70)

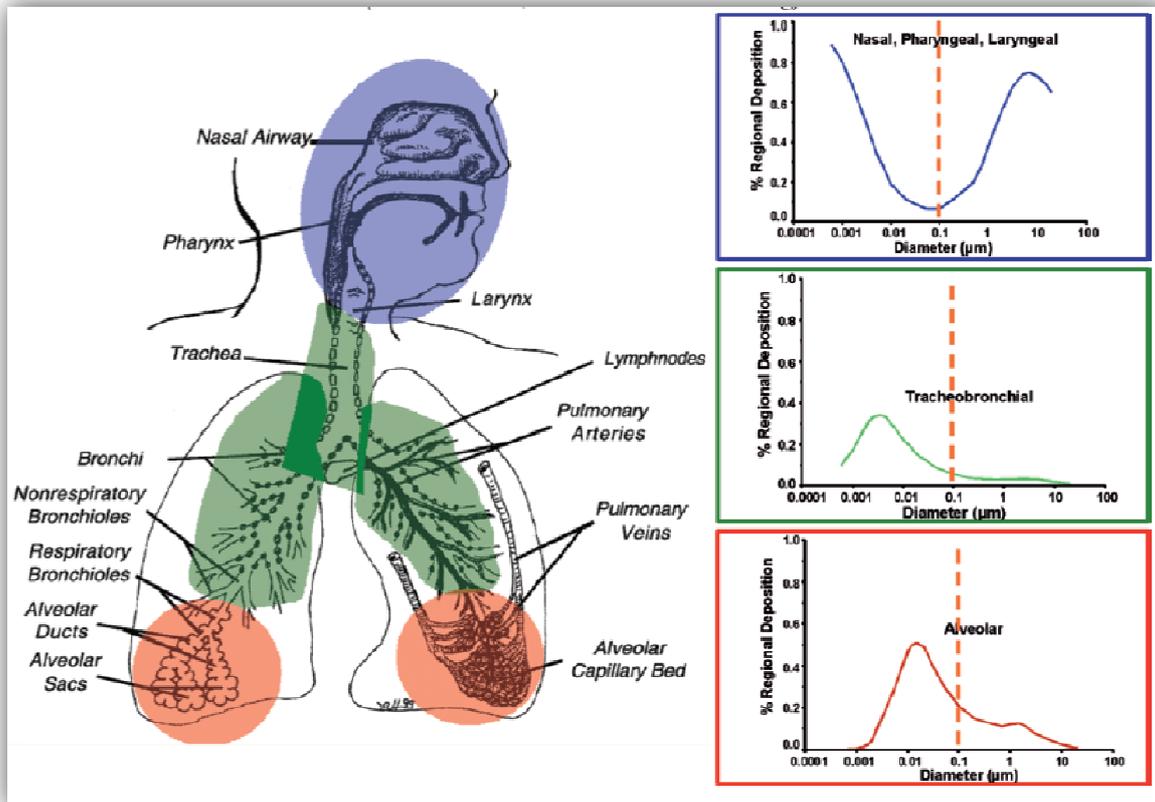


Figure 80 : Lieu de dépôts des nanoparticules en fonction de leur taille (72)

L'étude d'Oberdörster et al. a montré que 90% des nanoparticules de l'ordre de 1 nm était retenue dans le nasopharynx, et 10% dans l'arbre trachéobronchique. Tandis que 50% des nanoparticules de 20 nm se dépose dans les alvéoles. (Figure 80)

Les nanoparticules inhalées se retrouvent dans le mucus de l'appareil respiratoire. Leur devenir est conditionné par leur solubilité dans celui-ci. Soit elles sont solubles et seront métabolisées dans le mucus, avec possibilité de passage dans la circulation sanguine, soit elles sont insolubles, se déposent dans l'arbre trachéobronchique pour être éliminées par le système mucociliaire ; ou se déposent au niveau des alvéoles et sont capturées par les macrophages. (Figure 81) (3)(72)

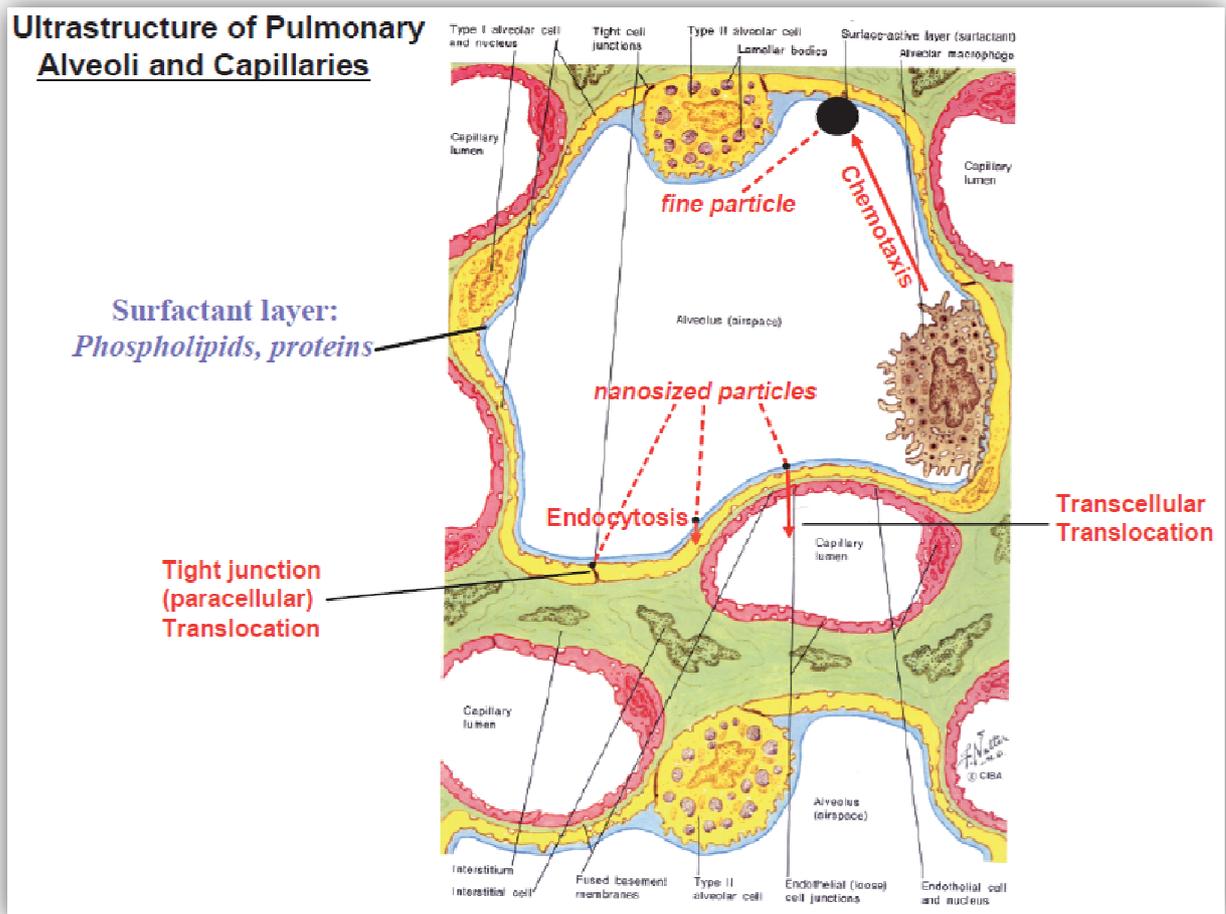


Figure 81 : Phagocytose et élimination des particules par les macrophages alvéolaires (72)

4.1.2.3 La voie gastrointestinale

Les nanoparticules peuvent être directement ingérées ou indirectement par le système mucociliaire. (68) (70)

L'ingestion peut se faire par transmission main-bouche ou objet-bouche. Les particules peuvent pénétrer par le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) et par les entérocytes. (3)

Les nanoparticules peuvent pénétrer en moindre mesure dans la circulation sanguine. Ce passage systémique entraîne un possible dépôt dans divers organes tels que le cœur, le foie ou le cerveau. Ces particules sont ensuite excrétées par voie urinaire ou biliaire. (Figure 82) (69)

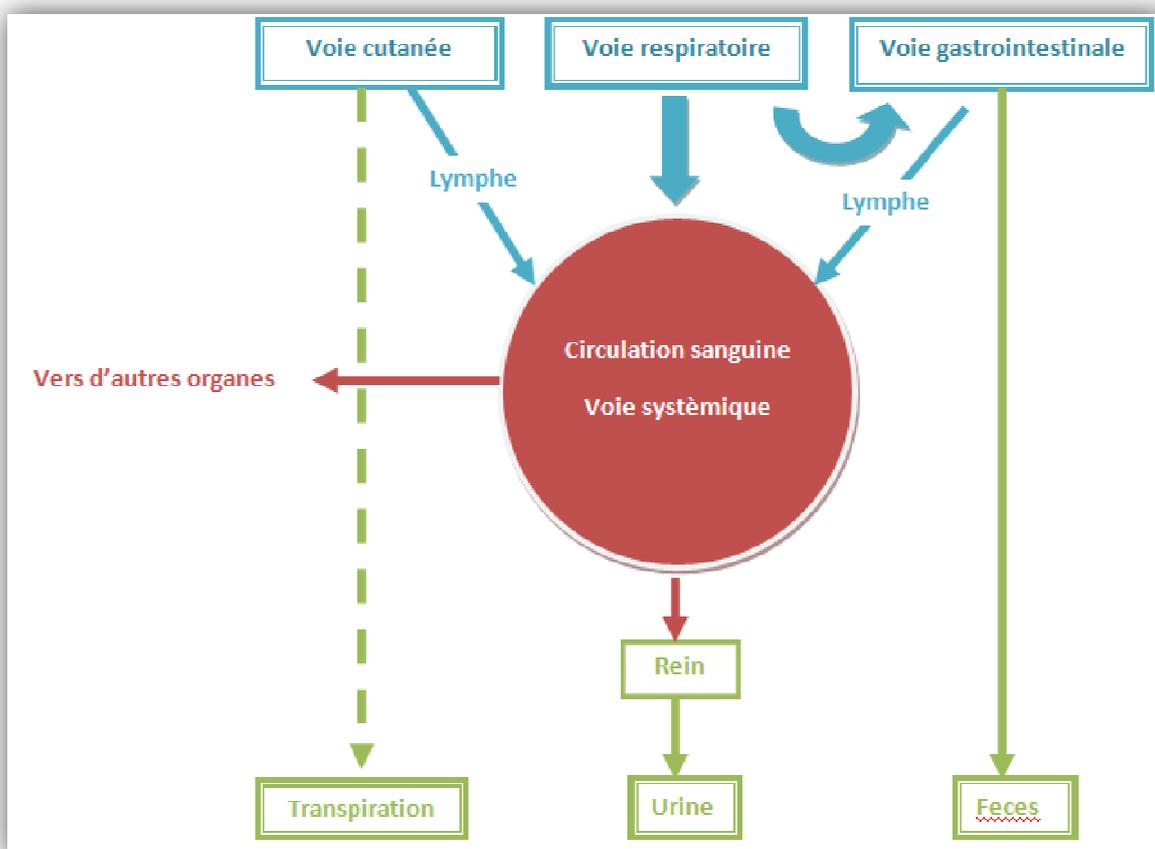


Figure 82 : Toxicocinétique des nanoparticules

4.1.3 Toxicité des nanoparticules

4.1.3.1 Cytotoxicité et génotoxicité

Comme nous l'avons vu précédemment, l'importante surface de contact des nanoparticules augmente leur réactivité. (Figure 79) (69)

En raison de cette réactivité de la surface, il existe des interactions physico-chimiques avec les cellules. Ces cellules peuvent par exemple être des kératinocytes, des entérocytes, des macrophages. La taille et les propriétés de surface peuvent entraîner une brèche dans la membrane cellulaire. Les mécanismes chimiques entre la particule et la cellule entraînent la formation d'espèces réactives à l'oxygène et la sécrétion de molécules de l'inflammation. (Figures 83 et 84)

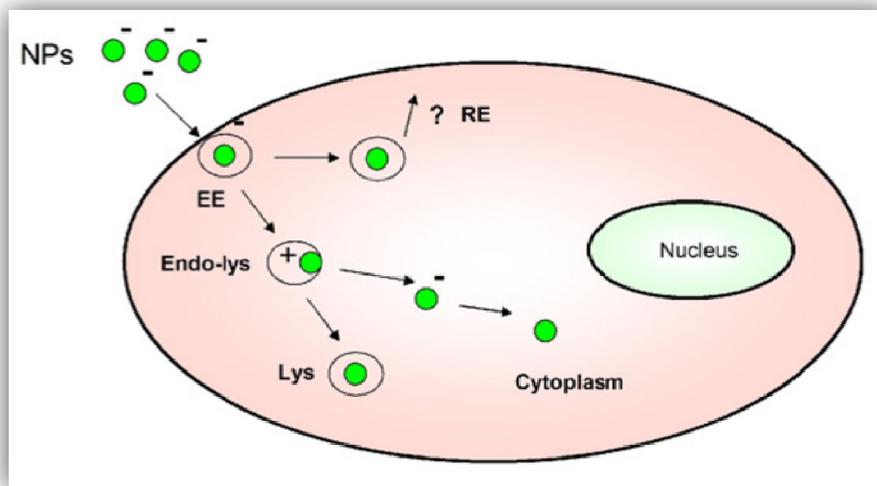


Figure 83 : Représentation schématique d'endocytose des nanoparticules dans une cellule (73)

NPs : Nanoparticules EE : endosome précoce RE : endosome recyclé Lys : Lysosome

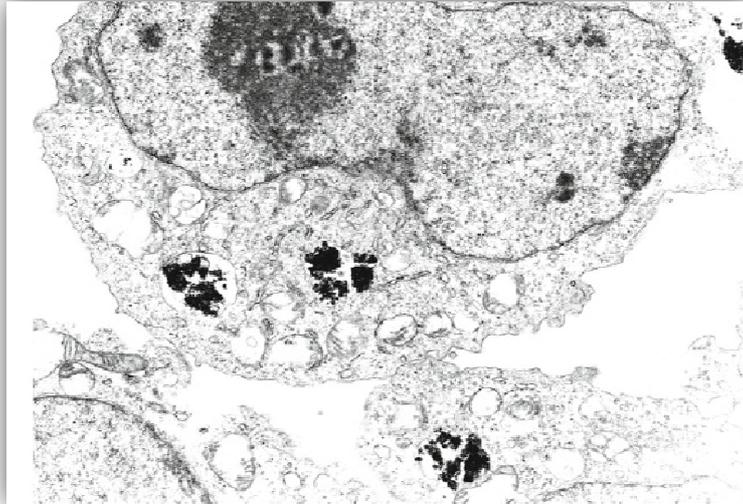


Figure 84 : Cellule ovarien d'hamster contenant des nanoparticules de TiO₂ vu par MET (68)

Une fois la particule dans la cellule, elle entraîne plus particulièrement des dommages au niveau mitochondrial, lysosomal et nucléaire. Cependant, aucune étude n'a montré si les dommages étaient liés à la particule ou à sa réactivité (réaction inflammatoire et stress oxydant). (69) (73)

La toxicité cellulaire est évaluée *in vitro* en étudiant :

- la morphologie cellulaire ;
- la fonction mitochondriale (test au MTT) ;
- l'intégrité membranaire (test au LDH) ;
- le taux de glutathion ;
- les espèces réactives à l'oxygène.

Ces évaluations ont permis de montrer les dommages cellulaires entraînés par les nanoparticules. (Figure 85) (3)

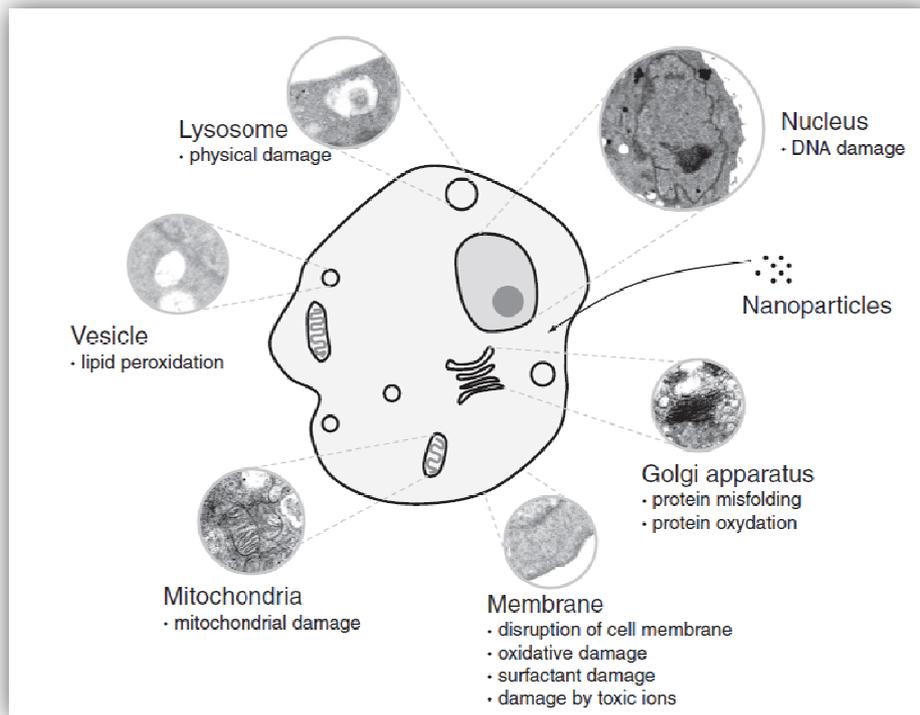


Figure 85 : Dommages cellulaires liés aux interactions nanoparticules-cellules (69)

Il est nécessaire de se poser la question du risque génotoxique et mutagène. À l'heure actuelle, les données sont parcellaires et limitées et la toxicité dépend du type de nanoparticules.

Il est donc impossible de conclure à leur implication, cependant les espèces réactives de l'oxygène et les radicaux libres peuvent entraîner des dommages de l'ADN. (69) (74)

4.1.3.2 Le stress oxydant

Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre les systèmes pro- et antioxydants. L'origine peut être un excès de radicaux libres ou d'un défaut d'antioxydant. (75)

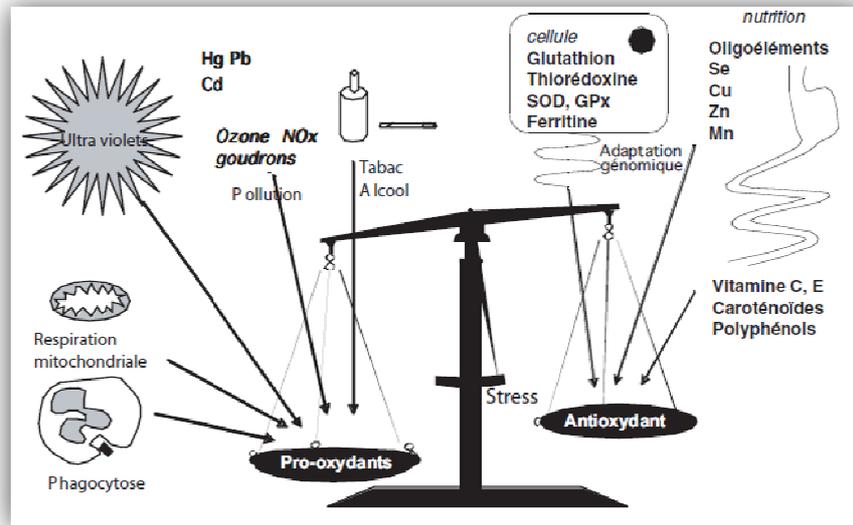


Figure 86 : Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (75)

La figure 86 montre les différentes origines des radicaux libres : endogène comme la respiration mitochondriale et la phagocytose ; et exogène tels que les ultra-violets ou encore les nanoparticules.

