

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 29 Octobre 2024  
Par Mme DOUADI MOUSSAIDE ZINA**

---

**LES 1 000 PREMIERS JOURS : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE EN  
DERMOCOSMETIQUE DURANT LA GROSSESSE**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Siepmann Florence, Professeur universitaire à la Faculté des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques de Lille

**Assesseur(s) :** Siepmann Juergen, Professeur universitaire à la Faculté des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Bouhaddane Hana, Pharmacien remplaçant à la Pharmacie Esquelisse à Lallaing



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/9

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/9

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/9

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9

#### Maitres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/9

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour



## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à adresser mes sincères remerciements à **Madame Siepmann**, maître de cette thèse, pour votre encadrement, vos conseils, votre bienveillance et ce, en tant que professeur durant mes années à la faculté de pharmacie mais également en tant que maître de thèse tout au long de ce travail. Je vous suis également profondément reconnaissante de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je tiens également à remercier **Monsieur Siepmann** pour avoir accepté de faire partie de mon jury et vous remercie également pour la qualité de vos enseignements durant mon cursus. Ce sont ces enseignements ainsi que ceux de Madame Siepmann qui ont révélé mon intérêt particulier pour la galénique et la dermocosmétique, je vous en remercie.

Je remercie également **Mme Bouhaddane Hana** d'avoir accepté de siéger dans ce jury afin de juger mon travail. Merci également pour tous ces souvenirs à la faculté, ton amitié compte énormément pour moi.

Je ne saurais achever ces remerciements sans évoquer le soutien indéfectible de ma famille et amies :

**À mes parents**, pour m'avoir tout donné et ce depuis toujours. Merci pour votre soutien, votre patience et votre accompagnement tout au long de ma vie, vous avez su m'encourager et me guider avec amour. Maman, tu es un vrai exemple, TU es ma force, j'espère un jour te ressembler, Papa, merci pour tout tes sacrifices et ton dévouement pour notre famille.

Votre fierté me remplit de joie, je suis tellement reconnaissante de vous avoir comme parents.

Je vous aime de tout mon cœur.

**À mon mari, Oussama**, merci pour ton aide lors de la rédaction de cette thèse, merci pour tes conseils et plus généralement merci pour ta patience, tes attentions, ta bienveillance et ton soutien constant et sans faille.

Tu es mon pilier.

À **mon grand frère Walid et mes grandes sœurs Lila et Wassila**, vos conseils m'ont été plus que précieux. Même si parfois j'ai tendance à n'en faire qu'à ma tête, dans le fond vous avez très souvent raison, j'imagine... sauuuf quand vous avez tort et que j'ai raison, parce que j'ai quand même assez souvent raison je trouve...

Votre présence à mes côtés, vos encouragements sont très chers à mes yeux.

Je vous aime fort.

À **mes neveux et nièces**, Alia, Muhammad, Nouara, Wassila, Naïm, Omar et Leïla, vous êtes le soleil de ma vie, je vous aime plus que tout mes sept petits chéris.

À **mon beau-frère Younes et ma belle-sœur Dounia**, merci pour vos encouragements et votre gentillesse envers votre petite belle sœur.

À **toute la famille Douadi/Bourekab**, à ceux de Montbéliard, Belfort, Valdoie, Nice, à ceux qui sont là et à celles et ceux qui ne sont plus présents...

**Gedda Nouara et Yema Khabala** vous êtes pour toujours dans mon cœur.

À **mes beaux-parents, mes belles-sœurs et mon beau-frère**, merci pour votre accueil et pour tous ces bons moments passés ensemble.

Un merci tout particulier à mes amies, **Hana, Sarah Abih, Sarah Allouchi, Nada, Sarah Lecocq, Dounia, Jinane et Sarah Adjadj**, avec qui j'ai eu de si bons souvenirs tout au long de ces années. Ces merveilleux moments resteront à jamais gravés en moi.

Merci à toutes ces pharmacies qui m'ont acceptée telle que j'étais et qui m'ont permis de devenir le pharmacien que je suis aujourd'hui et plus particulièrement à la **Pharmacie de l'Eurotéléport** et à la **Pharmacie du Manoir** qui m'ont inculqué une rigueur et des enseignements qui me servent tous les jours.

Un grand merci à **Mme Dournel** et à ma merveilleuse collègue **Noémie** pour leur confiance et leur gentillesse. C'est un réel plaisir de partager mon quotidien de pharmacien avec vous deux.

## ***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**





## SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	21
INTRODUCTION.....	27
PARTIE I :.....	29
LES 1000 PREMIERS JOURS ET LA GROSSESSE.....	29
A) Présentation des 1000 premiers jours.....	29
1) Histoire des 1000 premiers jours.....	29
2) Qu'est ce que l'épigénétique et le concept DOHaD ? En quoi est ce lié au bon développement de l'enfant ?.....	31
3) Qu'est ce que « les 1000 premiers jours » ?.....	33
4) Les 1000 premiers jours dans le Monde.....	34
5) Les 1000 premiers jours en France.....	35
a) Présentation du projet.....	35
b) Les moyens concrets déployés pour servir le projet.....	37
Le site des « 1000-premiers-jours.fr ».....	37
L'application des 1000 premiers jours.....	38
Maisons des 1000 premiers jours.....	39
Le sac des 1000 premiers jours.....	40
B) Les modifications physiologiques lors de la grossesse.....	42
1) Modifications cardiovasculaires et hématologiques.....	43
a) Augmentation du volume sanguin et de la production érythrocytaire.....	43
b) Augmentation de la fréquence et du débit cardiaque.....	43
c) Baisse de la pression artérielle en début de grossesse et augmentation de la pression veineuse en fin de grossesse dans les membres inférieurs.....	43
d) Hypercoagulabilité.....	44
2) Modifications respiratoires.....	44
3) Modifications rénales.....	45
a) Augmentation du DFG.....	45
b) Augmentation de certains transporteurs rénaux.....	45
4) Modification gastro-intestinales.....	45
5) Modifications morphologiques et musculo-squelettiques.....	46
6) Modifications endocriniennes.....	47
7) Modifications cutanées et modifications des phanères.....	48
a) Hyperpigmentation.....	48
b) Vergetures.....	49
c) Acné.....	50
d) Modifications de la chevelure et des ongles.....	50
e) Hyperhémie de la muqueuse vulvaire.....	51
8) Manifestation psychologiques.....	51
9) Modifications pharmacocinétiques générales chez la femme enceinte.....	52
a) Absorption.....	53
b) Distribution.....	54
c) Métabolisation.....	54
d) Elimination.....	56
10) Mécanismes pharmacocinétiques ciblés au niveau cutané.....	56
a) Absorption cutanée.....	56
b) Distribution.....	57

c) Métabolisation cutanée.....	57
d) Elimination.....	57
11) Passage transplacentaire.....	58
PARTIE II : .....	60
DERMOCOSMETOLOGIE ET RISQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	60
A) Généralités sur la peau et les dermocosmétiques.....	61
1) La peau.....	61
a) L'épiderme.....	64
La couche germinative ou basale.....	66
La couche épineuse.....	66
La couche granuleuse.....	66
La couche claire.....	66
La couche cornée.....	67
b) Le derme.....	67
c) L'hypoderme.....	68
d) Les annexes épithéliales de la peau.....	68
Les follicules pilosébacés.....	68
Les glandes sudorales eccrines et apocrines.....	69
Les ongles.....	69
2) Cosmétiques et dermocosmétiques.....	70
a) Définitions et listes des différents produits cosmétiques.....	70
b) Quelle est la différence entre un cosmétique et un dermocosmétique ?.....	71
c) La réglementation des cosmétiques en Europe.....	73
d) Composition des (dermo)cosmétiques.....	76
Les constituants de la phase lipophile.....	78
Les constituants de la phase hydrophile.....	79
Les tensioactifs.....	79
Les additifs.....	79
Les agents actifs.....	80
B) Les risques liés à l'utilisation des dermocosmétiques chez la femme enceinte.....	81
1) Les différentes voies d'exposition des ingrédients cosmétiques.....	81
2) Les ingrédients cosmétiques à risque ciblés par la campagne des 1000 premiers jours.....	82
a) Les perturbateurs endocriniens.....	82
Définition et généralités.....	82
Pourquoi la grossesse nécessite-t-elle une vigilance particulière vis-à-vis des PE ?.....	84
Les différents types d'expositions aux PE.....	85
La pharmacodynamique des PE.....	86
Les différents modes d'action des PE sur le système endocrinien.....	87
Les principaux PE retrouvés dans la composition des dermocosmétiques.....	88
b) Les allergènes.....	94
Définition et généralités.....	94
Pourquoi la grossesse nécessite-t-elle une vigilance particulière vis-à-vis des allergènes ?.....	96
Les principaux allergènes retrouvés dans la composition des dermocosmétiques.....	96
PARTIE III : .....	102
LE PHARMACIEN D'OFFICINE : UN ACTEUR CLE DANS LE PROJET DES 1000	
PREMIERS JOURS CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	102
A) Le rôle global du pharmacien d'officine pendant les 1000 premiers jours.....	102

1) Le pharmacien : un conseiller de proximité.....	102
a) Le rôle d'acteur en Santé Publique : une obligation déontologique.....	102
b) Les <i>atouts du pharmacien : un pilier incontournable de la Santé au quotidien</i> .....	102
Sa proximité géographique.....	103
Son accessibilité et sa disponibilité.....	103
Son contact fréquent avec le public.....	104
Sa relation de confiance et la connaissance globale de son patient.....	104
Sa crédibilité en tant que professionnel de santé.....	104
2) Le pharmacien : un informateur clé des 1000 premiers jours.....	104
B) Le pharmacien d'officine et la prévention des risques liés aux cosmétiques.....	105
1) Avoir un discours positif et encourageant.....	105
2) Recommander des outils utiles : les applications aidant à choisir un produit cosmétique.	106
QuelProduit.....	107
Yuka.....	108
3) Les labels cosmétiques.....	108
a) Les labels français.....	109
Cosmebio.....	109
Ecocert.....	110
BDIH.....	111
Nature et Progrès.....	111
b) Les labels européens.....	112
Cosmos.....	112
Natrue.....	112
4) Bonnes pratiques et conseils du pharmacien dans le choix des cosmétiques.....	113
a) Conseil produit pour la prévention du melasma.....	113
b) Conseil produit pour hydrater la peau.....	115
c) Conseil produit pour la prévention des vergetures.....	116
d) Bonnes pratiques générales.....	118
CONCLUSION.....	120
BIBLIOGRAPHIE.....	121



## LISTE DES ABREVIATIONS

- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- UNICEF** : United Nations International Children's Emergency Fund
- ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- DOHaD** : Developmental Origins of Health and Disease
- PMI** : Protection Maternelle et Infantile
- EPO** : ErythroPOïétine
- HPL** : Hormone Placentaire Lactogène
- O<sub>2</sub>** : Dioxygène
- DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- P-gP** : GlycoProtéine P
- OCT** : Organic Cation Transporter
- OAT** : Organic Anion Transporter
- βHCG** : Bêta human chorionic gonadotropin
- ACTH** : Adreno CorticoTropic Hormone
- MSH** : Melanocyte Stimulating Hormone
- pH** : potentiel Hydrogène
- V<sub>d</sub>** : Volume de Distribution
- Da** : Dalton
- ATP** : Adénosine TriPhosphate
- JDE** : Jonction dermoépidermique
- UE** : Union Européenne
- CE** : Communauté Européenne
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- DIP** : Dossier d'Information sur le Produit
- CPNP** : Cosmetic Products Notification Portal
- CMR** : substances Cancérogènes, Mutagènes, toxiques pour la Reproduction
- SPF** : Sun Protection Factor
- UVA**:Rayons Ultra Violets de type A
- UVB** : Rayons Ultra Violets de type B



## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Relation entre causes précoces et survenue de pathologies chroniques à l'âge adulte décrites dans la littérature

**Figure 2 et 3** : Représentations schématiques de l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes

**Figure 4** : Logo du projet des 1000 premiers jours en France

**Figure 5** : Menu proposé par le site des « 1000-premiers-jours.fr »

**Figure 6** : Conseils relatifs au fond de teint chez la femme enceinte proposé sur le site des « 1000-premiers-jour.fr »

**Figure 7** : Carte des porteurs du projet des maisons des 1000 premiers jours en France métropolitaine et Outre-Mer

**Figure 8** : Carte répertoriant les maternités ayant participé au projet de distribution du sac des 1000 premiers jours

**Figure 9** : Principales modifications physiologiques observées lors d'une grossesse

**Figure 10** : Schématisation des modifications morphologiques et musculo-squelettique chez la femme enceinte

**Figure 11** : Graphique de l'évolution des concentrations en hCG, progestérone et estriol durant la grossesse

**Figure 12 et 13** : Photographies d'hyperpigmentation au niveau de la ligne blanche abdominale « linea nigra » et des aréoles mammaires observées lors de la grossesse

**Figure 14** : Photographie d'une patiente présentant un melasma

**Figure 15** : Vergetures abdominales au stade de régénération

**Figure 16** : Vergetures au stade cicatriciel

**Figure 17** : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme après administration per os

**Figure 18** : Tableau résumant les changements d'activité des différentes enzymes de phase I et II

**Figure 19** : Schéma illustrant le placenta dans l'utérus

**Figure 20** : Schéma de la structure générale de la peau

**Figure 21** : Répartition des différents micro-organismes en fonction des différents environnements cutanés

**Figure 22** : Schéma des différentes couches constituant l'épiderme

**Figure 23** : Tableau de classification des produits cosmétiques

**Figure 24** : Liste non exhaustive de marques dermocosmétiques vendues en pharmacie

**Figure 25** : Exemple de liste INCI

**Figure 26** : Schéma reprenant les différents effets nocifs potentiels sur la santé suite à l'exposition à des PE

**Figure 27** : Courbe dose réponse linéaire classique

**Figure 28** : Exemples de courbes non monotones de relation dose-réponse avec des PE

**Figure 29** : cibles des PE dans l'organisme

**Figure 30** : Représentation de la structure moléculaire de certains parabènes

**Figure 31** : Représentation de la structure moléculaire de base d'un phtalate

**Figure 32** : représentation de la structure moléculaire de différents phtalates de faible et de haut poids moléculaires

**Figure 33** : Représentation de la structure moléculaire du triclosan

**Figure 34 et 35** : Représentation de la structure moléculaire du BHA (à gauche) et du BHT (à droite)

**Figure 36** : Représentation de la structure moléculaire du nonylphénol

**Figure 37** : Représentation de la structure moléculaire de l'oxybenzone

**Figure 38 et 39** : Représentation des structures moléculaires du cyclotétrasiloxane (à gauche) et du cyclométicone (à droite)

**Figure 40** : Liste des 26 parfums allergènes à déclaration obligatoire

**Figure 41** : Dermatite allergique de contact au niveau des aisselles causé par un déodorant contenant du Lyril

**Figure 42** : Densité d'officines par 100 000 habitant en France métropolitaine *au 1<sup>er</sup> janvier 2024*

**Figure 43** : Logo de l'application INCI Beauty

**Figure 44** : Logo de l'application QuelProduit

**Figure 45** : Logo de l'application Yuka

**Figure 46** : Premier logo du label Cosmebio

**Figure 47** : Logo du label Cosmebio de premier niveau d'exigence

**Figure 48** : Logo du label Cosmebio de deuxième niveau d'exigence

**Figure 49** : Logo du label Ecocert pour les cosmétiques

**Figure 50** : Logo du label BDIH

**Figure 51** : Logo du label Nature et progrès

**Figure 52** : Logos du label Cosmos

**Figure 53** : Logo du label Natrue



## INTRODUCTION

Les 1000 premiers jours de la vie constituent une période cruciale pour chaque individu. S'étendant de la conception jusqu'à l'âge de deux ans, cette période est déterminante pour le développement de l'enfant et la constitution de son capital santé futur. C'est durant cette phase que les fondations de la santé de l'enfant sont établies, influencées en grande partie par l'environnement et les soins reçus.

Cette période inclut les neuf mois de grossesse, une étape durant laquelle la femme enceinte subit des transformations physiologiques profondes. Sensibiliser les femmes enceintes à l'importance de cette période est essentiel pour favoriser des pratiques de santé optimales. Les changements physiologiques incluent des modifications hormonales, métaboliques et immunologiques, impactant directement la santé de la mère et de l'enfant à naître. Parmi ces changements, les problèmes de peau sont particulièrement notables, avec des affections telles que l'acné, le masque de grossesse ou melasma et les vergetures entre autres. Ces problèmes dermatologiques posent des défis uniques en matière de dermocosmétologie, nécessitant des réponses adaptées et rassurantes.

La dermocosmétologie, fusion de la dermatologie et de la cosmétologie, se concentre sur la santé et l'esthétique de la peau. Pendant la grossesse, le choix des produits dermocosmétiques doit être effectué avec une extrême prudence. Les formulations doivent non seulement être efficaces pour traiter les affections cutanées, mais également sûres pour la mère et le fœtus. Les produits contenant des ingrédients potentiellement nocifs doivent être évités, et ceux utilisés doivent être certifiés sans danger.

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine joue un rôle crucial. En tant que professionnel de santé accessible et de confiance, le pharmacien est bien positionné pour fournir des conseils éclairés aux femmes enceintes. La pluralité des sources d'information disponibles, souvent contradictoires et non scientifiques, peut semer la confusion et l'inquiétude chez les futures mères. Le pharmacien, grâce à sa formation initiale et continue, ainsi qu'à sa proximité et disponibilité, se présente comme un conseiller de choix. Il peut guider les femmes enceintes dans le choix des produits dermocosmétiques appropriés, leur offrant des recommandations basées sur des preuves scientifiques.

Le rôle du pharmacien ne se limite pas à la simple dispensation de produits. Il englobe également l'éducation et le soutien, en fournissant des informations sur les bonnes pratiques de soins de la

peau, en expliquant les effets possibles des produits et en rassurant sur leur sécurité. En outre, le pharmacien doit rester informé des dernières avancées scientifiques et des nouvelles formulations de produits pour offrir des conseils toujours pertinents et à jour.

Cette thèse explore le rôle du pharmacien d'officine en tant qu'expert en dermocosmétologie pendant les 1000 premiers jours. Nous examinerons comment le pharmacien peut accompagner la femme enceinte dans la gestion des changements cutanés, prévenir et traiter les affections courantes, tout en assurant la sécurité et l'efficacité des soins prodigués.

L'objectif de cette étude est de démontrer l'importance d'un accompagnement spécialisé par le pharmacien pour optimiser les soins dermocosmétiques pendant la grossesse contribuant ainsi à une meilleure santé maternelle et infantile à long terme.

## **PARTIE I :**

### **LES 1000 PREMIERS JOURS ET LA GROSSESSE**

#### **A) Présentation des 1000 premiers jours**

##### **1) Histoire des 1000 premiers jours**

Dans les années 1980, le médecin épidémiologiste britannique David James Purslove Barker (1938-2013) et son équipe ont formulé « l'hypothèse de Barker » connue également sous le nom d'« hypothèse de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) ». Ses travaux ont mis en évidence l'importance du développement fœtal et plus généralement de la période de la grossesse pour la santé du futur enfant à naître. En effet, l'hypothèse suggérait que de nombreuses maladies chroniques développées à l'âge adulte trouvaient leur origine dans des conditions défavorables pendant la vie fœtale et la petite enfance. Leurs études ont montré une corrélation entre un faible poids de naissance et le fait de développer des maladies cardiovasculaires plus tard dans la vie. Selon Barker, des conditions défavorables durant la grossesse, telles qu'une malnutrition, le stress, une exposition nocives à des toxiques, programmerait le métabolisme de façon à augmenter le risque de développer ces pathologies plus tard. (1,2)

Pour prouver son hypothèse, Dr. Barker et son équipe ont reconstitué plusieurs cohortes historiques. Une de ces études fut basée sur la sévère crise alimentaire subie par les Pays-Bas durant l'Hiver 1944-1945. Le gouvernement néerlandais, voulait faciliter aux Alliés leur avancée durant la seconde guerre mondiale, en organisant une grève de chemins de fer. L'opération échoua et l'Allemagne nazie décida en représailles d'empêcher l'approvisionnement alimentaire de la population néerlandaise. Les rations journalières variaient de 400 à 800 kCal/jour, à la libération des Pays-Bas en Mai 1945 on sait que 20 000 personnes avaient succombé à cette famine. Les femmes enceintes à cette époque ont donc subi une baisse drastique de leur apports alimentaires journaliers, ce qui a eu pour conséquence de donner naissance à des bébés à faible poids.

Cet épisode sombre de l'histoire des Pays Bas a fait l'objet de nombreuses études à long terme notamment l'étude nommée « Dutch Hunger Winter Study ». Cette étude a mis en évidence que les enfants nés de mères qui étaient enceintes lors de cette famine présentaient à l'âge adulte une

incidence plus élevée de maladies chroniques non héréditaires (diabète de type 2, hypertension, hypercholestérolémie, ...). (3)

Suite à cela de nombreuses recherches ont été menées sur le sujet et ont conclu que plusieurs pathologies développées à l'âge adulte pouvaient effectivement trouver une cause précoce dans l'enfance de l'individu.

<b>Tableau I. Relations entre causes précoces et maladies survenant à l'âge adulte décrites dans la littérature.</b>	
<b>Causes précoces</b>	<b>Conséquences à l'âge adulte</b>
Restriction de croissance intra-utérine, faible poids de naissance	Diabète de type 2, surcharge adipeuse abdominale, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaire, maladie rénale chronique, bronchopathies obstructives
Diabète gestationnel, obésité maternelle pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle excessive	Obésité, insulino-résistance, diabète de type 2
Prématurité	Retard cognitif et moteur, diabète de type 2, hypertension,
Croissance post natale ralentie	Diabète de type 2, maladies cardiovasculaires
Croissance post natale excessive	Obésité, cancer
Exposition de la mère et du jeune enfant à des toxiques	Retard cognitif et moteur, obésité, puberté précoce, infertilité, cancer, hypertension, maladies cardiovasculaires
Infection maternelle pendant la grossesse, infections précoces de l'enfant	Asthme, maladies cardiovasculaires, autisme, schizophrénie
Situation psychosociale dans l'enfance difficile, carence affective	Retard cognitif et moteur, troubles émotionnels et comportementaux, obésité

*Figure 1 : Relation entre causes précoces et survenue de pathologies chroniques à l'âge adulte décrites dans la littérature (1)*

Le concept de Barker qui a mis en évidence l'importance de la période fœtale et des premières années de vie pour la santé future a évolué vers le concept développemental des maladies qui met l'accent sur les 1000 premiers jours d'un enfant en incluant la vie fœtale. (4)

En octobre 2016, le journal The Lancet a publié une série de revues mettant en lumière l'importance de la petite enfance. Les conséquences d'un mauvais début de vie sont désastreuses tant sur le point de vue de la santé que d'un point de vue économique. 43 % des enfants de moins de 5 ans vivants dans des pays à revenus limités sont susceptibles d'avoir un développement sous-optimal.

Cette perte de chance entraîne une mauvaise santé, une mauvaise nutrition, un apprentissage non optimal et tout cela abouti à de faibles revenus pour les futurs adultes qu'ils seront. D'après The Lancet, on estime que la perte s'élèverait à un quart du revenu moyen par an des futurs adultes en question et que les pays n'ayant pas mis l'accent sur l'importance des 1000 premiers jours pourraient perdre jusqu'à 2 fois leur PIB actuel en dépense de santé et d'éducation. (5–8)

## **2) Qu'est ce que l'épigénétique et le concept DOHaD ? En quoi est ce lié au bon développement de l'enfant ?**

Les modifications épigénétiques sont des changements de l'expression des gènes qui ne modifient pas la séquence de l'ADN mais qui peuvent être influencés par des facteurs environnementaux.

Chaque cellule de notre organisme contient l'ensemble de notre patrimoine génétique : 46 chromosomes soit 25 000 gènes hérités de notre mère biologique et de notre père biologique.

Ce sont eux qui vont déterminer certains aspects de la personne comme la couleur des yeux, de la peau ou encore la taille que l'individu en question fera à l'âge adulte

Cependant on voit bien qu'une cellule cardiaque et une cellule intestinale ne se ressemblent en rien et n'ont pas les mêmes fonctions malgré qu'elles aient exactement le même ADN contenu dans leur noyau, la différence s'explique avec l'épigénétique.