Les antioxydants peuvent provenir de l'alimentation : vitamine E (tocophérol), vitamine C (ascorbate), caroténoïdes, polyphénols et divers oligoéléments. Ils peuvent être présents naturellement dans la cellule : glutathion, superoxyde dismutase. (75)

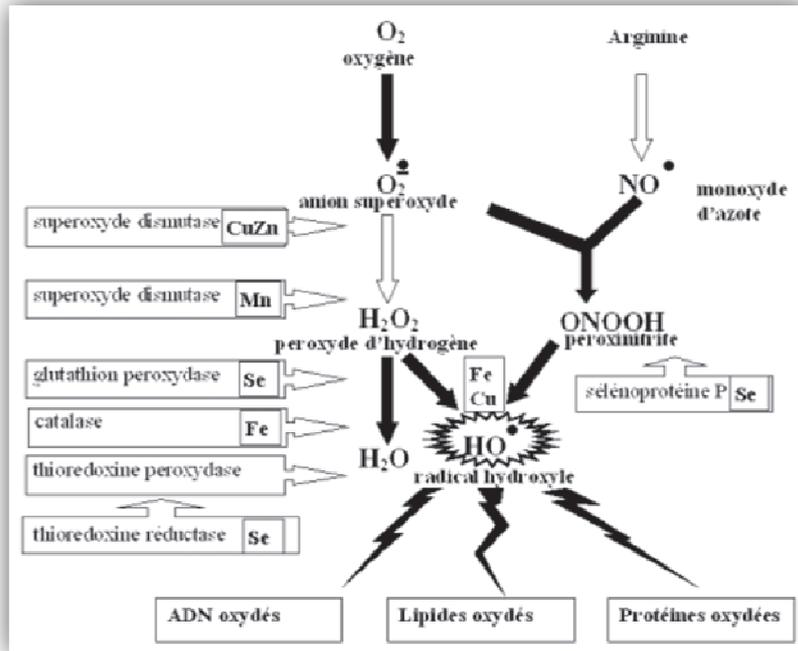


Figure 87 : Antioxydants enzymatiques (75)

La figure 87 montre les dommages cellulaires que le stress oxydant peut entraîner.

Les dommages au niveau de l'ADN peuvent être dus à l'oxydation de l'ADN par le radical hydroxyle ou le monoxyde d'azote ou à la formation d'adduits avec les aldéhydes. Ces réactions peuvent entraîner des mutations importantes de l'ADN.

Les dommages au niveau des protéines peuvent être liés à l'arrachement d'un atome d'hydrogène sur le carbone de la liaison peptidique, ce qui peut cliver la chaîne et/ou produire un réarrangement. La protéine modifiée peut perdre sa fonction initiale, voire devenir toxique.

Les dommages lipidiques se produisent majoritairement sur les acides gras polyinsaturés et sur le cholestérol non estérifié. Les acides gras polyinsaturés, tels que les phospholipides ou les triglycérides subissent une peroxydation lipidique à l'origine de la formation de nombreux produits primaires (hydroperoxydes) et secondaires (aldéhydes). Ces produits ont des activités biologiques diverses. Le cholestérol subit une oxydation entraînant la formation des oxystérols. (Figure 88) (76)

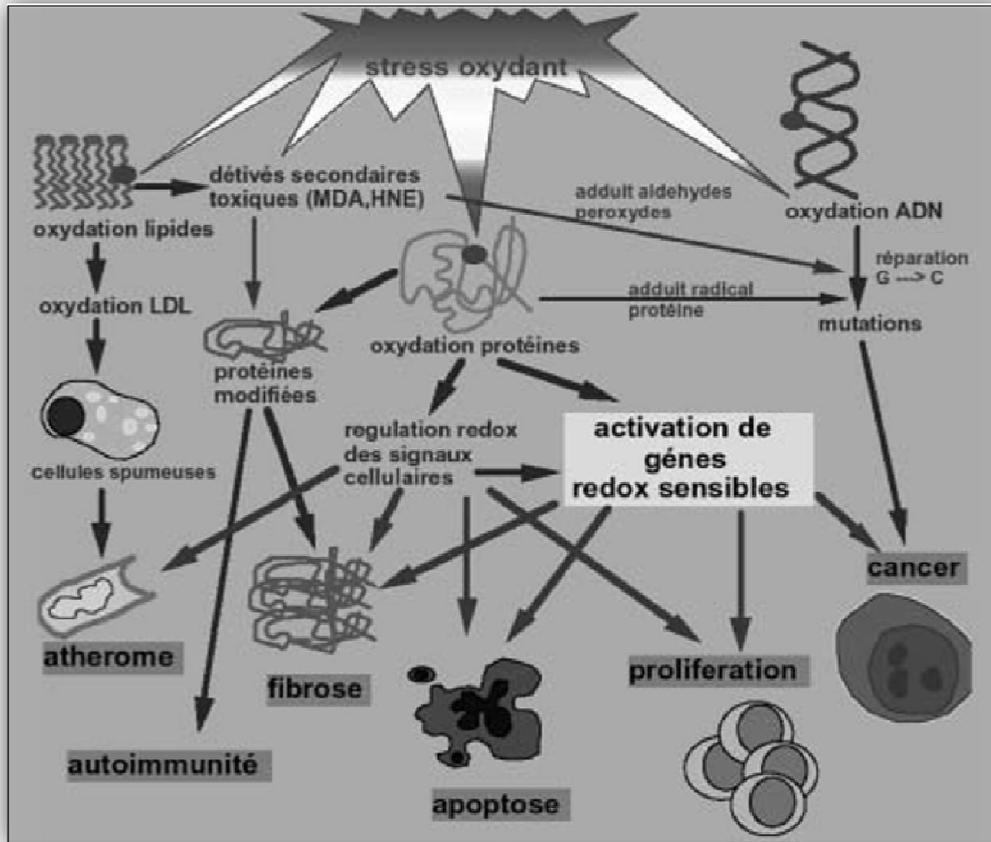


Figure 88 : Dommages cellulaires et conséquences pathogènes du stress oxydant (75)

4.1.4 Conséquences cliniques

La majorité des études de toxicité des nanoparticules étudie les nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc. Ce sont les nanoparticules les plus communes retrouvées dans les produits dermocosmétiques. (70)

Au niveau cutané, les études ont montré une kératinisation, une atrophie du derme et une déplétion en collagène. Ces effets cutanés se traduisent cliniquement par une sécheresse cutanée, des irritations, un relâchement cutané voire par une cancérisation. Il est important de noter qu'une exposition régulière à long terme est nécessaire à l'apparition de ces effets indésirables. (70) (34)

Au niveau pulmonaire, les études ont révélé une réaction inflammatoire locale (Figure 89), une exacerbation des maladies chroniques pulmonaires, voire une cancérisation.

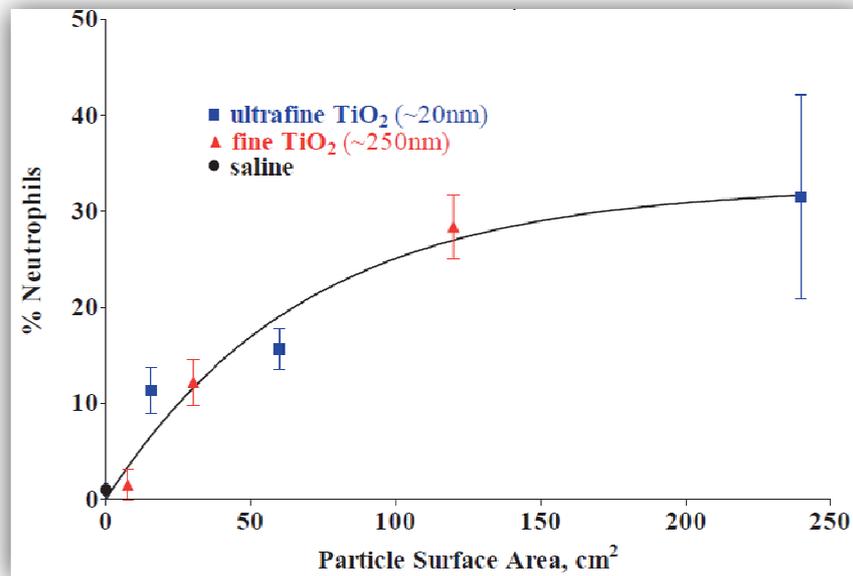


Figure 89 : Pourcentage de polynucléaires neutrophiles retrouvés dans un lavage broncho-alvéolaire 24h après instillation de TiO₂ chez des rats - Corrélation avec la surface de contact des nanoparticules(72)

La figure 89 montre que la réaction inflammatoire au niveau pulmonaire est liée à la surface de contact avec l'épithélium pulmonaire. Soit plus la taille des nanoparticules est faible, plus la surface de contact est importante de même que la réaction inflammatoire provoquée. (72) (3) (68) Les maladies chroniques pulmonaires telles que l'asthme ou la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) entraînent une meilleure pénétration des nanoparticules, et par conséquent une exacerbation de ces pathologies. (68) La cancérisation a surtout été mise en évidence par conséquences de l'exposition aux particules d'amiante. (69) (74)

Au niveau gastrointestinal, il a été observé une exacerbation des pathologies inflammatoires de l'intestin. (70)

En conclusion, la toxicité des nanocosmétiques est faible pour un usage courant. En effet, l'absorption des nanoparticules restent minime au niveau cutané et encore plus dérisoire au niveau respiratoire et gastrointestinal. Et pour une meilleure sécurité, la réglementation européenne permet un contrôle de celles-ci comme nous allons le voir.

4.2 Réglementation européenne des produits dermocosmétiques à base de nanoparticules

La réglementation européenne des produits dermocosmétiques à base de nanomatériaux ne remonte qu'à 2009, année de la révision de la directive 76/768/CEE remplacée par le règlement 1223. Dans un premier temps, nous verrons la différence entre les produits dermocosmétiques possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) et les cosmétiques purs. Puis nous nous intéresserons à l'organisme français gérant ces produits. Enfin, nous aborderons la spécificité des nanomatériaux.

4.2.1 Mise sur le marché des produits dermocosmétiques

Afin de comprendre la différence de procédure de mise sur le marché entre les médicaments et les produits cosmétiques, il est nécessaire de faire le parallèle entre leur définition.

4.2.1.1 Différences entre médicaments et produits cosmétiques

La définition de médicament est définie à l'article L5111-1 du code de la santé publique (CSP) : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

La définition des produits cosmétiques est définie à l'article L5131-1 du CSP issu du règlement 1223/2009 du parlement européen : « 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. » (77)

Il est possible de relever deux différences majeures dans ces deux définitions :

- L'administration
- Leurs objectifs

L'administration d'un médicament peut se faire de diverses manières, par voie cutanée comme pour les produits cosmétiques, mais aussi par voie orale, ou encore par voie parentérale par exemple. L'administration des produits cosmétiques est, quant à elle, limitée à la partie externe du corps humain.

Leurs objectifs sont également très différents, tandis que le médicament permet principalement de traiter une pathologie, les produits cosmétiques permettent majoritairement la protection, l'hydratation et le nettoyage de la peau.

Tableau V : Différences entre médicaments et produits cosmétiques

	Médicaments	Produits cosmétiques
Administration	Toute administration possible	Administration externe uniquement
Objectifs	<p>Etablir un diagnostic médical</p> <p>Restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique</p>	<p>Nettoyer</p> <p>Parfumer</p> <p>Modifier l'aspect</p> <p>Protéger</p> <p>Maintenir en bon état</p> <p>Corriger les odeurs corporelles</p>

4.2.1.2 Procédures d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Tout médicament doit faire l'objet avant sa mise sur le marché d'une autorisation de mise sur le marché préalable. Cette exigence résulte de l'article 6 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que transposé à l'article L.5121-8 du code de la santé publique.

Il existe quatre procédures différentes pour obtenir une autorisation de mise sur le marché :

- la procédure centralisée, qui permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats membres de l'Union européenne. Celles-ci sont gérées par le *Committee for Medical Products of Human use* (CHMP) ;
- la procédure de reconnaissance mutuelle qui permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs états membres à partir d'une première AMM obtenue dans un état membre de référence ;
- la procédure décentralisée qui permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs états membres choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée dans l'Union européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;
- la procédure nationale qui permet d'obtenir une AMM dans un seul état membre. (78)

Le dossier doit se décomposer en cinq modules comme le définit le document technique commun (*Common Technical Document*) : Module Administratif, Module Sommaire, Module Qualité, Module Etudes non cliniques (études *in vitro* et sur l'animal), Module Etudes cliniques. (Figure 90) (79)

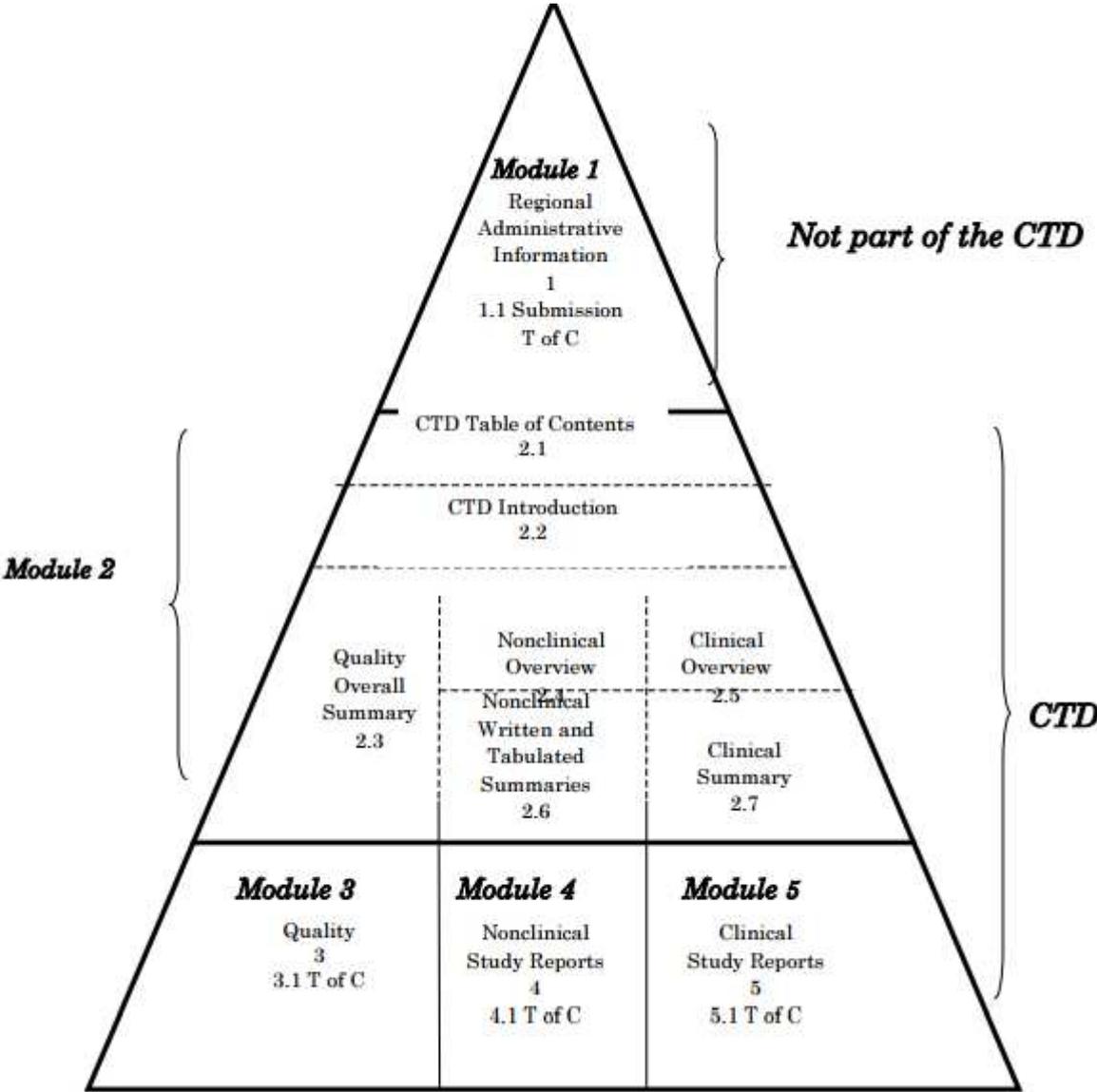


Figure 90 : Représentation schématique du Document Technique Commun(79)

4.2.1.3 Mise sur le marché des produits cosmétiques

La mise sur le marché des produits cosmétiques ne nécessite pas d'autorisation préalable. Chaque produit cosmétique dépend d'une Personne Responsable physique ou morale, qui garantit le respect de la réglementation en vigueur, soit le respect du règlement 1223/2009 du 30 novembre 2009 du parlement européen et du conseil. La Personne Responsable doit être le premier interlocuteur auprès des autorités compétentes des états membres, identifier la chaîne d'approvisionnement, et informer le public.

Le règlement 1223/2009 (ANNEXE 2) comporte les neuf chapitres suivants :

- champ d'application et définitions ;
- sécurité, responsabilité et libre circulation ;
- restrictions concernant certaines substances ;
- expérimentations animales ;
- informations des consommateurs ;
- surveillance du marché ;
- non-conformité et clause de sauvegarde ;
- coopération administrative ;
- mesures d'exécution et dispositions finales.

Le règlement 1223/2009 est transposé en droit français à travers la loi 2014-201 du 24 février 2014.

Afin de faciliter la déclaration des produits cosmétiques, l'Union Européenne a mis en place un portail de notification des produits cosmétiques (*Cosmetic Products Notification Portal – CPNP*). Depuis le 11 juillet 2013, la personne responsable doit notifier tout nouveau produit cosmétique. Il est important de préciser qu'une notification correcte sur le CPNP ne signifie pas que le produit cosmétique réponde à la réglementation européenne.(78) (79)

En France, l'organisme gérant les autorisations de mise sur le marché des médicaments, la pharmacovigilance et la cosmétovigilance est l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Dans l'union européenne, il s'agit de l'Agence Européenne des Médicaments (*European Medicines Agency – EMA*)

Pour mettre un produit cosmétique sur le marché français, il est nécessaire de respecter les exigences concernant :

- la composition ;
- la constitution du dossier d'information ;
- les règles d'étiquetage ;
- la notification sur le CPNP ;
- la déclaration à l'ANSM ;
- la fabrication.

(78) (79)

4.2.2 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

L'ANSM est une agence d'évaluation, d'expertise et de décision, établissement public placé sous tutelle du ministère chargé de la santé.

L'ANSM possède plusieurs activités en France et en réalise certaines pour le compte de l'Union européenne. Comme nous l'avons vu précédemment, l'ANSM se charge de l'autorisation de mise sur le marché, mais aussi de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments, de la pharmacovigilance et de la cosmétovigilance.

Au niveau des médicaments, l'ANSM est chargée de réglementer, d'élaborer des référentiels (tels que la Pharmacopée ou les Bonnes Pratiques), d'inspecter mais aussi de gérer les essais cliniques et la pharmacovigilance. La pharmacovigilance permet de déclarer, et de gérer les différents effets indésirables des médicaments. L'ANSM prévoit sur son site internet un portail, qui permet la déclaration de ces effets indésirables.

Au niveau des produits cosmétiques, l'ANSM est chargée de surveiller et d'évaluer le secteur cosmétique, par l'intermédiaire notamment de la cosmétovigilance, mais aussi d'inspection sur les intervenants du secteur et d'enquêtes annuelles vérifiant le respect de la réglementation en vigueur. La cosmétovigilance est la gestion et l'évaluation des déclarations des effets indésirables liés à l'utilisation des produits cosmétiques. A cette fin, l'ANSM permet à tout à chacun de déclarer, comme pour la pharmacovigilance, les effets indésirables déclarer sur le site internet.

Au niveau européen, l'ANSM montre son expertise grâce à son comité permanent des produits cosmétiques en transmettant des avis scientifiques, techniques et réglementaires, et grâce à sa plateforme des autorités de surveillance du marché européen pour les produits cosmétiques. (78)

4.2.3 Spécificité des nanomatériaux

En ce qui concerne les médicaments, les nanomatériaux sont détaillés et étudiés dans la constitution du dossier d'AMM.

En ce qui concerne les produits cosmétiques, les nanomatériaux doivent respecter l'article 16 du règlement 1223/2009 du 30 novembre 2009 du parlement européen et du conseil (ANNEXE 2).

Conformément à cet article, une notification spécifique doit être réalisée par la Personne Responsable (ou une tierce personne désignée par la Personne Responsable) pour les produits cosmétiques contenant des nanoparticules. Cette notification doit être faite six mois avant leur mise sur le marché.

Cet article précise que les informations doivent au minimum préciser :

- l'identification du nanomatériau, y compris son nom chimique ;
- la spécification du nanomatériau, y compris la taille des particules et les propriétés physiques et chimiques ;
- une estimation de la quantité de nanomatériau contenue dans les produits cosmétiques destinés à être mis sur le marché chaque année ;
- le profil toxicologique du nanomatériau ;
- les données relatives à la sécurité du nanomatériau, liées à la catégorie du produit cosmétique dans lequel il est utilisé ;
- les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles.

L'étiquetage doit préciser le fait qu'il s'agit de nanoparticules en notant après le nom de l'ingrédient le mot « nano » entre crochets.

La publication d'un catalogue de tous les nanomatériaux utilisés dans les produits cosmétiques, et d'un rapport de situation annuel était prévue au plus tard le 11 juillet 2014. Cependant, malgré mes recherches, je n'en ai trouvé aucune trace. Le CPNP est néanmoins consultable par les autorités compétentes, les centres antipoison européens, les Personnes Responsables de produits cosmétiques, les distributeurs de produits cosmétiques.

En ce qui concerne les Personnes Responsables et les distributeurs de produits cosmétiques, ils ne peuvent consulter uniquement l'ensemble des produits les concernant.

Conclusion

La technologie a ouvert les portes à la création des nanoparticules. Il existe de nombreuses techniques de production pour divers types de nanoparticules, ce qui leur offre des caractéristiques diverses et variées. Leur composition : polymériques, lipidiques, métalliques, leur taille, leur surface ou leur biopersistance sont autant d'éléments qui vont influencer sur leur comportement *in vivo*. Il est ainsi essentiel de connaître l'ensemble des caractéristiques individuelles d'un nanocosmétique, car ce sont celles-ci qui vont déterminer le type de pénétration, l'activité et surtout la toxicité de ces particules.

Il existe actuellement peu d'études sur les nanoparticules dans leur globalité pouvant permettre de conclure sur la profondeur de pénétration ou sur la toxicité de l'ensemble de celles-ci. Mais comment pourrait-on réaliser une conclusion générale pour des particules aussi différentes les unes des autres ? Certaines particules pénètrent la barrière cutanée, d'autres non. Certains nanomatériaux peuvent se révéler toxiques, d'autres non.

En ce qui concerne les nanocosmétiques, les applications peuvent être purement cosmétiques ou traitantes. Les nanoparticules se montrent globalement plus efficaces que les formulations classiques. Elles permettent de protéger la substance active, d'en améliorer la stabilité comme pour les filtres ultra-violet. Les nanoparticules lipidiques s'avèrent très utiles en dermocosmétologie grâce à leur propriété d'occlusion de la surface cutanée, permettant une meilleure hydratation et, par conséquent une meilleure pénétration par gonflement des cornéocytes. Elles possèdent aussi la capacité de diminuer la toxicité de certains principes actifs tels que les rétinoïdes.

À tous ces avantages s'opposent des inconvénients, notamment leur toxicité. Malgré leurs différences, les nanoparticules sont détectées de la même manière par nos défenses immunitaires et entraînent des réactions inflammatoires et du stress oxydant. Ce qui peut, à long terme, entraîner des effets néfastes. Paracelse disait « c'est la dose qui fait le poison » et ce principe vaut aussi pour les nanoparticules. De plus, celles-ci, du fait de leur taille, présentent aussi une réactivité plus importante vis-à-vis des molécules biologiques.

Le manque d'étude sur les nanocosmétiques purs, ceux ne possédant pas d'AMM, est inquiétant. Il est en effet inconcevable de voir des produits de grande consommation contenir des nanomatériaux sans aucun contrôle. C'est pourquoi, récemment, des comités scientifiques se sont réunis afin d'orienter l'Union Européenne dans une réglementation adaptée de ces nanocosmétiques. Le monde cosmétique est depuis 2014, année de l'application de règlement 1223 en France, davantage surveillé.

Cependant, les particules de plus de 100 nm ne subissent aucun contrôle et aucune déclaration n'est obligatoire, alors que celles-ci peuvent avoir des effets indésirables et pénétrer à travers l'épiderme. Ce qui amène à se poser la question de la sécurité des produits cosmétiques contenant des microparticules et plus généralement de la sécurité des produits de la vie quotidienne et de leur contrôle.

Bibliographie

1. **S. Raj, S. Jose, U. Sumod et al.** Nanotechnology in cosmetics : Opportunities and Challenges. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 2012, Vol. 4, 3, pp. 186-193.
2. **F. Poletto, R. Beck, S.Guterres et al.** Polymeric Nanocapsules : Concepts and Applications. [auteur du livre] S. Guterres, A. Pohlmann R. Beck. *Nanocosmetics and Nanomedicines*. Berlin : Springer, 2011, pp. 49-68.
3. **Products, Scientific Committee on Consumer.** *Opinion on Safety of nanomaterials in cosmetic products*. s.l. : European Commission, 2007.
4. **Chamard, V.** Les nanomédicaments, alliés de la médecine de demain ? *La Semaine Vétérinaire*. Point Vétérinaire, 2013, 1534, pp. 25-30.
5. **N. Duran, Z. Teixeira, P. Marcato.** Topical Application of Nanostructures. [auteur du livre] S. Guterres, A. Pohlmann R. Beck. *Nanocosmetics and nanomedicines*. Berlin : Springer, 2011, pp. 69-99.
6. **K.Guimarães, M. Ré.** Lipid Nanoparticles as Carriers for Cosmetic. [auteur du livre] S.Guterres, A.Pohlmann R.Beck. *Nanocosmetics and Nanomedicines*. Berlin : Springer, 2011, pp. 101-122.
7. **G. Sergeev, K. Klabunde.** Synthesis and Stabillisation of Nanoparticles. *Nanochemistry*. s.l. : Elsevier, 2013.
8. **J.P. Benoît, S. Briançon, E. Fattal, H. Fessi, P. Legrand, C. Passirani.** Sphéroïdes et formes vectorisées. [auteur du livre] P. Wehrlé. *Pharmacie galénique - Formulation et technologie pharmaceutique*. s.l. : Maloine, 2008.
9. *Biosynthesis and microscopic study of metallic nanoparticles.* **K. Quester, M. Avalos-Borja, E. Castro-Longoria.** Mexico : Elsevier, 2013, Micron.
10. **G.Sergeev, K.Klabunde.** Solvated Metal Atom Dispersion (SMAD) for Making Metal Nanoparticles. *Nanochemistry*. s.l. : Elsevier, 2013.
11. **Terray, M.** Caractérisation des nano- et microcapsules. [auteur du livre] D. Poncelet, P. Subra-Paternault T. Vandamme. *Microencapsulation : des sciences aux technologies*. s.l. : Editions Tec&Doc, 2007.
12. **Diab, R.** *Caractérisation physico-chimiques des nano- et microparticules - 3eme année*. Nancy : Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques, 2011.
13. **D. Notter, M. Beaud.** *Travaux dirigés de biologie cellulaire et de génétique humaine - 1ere année*. Nancy : Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques , 2007.

14. **Lupo, B.** Le microscope électronique à balayage. *CNRS*. [En ligne] [Citation : 19 Septembre 2014.] http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/xtxt/zhist/mElectronique/Niv2_3.htm.
15. **D. Skoog, F. Holler, T. Nieman.** *Principes d'analyse instrumentale*. s.l. : De Boeck, 2003. p. 805. 2744501123.
16. **CNRS.** Diffraction X. *Néel Institut*. [En ligne] [Citation : 19 Septembre 2014.] <http://neel.cnrs.fr/spip.php?article1010>.
17. **Marsura, A.** *Résonance Magnétique Nucléaire - 2ème année*. Nancy : Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 2009.
18. **Dreno, B.** Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Annales de Dermatologie*. Elsevier Masson, 2009, 136, pp. S247 - S251.
19. Structure de la peau. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Elsevier, Novembre 2005, Vol. 132, 11, pp. 7-32.
20. Structure et fonction de la peau. *Eucerin*. [En ligne] [Citation : 4 Septembre 2015.] <http://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/principes-de-base/structure-et-fonction-de-la-peau>.
21. **M. Catala, J.-M. André, G. Katsanis, J. Poirier.** La peau et les phanères. *Histologie : organes, systèmes et appareils*. s.l. : Université Pierre et Marie Curie, 2007.
22. Melanin, melanocytes, and melanosomes. *Palaeobiology research group*. [En ligne] University of Bristol. [Citation : 4 Septembre 2015.] <http://palaeo.gly.bris.ac.uk/melanosomes/melanin.html>.
23. **R. Contri, L. Fiel, A. Pohlmann et al.** Transport of Substances and Nanoparticles across the Skin and in Vitro Models to Evaluate Skin Permeation and/or Penetration. [auteur du livre] S. Guterres, A. Pohlmann R. Beck. *Nanocosmetics and Nanomedicines*. Berlin : Springer, 2011, pp. 3-25.
24. **M. Ngo, M. O'Malley, H. Maibach.** Perspectives on Percutaneous Penetration of Nanomaterials. [auteur du livre] A. Friedman, S. Wang A. Nasir. *Nanotechnology in Dermatology*. New York : Springer, 2013, pp. 63-80.
25. **O. Jepps, Y. Dancik, Y. Anissimov et al.** Modeling the human skin barrier - Towards a better understanding of dermal absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier, Février 2013, Vol. 65, 2, pp. 152-168.
26. **T. Prow, J. Grice, L. Lin et al.** Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2011, Vol. 63, 6, pp. 470-491.

27. **H. Lboutounne, V. Faivre, F. Falson et al.** Characterization of transport of chlorhexidine-loaded nanocapsules through hairless and wistar rat skin. *Skin pharmacology and physiology*. 2004, Vol. 17, pp. 176-182.
28. **M.P. Alves, A.L. Scarrone, M. Santos et al.** Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containings nanocarriers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007, Vol. 34, 1-2, pp. 215-220.
29. **A.K. Kohli, H.O. Alpar.** Potential use of nanoparticles for transcutaneous vaccine delivery: effect of particle size and charge. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004, Vol. 275, 1-2, pp. 13-17.
30. **R. Alvarez-Roman, A. Naik, Y. Kalia et al.** Enhancement of Topical Delivery from Biodegradable Nanoparticles. *Pharmaceutical Research*. 2004, Vol. 21, 10, pp. 1818-1825.
31. **R. Müller, M. Radtke, S. Wissing.** Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carrier in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002, Vol. 54, 1, pp. 131-155.
32. **S. Wissing, R. Müller.** The influence of solid lipid nanoparticles on skin hydration and viscoelasticity - in vivo study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2003, Vol. 56, 1, pp. 67-72.
33. **R.H. Müller, R.D. Petersen, A. Homoss et al.** Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007, Vol. 59, 6, pp. 522-530.
34. **C. Detoni, K. Paese, R. Beck et al.** Nanosized and Nanoencapsuled Sunscreens. [auteur du livre] A. Pohlmann, R. Beck S. Guterres. *Nanocosmetics and Nanomedicines*. Berlin : Springer, 2011, pp. 333-358.
35. **G. Sonavane, K. Tomoda, A. Sano et al.** In vitro permeation of gold nanoparticles through rat skin and rat intestine : Effect of particle size. *Colloides and Surfaces B : Biointerfaces*. 2008, Vol. 65, 1, pp. 1-10.
36. **B. Baroli, M. Ennas, F. Loffredo et al.** Penetration of metallic nanoparticles in human full thickness skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007, Vol. 127, pp. 1701-1712.
37. **Monteiro-Riviere, N.** Skin Penetration of Engineered Nanomaterials. [auteur du livre] A. Friedman, S. Wang A. Nasir. *Nanotechnology in Dermatology*. New York : Springer, 2013, pp. 51-59.
38. **F. Larese, F. D'agostin, M. Crosera et al.** Human skin penetration of silver nanoparticles through intact and damaged skin. *Toxicology*. 2009, Vol. 255, 1-2, pp. 33-37.

39. **A. Watkinson, A. Bunge, J. Hadgraft et al.** Nanoparticles Do Not Penetrate Human Skin - A Theoretical Perspective. *Pharmaceutical Research*. 2013, Vol. 30, 8, pp. 1943-1946.
40. **D. Papakostas, F. Rancan, W. Sterry et al.** Nanoparticles in Dermatology. *Archive Dermatology Research*. Springer, 2011, Vol. 303, 8, pp. 533-550.
41. **Beani, J.-C.** Produits de Protection Solaire : Efficacité et risques. *Annales de dermatologie vénéréologie*. Elsevier, 2012, Vol. 139, 4, pp. 261-272.
42. **AFSSAPS.** *Produits Cosmétiques de Protection Solaire*. Saint-Denis : AFSSAPS, 2006. p. 40.
43. **P. Perugini, S. Simeoni, S. Scalia et al.** Effect of nanoparticle encapsulation on the photostability of the sunscreen agent, 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier, 2002, Vol. 246, pp. 37-45.
44. **Morganti, P.** Use and potential of nanotechnology in cosmetic dermatology. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. Dovepress, 2010, Vol. 3, pp. 5-13.
45. **R. Saraceno, A. Chiricozzi, M. Gabellini et al.** Emerging applications of nanomedicine in dermatology. *Skin Research and Technology*. 2013, pp. 13-19.
46. **T. Faunce, K. Murray, H. Nasu et al.** Sunscreen Safety : The precautionary Principle - The Australian Therapeutic Goods Administration and Nanoparticles in Sunscreens. *Nanoethics*. Springer, 2008.
47. **L. Chen, I. Cooley, S. Wang.** Nanotechnology in Photoprotection. [auteur du livre] S. Wang, A. Nasir A. Friedman. *Nanotechnology in dermatology*. New York : Springer, 2013, pp. 9-16.
48. **D. Papakostas, F. Rancan, W. Sterry et al.** Nanoparticles in Dermatology. *Archive Dermatology Research*. Springer, 2011, Vol. 303, pp. 533-550.
49. **S. Wang, I. Tooley.** Photoprotection in the era of nanotechnology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. Elsevier, 2011, pp. 210-213.
50. **Beylot, G.** Vieillissement cutané : aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Annales de dermatologie*. Elsevier, 2009, pp. S263-S269.
51. —. Les Soins des premiers signes de l'âge. *Actualités pharmaceutiques*. Elsevier, 2010, 500, pp. 47-50.
52. **G. Justo, S. Shishido, D. Machado et al.** Druggable Targets for Skin Photoaging. [auteur du livre] Nanocosmetics and nanomedicines. S. Guterres, A. Pohlmann, R. Beck et al. Berlin : Springer, 2011, pp. 199-219.

53. **S. Kwon, Y. Nam, J. Lee et al.** Preparation and characterization of coenzyme Q10 loaded PMMA nanoparticles by a new emulsification process based on microfluidization. *Colloids and Surfaces A*. 2002, Vol. 210, pp. 95-104.
54. **A. Dingler, R. Blum, H. Niehus et al.** Solid Lipid nanoparticles (SLNTM/LipopearlTM) a pharmaceutical and cosmetic carrier for the application of vitamin E in dermal products. *Journal of Microencapsulation*. Taylor&Francis, 1999, pp. 751-767.
55. **G. Castro, A. Coelho, C. Oliveira et al.** Formation of ion pairing as an alternative to improve encapsulation and stability and to reduce skin irritation of retinoic acid loaded in solid lipid nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier, 2009, Vol. 381, 1, pp. 77-83.
56. **H. Hamishehkar, J. Shokri, S. Fallaki et al.** Histopathological evaluation of caffeine-loaded solid lipid nanoparticles in efficient treatment of cellulite. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015, pp. 1640-1646.
57. **C. Puglia, A. Offerta, G. Tirendi et al.** Design of solid lipid nanoparticles for caffeine topical administration. *Drug delivery*. 2014, pp. 1-5.
58. **F. Launay, J.F. Stalder, S. Derbré.** La dermatite atopique : quelques généralités. *Actualités pharmaceutiques*. 2014, Vol. 534, pp. 1-3.
59. **A. Wiesenthal, L. Hunter, S. Wang et al.** Nanoparticles : small and mighty. *International Journal of Dermatology*. 2011, Vol. 50, pp. 247-254.
60. **C. Santos Maia, W. Mehnert, M. Schäfer-Korting.** Solid lipid nanoparticles as drug carriers for topical glucocorticoids. *International journal of pharmaceutics*. Elsevier, 2000, Vol. 196, pp. 165-167.
61. **Dreno, B.** Physiopathologie de l'acné. *La Presse Médicale*. Elsevier, 2005, Vol. 34, 7, pp. 537-539.
62. **F. Ballanger-Desolneux, B. Dreno.** Acné. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. Elsevier, 2011, Vol. 24, pp. 28-38.
63. **A. Jain, A. Jain. N. Garg et al.** Adapalene loaded solid lipid nanoparticles gel: An effective approach for acne treatment. *Colloids and Surface B : Biointerfaces*. Elsevier, 2014, Vol. 121, pp. 222-229.
64. **F. Pillon, J. Buxeraud.** Le psoriasis, une maladie chronique invalidante. *Actualités pharmaceutiques*. Elsevier, 2015, Vol. 548, pp. 18-20.
65. **M. Pradhan, D. Singh, M. Singh.** Development characterization and skin permeating potential of lipid based novel delivery system for topical treatment of psoriasis. *Chemistry and Physics of Lipids*. Elsevier, 2015, Vol. 186, pp. 9-16.