L'épigénétique est un domaine de recherche qui s'intéresse à comment une cellule va utiliser ou ne pas utiliser ses gènes. C'est ce phénomène qui démontre que l'environnement avec lequel l'individu échange tend à augmenter ou au contraire à freiner l'expression de certains gènes.

Durant le développement de l'individu ce dernier interagit avec son environnement et accumule au niveau de l'ADN ce qu'on appelle des marqueurs chimiques qui diffèrent selon l'exposition de chacun à divers environnements. Ces marqueurs chimiques vont influencer l'activation ou l'inactivation de certains gènes.

Les modifications épigénétiques sont donc le résultat de l'environnement auquel l'individu est exposé : la cellule reçoit des signaux qui l'informe sur son environnement et peut modifier l'expression de certains gènes en réponse, et ce sans modifier directement les gènes.

Cet épigénome qui est le résultat des expériences et expositions peut soit être positif ou négatif et soit être temporaire ou permanent.

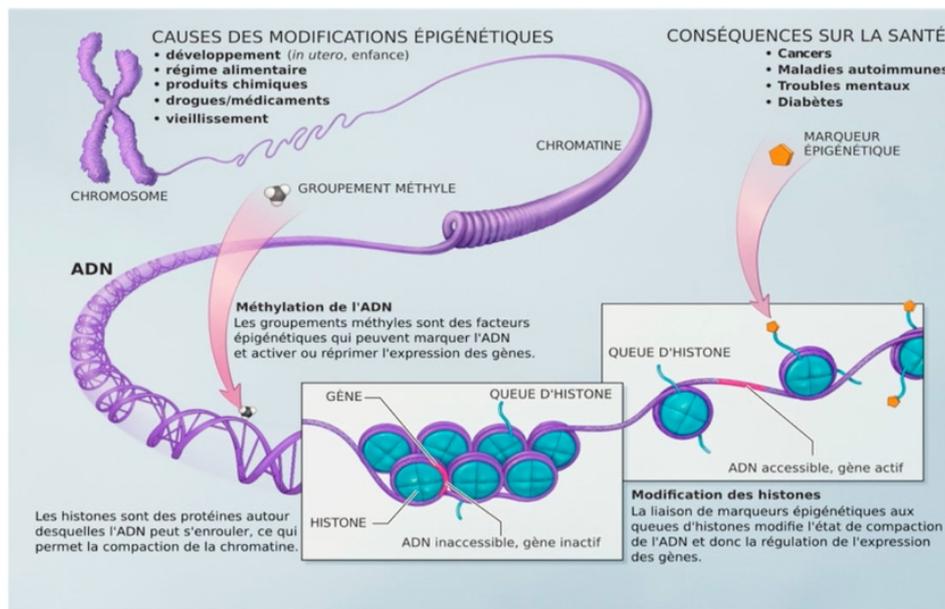
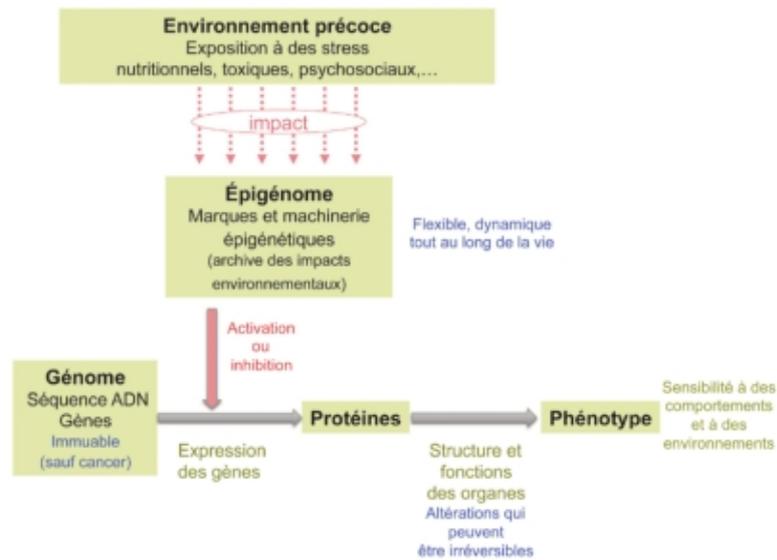


Figure 2 et 3: Représentations schématiques de l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes (1)

Le concept de DOHaD repose sur l'idée que les conditions environnementales nutritionnelles et sociales pendant le développement de l'individu peuvent avoir des effets durables sur la santé et sur le risque de maladie à l'âge adulte. Les modifications épigénétiques sont donc un mécanisme clé par lequel l'environnement a des répercussions à long terme et par lequel il peut donc influencer la santé de l'individu.

Aujourd'hui nous savons qu'une exposition précoce à un environnement néfaste peut donner lieu à des modifications de l'expression des gènes et donc augmenter les prédispositions des pathologies chroniques tel que le diabète de type 2, l'obésité, l'asthme, l'hypertension mais également des cancers. (9)

Toutefois, il est important de souligner qu'il est possible de revenir à un bon fonctionnement après avoir connu des changements négatifs mais le meilleur reste de favoriser d'emblée un environnement sain pour faciliter un bon développement chez l'enfant, d'où l'importance du projet des 1000 premiers jours.

Cette compréhension de ces mécanismes ouvre donc la voie à des interventions précoces par les services de Santé Publique.

### **3) Qu'est ce que « les 1000 premiers jours » ?**

Les 1000 premiers jours sont une fenêtre de temps durant laquelle la vulnérabilité de l'individu est importante et où le développement est intense.(10)

La délimitation de la période peut dans certains cas englober la période allant du 4<sup>e</sup> mois de grossesse jusqu'aux deux ans de l'enfant, dans d'autres cas, elle peut s'étendre de la période péri-conceptionnelle jusqu'aux 3 ans de l'enfant. Cette différence de période n'a pas vraiment d'importance puisque cette notion des 1000 premiers jours est une appellation générique qui ne vise qu'à mettre en avant le fait que le début de la vie de l'enfant est une période cruciale : c'est lors de celle-ci que l'enfant acquiert son capital santé. (10,11)

À ce moment de la vie, le milieu dans lequel se développe l'enfant influence de manière durable l'établissement des normes pour la régulation des divers systèmes physiologiques. Plusieurs études démontrent que ces systèmes physiologiques sont le résultat de modifications épigénétiques. Ces caractères sont donc hérités de notre environnement mais sans transmission génétique. (11) L'alimentation des parents, le stress de la mère lors de la grossesse, l'activité physique, l'exposition aux toxiques sont tous des facteurs susceptibles de provoquer des modifications épigénétiques pouvant tendre soit vers une bonne santé soit vers de potentielles maladies chroniques acquises à l'âge adulte.

**Cependant il convient de souligner qu'il n'y a pas de déterminisme, la période des 1000 premiers jours est certes importante mais rien n'est jamais immuable, d'autant plus à cet âge. Le jeune enfant possédant une grande plasticité neuronale, quasiment chaque altération peut être rectifiée. (2)**

#### **4) Les 1000 premiers jours dans le Monde**

En 2019, le Conseil des ministres nordiques présidé par l'Islande lance un projet collaboratif de 3 ans entre l'Islande, le Danemark la Suède, la Finlande et la Norvège. Ce projet nommé « The first 1000 days of life » se concentre sur l'analyse du bien-être mental des nourrissons, des tout-petits et de leurs parents, de la grossesse jusqu'aux deux ans de l'enfant. A l'issue de ces 3 années, des recommandations politiques aux divers gouvernements nordiques ont été proposées sur la meilleure façon de soutenir le bien-être des enfants pendant cette période, en voici quelques exemples :

- Reconnaître l'importance des 1000 premiers jours de la vie pour la santé mentale et le bien-être tout au long de la vie
- Fournir un soutien complet aux parents pendant les 1000 premiers jours
- Identifier et réagir systématiquement aux facteurs de risque dès le début de la vie
- Améliorer l'équité et la qualité des services destinés aux jeunes enfants et à leurs familles
- Renforcer la collaboration intersectorielle au profit des jeunes enfants et leurs familles
- Faire progresser la recherche, les connaissances et la compréhension sur les 1000 premiers jours (12)

En Septembre 2010, aux Etats-Unis la secrétaire d'État américaine de l'époque, Hilary Clinton, tient un discours à New York sur l'importance des 1000 premiers jours (1000 Days, change a life, change the future) en mettant l'accent sur la dénutrition. Des organisations telle que Save the Children's ont rendu compte de l'état de santé maternelle et infantile soulignant la nécessité d'une bonne nutrition et de politiques de soutien pendant cette période critique.

(13,14)

Le Royaume-Uni a également mis l'accent sur les 1000 premiers jours en mettant en place les « 1001 Critical Days » en Mars 2021 (15) un accompagnement sans faille des familles : une offre Start for Life cohérente et intégrée accessible à toutes les familles.

Ce projet au Royaume-Uni décrit six domaines d'action conçus pour faciliter la vie des parents et des soignants :

- un pôle d'accueil pour les familles : les pôles familiaux comme lieu d'accès aux services Start for Life
- les informations dont les familles ont besoin quand elles en ont besoin : concevoir des offres numériques, virtuelles et téléphoniques autour des besoins de la famille
- une main-d'œuvre Start for Life renforcée : développer une main-d'œuvre qualifiée et moderne pour répondre aux besoins changeants des familles
- améliorer continuellement l'offre Start for Life : améliorer les données, l'évaluation, les résultats et l'inspection proportionnée
- Leadership pour le changement : assurer la responsabilité locale et nationale et construire l'argumentaire économique

## 5) Les 1000 premiers jours en France



*Figure 4 : Logo du projet des 1000 premiers jours en France*

### a) *Présentation du projet*

La politique de prévention voit le jour en France avec le président Emmanuel Macron en septembre 2019.

Ce projet réuni une commission présidée par le neuropsychiatre Boris Cyrulnik. Elle est constituée de 18 experts : des neuropsychiatres, des spécialistes de l'éducation, des spécialistes de l'éveil des enfants, des sage femmes, des acteurs de terrain de l'accompagnement social des parents ainsi que des cliniciens spécialistes de la grossesse et du jeune enfant. (10)

Le projet s'articule sur 5 axes prioritaires ayant systématiquement comme but d'instaurer ou de maintenir des conditions favorables au bon développement de l'enfant, à son bien être et à celui de ses parents :

- Améliorer l'accompagnement des parents pendant toute la période des 1000 premiers jours.
- Proposer un accompagnement renforcé selon les besoins des parents notamment pour les parents en situation de handicap ou en détresse psychologiques
- Mettre à leur disposition des informations simples, accessibles et fiables basées sur des connaissances scientifiques via l'application ou le site internet des 1000 premiers jours entre autres
- Inviter les parents à prendre du temps pour construire la relation avec leur enfant
- Améliorer la qualité des modes d'accueil du jeune enfant.

(16)

La France est un pays où il existe de nombreux acteurs comme les associations, collectivités, professionnels de santé pouvant être utiles pour l'accompagnement des parents et de l'entourage de l'enfant. Cependant la synergie entre ces différents acteurs n'est pas toujours optimale.

Le projet des 1000 premiers jours vise donc à améliorer, voire à créer une collaboration entre ces différents acteurs et les faire connaître des parents et de l'entourage proche de l'enfant.

**b) Les moyens concrets déployés pour servir le projet**

**Le site des « 1000-premiers-jours.fr »**

(17)

Ce site Internet a été conçu par Santé Publique France, établissement public administratif sous tutelle du ministère chargé de la Santé. Il offre des pistes aux parents pour évaluer leur quotidien, considérer des aspects auxquels ils n'avaient pas songé. Il peut servir d'amorce pour tout professionnel de santé afin de sensibiliser les parents. Il a pour but d'éduquer l'entourage, réduire les risques, promouvoir la santé pour les 1000 premiers jours et être un réel appui pour transmettre aux parents des informations simples, claires, fiables.

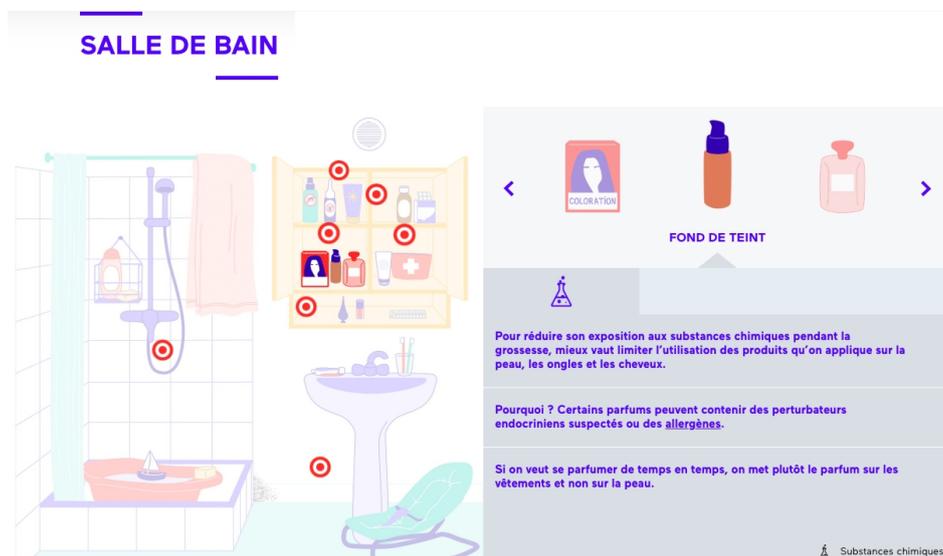
Les conseils destinés à l'entourage de bébé portent sur les trois piliers de la santé et du bien-être chez l'enfant à savoir :

- l'environnement relationnel, notamment avec les parents
- l'environnement physique et chimique
- l'alimentation et ce dès la grossesse.



*Figure 5 : Menu proposé par le site des « 1000-premiers-jours.fr »*

Sur le site, par exemple, on peut retrouver des conseils et astuces selon les pièces et objets de la maison. En cliquant sur la pièce, le site nous propose de choisir entre différents objets présents dans celle-ci et nous offre des conseils adaptés.



*Figure 6 : Conseils relatifs au fond de teint chez la femme enceinte proposé sur le site des « 1000-premiers-jour.fr »*

Le site informe également les parents sur les différentes structures et professionnels de santé disponibles et formés pour les soutenir et les aiguiller dans leur nouveau rôle de parent.(17)

### **L'application des 1000 premiers jours**

En plus des informations et dossiers que l'on retrouve déjà sur le site des « 1000-premiers-jours.fr », une application des 1000 premiers jours est proposée par le ministère de la Santé et de la Prévention et le ministère des Solidarités et des Familles en collaboration avec les professionnels de santé et des parents. Elle est téléchargeable sur iOS et Android. L'application propose dès le départ de sélectionner notre situation sur la période des 1000 premiers jours afin de mieux cibler le contenu proposé par la suite : projet de parentalité, conception, début de grossesse, suite et fin de grossesse, accouchement, de 0 à 3 ans, de 4 mois à 1 an, de 1 an à 2 ans.

Un calendrier personnalisé en fonction de la date d'accouchement est proposé. Dans ce calendrier on retrouve les dates des consultations, examens, échographies et dépistages facultatifs et

obligatoires mais aussi les dates auxquelles il convient de réaliser les démarches administratives relatives à la grossesse et après l'accouchement.

L'application propose un onglet évaluation où l'on retrouve :

- un test de connaissances en prévention des accidents de la vie courante chez les enfant de 0 à 4 ans
- un test de dépression post-partum qui vient en complément du suivi d'humeur pour aider au diagnostic de dépression post-partum
- un test de repérage des signes d'un développement inhabituel chez les enfants de moins de 7 ans

L'application met à disposition un grand nombre d'articles, de documents et de vidéos dans la « parenthèque ». Les sujets abordés sont divers et variés : Prévention bronchiolite, demande de congé paternité, supplémentation en folates, avertissement concernant la consommation d'alcool et de tabac durant la grossesse et allaitement, diversification alimentaire, la prématurité...

### **Maisons des 1000 premiers jours**

La création de maison des 1000 premiers jours est une recommandation du rapport de septembre 2020 de la commission Cyrulnik. Il s'agit d'offrir dans un même lieu un panel de services pour les parents mais également les futurs parents et l'entourage proche du bébé. Ce lieu se développera dans un espace déjà existant comme une PMI, crèches, centres sociaux...(18)

Le but de ces lieux uniques est d'incarner un espace où les proches du bébé pourraient trouver une réponse à chaque problème rencontré. Ces maisons des 1000 premiers jours sont ouvertes à tous et s'adressent ainsi à l'entourage proche au sens large et pas uniquement aux parents. D'abord pensées pour développer la relation entre proches de l'enfant et professionnel de santé, ces lieux peuvent aussi être des lieux de rencontre entre parents et donner lieu à la création d'ateliers collectifs et la mise en place de groupes de pair-aidance sur des thématiques bien précises.(18) Elles peuvent également être un lieu de rencontre, de formation pour divers professionnels des 1000 premiers jours et ainsi renforcer l'interprofessionnalité pour organiser des actions communes.

A ce jour dans le Pas-de-Calais, la commune d'Arras a inauguré son « Espace des 1000 premiers jours » en Novembre 2021. Dans le Nord, Elodie Faure a été désignée par le Conseil départemental comme cheffe du projet des 1000 premiers jours. Elle anime depuis des dynamiques territoriales autour des 1000 premiers jours. Des Maisons des 1000 premiers jours sont toujours en cours d'élaboration sur Roubaix-Tourcoing, dans les Flandres et dans l'Avesnois. (19)



*Figure 7 : Carte des porteurs du projet des maisons des 1000 premiers jours en France métropolitaine et Outre-Mer (7)*

### **Le sac des 1000 premiers jours**

Il s'agit d'un sac offert à la maternité contenant des objets et documents visant à sensibiliser les parents et à leur souhaiter la bienvenue dans leur nouvelle parentalité.

Il est composé de :

- 6 incontournables du quotidien des parents à savoir : une turbulette, un bavoir, un savon, une crème hydratante, un album de jeunesse. Ces 6 objets sont accompagnés d'un Carnet de bienvenue qui traite des thématiques pouvant être abordées relatives à ces six objets.
- 6 fiches conseils de bonnes habitudes sur diverses thématiques : le sommeil, les produits toxiques du quotidien, l'activité, l'alimentation, l'usage des écrans etc.
- le livret des 1000 premiers jours, livret « Pas à pas mon enfant mange comme un grand »



*Figure 8 : Carte répertoriant les maternités ayant participé au projet de distribution du sac des 1000 premiers jours (20)*

## B) Les modifications physiologiques lors de la grossesse

La grossesse est un processus biologique qui débute par la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde et qui se termine par la naissance d'un nouveau-né.

Sa durée est en moyenne de 280 jours soit 40 semaines que l'on scinde habituellement en trois trimestres :

- Premier trimestre de 0 à 12 semaines : L'embryon se transforme en fœtus. Les organes principaux commencent à se former lors de l'organogenèse. Ce trimestre est particulièrement à risque car les possibilités de survenue de fausses couches et de malformations sont particulièrement élevés.
- Deuxième trimestre de 13 à 26 semaines : Le fœtus continue de croître rapidement, ses organes se développent et il commence à bouger. Ce trimestre est souvent considéré comme la période la plus stable de la grossesse.
- Troisième trimestre de 27 à 40 semaines : Le fœtus atteint sa maturité notamment au niveau pulmonaire. C'est durant ce trimestre que le fœtus prend du poids en préparation à la naissance.

Durant ces 40 semaines on observe de nombreux ajustements physiologiques chez la femme enceinte, le tout dans le but de soutenir la croissance et le développement de l'embryon/fœtus mais aussi afin de préparer le corps à l'accouchement.

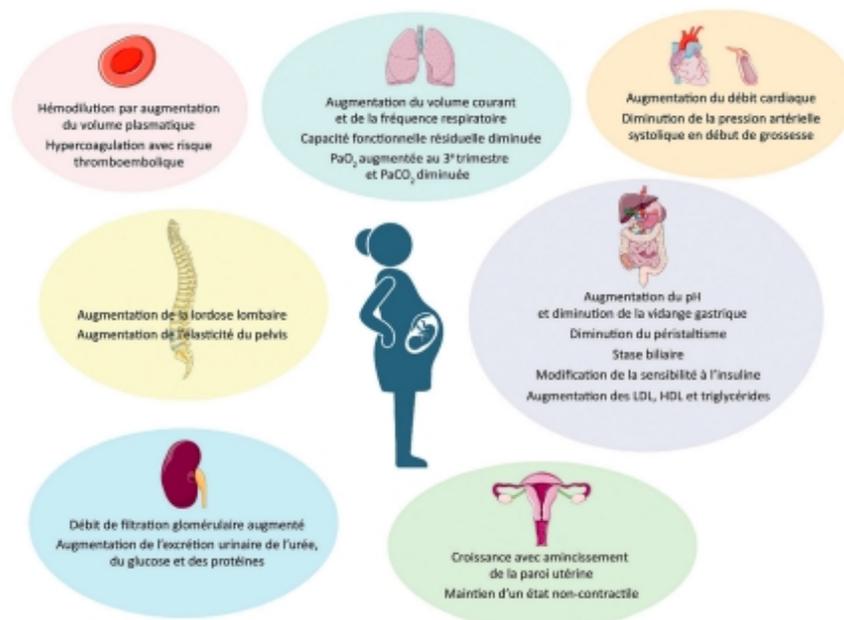


Figure 9 : Principales modifications physiologiques observées lors d'une grossesse (21)

## 1) **Modifications cardiovasculaires et hématologiques**

Globalement on assiste à une augmentation du travail cardiaque, le coeur va devoir « supporter » le corps de la femme enceinte mais également celui du fœtus.

### a) ***Augmentation du volume sanguin et de la production érythrocytaire***

Le volume sanguin augmente entre 1,2 et 1,6L soit d'environ 40 % pendant la grossesse. (22)

Cette hypervolémie a pour objectif de couvrir les besoins en oxygène nécessaires au placenta et au fœtus, pour ce faire on assiste à la modification de diverses composantes :

- l'augmentation du volume plasmatique grâce au système rénine-angiotensine-aldostérone modulée par les oestrogènes par le biais du métabolisme du sodium.
- l'augmentation du volume extracellulaire et de l'eau corporelle totale. (22)
- l'augmentation de 20 % en moyenne de la masse érythrocytaire grâce à la synthèse d'EPO stimulée par les oestrogènes et l'hPL.

Cette hypervolémie est également une protection pour la mère contre les hypotensions durant la grossesse et diminue le risque de mortalité à la naissance par hémorragie de la délivrance. (23)

### b) ***Augmentation de la fréquence et du débit cardiaque***

La fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique augmentent rapidement dès le premier trimestre ce qui aura pour conséquence d'augmenter également le débit cardiaque. Ce dernier augmente de 30 à 50 % au cours du premier trimestre puis atteint un maximum à partir de la 22<sup>e</sup> semaine et est maintenu tel quel jusqu'au terme de la grossesse. (21–23)

### c) ***Baisse de la pression artérielle en début de grossesse et augmentation de la pression veineuse en fin de grossesse dans les membres inférieurs***

La progestérone entraînant une relaxation du muscle lisse vasculaire on observe une diminution des résistances vasculaires périphériques et donc :

- une diminution de la pression artérielle systolique allant de 5 à 10 mmHg en moins.
- une diminution de la pression artérielle diastolique allant de 10 à 15 mmHg en moins. (21)

On observe une augmentation de la pression veineuse au niveau des membres inférieurs. Cette dernière est surtout observée à compter du cinquième mois de grossesse. L'utérus gravide est suffisamment volumineux pour engendrer une compression des gros vaisseaux notamment de la

veine cave inférieure ce qui diminue le retour veineux et augmente la pression veineuse. Le mauvais retour veineux engendré par cette compression peut être à l'origine de malaise, d'où l'importance de rappeler aux femmes enceintes d'éviter d'être en décubitus dorsal dès le deuxième trimestre. (23)

Ce mauvais retour veineux des membres inférieurs augmente le risque et la fréquence :

- de varices
- de sensation de jambes lourdes
- des phlébites
- d'œdèmes

#### **d) *Hypercoagulabilité***

Pour prévenir les hémorragies lors de l'accouchement les taux de facteurs de coagulation VIII, IX, X et de fibrinogène sont augmentés et les molécules anticoagulantes telles que la protéine S et l'antithrombine sont diminuées.