66. **M. F. Pinto, C. C. Moura, C. Nunes et al.** A new topical formulation for psoriasis: Development of methotrexate-loaded nanostructured lipid carriers. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier, 2014, Vol. 477, pp. 519-526.
67. **F. Prosie, F.-X. Lesage, F. Deschamps.** Nanoparticules : structures, utilisations et effets sur la santé. *La Presse Médicale*. Elsevier, 2008, Vol. 37, 10, pp. 1431-1437.
68. **A. Lowe, L. Hunter-Ellul, M. Wilkerson.** Nanotoxicology. [auteur du livre] A. Friedman, S. Wang A. Nasir. *Nanotechnology in dermatology*. New York : Springer, 2013, pp. 231-251.
69. **A. Elsaesser, C. Howard.** Toxicology of nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier, 2012, Vol. 64, 2, pp. 129-137.
70. **Nasir, A.** Nanotechnology and dermatology: Part II - risks of nanotechnology. *Clinics in dermatology*. Elsevier, 2010, Vol. 28, 5, pp. 581-588.
71. **Shvedova, A.** Human health risks of engineered nanomaterials. [auteur du livre] J. Steevens I. Linkov. *Nanomaterials: Risks and Benefits*. 2009, pp. 3-29.
72. **Oberdörster, G.** Biokinetics and effects of nanoparticles. [auteur du livre] N. Opopol, M. I. Luster P. Simeonova. *Nanotechnology – Toxicological Issues and Environmental Safety and Environmental Safety*. s.l. : Springer, 2007, pp. 15-51.
73. **J. Vasir, V. Labhsetwar.** Quantification of the force of nanoparticle-cell membrane interactions and its influence on intracellular trafficking of nanoparticles. *Biomaterials*. Elsevier, 2008, Vol. 29, 31, pp. 4244-4252.
74. **J. Zhao, V. Castranova.** Toxicology of nanomaterials used in nanomedicine. *Journal of toxicology and environmental health*. Taylor & Francis, 2015, Vol. 14, 8, pp. 593-632.
75. **Favier, A.** Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales de Pharmacie Française*. Elsevier, 2006, Vol. 64, 6, pp. 390-396.
76. **Therond, P.** Dommages créés aux biomolécules (lipides, protéines, ADN) par le stress oxydant. *Annales de Pharmacie Française*. Elsevier, 2006, Vol. 64, 6, pp. 383-389.

Glossaire

Biodisponibilité : Fraction du médicament disponible au niveau systémique

Elastose actinique : Dégénérescence des fibres du derme lui conférant son élasticité

Encapsulation : Opération permettant d'enfermer une substance active dans une matrice (polymérique ou lipidique)

Enthalpie : Somme des énergies d'un système thermodynamique

Erythème : Rougeur cutanée disparaissant à la pression (test de vitropression)

Extruder : Pousser avec force

Hyperkératinisation : Augmentation anormale du nombre de kératinocytes conduisant à un épaissement de la couche cornée de l'épiderme.

Hyperplasie : Surdéveloppement d'un tissu ou d'un organe

Hyperséborrhée : Production excessive de sébum

Lipolytique : Qui détruit les lipides

Lucite : Eruption cutanée liée à l'exposition au soleil

Porphyrie : Maladie héréditaire liée à un trouble de la synthèse de l'hème.

Annexe I

Liste des filtres ultraviolets autorisés par l'Union Européenne

ANNEXE VI

LISTE DES FILTRES ULTRAVIOLETS ADMIS DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES

Numéro d'ordre	Identification des substances				Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCI/XAN	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
1	Acide 4-aminobenzoïque	PABA	150-13-0	205-753-0		5 %		
2	Sulfate de méthyle de N,N,N-triméthyl [(oxo-2 bornylidène-3) méthyl]-4 anilinium e	Camphor B nzalkonium Methosulfate	52793-97-2	258-19 -8		6 %		
3	Ester 3,3,5-triméthylcyclohexylique de l'acide 2-hydroxybenzoïque/Homosalate	Homosalate	118-56-9	204-260-8		10 %		
4	2-Hydroxy-4-méthoxybenzophénone/Oxybenzone	Benzophenone-3	131-57-7	205-031-5		10 %		Contient: Benzophenone-3 (!)
5	Déplacé ou supprimé							
6	Acide 2-phényl-benzimidazol 5 sulfonique et ses sels de potassium, de sodium et de triéthanolamine/Ensulizole	Phénylbenzimidazole Sulfonic Acid e	27503-81-7	248-502-0		8 % (en acide)		
7	3,3'-(1,4-Phénylène)diméthylène bis (7,7-diméthyl-2-oxobicyclo-[2,2,1]hept-1-ylméthanesulfoniqu acide) et ses sels/Écamsule	Terephthalidène Dicapnphor Sulfonic Acid	92761-26-7/ 90457-82-2	410-960-6		10 % (en acide)		
8	1-(4-ter-Butylphényl)-3-(4-méthoxyphényl)propane-1,3-dione/Avobenzone	Butyl Methoxydibenzoylmethane	70356-09-1	274-581-6		5 %		
9	Acide α-(oxo-2 bornylidène-3)-toluène-4-sulfonique et ses sels	Benzylidène Camphor Sulfonic Acid	56039-58-8			6 % (en acide)		
10	2-Cyano-3,3-diphényl-acide acrylique, ester 2-éthylhexyle/Octocrylène	Octocrylene	6197-30-4	228-250-8		10 % (en acide)		
11	Polymère de N-((2 et 4)-[(2-oxoborn-3-ylidène)méthyl]benzyl)acrylamide	Polyacrylamidométhyl Benzylidène Camphor	113783-6 -2			6 %		
12	4-Méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle/Octinoxate	Ethylhexyl Methoxycinnamate	5466-77-3	226-775-7		10 %		
13	Éthyl-4-aminobenzoate éthoxylé	PEG-25 PABA	116242-27-4			10 %		
14	Isopentyl-4-méthoxycinnamate/Amiloxate	Isoamyl p-Methoxycinnamate	71617-10-2	275-702-5		10 %		

Numéro d'ordre	Identification des substances				Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCI/XAN	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
15	2,4,6-Triamino-p-carbo-2'-éthylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazine	Ethylhexyl Triazone	88122-99-0	402-070-1		5 %		
16	Phéno,2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-méthyl-6-(2-méthyl-3-(1,3,3-tétraméthyl-1-(triméthylsilyloxy)-disloxanyl)propyl)	Drometrizole Trisloxane	155633-54-8			15 %		
17	Acide benzoïque, 4,4-((6-(((1,1-diméthyléthylamino)carbonyl)phényl)amino)-1,3,5-triazine-2,4-diyldimino)bis-, bis(2-éthylhexyle)ester/Isotrizinol (USAN)	Diethylhexyl Butamido Triazone	154702-15-5			10 %		
18	3-(4-Méthylbenzylidène)-d-1 camphre/Enzacamène	4-Méthylbenzylidène Camphor	38102-62-4/ 36861-47-9	- / 253-242-6		4 %		
19	3-Benzylidène camphre	3-Benzylidène Camphor	15087-24-8	239-139-9		2 %		
20	2-Éthylhexyl salicylate/Octisalate	Ethylhexyl Salicylate	118-60-5	204-263-4		5 %		
21	4-Diméthylaminobenzoate de 2-éthylhexyle/Padimate-O (USAN:BAN)	Ethylhexyl Dimethyl PABA	21245-02-3	244-289-3		8 %		
22	Acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone-5-sulfonique et son sel de sodium/Sulisobenzone	Benzophenone-4, Benzophenone-5	4065-45-6/ 6628-37-1	223-772-2 / -		5 % (en acide)		
23	2,2'-Méthylène bis(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tétraméthyl-butyl)phéno)l/Bisocitriazole	Méthylène Bis-Benzotriazolyl Tetraméthylbutylphéno	103597-45-1	403-800-1		10 %		
24	Sel sodique de l'acide 2,2'-bis(1,4-phénylène)1H-benzimidazole-4,6-disulfonique/Bisdisulfolate disodium (USAN)	Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate	180898-37-7	429-750-0		10 % (en acide)		
25	2,2'-(6-(4-Méthoxyphényl)-1,3,5-triazine-2,4-diy)bis(5-(2-éthylhexyloxy)phéno) / Bémotrizinol	Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine	187393-00-6			10 %		
26	Diméthiodiéthylbenzalmalonate	Polysilicone-15	207574-74-1	426-000-4		10 %		
27	Dioxyde de titane (?)	Titanium Dioxide	13463-67-7/ 1317-70-0/ 1317-80-2	236-675-5/ 205-280-1/ 215-282-2		25 %		
28	Acide benzoïque, 2-[4-(diéthylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexylester	Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate	302776-68-7	443-860-6		10 % dans les produits de protection solaire		

(!) Mention non exigée si la concentration est égale ou inférieure à 0,5 % et si la substance n'est utilisée que pour protéger le produit.

(?) Pour une utilisation autre que comme colorant, voir annexe IV, n° 143.

Annexe II

***Règlement N°1223/2009 du Parlement européen et
du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques***

RÈGLEMENT (CE) N° 1223/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 30 novembre 2009

relatif aux produits cosmétiques

(refonte)

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis du Comité économique et social européen ⁽¹⁾,statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité ⁽²⁾,

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 76/768/CEE du Conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques ⁽³⁾ a été modifiée à plusieurs reprises et de façon substantielle. Étant donné que de nouvelles modifications s'imposent, il convient, dans un souci de clarté et dans ce cas particulier, de procéder à la refonte de ladite directive en un texte unique.
- (2) Le règlement constitue l'instrument juridique approprié, car il impose des règles claires et détaillées ne laissant aux États membres aucune possibilité de transposition divergente. De plus, le règlement garantit que les dispositions juridiques sont mises en œuvre au même moment dans l'ensemble de la Communauté.
- (3) Le présent règlement a pour objectif de simplifier les procédures et de rationaliser la terminologie, afin de réduire ainsi la charge administrative et les ambiguïtés. En outre, il renforce certains éléments du cadre réglementaire applicable aux produits cosmétiques, comme les contrôles au sein du marché, en vue d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine.
- (4) Le présent règlement harmonise de manière exhaustive les règles en vigueur dans la Communauté afin d'établir un marché intérieur des produits cosmétiques, tout en assurant un niveau élevé de protection de la santé humaine.

(5) Les préoccupations environnementales pouvant être suscitées par les substances utilisées dans les produits cosmétiques sont examinées dans le cadre de la mise en œuvre du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) et instituant une agence européenne des produits chimiques ⁽⁴⁾, qui permet l'évaluation de la sécurité environnementale de manière transsectorielle.

(6) Le présent règlement ne vise que les produits cosmétiques et non les médicaments, dispositifs médicaux ou produits biocides. La délimitation entre ceux-ci ressort notamment de la définition détaillée des produits cosmétiques, laquelle se réfère tant aux lieux d'application de ces produits qu'aux buts poursuivis par leur emploi.

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

(8) Il convient que la Commission définisse les catégories de produits cosmétiques qui sont pertinentes pour l'application du présent règlement.

(9) Les produits cosmétiques devraient être sûrs dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles. En particulier, un raisonnement risques/bénéfices ne devrait pas être utilisé pour justifier un risque pour la santé humaine.

⁽¹⁾ JO C 27 du 3.2.2009, p. 34.

⁽²⁾ Avis du Parlement européen du 24 mars 2009 (non encore paru au Journal officiel) et décision du Conseil du 20 novembre 2009.

⁽³⁾ JO L 262 du 27.9.1976, p. 169.

⁽⁴⁾ JO L 396 du 30.12.2006, p. 1.

- (10) La présentation d'un produit cosmétique, et en particulier sa forme, son odeur, sa couleur, son apparence, son emballage, son étiquetage, son volume ou sa taille, ne devrait pas compromettre la santé et la sécurité des consommateurs en raison d'une confusion possible avec des denrées alimentaires, conformément à la directive 87/357/CEE du Conseil du 25 juin 1987 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits qui, n'ayant pas l'apparence de ce qu'ils sont, compromettent la santé ou la sécurité des consommateurs ⁽¹⁾.
- (11) Afin de clarifier les responsabilités, à chaque produit cosmétique devrait être associé une personne responsable établie dans la Communauté.
- (12) Garantir la traçabilité d'un produit cosmétique tout au long de la chaîne d'approvisionnement contribue à simplifier la surveillance du marché et à la rendre plus efficace. Un système de traçabilité efficace facilite la tâche des autorités de surveillance du marché pour retrouver les opérateurs économiques.
- (13) Il est nécessaire de définir dans quelles conditions un distributeur doit être considéré comme la personne responsable.
- (14) Toutes les personnes physiques ou morales qui opèrent dans le commerce de gros ainsi que les détaillants qui vendent directement au consommateur sont couverts par le terme «distributeur». Les obligations du distributeur devraient donc être adaptées au rôle et au secteur d'activité respectifs de chacun de ces opérateurs.
- (15) Le secteur européen des cosmétiques figure au premier rang des activités industrielles victimes de contrefaçon, ce qui est susceptible d'accroître les risques pour la santé humaine. Les États membres devraient accorder une attention particulière à la mise en œuvre de la législation communautaire et des mesures horizontales relatives à la contrefaçon des produits cosmétiques, par exemple le règlement (CE) n° 1383/2003 du Conseil du 22 juillet 2003 concernant l'intervention des autorités douanières à l'égard de marchandises soupçonnées de porter atteinte à certains droits de propriété intellectuelle ainsi que les mesures à prendre à l'égard de marchandises portant atteinte à certains droits de propriété intellectuelle ⁽²⁾ et la directive 2004/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 relative au respect des droits de propriété intellectuelle ⁽³⁾. Les contrôles au sein du marché sont un moyen efficace d'identifier les produits qui ne sont pas conformes aux exigences du présent règlement.
- (16) Pour garantir leur sécurité, les produits cosmétiques mis sur le marché devraient être fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication.
- (17) En vue de mettre en place une surveillance du marché efficace, l'autorité compétente de l'État membre où est conservé un dossier d'information sur le produit devrait avoir aisément accès à ce dossier à une adresse unique située dans la Communauté.
- (18) Pour être comparables et d'excellente qualité, les résultats des études de sécurité non cliniques effectuées en vue d'évaluer la sécurité d'un produit cosmétique devraient se conformer à la législation communautaire applicable.
- (19) Il y a lieu de préciser les informations qui doivent être tenues à la disposition des autorités compétentes. Il importe que ces informations comportent tous les éléments nécessaires relatifs à l'identité, à la qualité, à la sécurité pour la santé humaine et aux effets revendiqués par le produit cosmétique. Ces informations sur le produit devraient en particulier inclure un rapport sur la sécurité du produit cosmétique démontrant qu'une évaluation de la sécurité a été effectuée.
- (20) Afin de garantir l'application et le contrôle uniformes des restrictions applicables aux substances, l'échantillonnage et l'analyse devraient être réalisés de façon reproductible et normalisée.
- (21) Le terme «mélange», tel que défini dans le présent règlement, devrait avoir la même signification que le terme «préparation» utilisé auparavant dans la législation communautaire.
- (22) Il convient, pour des raisons de surveillance efficace du marché, de prévoir la notification aux autorités compétentes de certaines informations concernant le produit cosmétique mis sur le marché.
- (23) Afin de permettre un traitement médical rapide et approprié en cas de troubles, les informations nécessaires relatives à la formulation du produit devraient être soumises aux centres antipoisons et aux structures assimilées, lorsque de tels centres ont été établis à cette fin par les États membres.
- (24) En vue de maintenir à un minimum la charge administrative, les informations notifiées aux autorités compétentes, aux centres antipoisons et aux structures assimilées devraient être transmises de manière centralisée à la Communauté par le biais d'une interface électronique.
- (25) Afin de garantir un passage sans heurts à la nouvelle interface électronique, les opérateurs économiques devraient être autorisés à notifier les informations demandées conformément au présent règlement avant sa date d'application.
- (26) Le principe général de la responsabilité du fabricant ou de l'importateur en matière de sécurité du produit devrait s'appuyer sur les restrictions applicables à certaines substances prévues aux annexes II et III. En outre, les substances destinées à être utilisées comme colorants, agents conservateurs et filtres ultraviolets devraient figurer respectivement aux annexes IV, V et VI, afin d'être autorisées pour ces utilisations.

⁽¹⁾ JO L 192 du 11.7.1987, p. 49.

⁽²⁾ JO L 196 du 2.8.2003, p. 7.

⁽³⁾ JO L 157 du 30.4.2004, p. 45.

- (27) Pour éviter toute ambiguïté, il convient de préciser que la liste des colorants autorisés figurant à l'annexe IV inclut uniquement des substances qui colorent par absorption et réflexion, et non des substances qui colorent par photoluminescence, interférence ou réaction chimique.
- (28) Afin de répondre aux préoccupations en matière de sécurité, l'annexe IV, qui se limite actuellement aux colorants pour la peau, devrait inclure également les colorants capillaires, une fois que l'évaluation des risques menée pour ces substances par le comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) institué par la décision 2008/721/CE de la Commission du 5 septembre 2008 établissant une structure consultative de comités scientifique et d'experts dans le domaine de la sécurité des consommateurs, de la santé publique et de l'environnement ⁽¹⁾ aura été finalisée. À cet effet, la Commission devrait pouvoir inclure les colorants capillaires dans le champ d'application de ladite annexe par la procédure de comitologie.
- (29) L'utilisation de nanomatériaux dans les produits cosmétiques peut augmenter au fil des développements de la technologie. Afin de garantir un niveau élevé de protection des consommateurs, la libre circulation des marchandises et la sécurité juridique pour les fabricants, il est nécessaire d'élaborer une définition uniforme des nanomatériaux au niveau international. La Communauté devrait s'efforcer de parvenir à un accord sur une définition dans des enceintes internationales appropriées. Si un tel accord était obtenu, la définition des nanomatériaux devrait être adaptée en conséquence dans le présent règlement.
- (30) Aujourd'hui, il existe des informations inadéquates quant aux risques associés aux nanomatériaux. Afin de mieux évaluer leur sécurité, le CSSC devrait donner, en coopération avec les organismes concernés, des orientations sur des méthodologies d'essai qui prennent en compte les caractéristiques spécifiques des nanomatériaux.
- (31) Il convient que la Commission procède à une révision régulière des dispositions relatives aux nanomatériaux, à la lumière des progrès scientifiques accomplis.
- (32) En raison des propriétés dangereuses des substances classées comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) des catégories 1A, 1B et 2, en vertu du règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges ⁽²⁾, leur utilisation dans les produits cosmétiques devrait être interdite. Toutefois, étant donné qu'une propriété dangereuse d'une substance n'entraîne pas nécessairement toujours un risque, il convient de prévoir la possibilité d'autoriser l'utilisation de substances classées comme CMR de catégorie 2 lorsque, au vu de l'exposition et de la concentration, elles ont été considérées comme sûres pour un emploi dans les produits cosmétiques par le CSSC et qu'elles sont réglementées par la Commission dans les annexes du présent règlement. En ce qui concerne les substances classées comme CMR de catégorie 1A ou 1B, il devrait être possible, dans le cas exceptionnel où ces substances sont conformes aux exigences de sécurité alimentaire, notamment parce qu'elles sont naturellement présentes dans les produits alimentaires, et où il n'existe aucune substance de substitution appropriée, d'employer ces substances dans les produits cosmétiques, à condition que cette utilisation ait été considérée comme sûre par le CSSC. Lorsque ces conditions sont remplies, la Commission devrait modifier les annexes pertinentes du présent règlement dans un délai de quinze mois après la classification des substances comme CMR de catégorie 1A ou 1B conformément au règlement (CE) n° 1272/2008. Ces substances devraient faire l'objet d'un réexamen continu par le CSSC.
- (33) Toute évaluation de la sécurité des substances, en particulier des substances CMR de catégorie 1A ou 1B, devrait tenir compte de l'exposition globale à ces substances émanant de toute source. Dans le même temps, il est essentiel que, pour les personnes chargées de la réalisation des évaluations de la sécurité, il existe une approche harmonisée en ce qui concerne l'élaboration et l'utilisation des estimations relatives à cette exposition globale. En conséquence, la Commission, en étroite coopération avec le CSSC, l'Agence européenne des produits chimiques (AEPIC), l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et d'autres parties intéressées, devrait procéder de toute urgence à une révision et élaborer des lignes directrices en matière de production et d'utilisation des estimations relatives à l'exposition globale pour ces substances.
- (34) L'évaluation par le CSSC de l'utilisation des substances classées comme CMR de catégories 1A et 1B dans les produits cosmétiques devrait également prendre en compte l'exposition aux dites substances des groupes de population vulnérables, notamment les enfants de moins de trois ans, les personnes âgées, les femmes enceintes et allaitantes et les personnes présentant des déficiences immunitaires.
- (35) Il convient que le CSSC donne des avis, le cas échéant, sur la sécurité de l'utilisation de nanomatériaux dans les produits cosmétiques. Ces avis devraient se baser sur les informations complètes qui sont fournies par la personne responsable.
- (36) Il convient que les mesures prises par la Commission et les États membres concernant la protection de la santé humaine reposent sur le principe de précaution.
- (37) Afin de garantir la sécurité du produit, les substances interdites devraient être acceptables à l'état de traces uniquement si celles-ci sont technologiquement inévitables dans de bonnes pratiques de fabrication et à condition que le produit soit sûr.
- (38) Le protocole sur la protection et le bien-être des animaux annexé au traité précise que la Communauté et les États membres tiennent pleinement compte des exigences du bien-être des animaux dans la mise en œuvre de politiques communautaires, notamment dans le domaine du marché intérieur.