## **2) Modifications respiratoires**

Au fur et à mesure de la grossesse, la pression intra-abdominale augmente due à la croissance du fœtus. Le diaphragme se retrouve peu à peu refoulé et se retrouve remonté d'environ 4cm.

L'unité fœto-placentaire consomme beaucoup d'oxygène et afin de pallier à ces besoins les apports en O<sub>2</sub> devront de ce fait nécessairement augmenter. Les taux de progestérone croissants provoquent une augmentation du volume courant ainsi qu'une augmentation de la fréquence respiratoire afin de répondre aux besoins du fœtus.

(21,23)

L'augmentation de la fréquence respiratoire engendre une légère hausse du pH sanguin mais tout en restant dans les limites physiologiques.

La pression partielle artérielle en O<sub>2</sub> s'élève légèrement au cours du troisième trimestre mais chute avant l'accouchement puisque les besoins en dioxygène du fœtus augmentent fortement.(21)

En plus de l'augmentation de la fréquence respiratoire on observe une augmentation de la captation en O<sub>2</sub>/min, une augmentation du volume courant inspiratoire et expiratoire et une diminution de réserve expiratoire et du volume résiduel.

### 3) **Modifications rénales**

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est très actif en début de grossesse, ce mécanisme favorise la réabsorption du sodium et de l'eau pour entretenir l'hypervolémie abordée précédemment.

#### a) ***Augmentation du DFG***

La progestérone et les prostacyclines induisent une vasodilatation des artérioles rénales, ceci ajouté à l'augmentation du débit sanguin rénal on observe une clairance rénale augmentée de 30 à 50 %.  
(21)

#### b) ***Augmentation de certains transporteurs rénaux***

Durant la grossesse on assiste à une augmentation de :

- la P-glycoprotéine rénale (P-gP rénale), qui joue un rôle crucial dans l'élimination rénale des xénobiotiques
- certains transporteurs de cations organiques (OCT)
- certains transporteurs d'anions organiques (OAT) (22)

### 4) **Modification gastro-intestinales**

La concentration élevée en progestérone engendre la relaxation des muscles lisses gastriques et intestinaux provoquant de ce fait :

- une vidange gastrique ralentie
- un reflux gastro-oesophagien
- une meilleure absorption intestinale
- une diminution du péristaltisme intestinal et une diminution du tonus des sphincters aboutissant très souvent sur une constipation. (21,24)

On observe également très souvent des nausées et vomissements lors du premier trimestre mais qui ne doivent pas alerter tant que la perte de poids n'excède pas les 10 % du poids de base.(24)

## 5) Modifications morphologiques et musculo-squelettiques

Lors d'une grossesse la femme prend en moyenne 10 à 15kg, les deux tiers correspondant à l'unité fœto-placentaire et le tiers restant à l'augmentation du volume plasmatique et des réserves lipidiques.

Cette prise de poids essentiellement au niveau abdominal induit un déplacement du centre de gravité du corps de la femme enceinte. Cette modification engendre une cyphose dorsale et une lordose lombaire accentuées, une flexion du cou et une antéversion du bassin le tout entraînant des tensions et des douleurs dans le bas du dos.

Les oestrogènes et la relaxine permettent une hyperlaxité des ligaments notamment au niveau des articulations de la symphyse pubienne, de l'articulation sacro-iliaque et des vertèbres. (21,23)

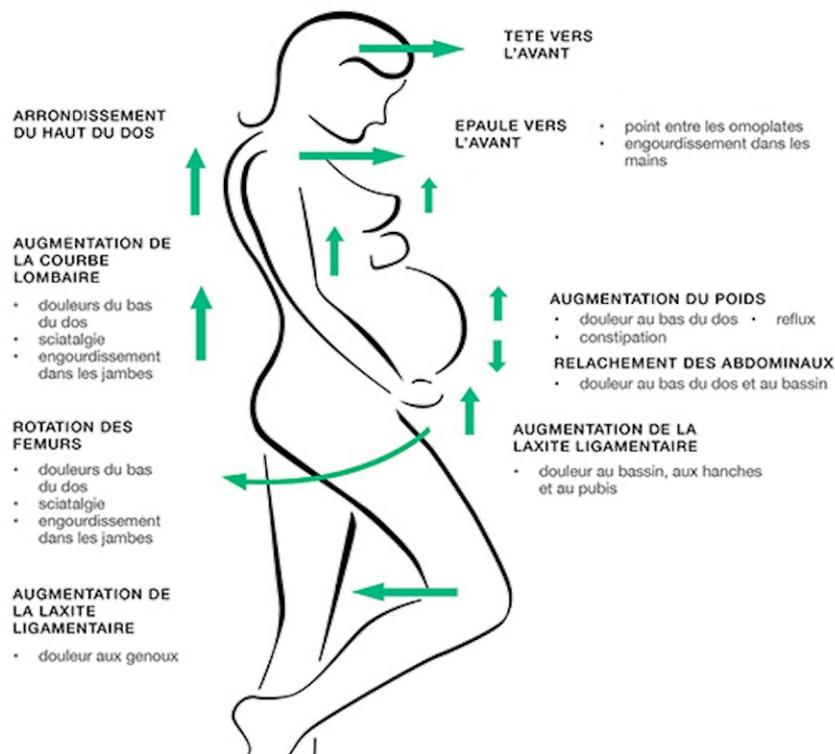


Figure 10 : Schématisation des modifications morphologiques et musculo-squelettiques chez la femme enceinte

## 6) Modifications endocriniennes

Le placenta synthétise et sécrète des hormones dites de grossesse :

- Progestérone : la progestérone augmente tout au long de la grossesse jusqu'à atteindre des valeurs allant de 100 à 200 ng/mL, à savoir que chez une femme non gestante les taux varient de 10 à 35 ng/mL. Son rôle principal est de réduire le tonus utérin pour empêcher les contractions. Elle agit de même sur les systèmes gastro-intestinal, rénal et pulmonaire où elle réduit les tonus et la motilité en général.
- Œstrogènes : les oestrogènes, estradiol et estrone, augmentent d'autant plus puisque pour l'œstradiol on passe d'environ 0,05 ng/mL avant la grossesse à 110ng/mL voire plus dans les cas les plus extrêmes. Les oestrogènes ont principalement un rôle au niveau de la circulation sanguine comme vu précédemment.
- $\beta$ hCG : Elle augmente rapidement en début de grossesse jusqu'à atteindre un pic à 5 $\mu$ g/mL puis diminue sur le reste de la grossesse. C'est cette hormone qui permet le diagnostic de la grossesse.

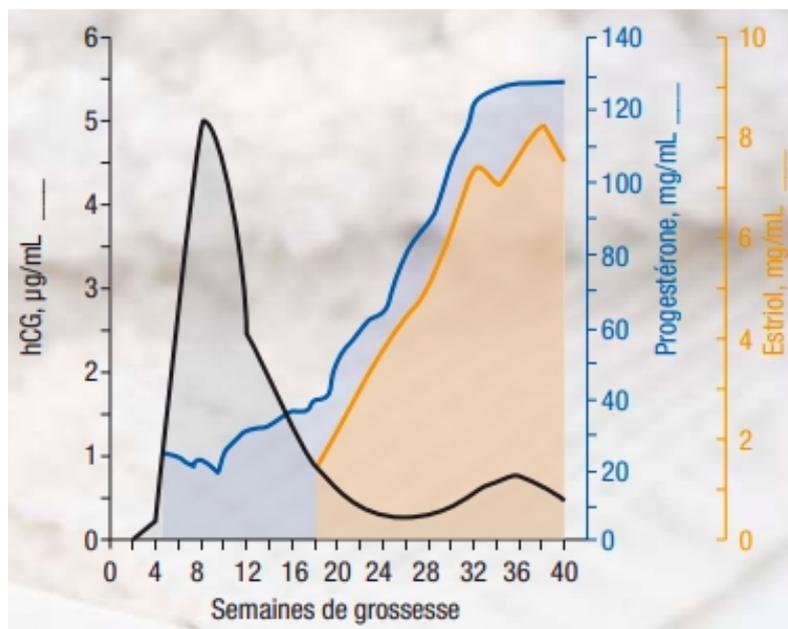


Figure 11 : Graphique de l'évolution des concentrations en hCG, progestérone et estriol durant la grossesse (25)

En dehors de ces trois principales hormones, le placenta sécrète également des cytokines, des chimiokines, de l'acétylcholine et des protéines.

Le placenta assure la protection du fœtus face aux xénobiotiques en produisant des enzymes du métabolisme de phase 1 et 2 et des transporteurs. (21,22,25)

## 7) Modifications cutanées et modifications des phanères

### a) *Hyperpigmentation*

L'augmentation de la synthèse d'hormones stéroïdiennes, d'oestrogènes et de progestérone, mais également d'ACTH et de la mélanocyte-stimulating hormone (MSH) provoque une hyperpigmentation de la peau par augmentation de la stimulation de la mélanogenèse.

Cette pigmentation renforcée est surtout observée au niveau des mamelons, de la zone ano-périnéogénitale, de la ligne blanche abdominale et de l'ombilic. (21,26)



*Figure 12 et 13 : Photographies d'hyperpigmentation au niveau de la ligne blanche abdominale « linea nigra » et des aréoles mammaires observées lors de la grossesse (27)*

Les cicatrices récentes, les éphélides, plus connues sous le nom de tâches de rousseur et les naevus peuvent aussi s'assombrir pendant la grossesse. (26,28)

En plus d'être plus foncés, les naevus peuvent également s'agrandir selon les zones où ils se trouvent, du fait de la distension mécanique naturelle de la peau.

La peau devient également plus sensible au soleil notamment au niveau du visage, ce qui augmente le risque de melasma.

Le melasma appelé également masque de grossesse ou chloasma, touche jusqu'à 70 % des femmes enceintes. C'est une hyperpigmentation en aile de papillon sur le visage typique de l'état gravidique qui peut régresser à l'accouchement ou persister.(24,28)

Cette hyperpigmentation est généralement bilatérale mais pas exactement symétrique, elle touche surtout les femmes ayant une peau mate.(26)



*Figure 14 : Photographie d'une patiente présentant un melasma (26)*

#### **b) Vergetures**

Connues également sous le nom de striae albae, les vergetures concernent 60 à 90 % des femmes enceintes principalement au troisième trimestre de grossesse. (24,28)

Ce sont des déchirures du tissu sous cutané qui sont favorisées par le relâchement du tissu conjonctif et l'augmentation de la tension de la peau à certains endroits du corps. Les réseaux de fibres de collagènes sont craqués parallèlement aux lignes de tension de la peau.(24) On les retrouve essentiellement au niveau de l'abdomen, des fesses, des seins, des cuisses ou des bras. (28)

On observe trois stades des vergetures :

- le stade initial lytique, infraclinique, qui ne se voit pas cliniquement.

- le stade de régénération, qui correspond aux vergetures rouges/violacées.
- le stade cicatriciel correspondant aux vergetures blanches.

Ces déchirures sont irréversibles. (24)



*Figure 15 : Vergetures abdominales abdominales au stade de régénération*



*Figure 16 : Vergetures au stade cicatriciel (28)*

### **c) *Acné***

L'imprégnation hormonale peut entraîner une hyperactivité des glandes sébacées et des glandes sudoripares. Cette hyperactivité des glandes sébacées et sudoripares couplée à une augmentation de la température basale peut provoquer l'apparition d'une acné gravidique.

### **d) *Modifications de la chevelure et des ongles***

Certaines femmes peuvent remarquer durant leur grossesse un épaissement des cheveux ou au contraire certaines ont l'impression de perdre davantage de cheveux qu'habituellement, ceci s'explique par le fait que le cycle pileux est modifié durant la grossesse.

Le cycle pileux est constitué de trois phases :

- une phase de croissance ou phase anagène : c'est durant cette phase que le cheveu s'allonge, il y a création de nouveaux cheveux.

- une phase de repos ou phase télogène : les cheveux sont à l'arrêt, ils ne poussent plus mais ne tombent pas non plus.
- une phase catagène : c'est le stade où on a une chute de cheveux

La femme durant sa grossesse peut avoir une phase anagène stimulée ce qui donnera une production capillaire plus importante, mais on observe également des femmes chez qui toutes les phases sont identiques à l'exception de la phase télogène qui est raccourcie, cette étape étant plus courte on aura donc dans ce cas une augmentation artificielle de la chute capillaire durant la grossesse sans que cela ne soit considéré comme pathologique.

Après l'accouchement, les cheveux entrent dans une phase de repos prolongé nommée effluvium télogène, ce qui ralentit le remplacement des cheveux perdus. Cet effluvium télogène peut durer plusieurs mois voire jusqu'à un an après l'accouchement.

Les modifications endocriniennes peuvent également favoriser un certain degré d'hirsutisme au niveau du visage des bras, des jambes mais également du dos. (24,28)

Concernant les ongles, ces derniers ont tendance à pousser plus vite et à être plus brillants durant la grossesse. Certaines femmes ressentent une augmentation de la fragilité de ceux-ci. (28)

#### e) *Hyperhémie de la muqueuse vulvaire*

La vulve devient hypersensible et peut occasionner des démangeaisons connues sous le nom de prurit vulvaire sine materia. (24)

### 8) **Manifestation psychologiques**

En plus des changements physiologiques endogènes la femme doit faire face à de nombreux bouleversements provoquant chez elle une réaction de défense contre ces changements.

On distingue trois périodes, une pour chaque trimestre :

- Le premier trimestre : l'ambivalence

Le corps ainsi que l'environnement de la femme change : sa vie de couple, son travail, sa famille, elle peut ressentir une ambivalence concernant sa future maternité.

- Le deuxième trimestre : l'harmonie

La femme prend l'habitude de son corps, elle sent l'enfant bouger. Durant cette période la femme est en forme et n'est pas encore gênée par sa grossesse.

- Le troisième trimestre : l'échéance

La grossesse devient physiquement gênante, l'utérus gravide devient lourd et encombrant.

La femme se pose beaucoup de questions concernant l'accouchement, la vie après la naissance de son enfant.(24)

## **9) Modifications pharmacocinétiques générales chez la femme enceinte**

Pour rappel, les étapes de la pharmacocinétique décrivent le parcours d'un xénobiotique dans le corps humain de son administration jusqu'à son élimination.

Ces étapes sont résumées par l'acronyme ADME pour Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination.

La grossesse entraîne des changements physiologiques significatifs qui modifient le fonctionnement du corps humain. Ces modifications affectent donc la pharmacocinétique de toute substance entrant en contact avec la future mère, cela comprend les médicaments par voie per os mais également toute substance à laquelle la future mère peut être exposée par voie intraveineuse, respiratoire, cutanée...

Ce n'est qu'à partir des années 1990 que les chercheurs ont commencé à reconnaître les femmes enceintes comme population pharmacocinétique à part. Comprendre comment la grossesse influence les principales étapes de la pharmacocinétique à savoir : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des substances est crucial afin de mieux connaître cette population, mieux la traiter et éviter toute exposition risquée pour la future mère ou pour le fœtus. (22)

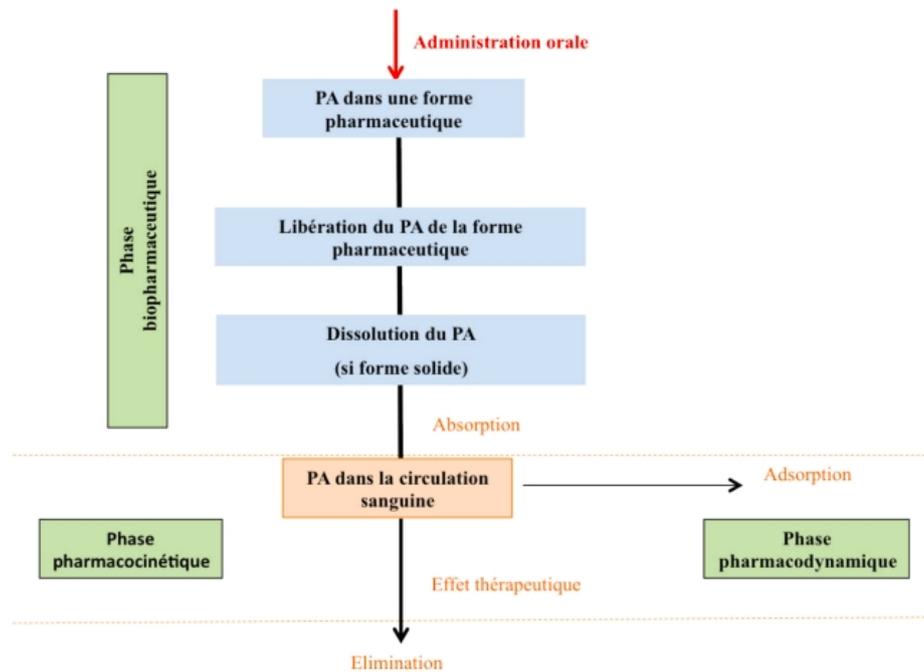


Figure 17 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme après administration per os

### a) *Absorption*

L'absorption est la première étape de pharmacocinétique. C'est le processus par lequel une substance passe de son site d'administration à la circulation systémique. Généralement, pour une substance ingérée per os cette étape dépend essentiellement du pH gastro-intestinal, de la vidange gastrique et de la motilité intestinale.

Comme vu précédemment, durant la grossesse on observe une vidange gastrique ralentie et une meilleure absorption intestinale due au transit ralenti également. Ces changements peuvent donc augmenter la vitesse d'absorption et diminuer la concentration maximale d'une substance.

La baisse du pH gastrique peut également modifier l'absorption en diminuant la biodisponibilité de certaines substances.(22)

Hormis l'absorption per os on retrouve également une absorption à d'autres niveaux : intraveineuse, intramusculaire, sublinguale, respiratoire et cutané notamment.

## **b) *Distribution***

La distribution est le processus par lequel un médicament se répartit dans les tissus et les organes du corps. En plus d'être distribués aux organes habituels, ici on a une distribution également vers l'unité fœto-placentaire c'est-à-dire : le placenta, le fœtus et le liquide amniotique.

La distribution dépend du volume de distribution, le débit sanguin aux organes, de la perméabilité capillaire, de la liaison aux protéines plasmatiques et des caractéristiques physico-chimique de la molécule.

Pendant la grossesse, on a :

- une augmentation de l'eau corporelle totale : une augmentation du volume de distribution ce qui entraîne une réduction des concentrations plasmatiques et tissulaires. Cela affecte donc grandement les substances hydrophiles.
- une augmentation des réserves de graisse corporelle : on a donc de la même manière une augmentation du volume de distribution des composés plutôt lipophiles.

Pour rappel, le volume de distribution (Vd) est un paramètre hypothétique étudié pour la distribution en pharmacocinétique, il représente le volume dans lequel une substance devrait être uniformément distribuée afin de produire la concentration sanguine observée.(22)

Toujours concernant la distribution, il est important de souligner que seule la substance non liée à une protéine plasmatique peut être distribuée/métabolisée/éliminée, de ce fait les changements de concentration en protéines plasmatiques influencent grandement la pharmacocinétique des substances.

L'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine sont deux protéines plasmatiques qui diminuent pendant la période de gestation. Les substances habituellement fortement liées à ces protéines verront donc durant la grossesse leur fraction libre augmenter et donc leur distribution, métabolisation et élimination feront de même. (22,29)

## **c) *Métabolisation***

La métabolisation est le processus par lequel le corps modifie chimiquement le médicament pour le rendre plus facilement éliminable par le rein essentiellement. Cette étape se déroule principalement dans le foie.

On y retrouve deux phases :

- la phase I avec des réactions induisant des modifications chimiques telle que l'oxydation, la réduction ou l'hydrolyse, de la molécule pour la rendre plus soluble simplement ou pour la préparer aux réactions de phase II.
- la phase II qui permet l'ajout de fractions, de groupes, hydrophiles visant à rendre le composé plus hydrosoluble pour faciliter son élimination.

L'augmentation de la sécrétion d'oestrogènes et de progestérone va venir soit inhiber ou au contraire augmenter le métabolisme au niveau du foie ce qui influe sur les concentrations des substances retrouvées dans le sang maternel. Certaines enzymes voient leur activité augmenter c'est le cas par exemple du CYP3A4 ou au contraire diminuer comme le CYP1A2.

PHASE I Enzymes métabolisant les médicaments	
Enzyme	Changement d'activité
CYP1A2	Diminutions
CYP2B6	Augmente
CYP2C9	Augmente
CYP2C19	Diminution (Effet du phénotype inconnu)
CYP2D6	UM et EM : augmentations IM : Aucun changement PM : Diminutions
CYP3A4/5	Augmente
Phase II Enzymes métabolisant les médicaments	
Enzyme	Changement d'activité
UGT1A1	Augmente
UGT1A4	Augmente
N-acétyltransférase	Diminution minime, non cliniquement significative

*Figure 18: Tableau résumant les changements d'activité des différentes enzymes de phase I et II (22)*

Durant la grossesse, on observe également une augmentation générale des débits sanguins des organes et le foie ne fait pas exception. Ce dernier étant l'un des principaux acteurs de cette étape, on observe une augmentation du métabolisme et une élimination plus rapide des composés métabolisés par celui-ci.

#### **d) *Elimination***

Cette étape comme son nom l'indique est celle où le xénobiotique est éliminé hors de l'organisme. Le rein étant le principal émonctoire et celui-ci ayant un débit sanguin et une clairance augmentés, on observe une augmentation de l'excrétion des substances éliminées par les reins et donc une diminution plus rapide de leur concentration plasmatique.

L'augmentation de la clairance entraîne une diminution de la demi-vie.

Mis à part le rein, il existe d'autres émonctoires : le foie via l'élimination hépato-biliaire, la peau, les poumons. (22,29)

En résumé durant la grossesse, on aura :

- une augmentation de l'absorption
- une augmentation du volume de distribution
- une induction ou inhibition de la métabolisation
- une augmentation de l'élimination.

### **10) Mécanismes pharmacocinétiques ciblés au niveau cutané**

Concernant l'absorption cutanée celle-ci est dépendante de plusieurs facteurs tel que le type de peau, l'état de la peau, la température, la flore commensale...

#### **a) *Absorption cutanée***

De la même façon que par la voie per os, l'absorption est le processus par lequel une substance pénètre dans la peau. La peau est composée de plusieurs couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

La pénétration de substances à travers la peau est un processus complexe influencé par :

- La taille des molécules : une molécule de petite taille pénétrera plus facilement qu'une plus grande
- La lipophilie : les substances lipophiles traversent plus facilement la couche cornée
- l'hydratation de la peau : une peau bien hydratée est en général plus perméable aux actifs
- l'état de la peau : l'état de la couche cornée, l'étanchéité de la barrière hydrolipidique
- les excipients : faisant office de véhicule pour la substance.

#### **b) *Distribution***

Une fois absorbés, les actifs peuvent être distribués dans les différentes couches de la peau et même atteindre la circulation systémique. Bien que cela soit moins fréquent étant donné que les cosmétiques ont davantage un rôle local comme nous le verrons par la suite.

#### **c) *Métabolisation cutanée***

La peau est capable de métaboliser les actifs qui la pénètrent de la même manière que le foie puisqu'elle contient des enzymes. Les principales enzymes impliquées dans le métabolisme cutané sont les cytochromes P450 qui sont présentes en quantité moindre par rapport au foie certes mais qui jouent un rôle dans la bio-transformation des actifs.

#### **d) *Elimination***

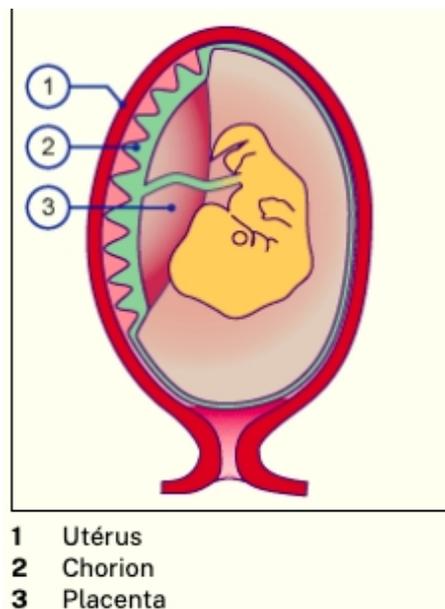
L'élimination des molécules pénétrant la peau se fait par deux voies principales :

- La circulation systémique, si les molécules ont réussi à pénétrer suffisamment profondément le derme au point de se retrouver dans la circulation, de la même manière que décrite précédemment.
- La voie cutanée via la desquamation qui correspond à la perte des cellules mortes de la couche cornée ou par la sécrétion sébacée ou sudoripare.

## 11) Passage transplacentaire

Le passage transplacentaire, c'est-à-dire le transfert de substances de la circulation maternelle vers la circulation fœtale à travers le placenta, est un processus fondamental pour le développement du fœtus pendant la grossesse. Ce mécanisme complexe assure l'apport nécessaire en nutriments, oxygène tout en permettant l'élimination des déchets métaboliques du fœtus vers la mère. Ces échanges sont assurés par un nouvel organe : le placenta.

Le placenta est organe temporaire qui se développe dans l'utérus de la mère lors de la grossesse, c'est une interface dynamique où s'effectuent tous les échanges entre la mère et le fœtus. Le placenta revêt les fonctions de nutrition, respiration, d'excrétion et de productions d'hormones et de facteurs de croissance pour le bon développement du fœtus.



*Figure 19 : Schéma illustrant le placenta dans l'utérus*

Il est constitué :

- du chorion, la couche externe du placenta où s'effectuent les échanges de gaz, de nutriments et de déchets entre la mère et le fœtus. Les villosités chorionales sont des structures appartenant au chorion en formes de doigts qui contiennent les vaisseaux sanguins fœtaux, c'est précisément à leur niveau que les échanges se font.

- le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste qui sont deux couches de cellules trophoblastiques responsables de la production d'hormones et qui participent également aux échanges avec la mère.
- la plaque basale : partie rattachée à l'utérus
- le cordon ombilical qui transporte le sang du fœtus au placenta. Il est constitué de deux artères ombilicales et d'une veine ombilicale. (30,31)

Il existe plusieurs types d'échanges au niveau du placenta :

- la diffusion passive ou transport passif : les molécules traversent de manière passive par gradient de concentration . Si les composés sont <500Da, lipophiles et non ionisés, c'est le cas par exemple de l'oxygène et du dioxyde de carbone.
- la diffusion facilitée : ce mécanisme a recours à un transporteur mais ne nécessite ni énergie et dépend uniquement du gradient de concentration, c'est le type d'échange qui concerne le glucose via le transporteur GLUT1 par exemple.
- le transport actif : Il fait intervenir des transporteurs qui nécessitent de l'énergie sous forme d'ATP pour transporter des molécules contre leur gradient de concentration ou encore des molécules de haut poids moléculaire comme pour les acides aminés ou les lipides. Ils sont le plus souvent couplés à des transporteurs de cations ou d'anions.
- l'endocytose ou pinocytose : Dans ce cas de figure la molécule se lie à la membrane et celle-ci s'invagine pour former une vésicule et intégrer la molécule. C'est le cas lors de transfert de virus ou d'immunoglobulines G par exemple.

(22,30,31)

Le passage transplacentaire est influencé par plusieurs facteurs notamment :

- la nature physico-chimique des molécules
- la taille moléculaire
- la concentration d'une part et d'autre du placenta
- du débit sanguin placentaire.

Une molécule lipophile, de bas poids moléculaire, disponible en haute concentration dans la circulation sanguine maternelle passera plus facilement le placenta et arrivera au contact du fœtus, d'autant plus si le débit sanguin placentaire est élevé puisque les échanges seront accrus.

## PARTIE II :

### DERMOCOSMETOLOGIE ET RISQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Avant toute chose, j'aimerais répondre d'emblée à une question que l'on pourrait se poser à ce stade de ma thèse :

Pourquoi devons-nous être vigilants vis-à-vis des cosmétiques chez la femme enceinte puisque comme nous l'avons vu précédemment ces derniers ne passent pas ou peu dans la circulation systémique ?

Il existe plusieurs raisons à cela :

- Premièrement, le fœtus est particulièrement vulnérable aux substances chimiques. Même de faibles quantités, si elles atteignent la circulation systémique de la mère peuvent traverser la barrière placentaire et potentiellement affecter le fœtus dans l'organogenèse et son développement.
- Deuxièmement, il n'existe pas de lien dose-toxicité pour certaines molécules. En effet, certains ingrédients cosmétiques sont connus pour être nocifs ou suspectés de l'être même à de très faibles doses, c'est le cas des parabènes, des phtalates entre autres comme nous le verrons plus tard.
- Troisièmement, il existe un manque de données solides sur les effets à long terme de nombreux ingrédients cosmétiques sur la grossesse et le développement fœtal. La réglementation des cosmétiques est souvent moins stricte que celle des médicaments ce qui signifie qu'il existe des produits qui peuvent contenir des ingrédients non testés pour la sécurité de la femme enceinte et pour le fœtus.
- Et enfin, quatrièmement, la grossesse est une période propice à l'utilisation de cosmétiques, en effet les changements physiologiques que la femme subit peuvent la pousser à utiliser davantage de produits qu'habituellement. D'après une étude menée en France en 2013, le nombre quotidien de produit cosmétique utilisé chez une femme enceinte était de 18 tandis que chez les femmes non gestante ce chiffre était de 16.

A la lumière de ces éléments il paraît donc important de limiter les expositions notamment durant cette période de vulnérabilité des 1000 premiers jours.

## A) Généralités sur la peau et les dermocosmétiques

### 1) La peau

La peau est l'organe le plus lourd et étendu de l'organisme, elle pèse en moyenne 4kg au total chez l'adulte et a une surface de 1,5 à 2m<sup>2</sup>.

Elle est l'interface qui sépare physiquement l'individu de son environnement extérieur.

Cet organe revête plusieurs rôles : rôle de protection, de thermorégulation, de détection de stimuli sensoriel, d'échanges et métabolique. A ces rôles viennent s'ajouter le rôle d'identification : en effet la peau a un rôle prédominant dans nos interactions sociales et ceci est confirmé par l'importance qu'ont toujours eu les produits cosmétiques dans la société.

Au niveau structurel, la peau est constituée de trois couches superposées : l'épiderme (partie superficielle), le derme (partie intermédiaire) et l'hypoderme (couche la plus profonde).

- L'épiderme constitue un tissu de revêtement qui sert essentiellement à nous protéger contre les agressions mécaniques et chimiques venant de l'extérieur.
- Le derme quant à lui est un tissu conjonctif ayant essentiellement un rôle nutritif, en effet l'épiderme comme tous les épithéliums n'est pas vascularisé ce dernier reçoit les nutriments nécessaires par diffusion depuis le derme.
- Enfin l'hypoderme est un tissu lipidique qui a davantage un rôle métabolique (réserve lipidique) et un rôle de thermorégulation.

On retrouve également deux éléments constitutifs de la peau en plus de ces trois couches : les glandes et les phanères. (32,33)

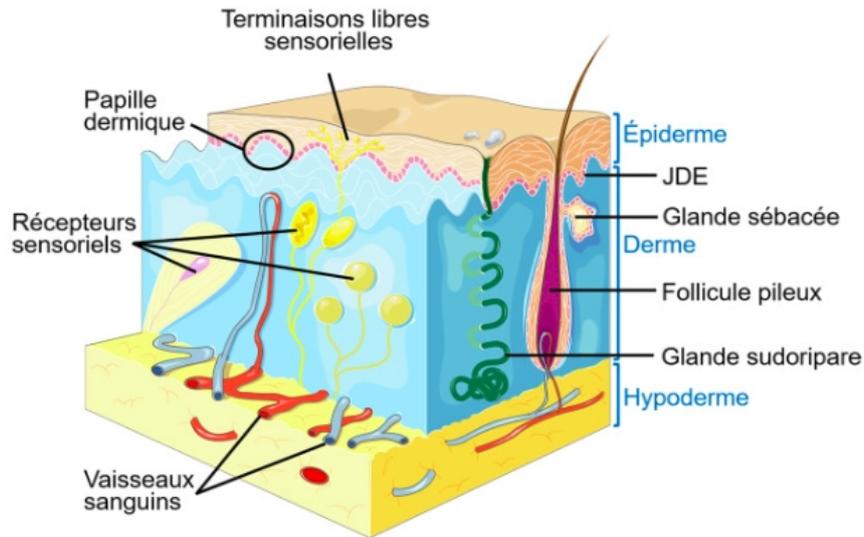


Figure 20 : Schéma de la structure générale de la peau

Sur la peau, on retrouve un microbiome cutané composés de différents micro-organismes qui co-existent en équilibre. Celui-ci a un rôle crucial contre les infections et dans la modulation immunitaire cutanée.

On retrouve parmi ces micro-organismes :

- des bactéries : *staphylococcus epidermidis*, *corynebacterium*, *cutibacterium acnes*,  
*micrococcus*
- des archées
- des champignons : *Malassezia*, *Candida*
- des virus: HPV, Polyomavirus
- des acariens : Demodex

Leur répartition dépend des caractéristiques physico-chimiques des différentes zones de la peau : on ne retrouvera pas la même colonisation au niveau des aisselles et sur la plante des pieds par exemple. Ainsi, on retrouve quatre grands types d'environnement distincts : sec, humide, riche en sébum et la région des pieds. Chaque type d'environnement cutané correspond à un type de niche écologique.

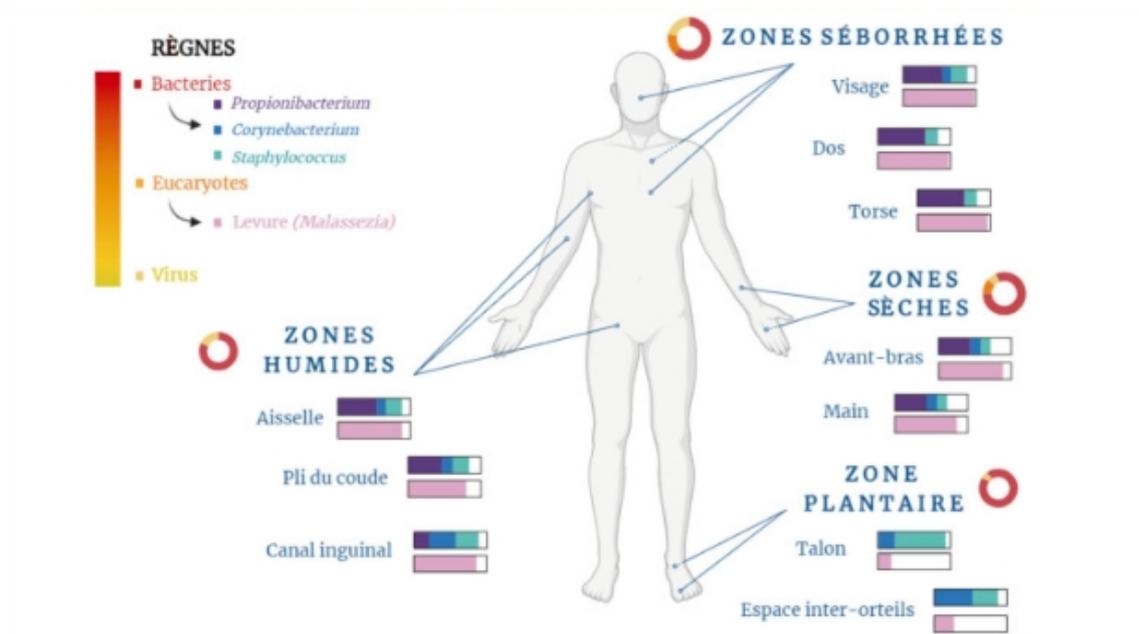


Figure 21 : Répartition des différents micro-organismes en fonction des différents environnements cutanés (34)

Un déséquilibre de ce microbiome cutané, que l'on nomme dysbiose, peut contribuer au développement de certaines maladies de la peau telle que l'acné, l'eczéma... (34)

a) *L'épiderme*

(32,33,35,36)

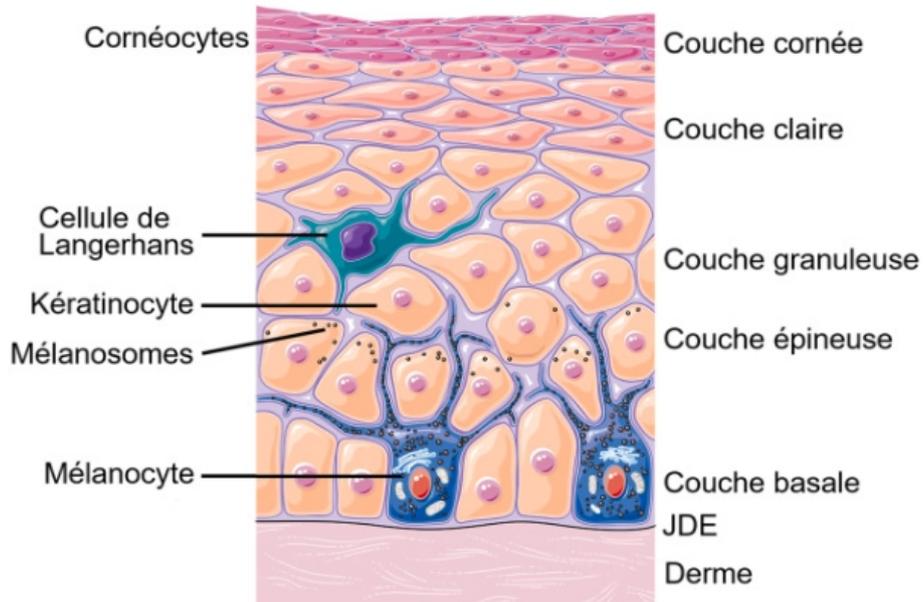


Figure 22 : Schéma des différentes couches constituant l'épiderme (36)

L'épiderme, comme dit précédemment, est la couche la plus externe de la peau. Il s'agit d'un épithélium de revêtement stratifié pavimenteux kératinisé squameux.

Stratifié car il est constitué de plusieurs assises de cellules, pavimenteux car les cellules superficielles sont plates, kératinisé car la peau synthétise une protéine particulière très importante : la kératine. Enfin squameux car les cellules les plus superficielles sont des cellules mortes qui se desquament naturellement.

Son épaisseur varie, selon les zones du corps, de 1,5mm au niveau le plus épais à savoir au niveau palmo-plantaire à 0,05mm au niveau des paupières et des organes génitaux. Ce tissu n'est pas vascularisé, les éléments vasculaires se trouvent dans les tissus plus profonds à savoir le derme et l'hypoderme.

L'épiderme est constitué de quatre types de cellules différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel :

- Les kératinocytes sont les cellules les plus nombreuses de l'épiderme : elles représentent à elles seules environ 80 % des cellules de cette couche. Leur principal rôle est celui de produire la kératine, molécule indispensable au rôle de protection que revêt la peau.

- Les mélanocytes ils sont responsables de la couleur de la peau et protègent des UV puisqu'ils synthétisent et transfèrent aux kératinocytes voisins la mélanine. On retrouve un mélanocyte tous les dix kératinocytes.

Chaque mélanocyte va prendre en charge 36 kératinocytes voisins pour lesquels il produira la mélanine : on parle d'unité de mélanisation. Plus la peau est foncée plus on retrouvera des mélanocytes dans les couches les plus hautes de l'épiderme.

- Les cellules de Langerhans sont des cellules de l'immunité qui représentent environ 3 % de la totalité des cellules de l'épiderme. Ce sont des cellules dendritiques, c'est-à-dire présentatrice d'antigène, elles protègent des éventuelles agressions extérieures.

- Les cellules de Merkel sont des cellules nerveuses sensorielles.

L'épiderme est lui-même constitué de plusieurs couches superposées, de la plus profonde à la plus superficielle on retrouve :

- le stratum basal ou couche basale ou couche germinative qui repose sur la lame basale à la jonction dermoépidermique
- le stratum spinosum ou couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi
- le stratum granulosum ou couche granuleuse
- le stratum lucidum ou couche claire qui n'est pas systématiquement présente
- le stratum corneum couche cornée

Chaque couche comportant un niveau de kératinocytes de plus en plus différenciés visant à obtenir au final en surface une couche de cellule permettant à la peau d'être une barrière imperméable à l'eau.

La plus profonde de ces couches à savoir la couche germinative repose sur la lame basale : frontière physique entre l'épiderme et le derme. Cette zone de l'épiderme est très dense et est très compliquée à traverser. Elle contribue donc grandement à l'effet barrière de la peau en sélectionnant le passage des molécules vers ou depuis le derme.

### **La couche germinative ou basale**

La couche germinative doit son nom à l'activité mitotique intense qui s'y produit. Elle comprend une assise de cellules souches épithéliales cubiques. Chaque cellule souche se divise et donne naissance à deux cellules filles : un kératinocyte qui migrera vers la surface et qui se différenciera progressivement lors de son trajet et un kératinocyte qui par la suite se redivisera à nouveau de la même manière. L'activité mitotique de cette couche permet à l'épiderme de se renouveler intégralement toutes les 4 à 5 semaines.

### **La couche épineuse**

Les kératinocytes de cette couche sont disposés en cinq ou six assises de plus en plus aplaties vers l'extérieur. Elles ont une épaisseur à elles toutes de 50 $\mu$ m.

Cette couche confère à l'épiderme une grande cohésion et une grande résistance mécanique grâce aux multiples desmosomes qui lient les kératinocytes entre eux. On observe en moyenne trois desmosomes pour 2 $\mu$ m de membrane. Ces nombreux desmosomes donnent aux cellules une apparence hérissée d'épines sur une coupe histologique, d'où le nom de cette couche.

### **La couche granuleuse**

Cette couche est constituée de trois assises de kératinocytes dans lesquelles les organites se raréfient. Le processus de différenciation des kératinocytes s'achève dans cette couche.

Au-delà de cette couche les kératinocytes deviendront des cellules mortes.

### **La couche claire**

Cette couche n'est pas présente dans toutes les parties du corps, seulement dans les zones où l'épiderme est le plus épais, comme par exemple au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds. Cette couche est constituée de plusieurs assises de cellules plates et claires faisant la transition entre la couche granuleuse et la couche cornée.

## **La couche cornée**

Les cellules y sont plutôt compactes en profondeur et se desquament à la surface.

Elle est constituée de quatre à une dizaine de couches de cellules aplaties, mortes c'est-à-dire dépourvues de noyau et d'organites et complètement kératinisées : on parle alors de cornéocytes.

On peut distinguer deux sous couches dans cette couche cornée : la couche compacte plus en profondeur qui fait suite à la couche granuleuse, ici les cellules sont étroitement liées par des structures simplifiées des desmosomes : les cornéodesmosomes.

Vient ensuite totalement en surface la couche desquamante au niveau de laquelle comme son nom l'indique on observe la desquamation des cellules. Cette desquamation est un mécanisme parfaitement régulé et équilibré par différents acteurs au niveau de la couche cornée. Généralement on considère que tous les jours une couche de cellules se desquame au niveau de la couche cornée.

La genèse de nouveaux kératinocytes au niveau de la couche basale couplée à la desquamation au niveau de la couche cornée permettent ainsi une homéostasie épidermique parfaite.

## **b) *Le derme***

(32,33)

Le derme est le support solide de la peau. C'est un tissu conjonctif fibreux et élastique plus épais que l'épiderme : il atteint 3 à 4mm au niveau de la plante des pieds et de la paume des mains et est plus fin au niveau des paupières avec une épaisseur de 0,6mm.

Le derme et l'épiderme sont liés l'un à l'autre par la jonction dermoépidermique.

C'est un tissu qui est abondamment vascularisé et innervé. Il est constitué principalement de fibroblastes sécrétant une matrice extracellulaire constituée de deux protéines, les fibres de collagène qui représentent quasiment 98 % de la masse totale du derme et l'élastine, ainsi que d'une substance fondamentale amorphe riche en :

- mucopolysaccharides acides : l'acide hyaluronique
- mucopolysaccharides sulfatés : chondroïtine sulfate

Ces molécules du derme sont liées par des liaisons covalentes et forment ainsi des protéoglycanes.

Le derme se divise en deux zones distinctes :

- le derme papillaire ou superficiel : il s'agit d'un tissu lâche, vascularisé et innervé. C'est ce tissu qui pourvoit aux besoins nutritifs de l'épiderme.
- le derme réticulaire ou profond, plus en profondeur constitue la majeure partie du derme. Il peut être plus ou moins épais selon la localisation sur le corps : très important au niveau de la peau du dos et très faible au niveau des paupières.

Les cellules composant le derme sont les fibroblastes comme vu précédemment mais on y retrouve également des cellules de l'immunité telle que des macrophages et des mastocytes.

### **c) *L'hypoderme***

(32,33)

C'est un tissu conjonctif lâche, vascularisé et innervé constitué uniquement d'adipocytes regroupés en lobules graisseux. Son épaisseur varie selon la localisation et selon le sexe de l'individu : il est très épais au niveau du ventre, des fesses, des cuisses et très mince au niveau des paupières.

### **d) *Les annexes épithéliales de la peau***

(35)

Il existe trois types d'annexes :

#### **Les follicules pilosébacés**

Il existe différents types de poils : les poils de la barbe, les cheveux qui sont relativement épais et pigmentés et ce qu'on appelle les couettes autrement appelés duvet à savoir des poils moins durs, moins pigmentés que l'on retrouve généralement sur les bras, les jambes ...

Chaque follicule pilosébacé est constitué d'un bulbe à la base, d'une glande sébacée et d'un muscle lisse : le muscle pilomoteur. Les poils prennent naissance dans le derme puis traversent l'épiderme pour apparaître en surface.

Les glandes sébacées sont constituées de lobules qui convergent en un canal excréteur qui rejoint le poil dans l'épiderme.

### **Les glandes sudorales eccrines et apocrines**

Ce sont elles qui sont responsables de la production de sueur. Les glandes sudorales eccrines et apocrines diffèrent par leur localisation, leur fonction et la composition de la sueur qu'elles produisent.

Les glandes sudorales eccrines sont présentes sur tout le corps notamment les paumes et les plantes

Les glandes sudorales apocrines quant à elles sont présentes à certains endroits en particulier comme les parties génitales, les creux axillaires, les aréoles mammaires et sont contrôlées par certaines hormones.

### **Les ongles**

Ce sont des structures anatomiques complexes servant de protection des extrémités des doigts et des orteils. Ils participent à la sensibilité tactile.

Tout comme chaque élément constitutif de la peau des ongles sains et beaux ont une très grande importance dans l'interaction sociale.(37)

## 2) Cosmétiques et dermocosmétiques

### a) *Définitions et listes des différents produits cosmétiques*

Les produits cosmétiques sont souvent associés aux produits de beauté et notamment au maquillage, cependant, la définition réglementaire va au-delà de ces seuls produits. On retrouve leur définition dans l'article L5131-1 du Code de Santé Publique :

« On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (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. ».

Le mot « substance » renvoi à « 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. » ;

et le mot mélange à « un mélange ou une solution composé de deux substances ou plus ».

Cette même définition est commune à l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne, on la retrouve dans l'Article 2 du règlement cosmétique. (38)

Les produits cosmétiques n'ont donc en soit aucune finalité médicale et ne sont destinés qu'à être appliqué sur les parties superficielles du corps. (39)

L'ANSM recense l'ensemble des différents produits cosmétiques existants à ce jour :

<u>Produits pour la peau</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau ;</li><li>- Masques de beauté ;</li><li>- Fonds de teint (liquides, pâtes, poudres) ;</li><li>- Poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle ;</li><li>- Préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels) ;</li><li>- Produits solaires ;</li></ul>
------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produits de bronzage sans soleil ;</li> <li>- Produits permettant de blanchir la peau ;</li> <li>- Produits antirides ;</li> <li>- Produits pour le rasage (savons, mousses, lotions) ;</li> <li>- Produits de maquillage et démaquillage;</li> <li>- Produits destinés à être appliqués sur les lèvres.</li> </ul>
<u>Produits d'hygiène</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savons de toilette, savons déodorants ;</li> <li>- Produits d'hygiène dentaire et buccale ;</li> <li>- Produits d'hygiène intime externe ;</li> <li>- Déodorants et antiperspirants.</li> </ul>
<u>Produits capillaires</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colorants capillaires;</li> <li>- Produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux ;</li> <li>- Produits de mise en plis ;</li> <li>- Produits de nettoyage pour cheveux (lotions, poudres, shampooings) ;</li> <li>- Produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles) ;</li> <li>- Produits de coiffage (lotions, laques, brillantines)</li> </ul>
<u>Autres</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;</li> <li>- Dépilatoires</li> <li>- Produits pour les soins et le maquillage des ongles</li> </ul>

*Figure 23 : Tableau de classification des produits cosmétiques*

**b) *Quelle est la différence entre un cosmétique et un dermocosmétique ?***

La notion de dermocosmétologie n'apparaît nulle part dans la réglementation française et européenne, d'un point de vue strictement législatif il n'existe donc que des cosmétiques et pas de dermocosmétiques sur le territoire européen. Ces derniers suivent donc la même réglementation que les cosmétiques généraux.