⁽¹⁾ JO L 241 du 10.9.2008, p. 21.

⁽²⁾ JO L 353 du 31.12.2008, p. 1.

- (39) La directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques ⁽¹⁾ établit des règles communes pour l'utilisation des animaux à des fins expérimentales dans la Communauté et fixe les conditions dans lesquelles ces expérimentations doivent être réalisées sur le territoire des États membres. En particulier, son article 7 requiert que les expérimentations animales soient remplacées par des méthodes alternatives, dès lors que de telles méthodes existent et sont scientifiquement acceptables.
- (40) Il est possible d'assurer la sécurité des produits cosmétiques et de leurs ingrédients en utilisant des méthodes alternatives qui ne sont pas nécessairement applicables à toutes les utilisations des ingrédients chimiques. Il convient donc de promouvoir l'utilisation de ces méthodes dans l'ensemble de l'industrie cosmétique et d'assurer leur adoption au niveau communautaire lorsqu'elles offrent un niveau de protection équivalent aux consommateurs.
- (41) Il est déjà possible d'assurer la sécurité des produits cosmétiques finis sur la base des connaissances relatives à la sécurité des ingrédients qu'ils contiennent. Des dispositions interdisant l'expérimentation animale pour les produits cosmétiques finis devraient par conséquent être prévues. L'application, notamment par les petites et moyennes entreprises, à la fois de méthodes d'essai et de procédures d'évaluation des données pertinentes disponibles, y compris l'utilisation de méthodes par références croisées et par force probante, n'impliquant pas l'utilisation d'animaux pour l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques finis pourrait être facilitée par des lignes directrices de la Commission.
- (42) La sécurité des ingrédients employés dans les produits cosmétiques pourra progressivement être assurée au moyen de méthodes alternatives ne recourant pas à l'animal validées au niveau communautaire, ou approuvées comme scientifiquement validées, par le Centre européen pour la validation de méthodes alternatives (CEVMA) et en tenant dûment compte de l'évolution de la validation au sein de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Après avoir consulté le CSSC quant à l'applicabilité au domaine des produits cosmétiques des méthodes alternatives validées, la Commission devrait publier sans délai les méthodes validées ou approuvées et reconnues applicables auxdits ingrédients. Afin d'atteindre le plus haut degré possible de protection des animaux, une date limite devrait être fixée pour l'introduction d'une interdiction définitive.
- (43) La Commission a fixé, en ce qui concerne l'interdiction de commercialiser les produits cosmétiques dont la formulation définitive, les ingrédients ou combinaisons d'ingrédients ont été expérimentés sur des animaux, et pour l'interdiction de chaque expérimentation en cours utilisant des animaux, un échéancier jusqu'au 11 mars 2009. Toutefois, en ce qui concerne les expérimentations sur la toxicité des doses répétées, la toxicité pour la reproduction et la toxicocinétique, il convient que, pour l'interdiction de commercialiser les produits cosmétiques pour lesquels ces expérimentations sont utilisées, le délai final soit fixé au 11 mars 2013. Sur la base de rapports annuels, la Commission devrait être autorisée à adapter l'échéancier en restant dans le cadre du délai maximal précité.
- (44) Une meilleure coordination des ressources au niveau communautaire contribuera à l'approfondissement des connaissances scientifiques indispensables à la mise au point de méthodes alternatives. Il est essentiel, à cet égard, que la Communauté poursuive et accroisse ses efforts et prenne les mesures nécessaires pour promouvoir la recherche et la mise au point de nouvelles méthodes alternatives ne recourant pas à l'animal, notamment dans ses programmes-cadres de recherche.
- (45) La reconnaissance, par les pays tiers, des méthodes alternatives mises au point dans la Communauté devrait être encouragée. À cette fin, la Commission et les États membres devraient prendre toutes les dispositions appropriées pour faciliter l'acceptation de ces méthodes par l'OCDE. La Commission devrait également s'efforcer, dans le cadre des accords de coopération de la Communauté européenne, d'obtenir la reconnaissance des résultats des essais de sécurité réalisés dans la Communauté au moyen de méthodes alternatives, afin de garantir que l'exportation des produits cosmétiques pour lesquels de telles méthodes ont été employées n'est pas entravée et d'éviter que les pays tiers n'exigent la répétition de ces essais en utilisant des animaux.
- (46) Il est nécessaire d'introduire une transparence en ce qui concerne les ingrédients employés dans les produits cosmétiques. Cette transparence devrait être assurée par la mention, sur son emballage, des ingrédients employés dans un produit cosmétique. En cas d'impossibilité pratique de faire figurer le nom de ces ingrédients sur l'emballage, il convient que ces indications soient jointes de manière à ce que le consommateur puisse disposer de ces informations.
- (47) Un glossaire des dénominations communes des ingrédients devrait être établi par la Commission afin de garantir un étiquetage uniforme et de faciliter l'identification des ingrédients cosmétiques. Ce glossaire ne devrait pas être destiné à constituer une liste limitative des substances employées dans les produits cosmétiques.
- (48) Afin d'informer les consommateurs, il convient que les produits cosmétiques comportent des indications précises et facilement compréhensibles quant à leur durabilité d'utilisation. Dans la mesure où les consommateurs devraient être informés de la date jusqu'à laquelle le produit cosmétique continue de remplir sa fonction initiale et reste sans danger, il est important de connaître la date de durabilité minimale, c'est-à-dire la date avant laquelle il est préférable d'utiliser le produit. Lorsque la durabilité minimale est supérieure à 30 mois, le consommateur devrait être informé de la période pendant laquelle il peut utiliser le produit cosmétique sans aucun risque après l'ouverture. Cependant, cette exigence ne devrait pas s'appliquer lorsque le concept de durabilité après l'ouverture n'est pas pertinent, à savoir pour les produits à usage unique, les produits ne présentant pas de risque de dégradation ou les produits qui ne s'ouvrent pas.

(1) JO L 358 du 18.12.1986, p. 1.

- (49) Un certain nombre de substances ont été identifiées par le CSSC comme susceptibles de provoquer des réactions allergiques et il est indispensable d'en limiter l'utilisation et/ou d'imposer certaines conditions concernant lesdites substances. Afin de veiller à ce que les consommateurs soient informés d'une manière adéquate, la présence de ces substances devrait être indiquée dans la liste des ingrédients et l'attention des consommateurs devrait être appelée sur la présence de ces ingrédients. Cette information devrait améliorer le diagnostic des allergies de contact pour les consommateurs et leur permettre d'éviter l'utilisation de produits cosmétiques qu'ils ne tolèrent pas. Pour les substances susceptibles de causer des allergies à une partie importante de la population, il convient d'envisager d'autres mesures de restriction, telles qu'une interdiction ou une limitation de la concentration.
- (50) Lors de l'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique, il devrait être possible de tenir compte des résultats des évaluations des risques réalisées dans d'autres domaines pertinents. L'utilisation de telles informations devrait être dûment documentée et justifiée.
- (51) Le consommateur devrait être protégé des allégations trompeuses concernant l'efficacité ou d'autres caractéristiques des produits cosmétiques. En particulier, la directive 2005/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mai 2005 relative aux pratiques commerciales déloyales des entreprises vis-à-vis des consommateurs dans le marché intérieur ⁽¹⁾ est applicable. En outre, il convient que la Commission établisse, en coopération avec les États membres, des critères communs relatifs à certaines allégations spécifiques pour les produits cosmétiques.
- (52) Il devrait être possible de revendiquer sur un produit cosmétique qu'aucune expérimentation animale n'a été effectuée dans l'optique de son élaboration. La Commission, en consultation avec les États membres, a élaboré des lignes directrices dans le but de faire en sorte que des critères communs soient appliqués en ce qui concerne l'utilisation de ces allégations, qu'elles soient interprétées de manière uniforme et, en particulier, qu'elles n'induisent pas en erreur le consommateur. Dans l'élaboration de ces lignes directrices, la Commission a pris également en compte l'avis des nombreuses petites et moyennes entreprises qui constituent la majorité des producteurs ne recourant pas à l'expérimentation animale, l'avis des organisations non gouvernementales concernées et le besoin qu'ont les consommateurs d'être en mesure d'établir une distinction effective entre produits sur la base des critères de l'expérimentation animale.
- (53) Outre les renseignements figurant sur l'étiquette, les consommateurs devraient avoir la possibilité de demander certaines informations concernant le produit à la personne responsable, afin de choisir en toute connaissance de cause.
- (54) La surveillance efficace du marché est nécessaire pour assurer le respect des dispositions du présent règlement. Dans ce but, les effets indésirables graves devraient être notifiés et les autorités compétentes devraient avoir la possibilité de demander à la personne responsable une liste des produits cosmétiques contenant des substances ayant suscité des doutes sérieux quant à leur sécurité.
- (55) Le présent règlement ne porte pas atteinte à la possibilité pour les États membres de réglementer, dans le respect du droit communautaire, la notification d'effets indésirables graves aux autorités compétentes des États membres par les professionnels de santé ou les consommateurs.
- (56) Le présent règlement ne porte pas atteinte à la possibilité pour les États membres de réglementer, dans le respect du droit communautaire, l'établissement d'opérateurs économiques dans le secteur des produits cosmétiques.
- (57) En cas de non-respect du présent règlement, une procédure claire et efficace peut être nécessaire pour le retrait et le rappel des produits. Cette procédure devrait s'appuyer, si possible, sur les règles communautaires existantes applicables aux marchandises dangereuses.
- (58) S'agissant des produits cosmétiques qui, bien que répondant aux prescriptions du présent règlement, pourraient mettre en danger la santé humaine, il convient d'introduire une procédure de sauvegarde.
- (59) Il convient que la Commission fournisse des indications en vue d'une interprétation et d'une application uniformes du concept de risques graves, afin de faciliter la mise en œuvre cohérente du présent règlement.
- (60) Afin de se conformer aux principes des bonnes pratiques administratives, toute décision prise par une autorité compétente dans le cadre de la surveillance du marché devrait être dûment motivée.
- (61) Afin de garantir un contrôle efficace au sein du marché, une coopération administrative étroite est nécessaire entre les autorités compétentes. Cela concerne en particulier l'assistance mutuelle dans la vérification des dossiers d'information sur les produits qui sont conservés dans un autre État membre.
- (62) La Commission devrait être assistée par le CSSC, organisme d'évaluation des risques indépendant.
- (63) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre du présent règlement conformément à la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission ⁽²⁾.
- (64) Il convient en particulier d'habiliter la Commission à adapter au progrès technique les annexes du présent règlement. Ces mesures ayant une portée générale et ayant pour objet de modifier des éléments non essentiels du présent règlement, elles doivent être arrêtées selon la procédure de réglementation avec contrôle prévue à l'article 5 bis de la décision 1999/468/CE.

⁽¹⁾ JO L 149 du 11.6.2005, p. 22.

⁽²⁾ JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

- (65) Lorsque, pour des raisons d'urgence impérieuses, les délais normalement applicables dans le cadre de la procédure de réglementation avec contrôle ne peuvent pas être respectés, la Commission devrait pouvoir appliquer la procédure d'urgence prévue à l'article 5 bis, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE, pour l'adoption de certaines mesures relatives aux substances CMR, aux nanomatériaux et aux risques potentiels pour la santé humaine.
- (66) Il convient que les États membres déterminent le régime des sanctions applicables en cas de violation des dispositions du présent règlement et assurent la mise en œuvre de celles-ci. Ces sanctions devraient être effectives, proportionnées et dissuasives.
- (67) Les opérateurs économiques, ainsi que les États membres et la Commission, ont besoin d'une période suffisante pour s'adapter aux modifications introduites par le présent règlement. Par conséquent, il est souhaitable de prévoir une période de transition suffisante pour cette adaptation. Cependant, afin de garantir une transition sans heurts, les opérateurs économiques devraient être autorisés à mettre sur le marché des produits cosmétiques qui sont conformes au présent règlement avant la fin de cette période de transition.
- (68) Dans le souci d'améliorer la sécurité des produits cosmétiques et de renforcer la surveillance du marché, il convient que les produits cosmétiques mis sur le marché après la date d'application du présent règlement soient conformes aux obligations prévues par celui-ci en termes d'évaluation de la sécurité, de dossier d'information sur le produit et de notification, même si des obligations similaires ont déjà été remplies au titre de la directive 76/768/CEE.
- (69) Il convient d'abroger la directive 76/768/CEE. Cependant, afin d'assurer un traitement médical approprié en cas de troubles et d'assurer la surveillance du marché, il convient que les informations reçues conformément à l'article 7, paragraphe 3, et à l'article 7 bis, paragraphe 4, de la directive 76/768/CEE en ce qui concerne des produits cosmétiques soient conservées par les autorités compétentes pendant un certain temps, et que les informations en possession de la personne responsable restent disponibles pendant cette même période.
- (70) Le présent règlement ne doit pas porter atteinte aux obligations des États membres concernant les délais de transposition en droit national des directives indiqués à l'annexe IX, partie B.
- (71) Étant donné que les objectifs du présent règlement, à savoir la réalisation du marché intérieur ainsi qu'un haut niveau de protection de la santé humaine grâce à la conformité des produits cosmétiques avec les exigences établies par le présent règlement, ne peuvent pas être réalisés de manière suffisante par les États membres et peuvent donc, en raison des dimensions de l'action, être mieux réalisés au niveau communautaire, la Communauté peut prendre des mesures, conformément au principe de subsidiarité consacré à l'article 5 du traité. Conformément au principe de proportionnalité tel qu'énoncé audit article, le présent règlement n'excède pas ce qui est nécessaire pour atteindre ces objectifs,

ONT ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

CHAPITRE I

CHAMP D'APPLICATION ET DÉFINITIONS

Article premier

Champ d'application et objectif

Le présent règlement établit des règles auxquelles doit satisfaire tout produit cosmétique mis à disposition sur le marché, afin de garantir le fonctionnement du marché intérieur et d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine.

Article 2

Définitions

1. Aux fins du présent règlement, on entend par:
 - a) «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;
 - b) «substance», 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;
 - c) «mélange», un mélange ou une solution composé de deux substances ou plus;
 - d) «fabricant», toute personne physique ou morale qui fabrique ou fait concevoir ou fabriquer un produit cosmétique, et commercialise ce produit sous son nom ou sa marque;
 - e) «distributeur», toute personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement, autre que le fabricant ou l'importateur, qui met un produit cosmétique à disposition sur le marché communautaire;
 - f) «utilisateur final», un consommateur ou un professionnel qui utilise le produit cosmétique;
 - g) «mise à disposition sur le marché», toute fourniture d'un produit cosmétique destiné à être distribué, consommé ou utilisé sur le marché communautaire dans le cadre d'une activité commerciale, à titre onéreux ou gratuit;
 - h) «mise sur le marché», la première mise à disposition d'un produit cosmétique sur le marché communautaire;

- i) «importateur», toute personne physique ou morale établie dans la Communauté qui met sur le marché communautaire un produit cosmétique provenant d'un pays tiers;
- j) «norme harmonisée», une norme adoptée par l'un des organismes européens de normalisation énumérés à l'annexe I de la directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information ⁽¹⁾ sur la base d'une demande formulée par la Commission conformément à l'article 6 de ladite directive;
- k) «nanomatériau», un matériau insoluble ou bio-persistant, fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm;
- l) «agents conservateurs», les substances qui sont exclusivement ou principalement destinées à empêcher le développement de micro-organismes dans le produit cosmétique;
- m) «colorants», les substances qui sont exclusivement ou principalement destinées à colorer le produit cosmétique, l'ensemble du corps ou certaines parties de celui-ci, par absorption ou réflexion de la lumière visible; les précurseurs de colorants capillaires d'oxydation sont également considérés comme des colorants;
- n) «filtres ultraviolets», les substances qui sont exclusivement ou principalement destinées à protéger la peau de certains rayonnements ultraviolets en absorbant, réfléchissant ou dispersant ces rayonnements;
- o) «effet indésirable», une réaction nocive pour la santé humaine imputable à l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible d'un produit cosmétique;
- p) «effet indésirable grave», un effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès;
- q) «retrait», toute mesure visant à empêcher la mise à disposition sur le marché d'un produit cosmétique dans la chaîne d'approvisionnement;
- r) «rappel», toute mesure visant à obtenir le retour d'un produit cosmétique qui a déjà été mis à la disposition de l'utilisateur final;
- s) «formulation-cadre», une formulation qui mentionne la catégorie ou la fonction des ingrédients et leur concentration maximale dans le produit cosmétique, ou qui donne des informations quantitatives et qualitatives pertinentes lorsqu'un produit cosmétique n'est pas couvert, en partie ou en totalité, par une telle formulation. La Commission fournit des indications permettant l'établissement de la formulation-cadre et les adapte régulièrement au progrès technique et scientifique.

(1) JO L 204 du 21.7.1998, p. 37.

2. Aux fins du paragraphe 1, point a), une substance ou un mélange destiné à être ingéré, inhalé, injecté ou implanté dans le corps humain n'est pas considéré comme un produit cosmétique.

3. Eu égard aux diverses définitions des nanomatériaux publiées par différents organismes, et compte tenu des développements techniques et scientifiques constants dans le domaine des nanotechnologies, la Commission ajuste et adapte le paragraphe 1, point k), au progrès technique et scientifique ainsi qu'aux définitions adoptées en conséquence au niveau international. Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels du présent règlement, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3.

CHAPITRE II

SÉCURITÉ, RESPONSABILITÉ ET LIBRE CIRCULATION

Article 3

Sécurité

Un produit cosmétique mis à disposition sur le marché est sûr pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles, compte tenu notamment des éléments suivants:

- présentation, y compris la conformité avec la directive 87/357/CEE;
- étiquetage;
- instructions concernant l'utilisation et l'élimination;
- toute autre indication ou information émanant de la personne responsable définie à l'article 4.

La présence d'avertissements ne dispense pas les personnes définies aux articles 2 et 4 du respect des autres obligations prévues par le présent règlement.