Ce terme voit le jour en Europe dans les années 1970 avec le pharmacien Pierre Fabre. Ce dernier définit le concept marketing de dermocosmétique comme ceci :

« Adossés à un laboratoire pharmaceutique, fondement de notre excellence scientifique, nous concevons nos soins dermocosmétiques selon les critères d'efficacité et de sécurité les plus

exigeants. Nous avons acquis des expertises de pointe, notamment dans les substances naturelles, la dermatologie thermale, les biotechnologies ou la cosmétique stérile. Recommandés par les professionnels de santé, nos soins dermocosmétiques sont délivrés par des personnels formés à notre approche éthique de la beauté, apportant ainsi la garantie d'une réponse adaptée aux besoins de chacun. ».

Cette définition d'un dermocosmétique reprend donc les notions de sécurité, d'efficacité et de supervision par un professionnel de santé pour un produit répondant à une problématique ciblée.

Le marché des dermocosmétiques s'est étendu et aujourd'hui on retrouve plusieurs laboratoires/groupes se spécialisant dans ce type de produits.

<b>Groupes</b>	<b>Marques</b>
<b>Beiersdorf</b>	Eucerin
<b>Expanscience</b>	Mustela Noviderm
<b>Johnson &amp; Johnson</b>	CicaBiafine SensiBiafine SoleilBiafine BébéBiafine
<b>L'Oréal</b>	La Roche Posay
<b>Pierre Fabre</b>	Ducray Galenic SVR
<b>Puig</b>	Uriage

*Figure 24 : Liste non exhaustive de marques dermocosmétiques vendues en pharmacie (40)*

Aux Etats-Unis, cette catégorie de produits n'est pas reconnue non plus comme une sous-catégorie distincte des cosmétiques généraux mais reste malgré tout connue sous le nom de Cosmeceuticals ou cosméceutiques en français. Ce mot-valise, contractant les termes Cosmetics et Pharmaceuticals, n'est pas si récent puisqu'il a été inventé par Raymond Reed l'un des fondateurs de la Society of Cosmetics Chemists aux Etats-Unis en 1961.

Seul le Japon à ce jour a deux catégories qui coexistent : les cosmétiques et la catégorie des Quasi-Drugs qui sont des produits particuliers autorisés à revendiquer des effets spécifiques.

L'intérêt d'une dénomination différente entre les cosmétiques et les dermocosmétiques est de permettre de distinguer deux types de produits :

- les produits dermocosmétiques ayant fait preuve de leur efficacité pour des problèmes particuliers et qui sont recommandés par les professionnels de santé
- les produits cosmétiques dénués d'effet et n'ayant fait l'objet d'aucun test fiable.

In fine, la dermocosmétologie s'intéresse aux produits à la frontière entre les cosmétiques et les produits pharmaceutiques à savoir des soins qui peuvent traiter ou prévenir des problèmes cutanés spécifiques tout en ayant une finalité esthétique. (40)

### c) *La réglementation des cosmétiques en Europe*

(38)

La réglementation des produits cosmétiques en Europe est rigoureuse et vise à garantir la sécurité des consommateurs. Elle est principalement régie par le Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 Novembre 2009. Ce règlement établit les normes pour la sécurité, la composition, l'étiquetage et la commercialisation des produits cosmétiques dans l'Union Européenne.

Lorsqu'un produit cosmétique est mis sur le marché, la Personne Responsable doit constituer, et avoir à disposition si inspection, le Dossier d'Information sur le Produit ou DIP. Elle doit également déclarer le produit aux autorités compétentes via le Portail de Notification des Produits Cosmétiques (CPNP). L'étiquetage du cosmétique doit répondre à un certain nombre de mentions.

En cas de problème, les structures responsables des contrôles des fabricants, des laboratoires, des ingrédients, des examens d'efficacité et de protection du consommateur sont la Direction générale de la Santé (DGS) et la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

- **La Personne Responsable** est une personne physique ou morale située dans l'UE qui est en charge de garantir la conformité du produit aux exigences du Règlement Européen. Comme dit précédemment elle est responsable de la notification du cosmétique dans le Portail de Notification des Produits Cosmétiques et doit avoir en sa possession une copie du DIP.

Le fabricant est la Personne Responsable lorsque celui est établi en Europe et que le produit est directement commercialisé en Europe sans être exporté puis réimporté.

Pour un produit importé, c'est l'importateur qui est désigné comme Personne Responsable. Chaque produit importé doit répondre aux mêmes règles que les cosmétiques fabriqués sur le sol européen.

Le fabricant et l'importateur peuvent désigner comme Personne Responsable une personne établie en UE par le biais d'un mandat écrit, accepté et signé par écrit par cette personne.

Le distributeur est la personne Responsable d'un cosmétique qu'il a lui-même mis sur le marché sous son nom, sa marque ou s'il modifie un produit déjà commercialisé de telle manière que sa conformité aux exigences risque d'être modifiée.

- **Le DIP** est un dossier imposé par le règlement européen qui regroupe dans une première partie toutes les informations et évaluations concernant les risques toxicologiques des différents ingrédients et dans une seconde partie une évaluation de la sécurité pour la santé humaine du cosmétique.

Le DIP doit contenir :

- une description du produit cosmétique permettant l'établissement d'un lien clair entre le dossier d'information et le produit cosmétique concerné
- le rapport sur la sécurité du produit cosmétique visé à l'article 10, paragraphe 1 du règlement cosmétique européen
- une description de la méthode de fabrication et une déclaration de conformité aux bonnes pratiques de fabrication visées à l'article 8 du règlement cosmétique européen
- lorsque la nature ou l'effet du produit cosmétique le justifie, les preuves de l'effet revendiqué par le produit cosmétique.

Informations contenues dans la partie A du DIP :

- Formule quantitative et qualitative du produit
- Caractéristiques physiques/chimiques et stabilité du produit

- Qualité microbiologique
- Impuretés, traces, informations sur l'emballage
- Utilisation normale et raisonnablement prévisible
- Exposition au produit cosmétique
- Exposition aux substances
- Profil toxicologique des substances
- Effets indésirables et effets indésirables graves
- Informations sur le produit cosmétique

Informations sur les évaluations de la sécurité contenues dans la partie B du DIP :

- Conclusion de l'évaluation
- Avertissements et instruction d'utilisation sur l'étiquette
- Raisonnement
- Références de la personne chargée de l'évaluation et approbation de la partie B

Ce dossier doit être conservé par la personne responsable pendant dix ans à partir de la date à laquelle le dernier lot du produit cosmétique a été mis sur le marché.

- **Le Portail de Notification des Produits Cosmétiques (CPNP)** est un portail de déclaration où chaque cosmétique présent sur le marché européen doit obligatoirement être inscrit.

Avant la mise sur le marché, la Personne Responsable transmet à la Commission Européenne via le CPNP les informations suivantes :

- la catégorie du produit cosmétique et son ou ses noms, afin de permettre son identification spécifique
- le nom et l'adresse de la personne responsable où le dossier d'information sur le produit est tenu à disposition

- le pays d'origine en cas d'importation
- l'État membre dans lequel le produit cosmétique doit être mis sur le marché
- les coordonnées d'une personne physique à contacter en cas de nécessité
- la présence de substances sous forme de nanomatériaux
- 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.
- la formulation-cadre permettant un traitement médical prompt et approprié en cas de troubles.

● **L'étiquetage des cosmétiques** doit comporter certaines mentions obligatoires telles que :

- le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable
- 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
- la date jusqu'à laquelle le produit cosmétique, conservé dans des conditions appropriées, continue à remplir sa fonction initiale et reste notamment conforme au règlement (CE) n°1223/2009
- les précautions particulières d'emploi ainsi que d'éventuelles indications concernant des précautions particulières à observer pour les produits cosmétiques à usage professionnel
- le numéro de lot de fabrication ou la référence permettant l'identification du produit cosmétique
- la fonction du produit cosmétique, sauf si cela ressort clairement de sa présentation.
- la liste des ingrédients

**d) Composition des (dermo)cosmétiques**

Tous les cosmétiques sur le marché ont une liste d'ingrédients connue également sous le nom de liste INCI qui est l'acronyme de International Nomenclature of Cosmetics Ingredients. Cette liste est une nomenclature obligatoire depuis 1999 en France et en Europe.

Les ingrédients sont tous inscrits en anglais, ou en latin pour les ingrédients d'origine végétale non transformés, à l'exception de paraffinum liquidum et petrolatum qui sont d'origine synthétique.

Les colorants sont notés sous la forme CI pour Colour Index suivi d'un nombre à cinq chiffres.

Le parfum n'est pas nécessairement détaillé et s'il est présent sera juste notifié dans la liste sous le nom « Parfum » ou « aroma » ou « Fragrance ». Si le parfum utilisé comporte des composants à déclaration obligatoire, notamment des substances allergènes, on les retrouvera à la fin de la liste INCI.

Les nanomatériaux doivent être clairement indiqués en inscrivant le nom de l'ingrédient suivi de la mention « nano » entre crochets.

Concernant l'ordre des ingrédients ils sont listés comme suit :

- en premier on retrouve les ingrédients dosés à plus de 1 % dans le produit : ils sont inscrits par ordre décroissant en concentration c'est-à-dire du composé le plus concentré au composé le moins concentré mais toujours supérieur à 1 %

- ensuite on retrouve les ingrédients dosés à moins de 1 % dans le produit : ils sont listés dans l'ordre que le fabricant aura souhaité.

Le fabricant n'a pas l'obligation d'indiquer la concentration de chaque composant en raison du secret de fabrication.



Figure 25 : Exemple de liste INCI

La grande majorité des dermocosmétiques sont des produits sous forme de dispersion E/H ou H/E autrement dit il s'agit d'un mélange hétérogène entre une phase lipophile dans une phase hydrophile ou d'une phase hydrophile dans une phase lipophile.

Les cosmétiques sont composés de plusieurs ingrédients :

- les épaississants, gélifiants confèrent une texture agréable au produit et servent de support aux principes actifs
- l'eau est l'ingrédient majoritaire, elle représente entre 40 et 85 % du produit
- les principes actifs (hydratants, régénérants cellulaire, apaisants, actifs anti-âge et photo-protecteurs) sont en général inférieur à 3 % dans la composition
- les conservateurs, fixateurs, colorants etc. peuvent également être présents selon le type de produit, ils visent à améliorer l'efficacité et la durée de vie du cosmétique.

### **Les constituants de la phase lipophile**

- les hydrocarbures, ce sont les produits de la pétrochimie : vaseline, huile de paraffine, isoparaffine, squalane...
- les silicones ou polysiloxanes, ce sont des composés organiques du silicium : diméthicone, phényltriméthicone, cyclométhicone, amodiméthicone... il en existe d'autres, on peut repérer leur présence dans la liste INCI grâce à leur suffixe -thicone.
- les triglycérides : les huiles végétales, huile de poisson, les beurres, les huiles synthétiques
- les cires
- les alcools gras : octyldécanol, alcool cétylique, alcool stéarylique...
- les acides gras : acide stéarique, acide palmitique
- les esters gras synthétiques : mono et distéarate de glycérol, isostéarate d'isostéaryle, néopentolate d'isostéaryle, myristate d'isopropyle...
- les gélifiants lipophiles : stéarate de magnésium, silices modifiées, argiles modifiées...

## **Les constituants de la phase hydrophile**

- L'eau : eau déminéralisée ou eaux thermales ou florales
- les humectants : glycérol ou glycérine, sorbitol, propylène glycol
- les solvants et solubilisants : eau, propylène glycol, éthanol, isopropanol, Polyéthylènes glycols
- les épaississants et gélifiants : polysaccharides, polymères acryliques et vinyliques, polyéthylènes glycols, polyquaterniums, silices et silicates

## **Les tensioactifs**

Ce sont des substances amphiphiles, c'est-à-dire ayant une partie hydrophile et une partie hydrophobe. Les tensioactifs sont capables de diminuer la tension interfaciale entre deux phases dans le but de stabiliser une émulsion.

Il existe :

- des tensioactifs ioniques :

- anioniques, ce sont des molécules amphiphiles avec une tête hydrophile chargée négativement : stéarate de sodium, lauryl sulfate de sodium ou laurylethersulfate de sodium
- cationiques, ce sont des molécules amphiphiles avec une tête hydrophile chargée positivement : sels d'ammoniums quaternaires
- amphotères, ce sont des molécules ayant à la fois des groupements anioniques et des groupements cationiques : alkylbétaïnes, alkylamidobétaïnes, cocobétaïne, lécithine

- des tensioactifs non ioniques :

Ce sont des molécules amphiphiles dont la tête hydrophile ne porte pas de charge mais qui doit sa nature physico-chimique à des groupements hydroxyles ou des molécules d'oxyde d'éthylènes : monostéarate de glycérol...

## **Les additifs**

- les conservateurs : Parabens, phenoxyethanol, triclosan, alcool benzylique

- les antioxydants : BHT, BHA, Acide ascorbique, alpha-tocophérol
- les colorants et pigments
- les parfums : huiles essentielles ou « compositions » : linalol, limonène, citronellol, gérianol...

### **Les agents actifs**

Comme expliqué précédemment, ce sont ces ingrédients qui confèrent au dermocosmétique sa propriété principale, son allégation et sa qualité de dermocosmétique.

On peut retrouver dans cette catégorie (liste non exhaustive) :

- les hydratants tel que la glycérine, l'acide hyaluronique ou l'urée ayant un effet humectant ou hygroscopique
- les émollients : hydrophobes comme les hydrocarbures, silicones et cires ou hydrophiles comme le collagène et hydrophiles comme le collagène ayant comme intérêt d'avoir un effet occlusif ou de fixer l'eau.
- les antioxydants : la vitamine C, la vitamine E, le resvératrol, la coenzyme Q10
- les agents anti-âge : le rétinol, les peptides
- les exfoliants chimiques : l'acide glycolique, l'acide lactique et l'acide salicylique
- les actifs éclaircissants : l'hydroquinone, l'acide kojique, l'arbutine
- les filtres solaires : les filtres chimiques comme l'avobenzène ou l'octocrylène et les filtres minéraux comme l'oxyde de zinc ou le dioxyde de titane
- les agents anti-inflammatoires : allantoïne, l'avoine, acide glycyrrhéténique, le bisabolol

Tout ingrédient peut basculer dans la catégorie des agents actifs dès lors qu'on lui trouve une propriété qu'on parvient à prouver grâce à des essais.

(41)

## **B) Les risques liés à l'utilisation des dermocosmétiques chez la femme enceinte**

Toute la difficulté des dermocosmétiques réside dans le fait que beaucoup de femmes enceintes ignorent ou minimisent les risques potentiels pour le futur enfant à naître. Bien souvent, la femme enceinte connaît la prévention liée à la grossesse dans les grandes lignes telle que la prévention pour les polluants connus et choisis comme le tabac, l'alcool, les drogues ou encore l'alimentation ultra-transformée avec les fast-food ou les plats industriels mais les cosmétiques exposent à des pollutions qui sont inconnues et subies, d'où l'importance de sensibiliser nos patientes et leur entourage.

### **1) Les différentes voies d'exposition des ingrédients cosmétiques**

Les ingrédients cosmétiques peuvent pénétrer dans l'organisme par différentes voies. La majorité des cosmétiques sont appliqués directement sur la peau ce qui fait de la voie cutanée la principale voie d'exposition. On peut également avoir une exposition par inhalation notamment pour les cosmétiques sous forme d'aérosols ou de sprays comme la laque, le parfum, le déodorant, lors de l'application de vernis mais également de crèmes ou d'huiles solaires en spray. L'ingestion est une voie d'exposition plus rare mais possible avec le dentifrice, les cosmétiques pour les lèvres mais aussi le vernis dans le cas d'onychophagie.

Il convient de différencier deux types de produits :

- Les produits rinçables comme les savons, les gels douche, le shampoing, les gels nettoyants, les masques, les gommages etc...
- Les produits non rinçables comme le parfum, les crèmes, les déodorants etc...

Il faut être davantage vigilant à ces derniers car leurs ingrédients restent en contact prolongé avec la peau, ce qui accroît l'exposition de l'utilisateur.

(42)

## **2) Les ingrédients cosmétiques à risque ciblés par la campagne des 1000 premiers jours**

Il existe beaucoup de substances à éviter durant la grossesse, mais le projet des 1000 premiers jours met l'accent sur deux catégories bien particulières à savoir : les perturbateurs endocriniens et les allergènes.

Ce choix a été orienté exclusivement sur ces deux catégories car elles ont des effets indirects, les risques sont différés, en effet on observe principalement les effets néfastes dus à une exposition sur le long terme. Les substances toxiques tératogènes ou malformatives, quant à elles, exposent davantage à un risque immédiat et des signes cliniques aigus, ce qui n'est pas le sujet abordé dans la campagne des 1000 premiers jours.

### **a) *Les perturbateurs endocriniens***

La femme enceinte et le fœtus font partie des populations les plus à risque face aux perturbateurs endocriniens (PE). En effet, durant la vie in utero les multiples échanges hormonaux qu'ont lieu entre la mère et l'enfant à naître sont cruciaux pour l'organogenèse et le développement de façon générale. Le fœtus n'a pas de système autonome de régulation des hormones, il dépend donc exclusivement de ce qu'il reçoit de la mère.

De plus, les changements physiologiques survenant durant la grossesse modifient les propriétés pharmacocinétiques des PE notamment en accentuant les risques : le niveau d'albumine moindre provoque des fractions libres de PE plus élevées et donc une bioactivité plus importante, l'augmentation de la masse grasseuse augmente l'accumulation de PE lipophiles, à contrario l'augmentation de l'eau corporelle totale peut être à l'origine d'une augmentation du volume de distribution des molécules hydrophiles comme les métabolites des phtalates par exemple.

Une exposition aux perturbateurs endocriniens peut avoir des répercussions irréversibles pouvant même parfois avoir une incidence sur plusieurs générations.

(43,44)

### **Définition et généralités**

L'expression « perturbateur endocrinien » a été évoqué pour la première fois par Théo Colborn lors de la conférence de Wingspead en 1991, les scientifiques avaient remarqué que certaines substances

produites par l'Homme et disséminées dans la nature avaient la capacité de perturber le système endocrinien de plusieurs espèces d'animaux.

Par la suite, définir les PE a été un exercice complexe qui a donné naissance à plusieurs définitions différentes mais celle de l'OMS en 2002 reste la plus consensuelle. L'OMS définit un PE comme étant « une substance ou mélange de substances altérant le système endocrinien et causant des effets néfastes sur la santé d'organismes ou de populations, y compris de leur descendance ».

Il peut s'agir de substances chimiques synthétiques comme les parabènes, les phtalates, le triclosan ou des substances naturelles comme les phytoœstrogènes que l'on peut retrouver dans le soja ou certaines huiles essentielles.

La Commission Européenne s'est basée sur cette définition pour lister trois critères scientifiques que la substance doit remplir pour être qualifiée de PE, ces critères sont :

- la présence d'un effet probable chez un organisme intact ou ses descendants se traduisant par exemple par l'altération d'une capacité fonctionnelle ou d'une capacité à fournir un stress supplémentaire
- la présence d'un mode d'action endocrinien, soit l'altération des fonctions du système endocrinien
- l'effet souhaitable est une conséquence du mode d'action endocrinien.

En complément de ces définitions, l'ANSES fait la différence entre un PE potentiel ou suspecté d'un PE avéré.

Un PE potentiel ou suspecté est une substance qui peut interférer avec les fonctions du système endocrinien, mais dont l'effet indésirable sur un organisme intact ou ses descendants n'a pas encore été prouvé tandis qu'un PE avéré est une substance pour laquelle l'effet indésirable est prouvé.

La France est un des premier pays a avoir élaboré une Stratégie Nationale sur les PE en ayant comme objectif une réduction des expositions à ces substance et ce dès 2014. Une seconde SNPE a été lancée en septembre 2019 avec 3 objectifs prioritaires :

- Former et informer pour que tout un chacun, professionnel de santé ou non, puisse accéder à une information fiable sur les PE
- Protéger la population et l'environnement

- Améliorer les connaissances et promouvoir la recherche autour des PE

Les PE ne sont pas strictement exclus des cosmétiques d'où l'importance d'être vigilants vis-à-vis des produits qui en contiennent. Ils sont soumis à une restriction d'usage avec une évaluation au cas par cas, contrairement aux produits phytopharmaceutiques et aux biocides pour lesquels l'utilisation des PE est interdite. (45,46)

### **Pourquoi la grossesse nécessite-t-elle une vigilance particulière vis-à-vis des PE ?**

Comme vu précédemment les PE visent le système endocrinien à savoir les organes qui secrètent des hormones : thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse, mais également d'autres organes comme le foie ou le tissu adipeux.

Les PE modifient le bon fonctionnement de nos organes en interférant avec les signaux qu'ils s'envoient entre eux. Lorsque ces signaux sont altérés, la santé de l'organisme est également altérée et on peut avoir un risque majoré de :

- Développement de tumeurs des tissus reproducteurs ou des tissus cibles des hormones autrement dit des cancers hormonaux dépendants
- Malformations des organes reproducteurs
- Altérations des fonctions de reproduction telles que : des anomalies masculines comme un hypospadias, une cryptorchidie, une baisse du nombre de spermatozoïdes et un SOPK et l'endométriose chez la femme
- Modulation de l'âge de la puberté, notamment avec une exposition in utero de PE
- Troubles des fonctions immunitaires : asthme, allergie et dysbiose
- Troubles de l'homéostasie thyroïdienne
- Troubles du métabolisme : obésité, DT2

Plus particulièrement sur la période de la grossesse, il y a un risque accru de grossesse défavorables avec une augmentation du risque de fausse couche, d'accouchement prématuré, de faible poids pour l'âge gestationnel ou à la naissance, de malformations congénitales mais également des altérations du neurodéveloppement chez l'enfant avec une perte de cognition, des troubles du comportement et

des troubles du spectre autistique. Ces derniers effets ne pouvant être remarqués que bien après la naissance.

(43,44,47)

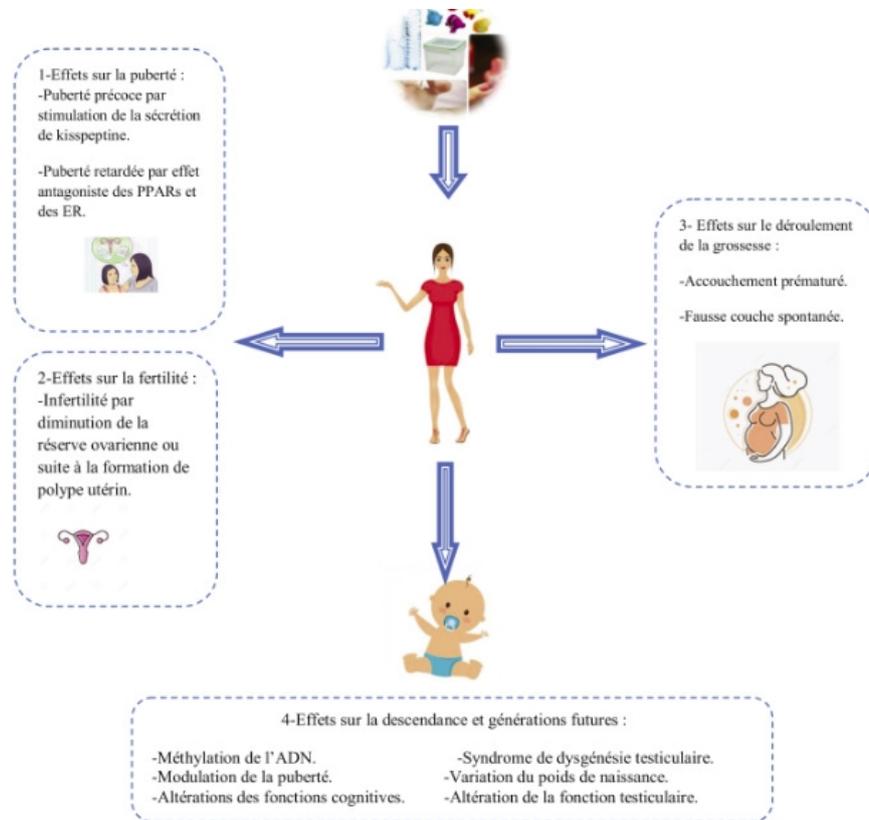


Figure 26 : schéma reprenant les différents effets nocifs potentiels sur la santé suite à l'exposition à des PE

### Les différents types d'expositions aux PE

Il existe deux grands types d'exposition aux PE : l'exposition professionnelle, l'exposition non professionnelle également connue sous le nom d'exposition environnementale.