Article 4

Personne responsable

- Seuls les produits cosmétiques pour lesquels une personne physique ou morale est désignée dans la Communauté comme «personne responsable» sont mis sur le marché.
- La personne responsable garantit, pour chaque produit cosmétique mis sur le marché, la conformité aux obligations applicables établies dans le présent règlement.
- Pour un produit cosmétique fabriqué dans la Communauté ne faisant pas l'objet, par la suite, d'une exportation puis d'une réimportation dans la Communauté, le fabricant établi dans la Communauté est la personne responsable.

Le fabricant peut désigner comme personne responsable, par mandat écrit, une personne établie dans la Communauté, qui accepte par écrit.

4. Lorsque, pour un produit cosmétique fabriqué dans la Communauté ne faisant pas l'objet, par la suite, d'une exportation puis d'une réimportation dans la Communauté, le fabricant est établi en dehors de la Communauté, il désigne comme personne responsable, par mandat écrit, une personne établie dans la Communauté, qui accepte par écrit.

5. Pour un produit cosmétique importé, chaque importateur est la personne responsable du produit cosmétique spécifique qu'il met sur le marché.

L'importateur peut désigner comme personne responsable, par mandat écrit, une personne établie dans la Communauté, qui accepte par écrit.

6. Le distributeur est la personne responsable lorsqu'il met un produit cosmétique sur le marché sous son nom ou sa marque, ou modifie un produit déjà mis sur le marché de telle manière que sa conformité aux exigences applicables risque d'en être affectée.

La traduction des informations relatives à un produit cosmétique déjà mis sur le marché n'est pas considérée comme une modification de ce produit de nature à affecter sa conformité aux exigences applicables du présent règlement.

Article 5

Obligations des personnes responsables

1. Les personnes responsables garantissent la conformité aux articles 3, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 et 18, à l'article 19, paragraphes 1, 2 et 5, ainsi qu'aux articles 20, 21, 23 et 24.

2. Les personnes responsables qui considèrent ou ont des raisons de croire qu'un produit cosmétique qu'elles ont mis sur le marché n'est pas conforme au présent règlement prennent immédiatement les mesures correctives nécessaires pour le mettre en conformité, le retirer ou le rappeler, selon le cas.

En outre, si le produit cosmétique présente un risque pour la santé humaine, les personnes responsables en informent immédiatement les autorités nationales compétentes des États membres où elles ont mis le produit à disposition et celles de l'État membre où le dossier d'information sur le produit est tenu à disposition, en fournissant des précisions, notamment, sur la non-conformité et les mesures correctives adoptées.

3. Les personnes responsables coopèrent avec ces autorités, à la demande de ces dernières, concernant toute mesure visant à éliminer les risques posés par des produits cosmétiques qu'elles ont mis à disposition sur le marché. En particulier, les personnes responsables fournissent à l'autorité nationale compétente qui en

fait la demande motivée toutes les informations et la documentation nécessaires pour démontrer la conformité des aspects spécifiques du produit, dans une langue aisément compréhensible par ladite autorité.

Article 6

Obligations des distributeurs

1. Dans le cadre de leurs activités, lorsqu'ils mettent un produit cosmétique à disposition sur le marché, les distributeurs agissent avec la diligence requise en ce qui concerne les exigences applicables.

2. Avant de mettre un produit cosmétique à disposition sur le marché, les distributeurs vérifient que:

- l'étiquetage mentionne les informations prévues à l'article 19, paragraphe 1, points a), e) et g), et à l'article 19, paragraphes 3 et 4,
- les exigences linguistiques prévues à l'article 19, paragraphe 5, sont respectées,
- la date de durabilité minimale spécifiée, le cas échéant, conformément à l'article 19, paragraphe 1, n'est pas dépassée.

3. Lorsque les distributeurs estiment ou ont des raisons de croire:

- qu'un produit cosmétique n'est pas en conformité avec les exigences prévues par le présent règlement, ils ne peuvent mettre ce produit à disposition sur le marché qu'après sa mise en conformité avec les exigences applicables,
- qu'un produit cosmétique qu'ils ont mis à disposition sur le marché n'est pas conforme au présent règlement, ils s'assurent que les mesures correctives nécessaires sont prises pour mettre ce produit en conformité, le retirer ou le rappeler, selon le cas.

En outre, si le produit cosmétique présente un risque pour la santé humaine, les distributeurs en informent immédiatement la personne responsable et les autorités nationales compétentes des États membres où ils ont mis le produit à disposition, en fournissant des précisions, notamment, sur la non-conformité et les mesures correctives adoptées.

4. Les distributeurs s'assurent, lorsqu'un produit est sous leur responsabilité, que les conditions de stockage ou de transport ne compromettent pas sa conformité aux exigences prévues par le présent règlement.

5. Les distributeurs coopèrent avec les autorités compétentes, à la demande de ces dernières, concernant toute mesure visant à éliminer les risques posés par des produits qu'ils ont mis à disposition sur le marché. En particulier, les distributeurs fournissent à l'autorité nationale compétente qui en fait la demande motivée toutes les informations et la documentation nécessaires pour démontrer la conformité du produit aux exigences énumérées au paragraphe 2, dans une langue aisément compréhensible par ladite autorité.

*Article 7***Identification dans la chaîne d'approvisionnement**

À la demande d'une autorité compétente:

- les personnes responsables identifient les distributeurs qu'elles approvisionnent en produits cosmétiques,
- le distributeur identifie le distributeur ou la personne responsable qui lui a fourni le produit cosmétique, ainsi que les distributeurs à qui il a fourni ce produit.

Cette obligation s'applique pendant une période de trois ans à partir de la date à laquelle le lot du produit cosmétique a été mis à la disposition du distributeur.

*Article 8***Bonnes pratiques de fabrication**

1. La fabrication des produits cosmétiques respecte les bonnes pratiques de fabrication en vue de garantir les objectifs de l'article 1^{er}.

2. Le respect des bonnes pratiques de fabrication est présumé lorsque la fabrication est effectuée conformément aux normes harmonisées applicables dont les références ont été publiées au *Journal officiel de l'Union européenne*.

*Article 9***Libre circulation**

Les États membres ne refusent pas, n'interdisent pas et ne restreignent pas, pour des raisons concernant les exigences contenues dans le présent règlement, la mise à disposition sur le marché des produits cosmétiques qui répondent aux prescriptions du présent règlement.

CHAPITRE III

ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ, DOSSIER D'INFORMATION SUR LE PRODUIT ET NOTIFICATION*Article 10***Évaluation de la sécurité**

1. Avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique, la personne responsable veille, afin de démontrer que ce produit est conforme à l'article 3, à ce que sa sécurité soit évaluée sur la base des informations appropriées et à ce qu'un rapport sur la sécurité du produit cosmétique soit établi conformément à l'annexe I.

La personne responsable s'assure:

- a) que l'usage auquel le produit cosmétique est destiné et l'exposition systémique attendue aux différents ingrédients dans une formulation finale sont pris en compte dans l'évaluation de la sécurité;

b) qu'une approche appropriée fondée sur la force probante est utilisée dans l'évaluation de la sécurité pour passer en revue les données émanant de toutes les sources existantes;

c) que le rapport sur la sécurité du produit cosmétique est actualisé en tenant compte des informations pertinentes complémentaires apparues après la mise sur le marché du produit.

Le premier alinéa s'applique également aux produits cosmétiques qui ont été notifiés en vertu de la directive 76/768/CEE.

La Commission, en étroite coopération avec toutes les parties intéressées, adopte des lignes directrices appropriées permettant aux entreprises, en particulier aux petites et moyennes entreprises, de satisfaire aux exigences établies à l'annexe I. Lesdites lignes directrices sont adoptées conformément à la procédure de réglementation visée à l'article 32, paragraphe 2.

2. L'évaluation de la sécurité du produit cosmétique, exposée à l'annexe I, partie B, est effectuée par une personne titulaire d'un diplôme ou autre titre sanctionnant une formation universitaire d'enseignement théorique et pratique en pharmacie, toxicologie, médecine ou dans une discipline analogue, ou une formation reconnue équivalente par un État membre.

3. Les études de sécurité non cliniques visées dans l'évaluation de la sécurité prévue au paragraphe 1 et effectuées après le 30 juin 1988 pour évaluer la sécurité d'un produit cosmétique sont conformes à la législation communautaire relative aux principes de bonnes pratiques de laboratoire en vigueur au moment où l'étude a été réalisée ou aux autres normes internationales reconnues comme équivalentes par la Commission ou l'AEPC.

*Article 11***Dossier d'information sur le produit**

1. Lorsqu'un produit cosmétique est mis sur le marché, la personne responsable conserve un dossier d'information sur celui-ci. Le dossier d'information sur le produit est conservé pendant une période de dix ans à partir de la date à laquelle le dernier lot du produit cosmétique a été mis sur le marché.

2. Le dossier d'information sur le produit contient les informations et données suivantes, actualisées si nécessaire:

- a) une description du produit cosmétique permettant l'établissement d'un lien clair entre le dossier d'information et le produit cosmétique concerné;
- b) le rapport sur la sécurité du produit cosmétique visé à l'article 10, paragraphe 1;
- c) une description de la méthode de fabrication et une déclaration de conformité aux bonnes pratiques de fabrication visées à l'article 8;

- d) lorsque la nature ou l'effet du produit cosmétique le justifie, les preuves de l'effet revendiqué par le produit cosmétique;
- e) 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.

3. La personne responsable veille à ce que l'autorité compétente de l'État membre où est conservé le dossier d'information sur le produit ait aisément accès à ce dossier en format électronique ou sous un autre format, à son adresse indiquée sur l'étiquetage.

Les informations figurant dans le dossier d'information sur le produit sont disponibles dans une langue qui peut être facilement comprise par les autorités compétentes de l'État membre.

4. Les exigences visées aux paragraphes 1 à 3 du présent article s'appliquent également aux produits cosmétiques qui ont été notifiés en vertu de la directive 76/768/CEE.

Article 12

Échantillonnage et analyse

1. L'échantillonnage et l'analyse des produits cosmétiques sont effectués de façon fiable et reproductible.
2. En l'absence de législation communautaire applicable, la fiabilité et la reproductibilité sont présumées si la méthode employée est conforme aux normes harmonisées applicables dont les références ont été publiées au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 13

Notification

1. Avant la mise sur le marché du produit cosmétique, la personne responsable transmet à la Commission, par des moyens électroniques, les informations suivantes:
- a) la catégorie du produit cosmétique et son ou ses noms, afin de permettre son identification spécifique;
- b) le nom et l'adresse de la personne responsable où le dossier d'information sur le produit est tenu à disposition;
- c) le pays d'origine en cas d'importation;
- d) l'État membre dans lequel le produit cosmétique doit être mis sur le marché;
- e) les coordonnées d'une personne physique à contacter en cas de nécessité;

- f) la présence de substances sous forme de nanomatériaux et:
- i) leur identification comprenant le nom chimique (IUPAC) et d'autres nomenclatures telles que spécifiées au point 2 du préambule des annexes II à VI du présent règlement;
- ii) les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles;
- g) le nom et le numéro CAS (Chemical Abstracts Service) ou le numéro CE des substances classées comme cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) de catégorie 1A ou 1B, conformément à l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) n° 1272/2008;
- h) la formulation-cadre permettant un traitement médical prompt et approprié en cas de troubles.

Le premier alinéa s'applique également aux produits cosmétiques qui ont été notifiés en vertu de la directive 76/768/CEE.

2. Lorsque le produit cosmétique est mis sur le marché, la personne responsable notifie à la Commission l'étiquetage original et, si elle est raisonnablement lisible, une photographie de l'emballage correspondant.

3. À compter du 11 juillet 2013, un distributeur qui met à disposition dans un État membre un produit cosmétique déjà mis sur le marché d'un autre État membre et qui traduit, de sa propre initiative, tout élément de l'étiquetage de ce produit afin de se conformer à la législation nationale, soumet à la Commission, par des moyens électroniques, les informations suivantes:

- a) la catégorie du produit cosmétique, son nom dans l'État membre d'origine et son nom dans l'État membre où il est mis à disposition, afin de permettre son identification spécifique;
- b) l'État membre dans lequel le produit cosmétique est mis à disposition;
- c) ses nom et adresse;
- d) le nom et l'adresse de la personne responsable où le dossier d'information sur le produit est tenu à disposition.

4. Lorsqu'un produit cosmétique a été mis sur le marché avant le 11 juillet 2013 mais n'est plus mis sur le marché à compter de cette date, et qu'un distributeur introduit ce produit dans un État membre après cette date, ledit distributeur communique à la personne responsable les informations suivantes:

- a) la catégorie du produit cosmétique, son nom dans l'État membre d'origine et son nom dans l'État membre où il est mis à disposition, afin de permettre son identification spécifique;
- b) l'État membre dans lequel le produit cosmétique est mis à disposition;

c) ses nom et adresse.

Sur la base de cette communication, la personne responsable soumet à la Commission, par des moyens électroniques, les informations visées au paragraphe 1 du présent article, lorsque les notifications prévues à l'article 7, paragraphe 3, et à l'article 7 bis, paragraphe 4, de la directive 76/768/CEE n'ont pas été effectuées dans l'État membre dans lequel le produit cosmétique est mis à disposition.

5. La Commission met sans délai les informations visées au paragraphe 1, points a) à g), et aux paragraphes 2 et 3 à la disposition de toutes les autorités compétentes par des moyens électroniques.

Ces informations peuvent être utilisées par les autorités compétentes uniquement à des fins de surveillance du marché, d'analyse du marché, d'évaluation et d'information des consommateurs dans le cadre des articles 25, 26 et 27.

6. La Commission met sans délai, par des moyens électroniques, les informations visées aux paragraphes 1, 2 et 3 à la disposition des centres antipoisons et structures assimilées, lorsque de tels centres ou structures ont été établis par les États membres.

Ces informations peuvent être utilisées par ces organismes uniquement à des fins de traitement médical.

7. Si l'une des informations visées aux paragraphes 1, 3 et 4 change, la personne responsable ou le distributeur fournit sans délai une mise à jour.

8. La Commission peut, en tenant compte des progrès techniques et scientifiques et des besoins spécifiques liés à la surveillance du marché, modifier les paragraphes 1 à 7 en y ajoutant des exigences.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels du présent règlement, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3.

CHAPITRE IV

RESTRICTIONS CONCERNANT CERTAINES SUBSTANCES

Article 14

Restrictions concernant les substances énumérées dans les annexes

1. Sans préjudice de l'article 3, les produits cosmétiques ne contiennent aucune des substances suivantes:

- a) substances interdites
 - substances interdites énumérées à l'annexe II;
- b) substances faisant l'objet de restrictions
 - substances faisant l'objet de restrictions qui ne sont pas utilisées dans le respect des restrictions indiquées à l'annexe III;
- c) colorants
 - i) les colorants autres que ceux énumérés à l'annexe IV et les colorants qui y figurent mais qui ne sont pas utilisés dans le respect des conditions établies dans ladite annexe,

à l'exception des produits de coloration capillaire visés au paragraphe 2;

- ii) sans préjudice des points b), d) i) et e) i), les substances qui sont énumérées à l'annexe IV mais qui ne sont pas destinées à être employées comme colorants et qui ne sont pas utilisées dans le respect des conditions établies dans ladite annexe;
- d) agents conservateurs
- i) les agents conservateurs autres que ceux énumérés à l'annexe V et les agents conservateurs qui y figurent mais qui ne sont pas utilisés dans le respect des conditions établies dans ladite annexe;
 - ii) sans préjudice des points b), c) i) et e) i), les substances qui sont énumérées à l'annexe V mais qui ne sont pas destinées à être employées comme agents conservateurs et qui ne sont pas utilisées dans le respect des conditions établies dans ladite annexe;
- e) filtres ultraviolets
- i) les filtres ultraviolets autres que ceux énumérés à l'annexe VI et les filtres ultraviolets qui y figurent mais qui ne sont pas utilisés dans le respect des conditions établies dans ladite annexe;
 - ii) sans préjudice des points b), c) i) et d) i), les substances qui sont énumérées à l'annexe VI mais qui ne sont pas destinées à être employées comme filtres ultraviolets et qui ne sont pas utilisées dans le respect des conditions établies dans ladite annexe.

2. Sous réserve d'une décision de la Commission visant à étendre le champ d'application de l'annexe IV aux produits de coloration capillaire, ces produits ne contiennent ni colorants destinés à colorer les cheveux ou le système pileux du visage, à l'exception des cils, autres que ceux énumérés à l'annexe IV, ni colorants destinés à colorer les cheveux ou le système pileux du visage, à l'exception des cils, qui sont énumérés à ladite annexe mais qui ne sont pas utilisés dans le respect des conditions qui y sont établies.

La décision de la Commission visée au premier alinéa, qui vise à modifier des éléments non essentiels du présent règlement, est arrêtée en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3.

Article 15

Substances classées comme CMR

1. L'utilisation, dans les produits cosmétiques, de substances classées comme CMR de catégorie 2, conformément à l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) n° 1272/2008, est interdite. Toutefois, une substance classée dans la catégorie 2 peut être utilisée dans des produits cosmétiques si elle a été évaluée par le CSSC et que celui-ci l'a jugée sûre pour l'utilisation dans les produits cosmétiques. À cet effet, la Commission adopte les mesures nécessaires en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3, du présent règlement.

2. L'utilisation, dans les produits cosmétiques, de substances classées comme CMR de catégorie 1A ou 1B, conformément à l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) n° 1272/2008, est interdite.

Toutefois, ces substances peuvent être utilisées à titre exceptionnel dans les produits cosmétiques si, après leur classification comme CMR de catégorie 1A ou 1B, conformément à l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) n° 1272/2008, toutes les conditions suivantes sont remplies:

- a) elles sont conformes aux prescriptions relatives à la sécurité des denrées alimentaires définies par le règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires ⁽¹⁾;
- b) il n'existe pas de substances de substitution appropriées, comme l'établit une analyse des solutions de remplacement;
- c) la demande est faite pour un usage particulier de la catégorie de produits, avec une exposition déterminée; et
- d) elles ont été évaluées et jugées sûres par le CSSC pour une utilisation dans les produits cosmétiques, notamment au vu de l'exposition à ces produits et en tenant compte de l'exposition globale à partir d'autres sources, ainsi qu'en accordant une attention particulière aux groupes de population vulnérables.

En vue d'éviter tout mésusage du produit cosmétique, un étiquetage spécifique est assuré conformément à l'article 3 du présent règlement, compte tenu des risques éventuels liés à la présence de substances dangereuses et aux voies d'exposition.

En vue de l'application du présent paragraphe, la Commission modifie les annexes du présent règlement en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3, du présent règlement, dans un délai de quinze mois après l'inclusion des substances concernées à l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) n° 1272/2008.

Pour des raisons d'urgence impérieuse, la Commission peut avoir recours à la procédure d'urgence visée à l'article 32, paragraphe 4, du présent règlement.

La Commission donne mandat au CSSC pour réévaluer ces substances dès qu'apparaissent des préoccupations en matière de sécurité et au plus tard cinq ans après leur inclusion aux annexes III à VI du présent règlement, et au moins tous les cinq ans par la suite.

3. Le 11 janvier 2012 au plus tard, la Commission veille à ce que des lignes directrices appropriées soient mises au point afin de permettre une approche harmonisée de l'élaboration et de l'utilisation des estimations relatives à l'exposition globale dans le cadre de l'évaluation de la sécurité d'utilisation des substances CMR. Ces lignes directrices sont élaborées après consultation du

CSSC, de l'AEPC, de l'EFSA et des autres parties intéressées, en encourageant, le cas échéant, les meilleures pratiques en la matière.

4. Lorsque des critères convenus par la Communauté ou au niveau international pour l'identification des substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien sont disponibles, ou au plus tard le 11 janvier 2015, la Commission révisé le présent règlement en ce qui concerne les substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien.