L'exposition aux PE dont on parle dans cette étude est une exposition aux PE environnementale via les cosmétiques. On parlera donc essentiellement d'une exposition par voie transplacentaire pour le fœtus qui suit l'exposition par voie cutanée chez la mère.

(44)

## La pharmacodynamique des PE

L'arrivée des perturbateurs endocriniens dans le domaine de la toxicologie vient bouleverser l'idée de proportionnalité entre la dose et l'effet. Avec les PE on observe des phénomènes de relation dose-réponse dits non monotones ce qui remet en question le dogme « tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose fait le poison » de Paracelse. La toxicologie classique décrit des schémas de relation dose-réponse linéaires, avec des réponses proportionnelles aux doses.

La relation dose de PE/réponse est plus difficile à appréhender puisqu'il existe plusieurs courbes différentes selon les molécules et dans certains cas de figure des doses plus faibles peuvent avoir des effets plus importants que des doses moyennes ou plus fortes. Les tests d'innocuité devront donc se faire à plusieurs doses et non plus à des hautes doses comme en toxicologie classique.

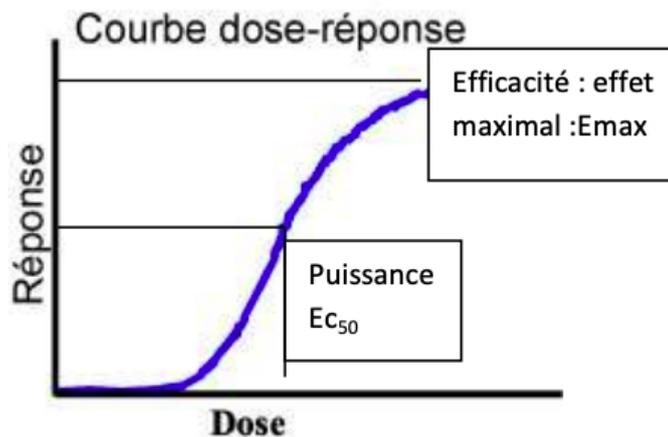


Figure 27 : Courbe dose réponse linéaire classique

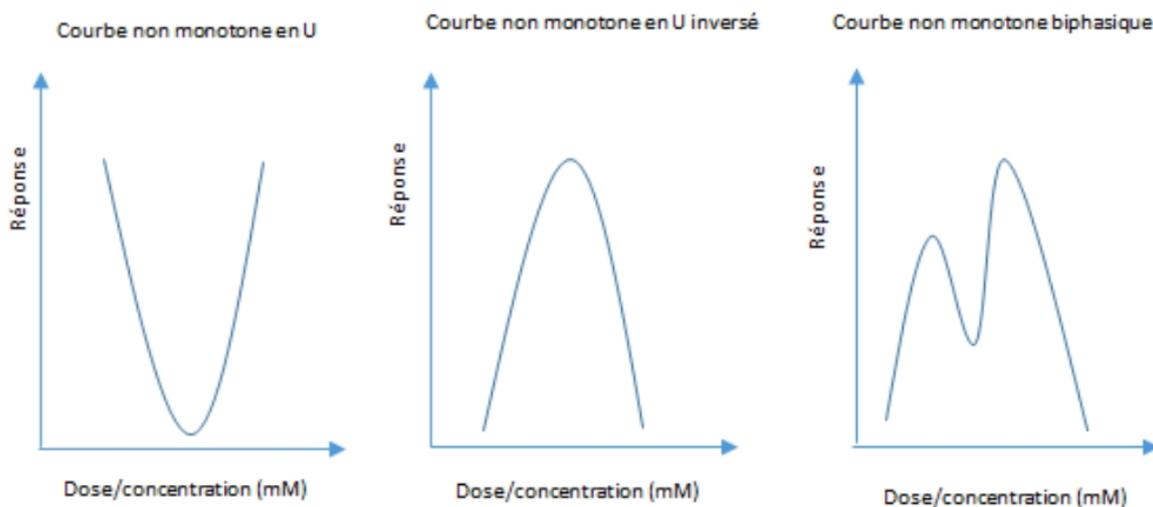


Figure 28 : Exemples de courbes non monotones de relation dose-réponse avec des PE

En plus de cette complexité vis-à-vis de la pluralité des courbes dose-réponse, l'étude des PE et leur impact sur la santé sont complexes car la plupart du temps les sources et la diversité des expositions font qu'il est quasiment impossible d'isoler un PE et de l'étudier seul. On observe la plupart du temps des effets cumulés de mélanges de produits chimiques que l'on appelle effet cocktail. (46)

### Les différents modes d'action des PE sur le système endocrinien

Les PE peuvent interférer avec la synthèse, le stockage, l'excrétion, le transport, l'élimination des hormones mais également ils peuvent se substituer à ces hormones en les mimant.

Pour ce faire les PE agissent selon 3 mécanismes :

- Ils peuvent imiter l'action d'une hormone en se fixant sur son récepteur et en déclenchant en aval les mêmes signaux : c'est l'effet agoniste
- Ils peuvent se lier au récepteur hormonal mais empêcher l'émission du signal normalement exprimé : c'est l'effet antagoniste
- Ils peuvent gêner ou bloquer le mécanisme de production ou de régulation des hormones ou des récepteurs en amont : c'est la modification de la concentration hormonale.

Les PE, en plus de se substituer à certaines hormones, peuvent donc également avoir des effets sur la signalisation cellulaire et des effets sur l'épigénome. Les mécanismes d'ordre épigénétique sont suspectés d'être à l'origine d'effets transgénérationnels.

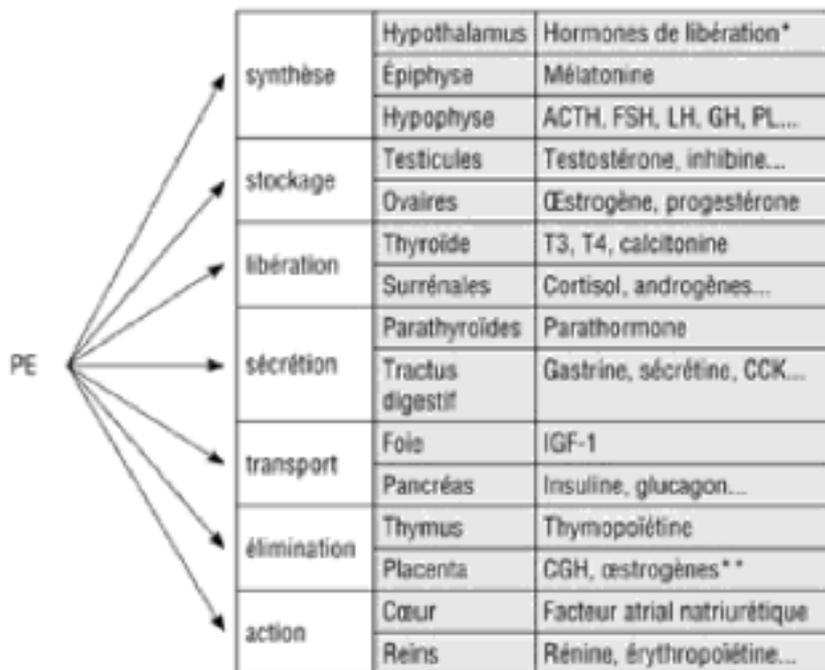


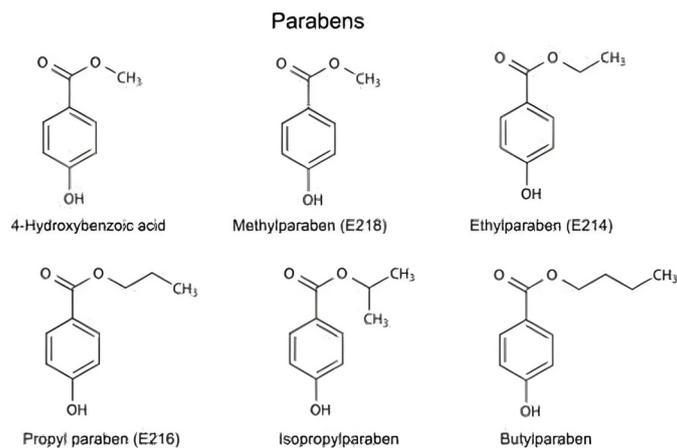
Figure 29 : cibles des PE dans l'organisme (48)

(43,44,46)

### Les principaux PE retrouvés dans la composition des dermocosmétiques

Les principaux PE retrouvés dans les cosmétiques sont :

- **Les parabènes** : utilisés comme antimicrobiens et conservateurs pour prolonger la durée de vie des cosmétiques.



*Figure 30 : Représentation de la structure moléculaire de certains parabènes*

Certains sont interdits comme : les sels d'isopropylparabène, l'isobutylparaben, les sels d'isobutylparaben, le phenylparabène, le benzylparaben et le pentylparaben.

D'autres sont réglementés c'est le cas de :

Nom de la substance	Concentration maximale autorisée
Methylparabène, ethylparabène de potassium, parabène de potassium, methylparabène sodique, ethylparabène sodique, ethylparabène, parabène de sodium, methylparabène de potassium parabène de calcium	0,4 % si il est seul  ou à 0,8 % s'il s'agit d'un mélange.
Butylparaben et ses sels et propylparabène et ses sels à savoir :  propylparabène sodique	0,8 % pour un mélange de substance de la case supérieure et de cette case à condition que la somme des concentrations individuelles des substances de cette case ne dépasse pas 0,14 %

butylparabène sodique  
 butylparabène de potassium  
 propylparabène de potassium

(49)

- **Les phtalates** : utilisés comme agents plastifiants pour fixer les parfums ou améliorer la texture des produits.

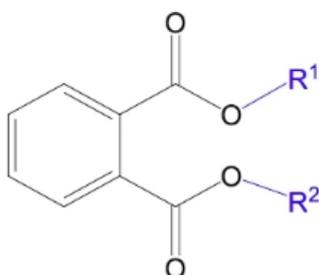


Figure 31 : Représentation de la structure moléculaire de base d'un phtalate

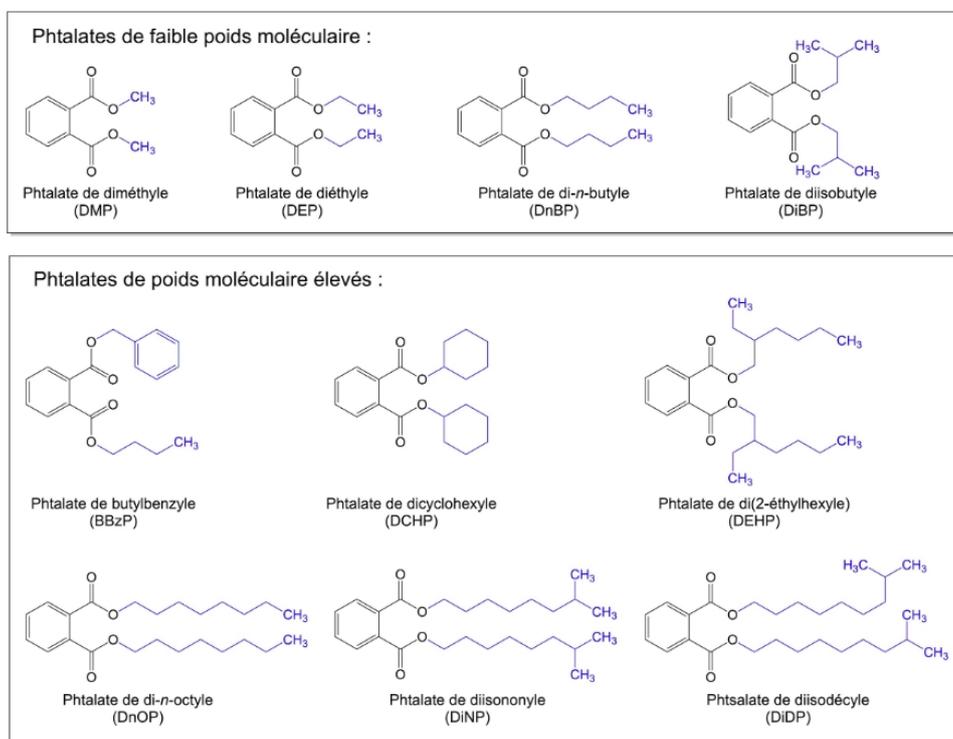


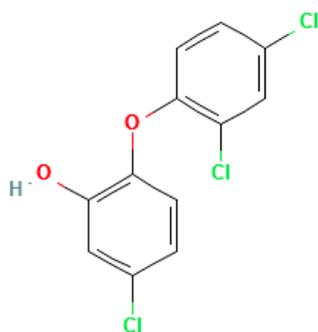
Figure 32 : représentation de la structure moléculaire de différents phtalates de faible

*et de haut poids moléculaires*

Certains phtalates sont interdits dans la composition des cosmétiques c'est le cas des : phtalate de dibutyle, phtalate de diéthylehexyle, phtalate de bis(2-méthoxyéthyle), phtalate de n-pentyle-isopentyle, phtalate de di-n-pentyle, phtalate de diisopentyle et phtalate de benzyle et de butyle, phtalate de diisobutyle, phtalate de dihexyle, phtalate de diisohexyle et phtalate de diisooctyle.

(49)

- **le triclosan** : utilisé comme conservateur.



*Figure 33: Représentation de la structure moléculaire du triclosan*

Le triclosan est autorisé jusqu'à la valeur maximale de 0,3 % et doit obligatoirement avoir comme mention sur les dentifrices en contenant « ne pas utiliser chez les enfants de moins de trois ans ».

(49)

- Les **BHA et BHT (Butylated Hydroxyanisole et Butylated Hydroxytoluene)** : utilisés comme antioxydants.

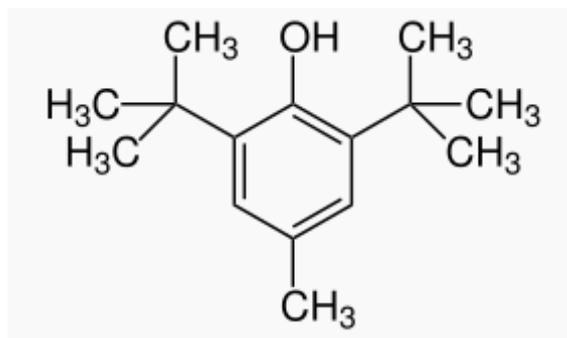
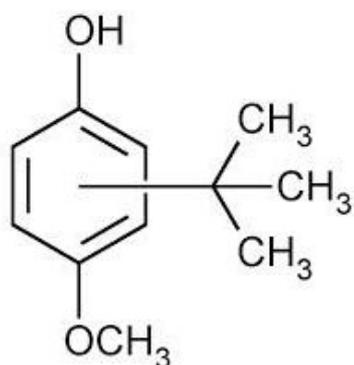


Figure 34 et 35: Représentation de la structure moléculaire du BHA (à gauche)  
et du BHT (à droite)

Le BHT peut être utilisé dans les bains de bouche, les dentifrices et d'autres produits sans rinçage et à rincer à des concentrations maximales respectives de 0,001 %, 0,1 % et 0,8 %.(49)

- **les alkylphénols** : utilisés comme tensioactifs

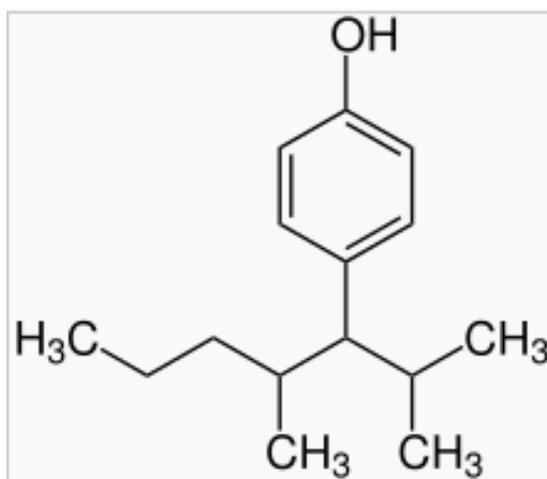


Figure 36 : Représentation de la structure moléculaire du nonylphénol

Le nonylphénol est interdit dans la composition des cosmétiques en Europe depuis 2013.

- **les filtres UV chimiques** et notamment l'oxybenzone : utilisé comme filtre UV.

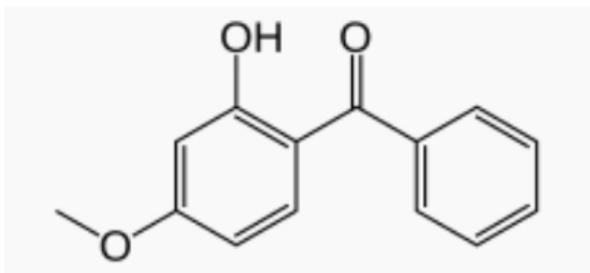


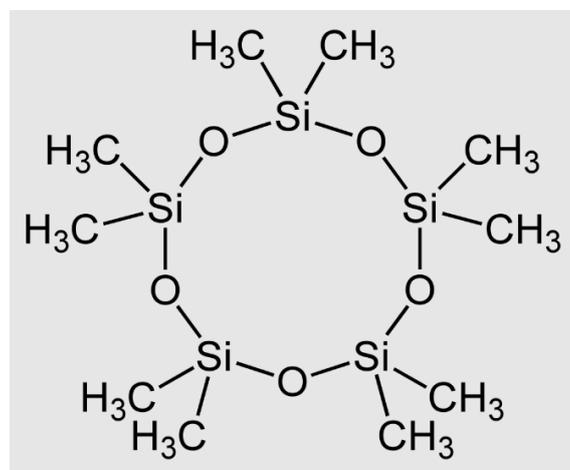
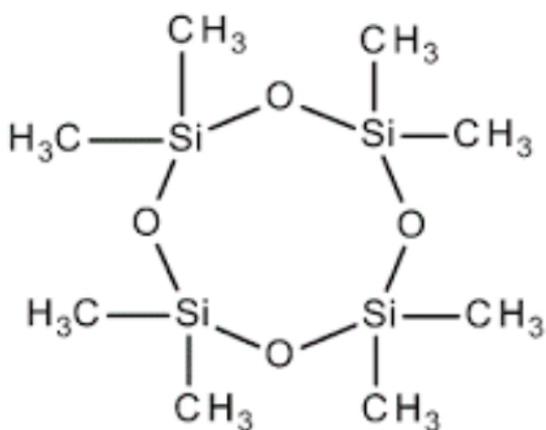
Figure 37 : Représentation de la structure moléculaire de l'oxybenzone

L'oxybenzone autrement connu sous le nom de Benzophénone-3 est autorisé dans :

- Les produits pour le visage, les mains et les lèvres, à l'exclusion des produits propulseurs et vaporisateurs à pompe à une concentration maximale de 6 %
- les produits pour le corps y compris les produits propulseurs et les produits vaporisateur à une concentration maximale de 2,2 %
- dans les autres produits à une concentration maximale de 0,5 %

(49)

- **le cyclotétrasiloxane et le cyclopentasiloxane ou cyclomélicone** : utilisé pour améliorer la texture des produits



*Figures 38 et 39: Représentation des structures moléculaires du cyclotétrasiloxane (à gauche) et du cyclomélicone (à droite)*

(50)

Après avoir exploré les risques associés aux PE pour la femme enceinte et leur conséquences potentielles sur le développement du fœtus durant la période critique des 1000 premiers jours, nous allons développer dans cette prochaine partie la problématique des allergènes qui sont la deuxième catégorie de substance abordée dans ce projet. Nous verrons que celles-ci exposent à des risques au long court au même titre que les PE.

## **b) *Les allergènes***

### **Définition et généralités**

Il existe beaucoup de substances contenues dans les cosmétiques qui sont irritantes et allergisantes. L'allergie est une réaction excessive et inappropriée du système immunitaire à des substances, généralement inoffensives chez la plupart des individus, que l'on appelle allergènes. L'allergie peut commencer à n'importe quel âge, et ce dès la naissance.

Environ 60 % des consultations dermatologiques pour une dermatite allergique de contact (DAC), qui est une réaction d'hypersensibilité occasionnée chez un individu préalablement sensibilisé à un allergène, sont dûs à des allergies. Evidemment ces chiffres sont sous estimés puisque toute dermatite de contact n'occasionne pas une visite chez le médecin, la plupart du temps le patient évite de lui-même le cosmétique suspecté. La plupart du temps les principaux responsables sont les produits d'hygiène et d'hydratation de la peau ainsi que les cosmétiques pour les ongles et les cheveux.

L'augmentation de ces chiffres d'année en année est dûe à plusieurs facteurs.

Premièrement la demande a considérablement augmenté que ce soit pour les produits de maquillage mais également pour les produits de soins de la peau, des parfums, des produits capillaires etc. Cela est également dû à la complexité des formulations avec des listes d'ingrédients parfois très longues, et enfin les innovations dans l'industrie cosmétique provoque une introduction constante de nouveaux ingrédients qui sont certes testés avant d'être mis sur le marché mais pour lesquels il

existe peu de recul et peu d'études. De plus, ces tests sont effectués pour l'utilisation d'un produit, or en pratique nous savons qu'au quotidien nous utilisons plusieurs produits qui peuvent parfois avoir des listes d'ingrédients très longues. Ces expositions diverses sont donc à prendre en compte.

Les allergènes sont de plus en plus nombreux dans nos environnements, on retrouve des allergènes d'origine naturelle telle que les plantes, pollens, les acariens, les moisissures mais il en existe également d'origine chimiques que l'on retrouve dans divers produits de la vie quotidienne dont les cosmétiques

La plupart du temps les constituants problématiques sont les parfums, les conservateurs et les colorants même si tout ingrédient peut être considéré comme sensibilisant potentiel, même les ingrédients d'origine naturelle.

(51,52)

Parmi les réactions de dermatite allergique de contact dues aux cosmétiques on a :

- la dermatite faciale
- la dermatite des paupières, les paupières sont l'une des zones les plus sensibles notamment aux allergènes
- la dermatite du cou, causée par des cosmétiques appliquées sur le visage ou sur les cheveux mais aussi sur les ongles
- la chéilite de contact allergique, qui est une affection inflammatoire des lèvres qui se manifeste par des démangeaisons, des brûlures, une sécheresse, un érythème, des fissures, des croûtes et un œdème
- dermatite périorale,
- dermatite conjugale, connue ou consort, où on retrouve une exposition passive à l'allergène, la substance est utilisée par une personne de notre entourage

Dans tous ces types de dermatites on peut retrouver : des rougeurs, des desquamations, un prurit et des vésiculations.

Attention à bien distinguer l'allergie de l'irritation, une allergie n'apparaît généralement qu'au bout de 48h après l'application du produit. L'irritation apparaît quant à elle directement après application et se manifeste via des tiraillements voire des brûlures de la peau.

(52,53)

### **Pourquoi la grossesse nécessite-t-elle une vigilance particulière vis-à-vis des allergènes ?**

De nombreuses études montrent le lien entre exposition aux allergènes alimentaires, aux produits de nettoyage, à la pollution de l'air pendant la grossesse, et le développement de maladies atopiques comme l'asthme, la dermatite atopique et l'urticaire chez l'enfant à naître dans les années suivantes. En revanche, le lien entre les allergènes cutanés et ces maladies est malheureusement bien moins documenté.

Etant donné que la grossesse est une période de vulnérabilité pour le fœtus où une exposition précoce aux allergènes augmente le risque de sensibilisation et donc de développement de maladies atopiques, il semble logique de recommander aux femmes enceintes une éviction des produits cosmétiques contenant des potentiels allergènes. (54)

### **Les principaux allergènes retrouvés dans la composition des dermocosmétiques**

- **Les parfums**

Tout ingrédient de base peut être un parfum si il est utilisé dans l'élaboration du cosmétique pour ses propriétés odorantes. Il existe aujourd'hui plus de 3000 parfums différents utilisés dans les cosmétiques sous forme de mélange ou non.