Article 16

Nanomatériaux

1. Pour tout produit cosmétique contenant des nanomatériaux, un niveau élevé de protection de la santé humaine est garanti.

2. Les dispositions du présent article ne s'appliquent pas aux nanomatériaux utilisés comme colorants, filtres ultraviolets ou agents conservateurs réglementés par l'article 14, sauf spécification contraire.

3. Outre la notification prévue à l'article 13, les produits cosmétiques contenant des nanomatériaux sont notifiés à la Commission par la personne responsable, par des moyens électroniques, six mois avant leur mise sur le marché, sauf s'ils ont déjà été mis sur le marché par la même personne responsable avant le 11 janvier 2013.

Dans ce cas, les produits cosmétiques contenant des nanomatériaux et mis sur le marché sont notifiés à la Commission par la personne responsable entre le 11 janvier 2013 et le 11 juillet 2013, par des moyens électroniques, en plus de la notification prévue à l'article 13.

Les premier et deuxième alinéas ne s'appliquent pas aux produits cosmétiques contenant des nanomatériaux conformes aux exigences prévues à l'annexe III.

Les informations notifiées à la Commission comprennent au minimum:

- a) l'identification du nanomatériau, y compris son nom chimique (IUPAC) et d'autres nomenclatures telles que spécifiées au point 2 du préambule des annexes II à VI;
- b) la spécification du nanomatériau, y compris la taille des particules et les propriétés physiques et chimiques;
- c) une estimation de la quantité de nanomatériau contenue dans les produits cosmétiques destinés à être mis sur le marché chaque année;
- d) le profil toxicologique du nanomatériau;
- e) les données relatives à la sécurité du nanomatériau, liées à la catégorie du produit cosmétique dans lequel il est utilisé;
- f) les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles.

⁽¹⁾ JO L 31 du 1.2.2002, p. 1.

La personne responsable peut désigner une autre personne physique ou morale, par mandat écrit, pour la notification des nanomatériaux, et elle en informe la Commission.

La Commission attribue un numéro de référence lors de la soumission du profil toxicologique, qui peut remplacer l'information à notifier en vertu du point d).

4. Dans le cas où la Commission émet des doutes sur la sécurité d'un nanomatériau, elle demande, sans délai, au CSSC de donner son avis sur la sécurité dudit nanomatériau en ce qui concerne son utilisation dans les catégories de produits cosmétiques concernées, ainsi que sur les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles. La Commission publie ces informations. Le CSSC donne son avis dans les six mois suivant la demande de la Commission. Lorsque le CSSC estime qu'une donnée nécessaire est manquante, la Commission demande à la personne responsable de fournir ces données dans un délai raisonnable explicitement mentionné et qui ne peut pas être prolongé. Le CSSC rend son avis définitif dans les six mois suivant la fourniture des informations supplémentaires. L'avis du CSSC est mis à la disposition du public.

5. La Commission peut, à tout moment, invoquer la procédure prévue au paragraphe 4 si elle a le moindre doute en matière de sécurité, par exemple en raison d'informations nouvelles fournies par un tiers.

6. En tenant compte de l'avis du CSSC, et lorsqu'il existe un risque potentiel pour la santé humaine, y compris lorsque les données sont insuffisantes, la Commission peut modifier les annexes II et III.

7. La Commission peut, en tenant compte des progrès techniques et scientifiques, modifier le paragraphe 3 en y ajoutant des exigences.

8. Les mesures visées aux paragraphes 6 et 7, qui visent à modifier des éléments non essentiels du présent règlement, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3.

9. Pour des raisons d'urgence impérieuse, la Commission peut avoir recours à la procédure visée à l'article 32, paragraphe 4.

10. La Commission rend disponibles les informations suivantes:

- a) le 11 janvier 2014 au plus tard, la Commission rend disponible un catalogue de tous les nanomatériaux utilisés dans les produits cosmétiques mis sur le marché, y compris ceux qui sont utilisés comme colorants, filtres ultraviolets et agents conservateurs, mentionnés dans une section séparée, en indiquant les catégories de produits cosmétiques et les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles. Ce catalogue est régulièrement mis à jour par la suite et il est mis à la disposition du public;
- b) la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport de situation annuel, qui fournit des informations sur les développements concernant l'utilisation de nanomatériaux dans les produits cosmétiques dans la Communauté,

y compris ceux qui sont utilisés comme colorants, filtres ultraviolets et agents conservateurs, mentionnés dans une section séparée. Le premier rapport est présenté au plus tard le 11 juillet 2014. La mise à jour du rapport dresse la liste, en particulier, des nouveaux nanomatériaux présents dans les nouvelles catégories de produits cosmétiques, indique le nombre de notifications, les progrès accomplis en matière de développement de méthodes d'évaluation spécifiques aux nanomatériaux et de lignes directrices relatives aux évaluations de la sécurité, et fournit des informations sur les programmes de coopération internationale.

11. La Commission réexamine régulièrement les dispositions du présent règlement en matière de nanomatériaux, en tenant compte des progrès scientifiques et propose, le cas échéant, les modifications qui s'imposent concernant ces dispositions.

Le premier réexamen est effectué au plus tard le 11 juillet 2018.

Article 17

Traces de substances interdites

La présence non intentionnelle d'une petite quantité d'une substance interdite, provenant d'impuretés issues d'ingrédients naturels ou synthétiques, du processus de fabrication, du stockage, de la migration de l'emballage, qui est techniquement inévitable dans de bonnes pratiques de fabrication, est permise à condition qu'elle soit conforme à l'article 3.

CHAPITRE V

EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Article 18

Expérimentation animale

1. Sans préjudice des obligations générales découlant de l'article 3, les opérations suivantes sont interdites:

- a) la mise sur le marché des produits cosmétiques dont la formulation finale, afin de satisfaire aux exigences du présent règlement, a fait l'objet d'une expérimentation animale au moyen d'une méthode autre qu'une méthode alternative après qu'une telle méthode alternative a été validée et adoptée au niveau communautaire, en tenant dûment compte de l'évolution de la validation au sein de l'OCDE;
- b) la mise sur le marché de produits cosmétiques contenant des ingrédients ou des combinaisons d'ingrédients qui, afin de satisfaire aux exigences du présent règlement, ont fait l'objet d'une expérimentation animale au moyen d'une méthode autre qu'une méthode alternative après qu'une telle méthode alternative a été validée et adoptée au niveau communautaire, en tenant dûment compte de l'évolution de la validation au sein de l'OCDE;
- c) la réalisation, dans la Communauté, d'expérimentations animales portant sur des produits cosmétiques finis afin de satisfaire aux exigences du présent règlement;

d) la réalisation, dans la Communauté, d'expérimentations animales portant sur des ingrédients ou combinaisons d'ingrédients afin de satisfaire aux exigences du présent règlement, après la date à laquelle de telles expérimentations doivent être remplacées par une ou plusieurs méthodes alternatives validées figurant dans le règlement (CE) n° 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) ⁽¹⁾, ou à l'annexe VIII du présent règlement.

2. La Commission, après consultation du CSSC et du Centre européen pour la validation de méthodes alternatives (CEVMA) et en tenant dûment compte de l'évolution de la validation au sein de l'OCDE, a établi des échéanciers pour l'application des dispositions énoncées au paragraphe 1, points a), b) et d), y compris des dates limites pour l'élimination progressive des différentes expérimentations. Les échéanciers ont été mis à la disposition du public le 1^{er} octobre 2004 et adressés au Parlement européen et au Conseil. La période d'application pour ce qui est du paragraphe 1, points a), b) et d), était limitée au 11 mars 2009.

En ce qui concerne les expérimentations concernant la toxicité des doses répétées, la toxicité pour la reproduction et la toxicocinétique, pour lesquelles il n'existe pas encore de méthodes alternatives à l'étude, la période d'application du paragraphe 1, points a) et b), est limitée au 11 mars 2013.

La Commission étudie les difficultés techniques éventuelles que pose le respect de l'interdiction relative aux expérimentations, en particulier celles concernant la toxicité des doses répétées, la toxicité pour la reproduction et la toxicocinétique, pour lesquelles il n'existe pas encore de méthodes alternatives à l'étude. Les rapports annuels présentés en vertu de l'article 35 contiennent notamment des informations sur les résultats provisoires et finaux de ces études.

Sur la base de ces rapports annuels, les échéanciers établis visés au premier alinéa pouvaient être adaptés jusqu'au 11 mars 2009 pour ce qui est du premier alinéa et peuvent être adaptés jusqu'au 11 mars 2013 pour ce qui est du deuxième alinéa, après consultation des entités visées au premier alinéa.

La Commission étudie les progrès et le respect des dates limites ainsi que les difficultés techniques éventuelles que pose le respect de l'interdiction. Les rapports annuels présentés en vertu de l'article 35 contiennent notamment des informations sur les résultats provisoires et finaux des études de la Commission. S'il ressort de ces études, au plus tard deux ans avant la fin de la période limite visée au deuxième alinéa, que, pour des raisons techniques, une ou plusieurs expérimentations visées audit alinéa ne seront pas développées et validées avant l'expiration de la période qui y est visée, la Commission informe le Parlement européen et le Conseil et présente une proposition législative conformément à l'article 251 du traité.

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsque la sécurité d'un ingrédient existant qui entre dans la composition d'un produit cosmétique suscite de graves préoccupations, un État membre peut demander à la Commission d'accorder une dérogation au

paragraphe 1. Cette demande comporte une évaluation de la situation et indique les mesures nécessaires. Sur cette base, la Commission peut, après consultation du CSSC et en prenant une décision motivée, autoriser la dérogation. Cette autorisation indique les conditions associées à la dérogation en termes d'objectifs spécifiques, de durée et de transmission des résultats.

Une dérogation n'est accordée que si:

- a) l'ingrédient est largement utilisé et ne peut être remplacé par un autre, qui soit capable de remplir une fonction analogue;
- b) le problème particulier de santé humaine est étayé par des preuves et la nécessité d'effectuer des expérimentations sur l'animal est justifiée et étayée par un protocole de recherche circonstancié proposé comme base d'évaluation.

Le rapport annuel présenté par la Commission conformément à l'article 35 contient notamment la décision d'autorisation, les conditions qui y sont associées et le résultat final obtenu.

Les mesures visées au sixième alinéa, qui visent à modifier des éléments non essentiels du présent règlement, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3.

3. Aux fins du présent article et de l'article 20, on entend par:

- a) «produit cosmétique fini», le produit cosmétique dans sa formulation finale tel qu'il est mis sur le marché et à la disposition de l'utilisateur final, ou son prototype;
- b) «prototype», un premier modèle ou dessin qui n'a pas été produit en lots et à partir duquel le produit cosmétique fini est copié ou finalement mis au point.

CHAPITRE VI

INFORMATION DES CONSOMMATEURS

Article 19

Étiquetage

1. Sans préjudice des autres dispositions du présent article, les produits cosmétiques ne sont mis à disposition sur le marché que si le récipient et l'emballage des produits cosmétiques portent en caractères indélébiles, facilement lisibles et visibles, les mentions suivantes:

- a) le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable. Ces mentions peuvent être abrégées dans la mesure où l'abréviation permet d'identifier cette personne et son adresse. Si plusieurs adresses sont indiquées, celle où la personne responsable tient à disposition le dossier d'information sur le produit est mise en évidence. Le pays d'origine est spécifié pour les produits cosmétiques importés;

⁽¹⁾ JO L 142 du 31.5.2008, p. 1.

b) le contenu nominal au moment du conditionnement, indiqué en poids ou en volume, sauf pour les emballages contenant moins de cinq grammes ou moins de cinq millilitres, les échantillons gratuits et les unidoses; en ce qui concerne les préemballages, qui sont habituellement commercialisés par ensemble de pièces et pour lesquels l'indication du poids ou du volume n'est pas significative, le contenu peut ne pas être indiqué pour autant que le nombre de pièces soit mentionné sur l'emballage. Cette mention n'est pas nécessaire lorsque le nombre de pièces est facile à déterminer de l'extérieur ou si le produit n'est habituellement commercialisé qu'à l'unité;

c) la date jusqu'à laquelle le produit cosmétique, conservé dans des conditions appropriées, continue à remplir sa fonction initiale et reste notamment conforme à l'article 3 (ci-après dénommée «la date de durabilité minimale»).

La date elle-même ou l'indication de l'endroit où elle figure sur l'emballage est précédée du symbole figurant à l'annexe VII, point 3 ou de la mention «à utiliser de préférence avant fin».

La date de durabilité minimale est clairement mentionnée et se compose, dans l'ordre, soit du mois et de l'année, soit du jour, du mois et de l'année. En cas de besoin, ces mentions sont complétées par l'indication des conditions qui doivent être remplies pour assurer la durabilité indiquée.

L'indication de la date de durabilité minimale n'est pas obligatoire pour les produits cosmétiques dont la durabilité minimale excède trente mois. Ces produits portent l'indication de la durée pendant laquelle le produit est sûr après son ouverture et peut être utilisé sans dommages pour le consommateur. Cette information est indiquée, sauf si le concept de durabilité après ouverture n'est pas pertinent, par le symbole figurant à l'annexe VII, point 2, suivi de la durée d'utilisation (exprimée en mois et/ou années);

d) les précautions particulières d'emploi et, au minimum, celles indiquées dans les annexes III à VI, ainsi que d'éventuelles indications concernant des précautions particulières à observer pour les produits cosmétiques à usage professionnel;

e) le numéro de lot de fabrication ou la référence permettant l'identification du produit cosmétique. En cas d'impossibilité pratique due aux dimensions réduites des produits cosmétiques, une telle mention ne doit figurer que sur l'emballage;

f) la fonction du produit cosmétique, sauf si cela ressort clairement de sa présentation;

g) la liste des ingrédients. Ces informations peuvent figurer uniquement sur l'emballage. La liste est précédée du terme «ingrédients».

Aux fins du présent article, on entend par «ingrédient» toute substance ou mélange utilisé de façon intentionnelle dans le produit cosmétique au cours du processus de fabrication. Toutefois, ne sont pas considérées comme ingrédients:

- i) les impuretés contenues dans les matières premières utilisées;
- ii) les substances techniques subsidiaires utilisées dans le mélange mais ne se retrouvant pas dans la composition du produit fini.

Les compositions parfumantes et aromatiques et leurs matières premières sont mentionnées par les termes «parfum» ou «aroma». En outre, la présence de substances dont la mention est exigée en vertu de la colonne «Autres» de l'annexe III est indiquée dans la liste des ingrédients, en plus des termes «parfum» ou «aroma».

La liste des ingrédients est établie dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale au moment de leur incorporation dans le produit cosmétique. Les ingrédients dont la concentration est inférieure à 1 % peuvent être mentionnés dans le désordre après ceux dont la concentration est supérieure à 1 %.

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

Les colorants autres que ceux destinés à colorer les cheveux ou le système pileux du visage, à l'exception des cils, peuvent être mentionnés dans le désordre après les autres ingrédients cosmétiques. Pour les produits cosmétiques décoratifs commercialisés en plusieurs nuances de couleurs, tous les colorants utilisés dans la gamme, à l'exception de ceux destinés à colorer les cheveux ou le système pileux du visage, à l'exception des cils, peuvent être mentionnés, à condition d'y ajouter les mots «peut contenir» ou le symbole «+/-». La nomenclature CI (Colour Index) est utilisée, le cas échéant.

2. Lorsqu'il est impossible pour des raisons pratiques de faire figurer sur l'étiquetage, comme cela est prévu, les indications visées au paragraphe 1, points d) et g), les dispositions suivantes s'appliquent:

- les indications requises figurent sur une notice, une étiquette, une bande ou une carte jointe ou attachée au produit,
- sauf impossibilité pratique, il est fait référence à ces informations soit par une indication abrégée, soit par le symbole reproduit à l'annexe VII, point 1, qui doit figurer sur le récipient ou l'emballage pour les indications visées au paragraphe 1, point d), et sur l'emballage pour celles visées au paragraphe 1, point g).

3. Dans le cas du savon et des perles pour le bain ainsi que d'autres petits produits, lorsqu'il est impossible, pour des raisons pratiques, de faire figurer les indications visées au paragraphe 1, point g), sur une étiquette, une bande, une carte ou une notice jointe, lesdites indications figurent sur un écriteau placé à proximité immédiate du récipient dans lequel le produit cosmétique est proposé à la vente.

4. Pour les produits cosmétiques présentés non préemballés ou pour les produits cosmétiques emballés sur le lieu de vente à la demande de l'acheteur, ou préemballés en vue de leur vente immédiate, les États membres arrêtent les modalités selon lesquelles les mentions visées au paragraphe 1 sont indiquées.

5. La langue dans laquelle sont rédigées les informations visées au paragraphe 1, points b), c), d) et f), ainsi qu'aux paragraphes 2, 3 et 4, est déterminée par la législation des États membres dans lesquels le produit est mis à la disposition de l'utilisateur final.

6. Les informations visées au paragraphe 1, point g), sont indiquées à l'aide de la dénomination commune de l'ingrédient établie dans le glossaire prévu à l'article 33. En l'absence de dénomination commune de l'ingrédient, on utilisera un terme figurant dans une nomenclature généralement admise.

Article 20

Allégations concernant le produit

1. Pour l'étiquetage, la mise à disposition sur le marché et la publicité des produits cosmétiques, le texte, les dénominations, marques, images ou autres signes figuratifs ou non ne peuvent être utilisés pour attribuer à ces produits des caractéristiques ou des fonctions qu'ils ne possèdent pas.

2. La Commission, en coopération avec les États membres, établit un plan d'action relatif aux allégations utilisées et définit des priorités afin de déterminer des critères communs justifiant l'utilisation d'une allégation.

Après consultation du CSSC ou de toute autre autorité compétente, la Commission adopte une liste de critères communs concernant les allégations pouvant être utilisées pour les produits cosmétiques, en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3, du présent règlement, en tenant compte des dispositions de la directive 2005/29/CE.

Le 11 juillet 2016 au plus tard, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport concernant l'utilisation des allégations sur la base des critères communs adoptés au titre du deuxième alinéa. Si le rapport conclut que les allégations sur les produits cosmétiques ne respectent pas les critères communs, la Commission prend les mesures appropriées, en coopération avec les États membres, afin d'en garantir le respect.

3. La personne responsable ne peut signaler, sur l'emballage du produit, ou sur tout document, notice, étiquette, bande ou carte accompagnant ce produit cosmétique ou s'y référant, l'absence d'expérimentations réalisées sur des animaux que si le fabricant et ses fournisseurs n'ont pas effectué ou commandité de telles expérimentations pour le produit cosmétique fini, son prototype ou les ingrédients le composant, et n'ont utilisé aucun ingrédient ayant été testé par d'autres sur des animaux en vue du développement de nouveaux produits cosmétiques.

Article 21

Accès du public aux informations

Sans préjudice de la protection, notamment, du secret commercial et des droits de propriété intellectuelle, la personne responsable veille à ce que la formule qualitative et quantitative du produit cosmétique et, dans le cas de compositions parfumantes et aromatiques, le nom et le numéro de code de la composition et l'identité du fournisseur, ainsi que les données existantes en matière d'effets indésirables et d'effets indésirables graves provoqués par le produit cosmétique suite à son utilisation, soient rendus facilement accessibles au public par des moyens appropriés.

Les informations quantitatives portant sur la composition du produit cosmétique qui doivent être tenues à disposition du public ne concernent que les substances dangereuses conformément à l'article 3 du règlement (CE) n° 1272/2008.