La commission européenne a listé 26 substances utilisées comme parfum dans la composition d'un cosmétique pour lesquels la mention est obligatoire dans la liste INCI. On les retrouve souvent en fin de liste.

<b>ALPHA-ISOMETHYL IONONE</b>
<b>AMYL CINNAMAL</b>
<b>AMYL CINNAMYL ALCOHOL</b>
<b>ANISE ALCOHOL</b>
<b>BENZYL ALCOHOL</b>
<b>BENZYL BENZOATE</b>
<b>BENZYL CINNAMATE</b>
<b>BENZYL SALICYLATE</b>
<b>BUTYLPHENYL METHYLPROPIONAL</b>
<b>CINNAMAL</b>
<b>CINNAMYL ALCOHOL</b>
<b>CITRAL</b>
<b>CITRONELLOL</b>
<b>COUMARIN</b>
<b>EUGENOL</b>
<b>FARNESOL</b>
<b>GERANIOL</b>
<b>HEXYL CINNAMAL</b>
<b>HYDROXYCITRONELLAL</b>
<b>HYDROXYISOHEXYL 3-CYCLOHEXENE CARBOXALDEHYDE (LYRAL)</b>
<b>ISOEUGENOL</b>
<b>LIMONENE</b>
<b>LINALOOL</b>
<b>METHYL 2-OCTYNOATE</b>
<b>EVERNIA PRUNASTRI (OAK MOSS)</b>
<b>EVERNIA FURFURACEA (TREE MOSS)</b>

*Figure 40 : Liste des 26 parfums allergènes à déclaration obligatoire*

Le plus souvent les produits incriminés sont les produits sans rinçage. (51)

On entend par produit sans rinçage un produit cosmétique destiné à rester en contact prolongé avec la peau, les cheveux ou les muqueuses. A contrario, on parle de produit à rincer lorsque le produit cosmétique est destiné à être éliminé après application sur la peau, les cheveux ou les muqueuses. Ainsi le niveau de vigilance et la réglementation différeront selon le type de produit, par exemple la réglementation sera plus stricte pour une crème hydratante plutôt que pour un shampoing. (49)



*Figure 41 : dermatite allergique de contact au niveau des aisselles causé par un déodorant contenant du Lyral (51)*

- **Les conservateurs**

Les conservateurs servent à empêcher la dégradation biologique des cosmétiques par contamination des micro-organismes.

Les conservateurs allergènes les plus utilisés sont les parabènes mais ils ne représentent qu'une faible prévalence concernant les dermatites allergiques, ceux posant le plus de problèmes sont le méthyl-dibromo glutaronitrile, le formaldéhyde et le Kathon CG.

- × Les parabènes

Les parabènes sont également des allergènes en plus d'être des PE, cependant leur prévalence concernant la sensibilisation reste faible ce qui explique pourquoi ce sont les conservateurs les plus largement utilisés dans les cosmétiques. Ils sont tellement utilisés que la FDA les classe au deuxième rang des ingrédients les plus utilisés dans les cosmétiques juste après l'eau.

- × Le formaldéhyde et les agents libérant du formaldéhyde (ALF)

Le formaldéhyde est un allergène particulièrement présent dans notre vie de tous les jours : on le retrouve dans les cosmétiques mais également dans certains produits domestiques et industriels.

Les ALF sont des molécules qui libèrent du formaldéhyde lorsqu'elles sont en présence d'eau. Parmi les principaux ALF on retrouve : le quaternium 15, l'urée diazolinyle, l'imidazolidinylurée, le diméthylol diméthyl hydantoïne (DMDMH), le bronopol.

Le règlement cosmétique européen impose le signalement sur l'étiquette de chaque produit cosmétique la mention « libère du formaldéhyde » dès lors que la concentration totale de formaldéhyde libéré dans le produit dépasse 0,001 % et ce qu'il contienne ou non des ALF .

#### ✕ Les isothiazolinones

Le Kathon CG est un mélange de méthylchloroisothiazolinone (MCI) et de méthylisothiazolinone (MI) il s'agit du conservateur le plus incriminé dans les réactions allergiques.

En raison de leur fort potentiel sensibilisant, le MI seul et le Kathon CG ne sont pas autorisés dans les produits sans rinçage, ils sont seulement autorisés dans les produits à rincer à une concentration maximale de 0,0015 %.

#### ✕ Le méthyldibromo glutaronitrile (MDBGN)

Ce composant est utilisé seul ou en association avec le phénoxyéthanol, auquel cas on le retrouve dans les listes d'ingrédients sous le nom d'Euxyl K400.

#### ✕ Autres substances

On retrouve également d'autres substances minoritaires dans les conservateurs telles que :

- les antioxydants avec les galates principalement
- le thimérosal
- le triclosan (déjà abordé en tant que PE)
- l'acide sorbique
- le chlorure de benzalkonium
- le chloroacétamide

- le captane
- l'alcool cétylique, stéarylique et isopropylique
- le déhydroacétate de sodium

- **Les ingrédients naturels**

Les ingrédients naturels dérivés de plantes comme l'amande, le blé, le soja et le sésame par exemple sont utilisés dans les cosmétiques à des fins parfumantes mais pas uniquement, les laboratoires mettent également en avant leurs autres propriétés telles que des propriétés anti-inflammatoire, antioxydantes et antiprurigineuses.

Les plus fortes prévalences de sensibilisation sont celles concernant l'huile d'arbre à thé, les dérivés de la famille des Compositae et des astéracées. Parmi ces familles on retrouve la camomille, l'armoise, l'achillée millefeuille, l'échinacée, l'arnica, le tournesol, la bardane...

(51)

- **les colorants**

La principale molécule incriminée est le P-Phénylènediamine (PPD) autrement connue sous le nom de diaminobenzène. Elle est utilisée principalement dans les teintures capillaires permanentes et semi-permanentes même si on le retrouve également comme colorant dans d'autres produits cosmétiques. La concentration maximale autorisée dans les produits utilisés pour colorer les cheveux en diaminobenzène est de 2 %. L'utilisation de cette molécule au niveau des cils et des sourcils n'est autorisée que par un professionnel averti des dangers de cette molécule.

- **Le cas des cosmétiques pour les ongles : vernis à ongles et faux ongles**

les vernis sont des cosmétiques composés de plusieurs types d'ingrédients : résines, solvants, agents plastifiants, colorants, agents thixotropes et stabilisateurs de couleur. La plupart des réactions allergiques sont causées par la résine formaldéhyde toluènesulfonamide. Contrairement à ce qu'on pourrait imaginer la plupart des réactions sont observées à distance des zones de contact : lèvres,

paupières, cou, visage... autrement dit au niveau des zones sensibles qui sont en contact avec les ongles.

Concernant les faux ongles il en existe de plusieurs types : acrylique, porcelaine et en gel. Les principaux agents allergènes sont les acrylates. Pour ce type de cosmétiques les lésions apparaissent surtout près de la zone de contact à savoir sur le bout des doigts et au niveau des plis unguéaux.

(51)

## **PARTIE III :**

### **LE PHARMACIEN D'OFFICINE : UN ACTEUR CLE DANS LE PROJET DES 1000 PREMIERS JOURS CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

#### **A) Le rôle global du pharmacien d'officine pendant les 1000 premiers jours**

##### **1) Le pharmacien : un conseiller de proximité**

###### **a) *Le rôle d'acteur en Santé Publique : une obligation déontologique***

Le pharmacien en tant qu'acteur clé de la santé publique a des obligations déontologiques essentielles qui lui sont conférées par le Code de Santé Publique.

L'article R. 4235-2 du Code de Santé Publique met en évidence le rôle primordial qu'a le pharmacien concernant l'information et l'éducation pour la santé : le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale »

L'article L. 5125-1-1 A du Code de la Santé Publique définit les missions des pharmaciens d'officine :

« - ils contribuent aux soins de premier recours (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage)

- participent à la coopération entre professionnels de santé
- participent à la mission de service public de la permanence des soins
- peuvent effectuer certaines vaccinations, dont la liste est fixée par arrêté ministériel
- peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients
- peuvent proposer des conseils et des prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes » (55,56)

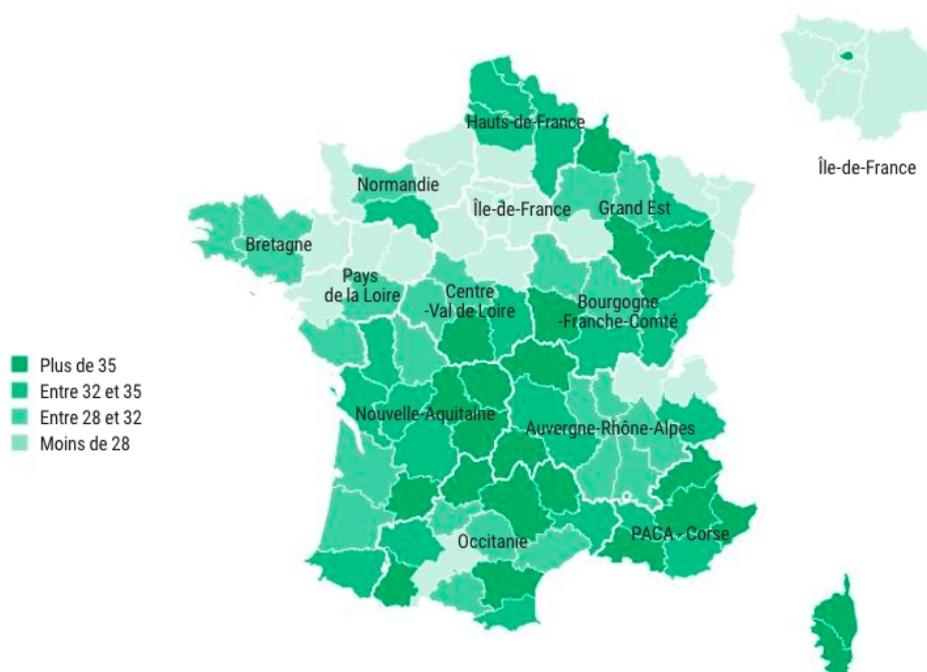
###### **b) *Les atouts du pharmacien : un pilier incontournable de la Santé au quotidien***

Le pharmacien d'officine est un acteur essentiel du système de santé grâce à ses compétences variées et son dévouement aux patients.

Voici les principaux avantages qui font de lui un pilier indispensable dans les soins de santé au quotidien :

### Sa proximité géographique

Avec plus de 19 500 pharmacies réparties sur la métropole, les pharmaciens d'officine sont facilement accessibles ce qui permet à chaque patient de trouver un service de santé près de chez lui.



*Figure 42 : Densité d'officines par 100 000 habitant en France métropolitaine au 1<sup>er</sup> janvier 2024 (57)*

### Son accessibilité et sa disponibilité

Les pharmaciens ont des horaires étendus les rendant disponibles à des moments adaptés à chaque type d'emploi du temps. Alors qu'initialement les pharmacies étaient ouvertes classiquement de 9h à midi le matin puis de 14h à 19h l'après-midi on retrouve de plus en plus de pharmacie qui étendent leurs horaires les rendant encore plus disposés à répondre aux demandes des patients.

### **Son contact fréquent avec le public**

Chaque jour environ 4 millions de personnes visitent les officines, ce qui souligne l'importance du pharmacien dans la vie quotidienne et son rôle central dans divers domaines de la santé.

### **Sa relation de confiance et la connaissance globale de son patient**

Le plus souvent, le pharmacien connaît bien ses patients, leur historique médicamenteux mais également leur historique médical en général et leur contexte familial et socioprofessionnel. De plus, la relation de confiance qui se développe souvent avec la patientèle le positionne comme un interlocuteur fiable pour des conseils de santé. Cette confiance et cette connaissance de sa patientèle lui permet de délivrer un suivi et des conseils personnalisés et adaptés à chacun d'entre eux.

### **Sa crédibilité en tant que professionnel de santé**

Grâce à sa formation scientifique et professionnelle, le pharmacien bénéficie d'une grande crédibilité auprès des patients. Son expertise en matière de médicaments et de soins renforce son rôle en tant que professionnel de santé respecté.

(58)

## **2) Le pharmacien : un informateur clé des 1000 premiers jours**

De part sa mission d'acteur de santé publique, le pharmacien doit expliquer aux patientes enceintes et aux futurs pères que les 1000 premiers jours concernent la grossesse mais également les deux premières années de vie de l'enfant, une période durant laquelle chaque décision prise par les parents peut avoir des répercussions positives ou négatives sur la santé de l'enfant.

Il souligne auprès des futurs parents l'impact crucial qu'aura leur mode de vie sur le développement physique, cognitif et émotionnel de leur enfant. Les principales thématiques qui nécessitent une vigilance particulière étant l'alimentation, le sommeil, la gestion du stress et les conditions environnementales dont notamment l'exposition aux polluants et autres substances nocives via les cosmétiques.

Selon les profils, il adapte son discours et accentue les conseils de prévention sur les risques tels que le tabagisme, la consommation d'alcool ou l'exposition aux produits chimiques, offrant ainsi un accompagnement personnalisé.

Le pharmacien joue également un rôle important dans la diffusion d'informations officielles en relayant les initiatives nationales comme le site ou l'application des 1000 premiers jours, d'autres applications mobiles et autres ressources fiables et faciles d'utilisation pour les patients. Il s'assure ainsi que les parents aient accès à des informations actualisées, fiables et validées par les autorités de santé permettant une prévention optimale et une meilleure compréhension des besoins particuliers de leur futur enfant.

Depuis la nouvelle convention pharmaceutique signée le 9 mars 2022, le pharmacien peut proposer un entretien individualisé à ses patientes enceintes. Cet entretien constitue une étape essentielle dans l'accompagnement global des futures mères, il permet de répondre aux besoins spécifiques de chaque patiente durant leur grossesse en fonction de leur situation personnelle, de leurs antécédents médicaux mais également de leurs habitudes de vie. Cet entretien est l'occasion parfaite de relayer les recommandations officielles et de sensibiliser la patiente à l'importance de la période des 1000 premiers jours.

(59)

## **B) Le pharmacien d'officine et la prévention des risques liés aux cosmétiques**

### **1) Avoir un discours positif et encourageant**

Il est important de comprendre, que dans le monde qui nous entoure, le risque zéro n'existe pas, mais toute réduction, même minime, est déjà importante pour la santé du nouveau-né et de la mère. Certes les cosmétiques peuvent exposer à des risques mais ce risque sanitaire dépend de deux éléments : le danger que renferme la substance en question et l'exposition à cette substance. Autrement dit, s'il existe une substance très risquée mais à laquelle nous ne sommes jamais exposé le risque sanitaire qui en découle est forcément nul, à contrario s'il existe une substance modérément risquée mais à laquelle nous sommes exposés en permanence le risque est ici bien plus élevé.

Toute la stratégie de diminution de ce risque repose donc sur le fait de moduler ces deux facteurs en agissant au niveau des produits pour qu'ils soient moins dangereux et/ou en diminuant l'exposition.

Le message transmis peut vite être perçu comme culpabilisant, moralisateur d'où l'importance de bien choisir le moment mais également savoir adapter son discours à la patiente, selon qu'il s'agisse de sa première grossesse ou non par exemple. Il ne s'agit pas de faire peur ni de donner des leçons

de conduite mais bien de sensibiliser les femmes enceintes aux risques auxquelles elles sont exposées, elles et leur futur enfant.

L'étude HERMOSA de 2016 qui est une collaboration entre l'université de l'UC Berkeley et la Clinica de Salud del Valle de Salinas a permis de mettre en évidence des informations très encourageantes. Les chercheurs de cette étude ont fourni à environ 100 adolescentes, des produits cosmétiques exempts de PE ou d'allergènes tels que les phtalates, les parabènes ou le triclosan entre autres. Deux échantillons d'urine ont été prélevés, un premier avant le début de l'étude et un deuxième échantillon trois jours seulement après le début de l'utilisation des cosmétiques plus sains. En comparant les concentrations entre J0 et J3, les chercheurs ont observé que :

- les métabolites du phtalate de diéthyle ont diminué de 27 %
- le méthyl et le propylparabène ont chutés de 44 %
- le triclosan et la benzophénone-3 ont diminués de 36 %

La baisse des niveaux chimiques après seulement 3 jours démontre que des actions simples peuvent avoir un réel impact assez rapidement sur notre imprégnation et donc sur notre santé.

(60)

## **2) Recommander des outils utiles : les applications aidant à choisir un produit cosmétique**

Pour minimiser les risques associés aux substances potentiellement nocives, plusieurs applications permettent aux femmes enceintes de vérifier la composition des produits cosmétiques afin d'éviter tout ingrédient controversé comme les PE ou allergènes.

### **● INCI Beauty**

Souvent considérée comme la meilleure application d'analyse de composition des produits cosmétiques, l'application INCI Beauty créée en 2017 repose sur une base de données très complète couvrant une large gamme de produits commercialisés. Simplement en scannant le code barre du produit, l'utilisateur voit apparaître une analyse détaillée de chaque ingrédient avec une « note ». On peut également rechercher le produit en tapant son nom dans la barre de recherche ou en recherchant un produit par catégorie. Le système de notation par code couleur allant du vert pour les

ingrédients sans risque au rouge pour les ingrédients à éviter car dangereux pour la santé et l'environnement. Le plus de cette application est qu'elle offre des alternatives plus saines lorsque le produit scanné contient plusieurs substances potentiellement nocives.

(61)



*Figure 43 : Logo de l'application INCI Beauty*

### **QuelProduit**

Anciennement connue sous le nom QuelCosmetic, cette application, et site web, ont été créés par l'association de consommateurs UFC-Que-Choisir. Cette application a été élaborée pour avertir le grand public sur la présence de substances indésirables dans les produits cosmétiques, ménagers et alimentaires. Elle fonctionne de la même manière que l'application INCI Beauty c'est à dire que simplement en scannant le code barre du produit ou en recherchant son nom on obtient une note avec une pastille colorée pouvant être verte, jaune, orange ou rouge. La particularité de cette application est qu'elle distingue les populations vulnérables : nourrisson, adulte, adolescent, femme enceinte.



*Figure 44 : Logo de l'application QuelProduit*

## **Yuka**

Yuka est une application qui analyse les produits cosmétiques mais également les produits alimentaires. Cette application est moins spécialisée dans les analyses des cosmétiques que les applications précédentes. Le scan du code barre permet l'obtention de la note du produit cependant ici il faut être membre premium pour avoir accès à la recherche de produit.



*Figure 45 : Logo de l'application Yuka*

### **3) Les labels cosmétiques**

Les labels cosmétiques garantissent aux consommateurs une certaine sécurité pour la santé de la mère et du futur enfant à naître. La certification assure le respect d'un cahier des charges strict, distinguant les produits cosmétiques labellisés des autres produits cosmétiques sans labels.

Les points communs des labels sont le fait d'avoir des procédés de transformation non polluants et une exclusion dans les compositions :

- de colorants
- de parfums de synthèse
- de silicones
- de paraffines
- d'OGM
- de matières éthoxylées
- de parabens
- de phénoxyéthanol

Ces critères impliquent l'utilisation de conservateurs naturels

a) *Les labels français*

Parmi ces labels, certains sont spécifiques à la France avec :

**Cosmebio**



*Figure 46 : Premier logo du label Cosmebio*

Ce logo indique que le cosmétique est bio selon le premier cahier des charges de l'association :

- 95 % des ingrédients doivent être naturels ou d'origine naturelle (donc possibilité d'utiliser 5 % d'ingrédients de synthèse)
- Sur la totalité des ingrédients végétaux 95 % au minimum doivent être certifiés bio
- 10 % au moins du total des ingrédients doit être constitué d'ingrédients bio



*Figure 47 : Logo du label Cosmebio de premier niveau d'exigence*

Ce logo indique que le cosmétique est naturel selon le cahier des charges actuel :

- Sur le total du produit, limitation de l'origine pétrochimique (liste d'ingrédients autorisés avec dosage maximal), ce qui revient à environ 95% minimum d'ingrédients d'origine naturelle



*Figure 48 : Logo du label Cosmebio de deuxième niveau d'exigence*

Ce logo indique que le cosmétique est naturel selon le cahier des charges actuel :

- Sur le total du produit, limitation de l'origine pétrochimique (liste d'ingrédients autorisés avec dosage maximal), ce qui revient à environ 95% minimum d'ingrédients d'origine naturelle
- 95 % minimum d'ingrédients bio sur l'ensemble des ingrédients pouvant être bio
- 20 % minimum d'ingrédients bio sur le total du produit (10 % dans certains cas précis)

## **Ecocert**



*Figure 49 : Logo du label Ecocert pour les cosmétiques*

Ce label impose :

- 95 % des ingrédients doivent être naturels ou d'origine naturelle (donc possibilité d'utiliser 5 % d'ingrédients de synthèse)
- Sur la totalité des ingrédients végétaux 50 % au minimum doivent être certifiés bio
- 5% au moins du total des ingrédients doit être constitué d'ingrédients bio

## **BDIH**



*Figure 50 : Logo du label BDIH*

Il s'agit d'un label français et allemand qui a comme cahier des charges :

- une incitation à utiliser des ingrédients bio mais sans pourcentage minimal
- seuls les ingrédients figurants sur leur liste de substances autorisées peuvent être utilisés
- Au moins 60 % des produits d'une marque doivent être certifiés avant que le premier produit puisse porter le label BDIH

## **Nature et Progrès**



*Figure 51 : Logo du label Nature et progrès*

100 % des ingrédients du produit doivent obligatoirement être certifiés bio et au moins 70 % des produits finis de la marque doivent être labellisés Nature et Progrès. C'est un label moins répandu plus facilement retrouvé sur internet et dans les magasins spécialisés.

**b) Les labels européens**

D'autres labels sont présents au niveau international avec des labels européens :

**Cosmos**



*Figure 52 : Logos du label Cosmos*

Selon le cahier des charges de ce label les produits dits « naturels » doivent contenir des ingrédients d'origine naturelle ou transformés par des procédés chimiques respectueux de l'environnement. Ils ne doivent pas comporter plus de 5 % de produits de synthèse. Pour les produits « bio », le label exige 20 % d'ingrédients bio sur la totalité de la formule et 95 % des ingrédients végétaux certifiables doivent provenir de cultures biologiques.

**Natrue**



*Figure 53 : Logo du label Natrue*

Ce label est moins répandu en France, comme Nature et Progrès on le retrouve davantage sur internet et dans des boutiques spécialisées.

Le label « une étoile » caractérise un produit issu de la cosmétologie naturelle (les ingrédients, bien que naturels, ne sont pas nécessairement d'origine biologique contrôlée).

Les produits « deux étoiles » doivent contenir au moins 70 % de substances naturelles d'origine biologique (sur la totalité des ingrédients certifiables).

Les produits « trois étoiles » sont constitués à plus de 95 % de substances naturelles provenant de l'agriculture biologique contrôlée.

Attention même si la suppression des substances de synthèse est préférable chez la femme enceinte, l'utilisation en substitution de substances naturelles n'implique pas une innocuité totale, au contraire parfois certaines substances restent allergisantes c'est le cas par exemple de certaines huiles essentielles il faut donc l'avoir à l'esprit lors du conseil.

(62,63)

#### **4) Bonnes pratiques et conseils du pharmacien dans le choix des cosmétiques**

Les femmes enceintes sont peu sensibilisées à l'éviction des PE et des allergènes c'est pourquoi le pharmacien en tant que professionnel de santé a un rôle majeur à jouer dans la prévention.

##### **a) *Conseil produit pour la prévention du melasma***

Le soleil étant l'un des principaux facteurs de risque d'apparition de masque de grossesse, la patiente doit être particulièrement vigilante quant à son exposition. Il convient d'utiliser une protection solaire à large spectre protégeant des UVA et des UVB avec un SPF 50 ou 50+ et ce tous les jours. Il faut privilégier les écrans minéraux à savoir le dioxyde de titane ou l'oxyde de zinc de préférence pas sous forme de nanoparticules même si ces derniers sont souvent sous forme nano pour éviter le film blanc inesthétique caractéristique des filtres minéraux.

Parmi les produits que l'on retrouve sur le marché dans les officines j'ai choisi de vous présenter le fluide solaire minéral SPF50+ du laboratoire Bioderma et le spray sensitive protect SPF 50 du laboratoire Eucerin

Nom du produit	Fluide solaire minéral BIODERMA	Spray sensitive protect EUCERIN
SPF	50+	50
Composition	ZINC OXIDE [NANO] CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	Alcohol Denat, C12-15 Alkyl Benzoate,

	<p>BUTYROSPERMUM PARKII (SHEA) OIL          DICAPRYLYL ETHER          ISOSTEARYL ISOSTEARATE          TITANIUM DIOXIDE [NANO]          DICAPRYLYL CARBONATE          POLYHYDROXYSTEARIC ACID          SILICA          GLYCERYL ISOSTEARATE          TOCOPHEROL          STEARALKONIUM HECTORITE          AQUA/WATER/EAU          PROPYLENE CARBONATE          GLYCINE SOJA (SOYBEAN) OIL</p>	<p>Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate,          Ethylhexyl Salicylate,          Butylene Glycol Dicaprylate/Dicaprate,          Caprylic/Capric Triglyceride,          Dibutyl Adipate,          Ethylhexyl Triazone,          Dicaprylyl Carbonate,          Acrylates Octylacrylamide Copolymer,          Diethylhexyl Butamido Triazone,          Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl          Triazine,          Acide glycyrrhétinique,          Glycyrrhiza Inflata Root Extract,          Tocopherol,          Water</p>
<p>Les avantages</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilisation de filtres UV minéraux : l'oxyde de zinc et dioxyde de titane</li> <li>Produit sous forme de fluide</li> <li>Pas de parfum</li> </ul>	<p>Aucun</p>
<p>Les inconvénients</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Présence d'un ammonium quaternaire : le stearalkonium hectorite qui est un agent irritant</li> <li>les filtres UV sont sous forme de nanoparticules</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produit sous forme de spray ajoutant une exposition pulmonaire et digestive en plus de l'exposition cutanée</li> <li>Utilisation de cinq filtres UV chimiques : Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate, Ethylhexyl Salicylate, Ethylhexyl Triazone, Diethylhexyl Butamido Triazone, Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine</li> <li>Présence d'agents irritants comme l'alcool et le parfum</li> </ul>

(64)

**b) *Conseil produit pour hydrater la peau***

En plus d'encourager la patiente à bien s'hydrater avec au moins 1,5L d'eau par jour, on peut conseiller l'application d'une crème hydratante pour éviter toute sécheresse cutanée. Cette crème hydratante devra être adaptée à la femme enceinte de préférence pour peaux sensibles, hypoallergénique et sans parfum pour éviter toute irritation. On privilégie donc les actifs hydratants tel quel l'acide hyaluronique, le beurre de karité et les huiles végétales comme les huiles végétales d'amande douce, d'avocat ou de jojoba. Appliquer une crème matin et soir sur tout le corps notamment sur les zones plus sèches comme le ventre, la poitrine, les cuisses.

Parmi les produits retrouvés sur le marché, j'ai choisi de comparer la crème neutre à l'huile d'amande douce de la marque Avril et la crème ultra de la gamme Atoderm de Bioderma

Nom du produit	Crème neutre à l'huile d'amande douce AVRIL	Crème Ultra de la gamme Atoderm BIODERMA
Composition	AQUA (WATER), CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, DECYL OLEATE, GLYCERYL STEARATE SE, PRUNUS AMYGDALUS DULCIS (SWEET ALMOND) OIL*, CETEARYL ALCOHOL, BUTYROSPERMUM PARKII (SHEA) BUTTER*, GLYCERIN, LEUCONOSTOC/RADISH ROOT FERMENT FILTRATE, ALOE BARBADENSIS LEAF JUICE POWDER*, CETEARYL GLUCOSIDE, XANTHAN GUM, MICROCRYSTALLINE CELLULOSE, GLYCINE SOJA (SOYBEAN) OIL, TOCOPHEROL, GLYCERYL CAPRYLATE, SODIUM LEVULINATE, LACTIC ACID, SODIUM ANISATE	AQUA/WATER/EAU PARAFFINUM LIQUIDUM/MINERAL OIL/HUILE MINERALE GLYCERIN BRASSICA CAMPESTRIS (RAPESEED) SEED OIL SODIUM POLYACRYLATE PENTYLENE GLYCOL CETEARYL ALCOHOL 1,2-HEXANEDIOL CAPRYLYL GLYCOL ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER SODIUM CITRATE XYLITOL CETEARYL GLUCOSIDE MANNITOL TOCOPHEROL RHAMNOSE XYLITYLGLUCOSIDE HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) SEED OIL ANHYDROXYLITOL NIACINAMIDE GLUCOSE

		FRUCTOOLIGOSACCHARIDES CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE LAMINARIA OCHROLEUCA EXTRACT FRAGRANCE (PARFUM). [BI 652]
Les avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certifiée bio Cosmos organic par Ecocert</li> <li>• Aucun parfum</li> <li>• pour le corps et le visage ce qui permet d'éviter de multiplier les produits</li> </ul>	Aucun
Les inconvénients	Aucun	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'huile de paraffine</li> <li>• Deux polymères de synthèse utilisés comme stabilisateur d'émulsion et comme emollient : Sodium Polyacrylate et acrylates/C10-30 Alkyl acrylate crosspolymer</li> <li>• Présence de parfum</li> </ul>

(65,66)

**c) *Conseil produit pour la prévention des vergetures***

Utilisation de produits à base de centella asiatica qui aurait un effet stimulant sur la synthèse de la matrice extracellulaire du collagène et de la fibronectine, de camomille qui réduirait les démangeaisons et les irritations cutanées pourrait avoir un effet positif dans la prévention des vergetures. Cependant dans l'ensemble, il n'existe pas de preuve à ce jour de l'efficacité du traitement topique dans le traitement ou la prévention des vergetures. Malgré tout la demande reste présente et l'existence sur le marché de produits réputés comme étant « anti-vergetures » pousse le

pharmacien a malgré tout conseiller ses patientes sur ces produits si vraiment elles souhaitent s'en procurer un.

Parmi ces produits j'ai choisi de comparer l'huile dermatologique vergetures et marques de la gamme Bariéderm-Cica du laboratoire Uriage et l'huile de soin anti vergeture de la marque Bi-Oil.

Nom du produit	Huile dermatologique vergetures et marques URIAGE	Huile de soin Bi-Oil
Composition	HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) SEED OIL SQUALANE CALOPHYLLUM INOPHYLLUM SEED OIL PERSEA GRATISSIMA (AVOCADO) OIL SIMMONDSIA CHINENSIS (JOJOBA) SEED OIL BISABOLOL TOCOPHERYL ACETATE BORAGE SEED OIL AMINOPROPANEDIOL AMIDES	Paraffinum Liquidum, Triisononanoïn, Cetearyl Ethylhexanoate, Isopropyl Myristate, Retinyl Palmitate, Helianthus Annuus Seed Oil, Tocopheryl Acetate, Anthemis Nobilis Flower Oil, Lavandula Angustifolia Oil, Rosmarinus Officinalis Leaf Oil, Calendula Officinalis Extract, Glycine Soja Oil, Bisabolol, Tocopherol, Parfum, Alpha-Isomethyl Ionone, Amyl Cinnamal, Benzyl Salicylate, Citronellol, Coumarin, Eugenol, Farnesol, Geraniol, Hydroxycitronellal, Limonene, Linalool, CI 26100
Les avantages	Essentiellement composée d'huiles végétales	Aucun
Les inconvénients		<ul style="list-style-type: none"> <li>Présence de parfum, d'huile de paraffine et de colorant</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence de 12 allergènes tel que l'huile essentielle de lavande, l'alpha-isométhyl ionone, amyl cinnamal, benzyl salicylate entre autres</li> </ul>
--	--	---

(67–69)

#### d) *Bonnes pratiques générales*

Voici un résumé des conseils qu'il serait bon d'avoir à l'esprit lors du conseil au comptoir :

- Moins c'est mieux : Faire un grand tri dans la salle de bain et toujours se questionner sur l'utilité d'un produit. Il faudrait dans la mesure du possible réduire au maximum les produits cosmétiques durant la grossesse afin de diminuer l'exposition aux substances potentiellement nocives
- Les produits utilisés doivent avoir une liste d'ingrédients courte : pas besoin de savoir décrypter une liste INCI si on hésite entre deux produits il faut privilégier celle avec la liste d'ingrédient la plus courte
- Utiliser des produits sans parfum et si possible sans conservateurs
- Idéalement utiliser des produits labellisés, être vigilant vis-à-vis des packaging, seul le label fait foi lorsqu'il s'agit de composition plus saine
- Bannir les produits sans rinçage qui exposent aux substances qu'ils contiennent bien plus longtemps
- Eviter les cosmétiques sous forme de spray et d'autant plus lorsqu'ils sont vaporisés à proximité du visage. Cette éviction vise à éviter une exposition non prévue au niveau pulmonaire voire digestif notamment pour les solaires. Eviter de les utiliser dans un local fermé.
- Pour les protections solaires, éviter les filtres chimiques et privilégier les filtres minéraux mais veiller à ne pas complètement les supprimer de sa routine car les filtres UV sont nécessaires pour prévenir des cancers de la peau et du melasma, la balance bénéfice risque pèse largement en faveur de l'utilisation de protection solaire

- Eviter l'utilisation de parfum, et si l'éviction totale n'est pas envisageable privilégier une application sur les vêtements et pas directement sur la peau
- Eviter les vernis et les colorations qui sont des produits très chimiques et pour lesquels il est difficile de trouver des produits sains.

## CONCLUSION

La période des 1000 premiers jours est cruciale, c'est une phase déterminante pour le développement et la santé future de chaque enfant. Durant cette période les transformations physiologiques sont très nombreuses rendant l'enfant à naître particulièrement sensible et vulnérable à son environnement. Lors de la grossesse, son environnement n'est autre que l'environnement de sa mère qui le porte en son sein.

Comme nous l'avons vu, durant 9 mois, le corps de la femme enceinte subit des modifications physiologiques touchant diverses fonctions et organes dont notamment la peau. Les modifications hormonales, métaboliques et cutanées font de cette période une période nécessitant une attention spécifique vis-à-vis des produits dermocosmétiques utilisés. En effet, les dermocosmétiques, même s'ils sont réglementés en Europe, peuvent exposer à des risques à travers les perturbateurs endocriniens et les allergènes, qui en plus d'être nocifs pour la mère ont un impact encore plus important sur le fœtus via des mécanismes épigénétiques. Toutes ces raisons justifient ainsi l'importance d'une attention spécifique aux produits utilisés pendant la grossesse.

C'est là qu'intervient le pharmacien d'officine. En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien est un conseiller de confiance capable de guider ses patientes enceintes vers des produits sûrs et adaptés. Il contribue également à l'éducation via la sensibilisation des femmes gestantes concernant les directives nationales de Santé Publique et peut proposer des outils d'aide à la sélection de produits dermocosmétiques comme certaines applications mobiles ou le choix de labels de qualité.

Il est donc essentiel que les pharmaciens continuent de se former sur les enjeux dermocosmétiques et sur les risques associés à la grossesse afin de pouvoir offrir des conseils toujours plus adaptés contribuant ainsi au bien-être à long terme des mères et de leurs enfants.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Charles MA, Junien C. Les origines développementales de la santé (DOHaD) et l'épigénétique : Une révolution pour la prévention des maladies chroniques de l'adulte. *Quest Santé Publique*. sept 2012;(18):1-4.
2. Taquet A. Annonce des mesures en faveur des 1000 premiers jours de l'enfant [Internet]. 2020 sept 28 [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/adrien\\_taquet\\_-\\_discours\\_1000\\_jours\\_facebook\\_live.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/adrien_taquet_-_discours_1000_jours_facebook_live.pdf)
3. Schlienger JL. Les leçons médicales des grandes famines des temps modernes. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 juin 2022;16(4):365-71.
4. Schlienger JL. Santé et maladies : évolution des conceptions de l'origine à nos jours. Vers une cohabitation des maladies transmissibles et des maladies développementales. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 févr 2023;17(1):93-100.
5. Lo S, Das P, Horton R. A good start in life will ensure a sustainable future for all. *The Lancet*. janv 2017;389(10064):8-9.
6. Black MM, Walker SP, Fernald LCH, Andersen CT, DiGirolamo AM, Lu C, et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. *The Lancet*. janv 2017;389(10064):77-90.
7. Shonkoff JP, Radner JM, Foote N. Expanding the evidence base to drive more productive early childhood investment. *The Lancet*. janv 2017;389(10064):14-6.
8. Chan M, Lake A, Hansen K. The early years: silent emergency or unique opportunity? *The Lancet*. janv 2017;389(10064):11-3.
9. Bruné Drisse MN. Environnements précoces, origines précoces de la santé et des maladies. *médecine/sciences*. janv 2016;32(1):9-10.
10. Commission « 1000 premiers jours ». Les 1000 premiers jours là où tout commence : rapport de la commission des 1000 premiers jours [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport-1000-premiers-jours.pdf>
11. Simeoni U. Le développement et les 1000 premiers jours : une opportunité de prévention précoce en santé. *Spirale*. 2019;92(4):42-4.
12. Daniélsdóttir S, Ingudóttir J. The First 1000 Days in the Nordic Countries: Policy Recommendations [Internet]. Nordic Council of Ministers; 2022 [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://pub.norden.org/nord2022-006>

13. Digital S. Save the Children's Resource Centre. [cité 8 juill 2024]. State of the World's Mothers 2012: Nutrition in the first 1,000 days. Disponible sur: <https://resource-centre.savethechildren.net/pdf/6006.pdf/>
14. Save the Children International, Save the Children US. State of the World's Mothers 2012: Nutrition in the first 1,000 days [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://resourcecentre.savethechildren.net/pdf/6006.pdf/>
15. The\_best\_start\_for\_life\_a\_vision\_for\_the\_1\_001\_critical\_days.pdf [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/605c5e61d3bf7f2f0d94183a/The\\_best\\_start\\_for\\_life\\_a\\_vision\\_for\\_the\\_1\\_001\\_critical\\_days.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/605c5e61d3bf7f2f0d94183a/The_best_start_for_life_a_vision_for_the_1_001_critical_days.pdf)
16. Lutter contre les inégalités de destin dès les 1000 premiers jours de l'enfant | solidarites.gouv.fr | Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités [Internet]. 2023 [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://solidarites.gouv.fr/lutter-contre-les-inegalites-de-destin-des-les-1000-premiers-jours-de-lenfant>
17. 1000 premiers jours - Là où tout commence [Internet]. [cité 18 août 2024]. 1000 premiers jours - Là où tout commence. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/node>
18. Dossier-de-presentation-•-Maison-1000-Jours.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2024]. Disponible sur: <https://eduensemble.org/wp-content/uploads/2024/05/Dossier-de-presentation-%E2%80%A2-Maison-1000-Jours.pdf>
19. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 18 août 2024]. Les Maisons des 1000 premiers jours. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-des-populations/1000jours/article/les-maisons-des-1000-premiers-jours>
20. Google My Maps [Internet]. [cité 18 août 2024]. Déploiement du Sac des 1000 premiers jours en France métropolitaine. Disponible sur: <https://www.google.com/maps/d/viewer?mid=1k1rVlw-x4OLcMLNUXZXi3qvSZPzAPYY>
21. Bessaguet F, Desmoulière A. Physiologie de la grossesse. Actual Pharm. sept 2023;62(628):18-21.
22. Pinheiro EA, Stika CS. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. Semin Perinatol. avr 2020;44(3):151221.
23. Ledon A. La maternité en cours de carrière chez les athlètes de haut niveau: modalités de la prise de décision. In 2010.
24. Thoulon JM. Petits maux de la grossesse. EMC - Gynécologie-Obstétrique. août 2005;2(3):227-37.
25. Armessen C, Faure S. La physiologie de la grossesse. Actual Pharm. juin 2009;48(486):10.

26. Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Vol. 5ème. Elsevier Masson; 2009.
27. Zerouali A, Zaraa I, Trojjet S, Euch DE, Azeiez MI, Mokni M, et al. Modifications physiologiques de la peau au cours de la grossesse. *Presse Médicale*. janv 2011;40(1):e17-21.
28. Tunzi M. Common Skin Conditions During Pregnancy. 2007;75(2).
29. Avram MJ. Pharmacokinetic studies in pregnancy. *Semin Perinatol*. avr 2020;44(3):151227.
30. Développement embryonnaire humain. In: *Embryologie et Histologie Humaines* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 13 août 2024]. p. 1-18. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294737794000019>
31. Tsatsaris V, Malassiné A, Fournier T, Handschuh K, Schaaps JP, Foidart JM, et al. Placenta humain. *EMC - Obstétrique*. janv 2006;1(1):1-22.
32. Wirth J, Battistella M. Atlas de poche de dermatologie. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2013. (Atlas de poche).
33. Méliissopoulos A, Levacher C. La peau: structure et physiologie. 2e éd. Paris: Éd. Tec & doc-Lavoisier; 2012.
34. Catherine DR, Cassandra P, Lavigne JP. Actualités sur le microbiome de la peau et son rôle dans les maladies cutanées. *Rev Francoph Lab*. 2024;2024(563):52-60.
35. Cribier B. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. juin 2023;3(4):263-79.
36. Bessaguet F, Seuve É, Desmoulière A. La peau. *Actual Pharm*. avr 2022;61(615):57-61.
37. Borelli S, Lautenschlager S. Pathologies des ongles des doigts. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum*. 14 août 2013;13.
38. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.
39. Article L5131-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000023385246/2011-01-07](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023385246/2011-01-07)
40. Coiffard L, Couteau C. Les « dermocosmétiques » et les produits de soins et d'hygiène pour animaux, deux types de produits absents de la réglementation. *Médecine Droit*. nov 2017;2017(146-147):131-5.
41. Landau M, Landau SB. Hacking the International Nomenclature of Cosmetic Ingredients List- How to Read Ingredients in Cosmetic Products and What Is Important for a Dermatologist to Know? *Dermatol Clin*. 1 janv 2024;42(1):7-11.

42. Marie C, Garlantézec R, Béranger R, Ficheux AS. Recommandations pour la pratique clinique : « Interventions pendant la période périnatale ». Chapitre 5 : Utilisation de produits cosmétiques pour les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les jeunes enfants [Internet] [report]. Collège National des Sages-Femmes de France; 2021 [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://uca.hal.science/hal-03283269>
43. Touhouche S, Guenifed A, Yaker ND, Khelfi A. Phtalates et fonctions reproductrices de la femme : effets réels ou mythes ? *Toxicol Anal Clin.* juin 2024;36(2):109-30.
44. Chamot S, Leroy L, Marhic G, Al-Salameh A, Pons R, Bonnetterre V, et al. Perturbateurs endocriniens et environnement : quelles données utiliser ? *Arch Mal Prof Environ.* mai 2024;85(2-3):101943.
45. Les-perturbateurs-endocriniens-en-cosmétologie-VRAI-FAUX-Dr-Martine-VIGAN-Besancon.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://asfoder.net/wp-content/uploads/2018/02/Les-perturbateurs-endocriniens-en-cosm%C3%A9tologie-VRAI-FAUX-Dr-Martine-VIGAN-Besancon.pdf>
46. Vigan M. Les perturbateurs endocriniens et leur implication en cosmétologie. nov 2017; Disponible sur: <https://asfoder.net/wp-content/uploads/2018/02/Les-perturbateurs-endocriniens-en-cosm%C3%A9tologie-VRAI-FAUX-Dr-Martine-VIGAN-Besancon.pdf>
47. 1000 Premiers Jours - Là où tout commence [Internet]. [cité 31 août 2024]. Limiter les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/limiter-les-perturbateurs-endocriniens>
48. Chevallier L. Le livre anti toxique: Alimentation, cosmétiques, maison... : le guide complet pour en finir avec les poisons. Fayard; 2013. 147 p.
49. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast) (Text with EEA relevance) [Internet]. avr 24, 2024. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/2024-04-24/eng>
50. Savary C. Perturbateurs endocriniens, mieux comprendre pour bien conseiller en officine. *Actual Pharm.* 1 mars 2020;59(594):33-7.
51. González-Muñoz P, Conde-Salazar L, Vañó-Galván S. Dermatitis alérgica de contacto a cosméticos. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 1 nov 2014;105(9):822-32.
52. 1000 Premiers Jours - Là où tout commence [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Eviter les allergènes pour maman et bébé. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/eviter-les-allergenes-pour-maman-et-bebe>
53. Castanedo-Tardan MP, Zug KA. Patterns of Cosmetic Contact Allergy. *Dermatol Clin.* juill 2009;27(3):265-80.
54. Leynaert B, Le Moual N, Neukirch C, Siroux V, Varraso R. Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme. *Presse Médicale.* 1 mars 2019;48(3, Part 1):262-73.

55. Article L5125-1-1 A - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886688/2020-01-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886688/2020-01-01)
56. Article R4235-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913652?init=true&page=1&query=R+4235-2&searchField=ALL&tab\\_selection=all](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913652?init=true&page=1&query=R+4235-2&searchField=ALL&tab_selection=all)
57. CNOP [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Démographie des pharmaciens 2022 : principales tendances. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/demographie-des-pharmaciens-2022-principales-tendances>
58. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>
59. Entretien femme enceinte [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/roubaix-tourcoing/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/entretien-femme-enceinte>
60. Yang S. Berkeley News. 2016 [cité 17 sept 2024]. Teen girls see big drop in chemical exposure with switch in cosmetics. Disponible sur: <https://news.berkeley.edu/2016/03/07/cosmetics-chemicals/>
61. La documentation complète de l'application Inci Beauty [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: <https://incibeauty.com/theme/2-l-application-inci-beauty>
62. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 12 sept 2024]. Les ingrédients cosmétiques montrés du doigt (parabens, sels d'aluminium...) - Le Moniteur des Pharmacies n° 2777 du 25/04/2009 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2777/les-ingredients-cosmetiques-montres-du-doigt-parabens-sels-d-aluminium.html>
63. Labels Environnementaux | Particuliers | Agir pour la transition écologique | ADEME [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://agirpourlatransition.ademe.fr/particuliers/labels-environnementaux#labelsrow-3>
64. Photoderm MINERAL SPF 50+ | Crème solaire minérale - Peau allergique [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/nos-produits/photoderm/mineral-fluide-spf50>
65. Crème neutre [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.avril-beaute.fr/creme-neutre-718.html>
66. Atoderm Crème parfumée | Crème nourrissante - Routine peau sèche [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/nos-produits/atoderm/creme-ultra-parfumee>
67. Ud-Din S, McGeorge D, Bayat A. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(2):211-22.

68. Bio-Oil® [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur:  
[https://www.bio-oil.com/fr/product\\_information/skincare\\_oil](https://www.bio-oil.com/fr/product_information/skincare_oil)
69. Uriage [Internet]. [cité 19 sept 2024]. BARIÉDERM-CICA Huile Dermatologique Vergetures & Marques Aide à prévenir, Corrige, Assouplit. Disponible sur:  
<https://www.uriage.com/BE/fr/produits/bariederm-cica-huile-dermatologique-vergetures-marques>

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom** : DOUADI MOUSSAIDE  
**Prénom** : ZINA

**Titre de la thèse** :  
LES 1 000 PREMIERS JOURS : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE  
DURANT LA GROSSESSE

**Mots-clés** :  
1 000 Premiers jours, exposome, modifications épigénétiques, grossesse, modifications cutanées, dermocosmétiques, perturbateurs endocriniens, allergènes, prévention, santé publique

---

**Résumé** : Les 1 000 premiers jours de la vie d'un enfant sont une période déterminante pour son développement et sa santé future car il est particulièrement vulnérable à son environnement. Cette vulnérabilité est présente dès la grossesse, où l'environnement maternel l'influence directement. Les changements physiologiques chez la femme enceinte touchant entre autres le système hormonal et la peau nécessitent une attention accrue vis-à-vis des produits dermocosmétiques utilisés. Certains ingrédients comme reconnus comme étant des perturbateurs endocriniens et/ou allergènes peuvent nuire à la fois à la mère et au fœtus via des mécanismes épigénétiques. Le pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé de proximité a donc un rôle essentiel de conseil en dermocosmétiques et de prévention des risques chez la femme enceinte contribuant ainsi au bien-être durable des mères et de leurs enfants.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Siepmann Florence, Professeur, à la Faculté des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques de Lille

**Assesseur(s)** : Siepmann Juergen, Professeur, à la Faculté des sciences Biologiques et Pharmaceutiques de Lille

**Membre(s) extérieur(s)** : Bouhaddane Hana, Pharmacien remplaçant à la Pharmacie Esquelisse à Lallaing