CHAPITRE VII

SURVEILLANCE DU MARCHÉ

Article 22

Contrôle au sein du marché

Les États membres surveillent la conformité au présent règlement grâce à des contrôles effectués au sein du marché sur les produits cosmétiques qui y sont mis à disposition. Ils effectuent des contrôles appropriés des produits cosmétiques et des opérateurs économiques à une échelle adéquate, par le biais du dossier d'information sur le produit et, le cas échéant, de vérifications physiques et en laboratoire sur la base d'échantillons pertinents.

Les États membres surveillent également la conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication.

Les États membres confèrent aux autorités de surveillance du marché les pouvoirs, les ressources et les informations nécessaires pour permettre auxdites autorités d'accomplir correctement leurs missions.

Les États membres réexaminent et évaluent périodiquement le fonctionnement de leurs activités de contrôle. Ces réexamens et évaluations sont réalisés au minimum tous les quatre ans, et leurs conclusions sont communiquées aux autres États membres et à la Commission et mises à la disposition du public par voie de communication électronique et, le cas échéant, par d'autres moyens.

Article 23

Communication des effets indésirables graves

1. En cas d'effets indésirables graves, la personne responsable et les distributeurs notifient sans délai les renseignements suivants à l'autorité compétente de l'État membre où l'effet indésirable grave a été constaté:

- a) tous les effets indésirables graves dont ils ont connaissance ou dont on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'ils aient connaissance;

- b) le nom du produit cosmétique concerné, permettant son identification spécifique;
- c) les mesures correctives qu'ils ont prises, le cas échéant.

2. Lorsque la personne responsable notifie des effets indésirables graves à l'autorité compétente de l'État membre où l'effet indésirable grave a été constaté, cette autorité compétente transmet immédiatement les informations visées au paragraphe 1 aux autorités compétentes des autres États membres.

3. Lorsque les distributeurs notifient des effets indésirables graves à l'autorité compétente de l'État membre où l'effet indésirable grave a été constaté, cette autorité compétente transmet immédiatement les informations visées au paragraphe 1 aux autorités compétentes des autres États membres et à la personne responsable.

4. Lorsque des utilisateurs finaux ou des professionnels de la santé notifient des effets indésirables graves à l'autorité compétente de l'État membre où l'effet indésirable grave a été constaté, cette autorité compétente transmet immédiatement les informations relatives au produit cosmétique concerné aux autorités compétentes des autres États membres et à la personne responsable.

5. Les autorités compétentes peuvent utiliser les informations visées au présent article à des fins de surveillance au sein du marché, d'analyse du marché, d'évaluation et d'information des consommateurs dans le cadre des articles 25, 26 et 27.

Article 24

Information sur les substances

En cas de doutes sérieux quant à la sécurité de toute substance entrant dans la composition des produits cosmétiques, l'autorité compétente d'un État membre où un produit contenant cette substance est mis à disposition sur le marché peut, par requête motivée, exiger de la personne responsable qu'elle communique une liste de tous les produits cosmétiques pour lesquels elle est responsable et qui contiennent cette substance. Cette liste indique la concentration de la substance concernée dans les produits cosmétiques.

Les autorités compétentes peuvent utiliser les informations visées au présent article à des fins de surveillance au sein du marché, d'analyse du marché, d'évaluation et d'information des consommateurs dans le cadre des articles 25, 26 et 27.

CHAPITRE VIII

NON-CONFORMITÉ ET CLAUSE DE SAUVEGARDE

Article 25

Non-conformité par la personne responsable

1. Sans préjudice du paragraphe 4, les autorités compétentes exigent de la personne responsable qu'elle prenne toutes les mesures appropriées, y compris des actions correctives de mise en

conformité du produit cosmétique, son retrait du marché ou son rappel, dans un délai expressément mentionné, proportionnées à la nature du risque, lorsqu'une non-conformité est constatée pour l'un des points suivants:

- a) les bonnes pratiques de fabrication visées à l'article 8;
- b) l'évaluation de la sécurité visée à l'article 10;
- c) les exigences relatives au dossier d'information sur le produit visées à l'article 11;
- d) les dispositions relatives à l'échantillonnage et à l'analyse visées à l'article 12;
- e) les exigences en matière de notification visées aux articles 13 et 16;
- f) les restrictions concernant les substances, visées aux articles 14, 15 et 17;
- g) les exigences en matière d'expérimentation animale visées à l'article 18;
- h) les exigences en matière d'étiquetage visées à l'article 19, paragraphes 1, 2, 5 et 6;
- i) les exigences liées aux allégations concernant les produits, établies à l'article 20;
- j) l'accès du public aux informations, visé à l'article 21;
- k) la communication des effets indésirables graves visée à l'article 23;
- l) les exigences d'information sur les substances, visées à l'article 24;

2. Le cas échéant, une autorité compétente informe l'autorité compétente de l'État membre dans lequel la personne responsable est établie des mesures qu'elle a exigées de la part de la personne responsable.

3. La personne responsable veille à ce que les mesures visées au paragraphe 1 soient prises pour tous les produits concernés mis à disposition sur le marché dans l'ensemble de la Communauté.

4. En cas de risques graves pour la santé humaine, lorsque l'autorité compétente considère que la non-conformité n'est pas limitée au territoire de l'État membre où le produit cosmétique est mis à disposition sur le marché, elle informe la Commission et les autorités compétentes des autres États membres des mesures qu'elle a exigées de la part de la personne responsable.

5. L'autorité compétente prend toutes les dispositions appropriées pour interdire ou restreindre la mise à disposition du produit cosmétique sur le marché ou pour procéder à son retrait du marché ou à son rappel dans les cas suivants:

- a) lorsqu'une action immédiate est nécessaire en cas de risque grave pour la santé humaine; ou

- b) lorsque la personne responsable ne prend pas toutes les mesures appropriées dans le délai visé au paragraphe 1.

En cas de risques graves pour la santé humaine, l'autorité compétente informe sans délai la Commission et les autorités compétentes des autres États membres des dispositions qu'elle a prises.

6. En l'absence de risques graves pour la santé humaine, dans l'hypothèse où la personne responsable ne prendrait pas toutes les mesures appropriées, l'autorité compétente informe sans délai l'autorité compétente de l'État membre dans lequel la personne responsable est établie des mesures qu'elle a prises.

7. Aux fins des paragraphes 4 et 5 du présent article, le système d'échange d'informations prévu à l'article 12, paragraphe 1, de la directive 2001/95/CE du Parlement européen et du Conseil du 3 décembre 2001 relative à la sécurité générale des produits ⁽¹⁾ est utilisé.

L'article 12, paragraphes 2, 3 et 4, de la directive 2001/95/CE et l'article 23 du règlement (CE) n° 765/2008 du Parlement européen et du Conseil du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits ⁽²⁾ s'appliquent également.

Article 26

Non-conformité par les distributeurs

Les autorités compétentes exigent des distributeurs qu'ils prennent toutes les mesures appropriées, y compris des actions correctives de mise en conformité du produit cosmétique, son retrait du marché ou son rappel, dans un délai raisonnable, proportionnées à la nature du risque, lorsqu'une non-conformité est constatée par rapport aux obligations prévues à l'article 6.

Article 27

Clause de sauvegarde

1. Dans le cas de produits conformes aux exigences visées à l'article 25, paragraphe 1, lorsqu'une autorité compétente constate ou a des motifs raisonnables de craindre qu'un ou plusieurs produits cosmétiques mis à disposition sur le marché présentent ou pourraient présenter un risque grave pour la santé humaine, elle prend toutes les mesures provisoires appropriées pour assurer que le ou les produits concernés sont retirés, rappelés ou que leur disponibilité est restreinte d'une autre manière.

2. L'autorité compétente communique immédiatement à la Commission et aux autorités compétentes des autres États membres les mesures prises et toute information étayant la décision.

⁽¹⁾ JO L 11 du 15.1.2002, p. 4.

⁽²⁾ JO L 218 du 13.8.2008, p. 30.

Aux fins du premier alinéa, le système d'échange d'informations prévu à l'article 12, paragraphe 1, de la directive 2001/95/CE est utilisé.

L'article 12, paragraphes 2, 3 et 4, de la directive 2001/95/CE s'applique.

3. La Commission détermine, dès que possible, si les mesures provisoires visées au paragraphe 1 sont justifiées ou non. À cette fin, elle consulte, dans la mesure du possible, les parties intéressées, les États membres et le CSSC.

4. Si les mesures provisoires sont justifiées, l'article 31, paragraphe 1, s'applique.

5. Si les mesures provisoires ne sont pas justifiées, la Commission en informe les États membres et l'autorité compétente concernée abroge les mesures provisoires en question.

Article 28

Bonnes pratiques administratives

1. Toute décision prise en vertu des articles 25 et 27 indique les motifs exacts sur lesquels elle repose. Elle est notifiée sans délai par l'autorité compétente à la personne responsable, qui est informée en même temps des voies de recours ouvertes par la législation de l'État membre concerné et des délais dans lequel ces recours peuvent être présentés.

2. À l'exclusion des cas dans lesquels une action immédiate est nécessaire en raison d'un risque grave pour la santé humaine, la personne responsable a la possibilité de présenter son point de vue avant la prise d'une décision.

3. Le cas échéant, les dispositions visées aux paragraphes 1 et 2 s'appliquent eu égard au distributeur pour toute décision prise conformément aux articles 26 et 27.

CHAPITRE IX

COOPÉRATION ADMINISTRATIVE

Article 29

Coopération entre les autorités compétentes

1. Les autorités compétentes des États membres coopèrent les unes avec les autres ainsi qu'avec la Commission afin d'assurer l'application correcte et la bonne mise en œuvre du présent règlement, et se transmettent toutes les informations nécessaires en vue d'appliquer le présent règlement de manière uniforme.

2. La Commission prévoit l'organisation d'un échange d'expériences entre les autorités compétentes afin de coordonner l'application uniforme du présent règlement.

3. La coopération peut s'inscrire dans le cadre d'initiatives mises en place au niveau international.

Article 30**Coopération en matière de vérification du dossier d'information sur le produit**

L'autorité compétente de tout État membre où un produit cosmétique est mis à disposition peut demander à l'autorité compétente de l'État membre où le dossier d'information sur le produit est tenu à disposition de vérifier si ce dossier d'information satisfait aux exigences visées à l'article 11, paragraphe 2, et si les informations qui y figurent apportent la preuve de la sécurité du produit cosmétique.

L'autorité compétente demandant cette vérification motive sa demande.

À la réception de cette demande, l'autorité compétente sollicitée effectue la vérification dans les meilleurs délais et en tenant compte du degré d'urgence, et informe l'autorité compétente à l'origine de la demande de ses conclusions.

CHAPITRE X

MESURES D'EXÉCUTION ET DISPOSITIONS FINALES**Article 31****Modification des annexes**

1. Lorsque l'utilisation de certaines substances dans les produits cosmétiques entraîne un risque potentiel pour la santé humaine qui nécessite une action au niveau communautaire, la Commission peut, après consultation du CSSC, modifier en conséquence les annexes II à VI.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels du présent règlement, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3.

Pour des raisons d'urgence impérieuse, la Commission peut avoir recours à la procédure d'urgence visée à l'article 32, paragraphe 4.

2. La Commission peut, après consultation du CSSC, modifier les annexes III à VI et l'annexe VIII afin de les adapter au progrès technique et scientifique.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels du présent règlement, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3.

3. Lorsque cela s'avère nécessaire pour garantir la sécurité des produits cosmétiques mis sur le marché, la Commission peut, après consultation du CSSC, modifier l'annexe I.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels du présent règlement, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 32, paragraphe 3.

Article 32**Comité**

1. La Commission est assistée par le comité permanent pour les produits cosmétiques.

2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

3. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 bis, paragraphes 1 à 4, et l'article 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

4. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 bis, paragraphes 1, 2, 4 et 6, et l'article 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

Article 33**Glossaire des dénominations communes des ingrédients**

La Commission établit et met à jour un glossaire des dénominations communes des ingrédients. À cette fin, elle prend en compte les nomenclatures reconnues au niveau international, notamment la nomenclature internationale des ingrédients de produits cosmétiques (INCI). Ce glossaire ne constitue pas une liste des substances dont l'utilisation est autorisée dans les produits cosmétiques.

La dénomination commune des ingrédients est appliquée, pour l'étiquetage des produits cosmétiques mis sur le marché, douze mois au plus tard après la publication du glossaire au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 34**Autorités compétentes, centres antipoisons ou structures assimilées**

1. Les États membres désignent leurs autorités compétentes nationales.

2. Les États membres communiquent à la Commission les coordonnées des autorités visées au paragraphe 1, ainsi que celles des centres antipoisons et structures assimilées visés à l'article 13, paragraphe 6. Ils en communiquent une version actualisée lorsque cela est nécessaire.

3. La Commission établit et met à jour une liste des autorités et organismes visés au paragraphe 2 et la tient à la disposition du public.

Article 35**Rapport annuel sur l'expérimentation animale**

Chaque année, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur:

- 1) les progrès réalisés en matière de mise au point, de validation et d'acceptation légale de méthodes alternatives. Le rapport contient des données précises sur le nombre et le type d'expérimentations portant sur des produits cosmétiques effectuées sur des animaux. Les États membres sont tenus de recueillir ces renseignements en plus de la collecte de statistiques que leur impose la directive 86/609/CEE. La Commission veille en particulier à ce que des méthodes d'expérimentation alternatives ne recourant pas à des animaux vivants soient mises au point, validées et légalement acceptées;

- 2) les progrès réalisés par la Commission dans ses efforts visant à obtenir l'acceptation par l'OCDE de méthodes alternatives validées au niveau communautaire et la reconnaissance, par les pays tiers, des résultats des essais de sécurité réalisés dans la Communauté au moyen de méthodes alternatives, notamment dans le cadre des accords de coopération conclus entre la Communauté et ces pays;
- 3) la manière dont ont été pris en compte les besoins spécifiques des petites et moyennes entreprises.

Article 36

Objection formelle à l'encontre de normes harmonisées

1. Lorsqu'un État membre ou la Commission estime qu'une norme harmonisée ne satisfait pas entièrement aux exigences visées dans les dispositions correspondantes du présent règlement, la Commission ou l'État membre concerné saisit le comité institué par l'article 5 de la directive 98/34/CE en exposant ses raisons. Le comité rend son avis sans délai.
2. Au vu de l'avis du comité, la Commission décide de publier, de ne pas publier, de publier avec restrictions, de maintenir, de maintenir avec restrictions ou de retirer les références à la norme harmonisée concernée au *Journal officiel de l'Union européenne*.
3. La Commission informe les États membres et l'organisme européen de normalisation concerné. Si nécessaire, elle demande la révision des normes harmonisées en cause.

Article 37

Sanctions

Les États membres déterminent le régime des sanctions applicables aux violations des dispositions du présent règlement et prennent toutes mesures nécessaires pour assurer la mise en œuvre de celles-ci. Les sanctions ainsi prévues doivent être effectives, proportionnées et dissuasives. Les États membres notifient ces dispositions à la Commission au plus tard le 11 juillet 2013, et toute modification ultérieure les concernant dans les meilleurs délais.

Article 38

Abrogation

La directive 76/768/CEE est abrogée avec effet au 11 juillet 2013, à l'exception de l'article 4 *ter* qui est abrogé avec effet au 1^{er} décembre 2010.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 30 novembre 2009

Par le Parlement européen

Le président
J. BUZEK

Par le Conseil

La présidente
B. ASK

Les références à la directive abrogée s'entendent comme faites au présent règlement.

Le présent règlement ne porte pas atteinte aux obligations des États membres concernant les délais de transposition en droit national des directives indiqués à l'annexe IX, partie B.

Cependant, les autorités compétentes continuent à garder disponibles les informations reçues conformément à l'article 7, paragraphe 3, et à l'article 7 *bis*, paragraphe 4, de la directive 76/768/CEE, et les personnes responsables continuent à tenir à disposition les informations collectées conformément à l'article 7 *bis* de ladite directive, jusqu'au 11 juillet 2020.

Article 39

Dispositions transitoires

Par dérogation à la directive 76/768/CEE, les produits cosmétiques qui sont conformes au présent règlement peuvent être mis sur le marché avant le 11 juillet 2013.

À compter du 11 janvier 2012, par dérogation à la directive 76/768/CEE, une notification effectuée conformément à l'article 13 du présent règlement est considérée comme conforme à l'article 7, paragraphe 3, et à l'article 7 *bis*, paragraphe 4, de ladite directive.

Article 40

Entrée en vigueur et date d'application

1. Le présent règlement entre en vigueur le [vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*].
2. Il est applicable à compter du 11 juillet 2013, à l'exception:
 - de l'article 15, paragraphes 1 et 2, qui s'applique à compter du 1^{er} décembre 2010, de même que les articles 14, 31 et 32 dans la mesure où ils sont nécessaires pour l'application de l'article 15, paragraphes 1 et 2, et
 - de l'article 16, paragraphe 3, deuxième alinéa, qui s'applique à compter du 11 janvier 2013.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 février 2016

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Lucie GENAY

Sujet :Applications des Nanotechnologies en
DermocosmétologieJury :

Président et Directeur :

M. Philippe MAINCENT, Professeur

Juges :

Mme Anne SAPIN-MINET, Maître de Conférences

Mme Colette ZINUTTI, Maître de Conférences

Mme Monique BOURGON, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 13 Janvier 2016

Le Président du Jury, Directeur de Thèse

Philippe MAINCENT

Vu et approuvé,

Nancy, le 19.01.2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,
Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 25 JAN. 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,

**Pierre MUTZENHARDT**

N° d'enregistrement : 9054

N° d'identification : 9054

TITRE

Application des Nanotechnologies en Dermocosmétologie

Thèse soutenue le 23 février 2016

Par Lucie GENAY

RÉSUMÉ :

Les Nanotechnologies sont aujourd'hui utilisées dans de nombreux domaines et la dermocosmétologie n'y échappe pas. Les recherches ont débuté dans les années 1990, par le géant de la cosmétique L'Oréal® et se poursuivent encore à l'heure actuelle. Les propriétés des nanoparticules n'ont pas encore été toutes découvertes, qu'elles aient un impact positif ou négatif.

Afin de comprendre les intérêts et les dangers de ces particules, les techniques de production et de caractérisation, et la pénétration cutanée ont été étudiées. Les intérêts majeurs de la nanotechnologie sont l'amélioration de la stabilité des substances actives tant physique que chimique et l'occlusion contrôlée de la surface cutanée pour les nanoparticules lipidiques. L'occlusion permet une meilleure absorption des principes actifs par formation d'un film hydratant la couche cornée. Les dangers des nanoparticules peuvent être spécifiques à la composition de la nanoparticule, ou liés à leur taille de l'ordre du nanomètre. Le stress oxydant joue un rôle non négligeable en nanotoxicologie.

Face à ces dangers, l'Union Européenne a, en 2009, précisé la directive 76/768/CEE par le règlement 1223/2009 concernant les cosmétiques et les nanomatériaux. Ce règlement a été transposé en droit français en 2014.

Pour illustrer les applications des nanotechnologies en dermocosmétologie, différents exemples ont été étudiés : les produits de protection solaire, les produits anti-âge, les produits amincissants ainsi que les traitements des pathologies suivantes : la dermatite atopique, l'acné et le psoriasis.

MOTS CLÉS : NANOPARTICULE, COSMÉTIQUE, PÉNÉTRATION CUTANÉE, PROTECTION SOLAIRE, PRODUITS ANTI-ÂGE, PRODUITS AMINCISSANTS, NANOTOXICOLOGIE, RÉGLEMENTATION

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 3

Thèmes 1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle