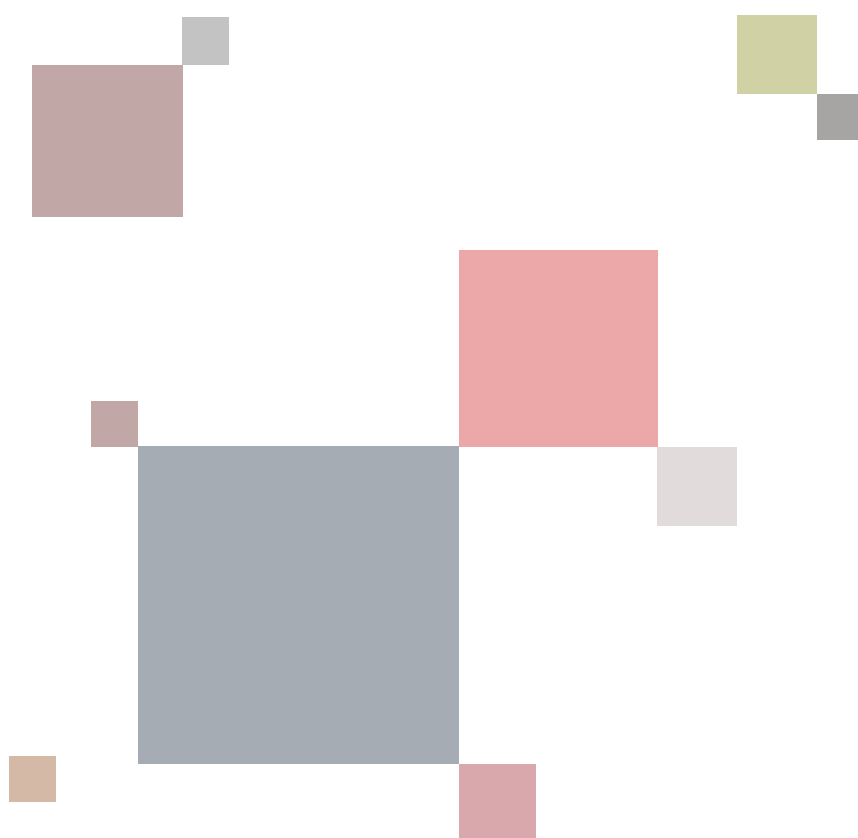


ÉVALUATION DES RISQUES LIÉS À LA DÉPIGMENTATION VOLONTAIRE

OCTOBRE 2011



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	2
II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	3
III. PRATIQUES DE DEPIGMENTATION VOLONTAIRE IDENTIFIEES.....	3
IV. REGLEMENTATION DE L'UTILISATION DES PRINCIPALES SUBSTANCES ACTIVES DE LA DEPIGMENTATION VOLONTAIRE DANS LES PRODUITS COSMETIQUES.....	5
V. MECANISMES D'ACTION DES PRINCIPALES SUBSTANCES ACTIVES IDENTIFIEES DANS LE CADRE DE LA DEPIGMENTATION VOLONTAIRE.....	5
VI. LES RISQUES LIES A L'UTILISATION ILLICITE A VISEE COSMETIQUE DE PRODUITS DEPIGMENTANTS.....	9
VII. CONCLUSION.....	12
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	14

I. INTRODUCTION

L'utilisation illicite à visée cosmétique de produits dépigmentants repose sur l'usage :

- de médicaments ou de préparations magistrales à fort potentiel éclaircissant détournés de leur indication médicale ;
- de médicaments non autorisés dont les contrefaçons ;
- de produits éclaircissants illicites,

et ce, dans le but d'obtenir un éclaircissement de la couleur naturelle de la peau (1).

La terminologie savante pour désigner cette pratique est souvent « *la dépigmentation volontaire* » qui met l'accent sur son caractère intentionnel.

Les magazines, la publicité et le cinéma, encouragent d'une certaine façon les personnes à peau fortement pigmentée à avoir une peau plus claire. Cette pratique est devenue un véritable phénomène de société (2).

C'est dans les années 50 que le potentiel éclaircissant de l'hydroquinone a été découvert de façon fortuite, sur des ouvriers à peau dite noire travaillant dans une usine de caoutchouc aux Etats-Unis (dépigmentation des parties découvertes). Dès lors, la dépigmentation volontaire commence à se développer dans les années 60 et 70.

Historiquement, la pratique de la dépigmentation volontaire prend son essor en Afrique du Sud. Les marchés anglophones africains constituent la destination initiale des produits (descriptions dès 1961 en Afrique du Sud et dès le début des années 70 au Sénégal). Le phénomène se répand rapidement en Afrique subsaharienne à partir des années 80.

La dépigmentation volontaire s'est largement développée au cours de ces 20 dernières années, avec la mise à disposition, à la fin du XXème siècle de moyens techniques d'éclaircissement efficaces, faciles d'emploi et bon marché. Cette progression pourrait en partie s'expliquer par l'influence que peuvent exercer certaines industries spécialisées dans les cosmétiques pour peaux fortement pigmentées*, par le biais de publicités volontairement agressives et omniprésentes dans certaines presses féminines.

Il existe des différences dans les pratiques de la dépigmentation volontaire en fonction du niveau socio-économique et/ou d'éducation (3).

Ces pratiques sont désignées, selon les zones géographiques concernées, par des termes différents. Ainsi, au Sénégal les termes wolof :

- « *xeesal* » (mot d'origine arabe désignant une terre argileuse que les femmes arabes emploient dans le hammam pour nettoyer l'épiderme), renvoie à des pratiques agressives par le biais de corticoïdes dont les effets sont particulièrement visibles. Il concernerait les classes sociales les plus démunies ;
- « *leeral* » semble qualifier des pratiques moins agressives, fondées préférentiellement sur l'emploi de l'hydroquinone. Il concernerait les classes plus aisées.

En Afrique centrale (Congo et Cameroun), c'est le terme « *maquillage* » qui est plutôt employé.

La dépigmentation volontaire relève de considérations multiples : socio-anthropologiques, psychologiques, esthétiques et médicales (3, 4, 5, 6).

Concernant les considérations médicales, de nombreuses complications affectant la peau (7, 8, 9) et d'autres organes, souvent graves (10, 11), ont été rapportées. Quelques effets indésirables secondaires à cette pratique ont par ailleurs, été rapportés à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Dans ce contexte, l'Agence s'est saisie du sujet en procédant à l'évaluation des risques liés à la dépigmentation volontaire. Elle a également procédé, conjointement avec la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) à une campagne nationale de contrôle du marché des produits dépigmentants.

Au regard des données de la littérature scientifique relatives à cette pratique, le présent rapport ne porte que sur les substances actives les plus utilisées dans le cadre de celle-ci, à savoir les corticoïdes, l'hydroquinone et les dérivés mercuriels.

* noire, mate, métissée et asiatique.

II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Les données documentant l'ampleur du phénomène de la dépigmentation volontaire dans la population générale, sont peu nombreuses.

La dépigmentation volontaire concerne avant tout les populations ayant la peau naturellement pigmentée de façon intense. Cette pratique est courante dans les pays d'Afrique sub-saharienne, notamment le Sénégal (9, 12, 13), le Mali (14, 15), le Togo (16), le Burkina Faso (17), le Nigeria (18,19), le Congo (20) et l'Afrique du sud (21). La plupart des grandes métropoles africaines semblent être touchées par ce phénomène.

La dépigmentation volontaire est une pratique essentiellement féminine en Afrique. Toutefois, les hommes peuvent y recourir également, notamment dans certains pays d'Afrique Centrale (4, 18, 19, 22).

Au Mali, une étude menée en 1991 dans la population générale par sondage en grappes à Bamako, a mis en évidence une prévalence de 25% dans la population féminine (14).

Au Sénégal, une étude de méthodologie analogue menée en 1999 dans un quartier populaire de Dakar, a montré une prévalence encore plus importante : jusqu'à 67% de la population adulte féminine (13).

D'autres études de méthodologies moins bien précisées, ont également rapporté des chiffres assez considérables avec une prévalence de 44,3% à Ouagadougou au Burkina Faso (17) et 59% à Lomé au Togo (12, 16). La proportion des femmes qui ont eu recours à cette pratique dans leur passé ou de façon occasionnelle serait encore plus importante.

Cette pratique semble fréquente également dans l'Océan Indien (Mayotte) (23), au Moyen-Orient (Arabie Saoudite) (24), en Asie (Inde, Philippines, Hong Kong, Vietnam, Malaisie, ...) (25, 26, 27), en Amérique Centrale et en Amérique du Sud. Elle semble plus marginale en Amérique du Nord (28), rare voire exceptionnelle aux Antilles françaises (30).

En Europe, les données objectives sur l'ampleur de la dépigmentation volontaire font défaut. Cette pratique est toutefois considérée comme étant relativement fréquente chez les personnes immigrées issues d'Afrique sub-saharienne (29). On retrouve une forte prévalence (16 à 28%) des effets secondaires liés à la dépigmentation volontaire chez les sujets d'origine africaine vivant en région parisienne (30, 31).

III. PRATIQUES DE DEPIGMENTATION VOLONTAIRE IDENTIFIEES

1. LES PRODUITS

Actuellement, les substances actives les plus utilisées sont :

- **l'hydroquinone**, souvent à des concentrations élevées dépassant 4% ;
- les **dermocorticoïdes** d'activité très forte, avant tout **le propionate de clobétasol** à 0,05%. Ce dernier fait partie des corticoïdes topiques les plus puissants (32).

Ces produits sont utilisés sous forme de crèmes (hydroquinone ou corticoïdes), de gels (corticoïdes), ou de laits (hydroquinone) (9, 12, 13, 14, 16, 22, 33). La quantité de produits utilisée est souvent imprécise mais peut atteindre, en ce qui concerne les dermocorticoïdes d'activité très forte, des doses à partir desquelles un retentissement systémique sur le corps humain est à craindre (34).

L'utilisation des **dérivés mercuriels**, autrefois très répandue (chlorures mercurique [HgCl₂] et mercureux [Hg₂Cl₂], l'oxyde de mercure [HgO] et le chloramidure de mercure [HgClNH₂]), semble être plus restreinte aujourd'hui (25, 35). Ils peuvent se présenter sous la forme de savons dits «antiseptiques».

Les produits concernés peuvent être des médicaments autorisés mais dont l'utilisation est détournée de leurs indications thérapeutiques ou des médicaments illicites dont les contrefaçons.

Par ailleurs et surtout, bon nombre de produits, diffusés sous de nombreuses dénominations commerciales, sont présentés comme des produits cosmétiques alors qu'ils contiennent les mêmes substances, potentiellement dangereuses dans le cadre de cette pratique. La ou les substance(s) active(s) peu(ven)t être indiquée(s) sur l'emballage de ces produits, mais elle(s) est(sont) le plus souvent absente(s), dissimulant ainsi de façon illégale à l'utilisateur leur composition réelle. Lorsque la concentration de l'actif est mentionnée sur l'emballage, celle-ci peut être également erronée (32).

Des circuits de distribution se sont bien organisés avec de nombreux points de vente - y compris sur internet - au plus près des populations concernées.

Par ailleurs, certains **produits irritants** peuvent également être détournés de leur usage normal pour être utilisés comme « véritables décapants » (eau oxygénée, certains liquides vaisselle ou autres détergents domestiques, jus de citron, préparations salicylées, ...). Ces produits irritants peuvent être utilisés :

- soit tels quels. Dans ce cas, ils semblent plutôt être réservés aux zones les plus difficiles à éclaircir telles que les pieds et les mains ;
- soit comme diluant, servant au mélange des autres composés dépigmentants.

A titre indicatif, il a été démontré que la trétinoïne possédait une activité dépigmentante. En effet, elle freine la synthèse des mélanines et accélère le turn-over de l'épiderme facilitant ainsi, l'élimination des kératinocytes contenant les mélanines (36, 37). Toutefois, son utilisation, seule ou associée à d'autres substances actives, dans le cadre de la dépigmentation volontaire, n'a pas été documentée à ce jour.

2. LES PRATIQUES

Historiquement, la dépigmentation volontaire comportait une première phase de mordantage résultant de l'application intensive d'une préparation caustique. La seconde phase avait pour but de limiter les effets caustiques grâce aux dermocorticoïdes et de pérenniser l'hypopigmentation par l'emploi de l'hydroquinone (8).

Aujourd'hui, le mordantage ne semble plus être pratiqué. En effet, l'application directe sur la peau de produits dépigmentants puissants est préférée.

Ces produits, utilisés soit de manière isolée, soit en association, sont en général appliqués sur tout le corps (dans 92% des cas) (9) ou plus rarement sur les parties découvertes seulement. Les femmes procèdent à une ou plusieurs applications journalières, souvent durant plusieurs années (12, 13, 14, 16, 38).

Cependant, les pratiques actuelles de la dépigmentation volontaire restent relativement imprécises ; elles varient d'une personne à une autre, en fonction de ses moyens financiers, de la vitesse de dépigmentation souhaitée, de la disponibilité des produits et des « recettes » locales.

IV. REGLEMENTATION DE L'UTILISATION DES PRINCIPALES SUBSTANCES ACTIVES DE LA DEPIGMENTATION VOLONTAIRE DANS LES PRODUITS COSMETIQUES

La réglementation de l'utilisation des principales substances actives précédemment citées, dans les produits cosmétiques prévoit pour :

a) Les corticoïdes :

Les corticoïdes sont inscrits à l'annexe II de la directive 76/768/CEE modifiée relative aux produits cosmétiques (liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques, numéro d'ordre 300).

Leur incorporation dans la composition des produits cosmétiques est par conséquent interdite.

b) L'hydroquinone :

L'hydroquinone n'est autorisée dans les produits cosmétiques que dans les préparations pour ongles artificiels, à la concentration maximale de 0,02% (après mélange) pour un usage professionnel uniquement. Cette substance est inscrite :

- à l'annexe III (liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions et des conditions prévues - partie 1, numéro d'ordre 14) ;
- et à l'annexe II (liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques - numéro d'ordre 1339)

de la directive 76/768/CEE modifiée relative aux produits cosmétiques.

L'utilisation de l'hydroquinone dans les produits cosmétiques de dépigmentation est de ce fait interdite.

c) Les dérivés mercuriels :

Le mercure et ses composés sont inscrits à l'annexe II de la directive 76/768/CEE modifiée relative aux produits cosmétiques (liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques - numéro d'ordre 221).

Leur incorporation dans les produits cosmétiques est donc interdite, à l'exception du thiosalicylate d'éthylmercure sodique (thiomersal) et du phénylmercure et ses sels qui sont autorisés comme agents conservateurs à la concentration maximale de 0,007% en mercure (Hg) (annexe VI, liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques, partie 1 - numéros d'ordre 16 et 17 respectivement).

V. MECANISMES D'ACTION DES PRINCIPALES SUBSTANCES ACTIVES IDENTIFIEES DANS LE CADRE DE LA DEPIGMENTATION VOLONTAIRE

1. LA MELANOGENESE

En réponse à l'agression des ultraviolets, la peau possède des mécanismes d'adaptation et de défense plus ou moins efficaces selon les individus.

Les principales adaptations consistent en :

- un épaissement de la couche cornée ;
- la production de mélanine ;
- l'activation des molécules anti-oxydantes et des systèmes de réparation d'ADN ;
- la sécrétion de cytokines.

La couleur de la peau normale est la résultante d'une pigmentation constitutive et d'une pigmentation facultative (fonction de l'irradiation UV). Elle est la conséquence de la superposition de 4 couleurs :

- le jaune des caroténoïdes ;
- le rouge de l'oxyhémoglobine des capillaires dermiques ;
- le bleu de l'hémoglobine réduite des veinules dermiques ;
- et surtout le brun de la mélanine présente dans les kératinocytes.

1.1. LES MELANINES

Les mélanines sont des polymères constituant un groupe hétérogène de pigments qui colorent la peau, les cheveux et les poils.

En fonction de leur structure chimique et de leur couleur, les mélanines peuvent être regroupées en deux familles :

- les eumélanines : ce sont les pigments les plus foncés, de couleur noire ou brune, insolubles dans les alcalis et pauvres en soufre. Ils sont présents chez la plupart des individus.
- les phéomélanines : ce sont des pigments brun-rouges ou jaunes, solubles dans les alcalis et riches en soufre. Ils prédominent chez les sujets roux.

Ces pigments mélaniques sont synthétisés au niveau des mélanocytes (cellules spécialisées de grande taille, situées dans la couche basale de l'épiderme) par une série de réactions biochimiques caractéristiques de la mélanogénèse.

1.2. SYNTHÈSE ET DISTRIBUTION DES MELANINES

La mélanogénèse consiste en la synthèse et la répartition des mélanines dans l'épiderme. Les mélanines sont synthétisées dans les mélanosomes (organites provenant de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique du mélanocyte) à partir d'un acide aminé, la tyrosine, en présence d'une enzyme, la tyrosinase et de l'ion cuivre.

La synthèse des mélanines (dont la biochimie n'est pas encore parfaitement connue) est soumise à des régulations complexes, en particulier par des hormones (α -MSH, ACTH) (39) et des cytokines.

- Synthèse de la phéomélanine :

Par hydroxylation, la tyrosine se transforme en DOPA puis en DOPA-quinone. La DOPA-quinone se combine à un acide aminé soufré, la cystéine, pour former des molécules de cysteinyl DOPA, à l'origine de la formation de benzothiazines après cyclisations oxydatives. Ces benzothiazines se polymérisent par la suite pour former les phéomélanines.

- Synthèse de l'eumélanine :

Une cyclisation intramoléculaire de la DOPA-quinone donne le leucoDOPA chrome. Celui-ci est oxydé en DOPA chrome qui, après une série de réactions catalysées par les enzymes TRP-1 (Tyrosinase Related Protein-1) et TRP-2 (Tyrosinase Related Protein-2) et une décarboxylation, forme le dihydroxy-5,6-indole. Ce dernier est par la suite oxydé en indole-quinone. Il subit une polymérisation par oxydation conduisant à la formation d'eumélanine.

Ces pigments, enfermés dans les mélanosomes, migrent jusqu'à l'extrémité des prolongements dendritiques puis sont transférés aux kératinocytes avoisinants. A ce stade, ils sont digérés puis dispersés. Plus les mélanosomes sont nombreux et de grande taille, plus la peau est foncée.

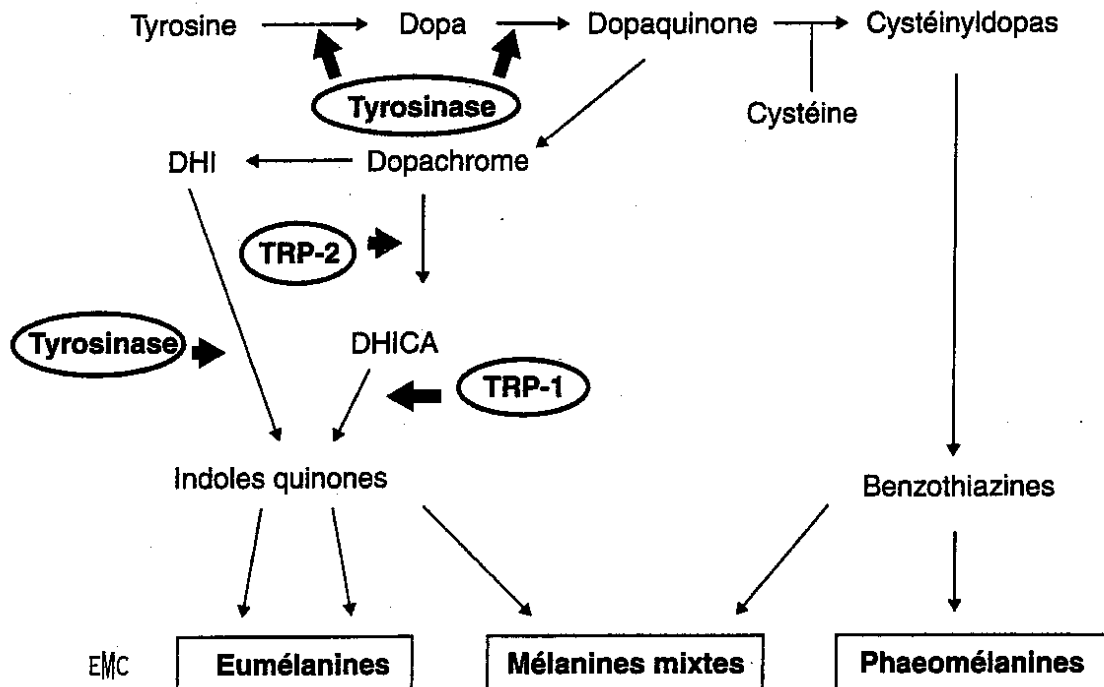
1.3. DIFFERENCES ETHNIQUES

Les peaux dites "blanche" et "noire" possèdent un nombre équivalent de mélanocytes, mais la synthèse de mélanine et sa diffusion dans les kératinocytes sont plus importantes dans la peau dite "noire".

Ce processus varie selon le type de peau :

- dans les peaux dites "blanches", les mélanosomes sont détruits au niveau de la couche de Malpighi ;
- dans les peaux dites "noires", les mélanosomes, de taille plus importante, sont présents jusque dans la couche cornée.

En réalité, il existe un continuum pigmentaire allant des peaux les plus claires aux peaux les plus foncées, par un mélange en quantité variable d'eumélanines et de phéomélanines donnant tous les intermédiaires possibles.



Synthèse des mélanines. TRP-2 : tyrosinase related protein 2 ou dopachrome tautomérase ; TRP-1 : tyrosinase related protein 1 ou DHICA oxidase ; DHI : 5,6-dihydroxyindole ; DHICA : acide 5,6-dihydroxyindole-2 carboxylique.

- Processus de la mélanogénèse au niveau des mélanosomes épidermiques (40) -

2. MECANISMES D'ACTION DES PRINCIPALES SUBSTANCES ACTIVES SUR LA PIGMENTATION DE LA PEAU

Le processus de dépigmentation de la peau peut notamment se faire par action :

- soit sur la tyrosinase responsable de la synthèse de la mélanine ;
- soit sur les réactions chimiques de dégradation de la mélanine.

2.1. CORTICOIDES

Le mécanisme d'action des corticoïdes est mal connu. Ils diminueraient l'activité des mélanocytes et exerceraient une action sur la synthèse des mélanines.

2.2. HYDROQUINONE

L'hydroquinone, comme tous les dérivés phénoliques, est mélanotoxique. Son mécanisme d'action reste cependant encore mal défini (41, 42, 43, 44, 45, 46) :

- de structure analogue aux précurseurs mélanogéniques comme la tyrosine et la DOPA, l'hydroquinone pourrait agir comme un inhibiteur compétitif de la tyrosinase en se combinant à cette enzyme (par formation de liaisons covalentes avec les histidines ou avec le cuivre au niveau du site actif de l'enzyme). Par ce mécanisme, l'hydroquinone donnerait naissance à des composés toxiques pour le mélanocyte par interaction avec ses fonctions biologiques, engendrant ainsi, une destruction sélective des mélanosomes et des mélanocytes ;
- la déplétion en glutathion (protecteur cellulaire contre le stress oxydant), consécutive à la toxicité engendrée par les métabolites d'oxydation de l'hydroquinone (benzoquinones et Espèces Réactives de l'Oxygène [ERO]) est également susceptible d'intervenir dans son mécanisme d'action.

2.3. DERIVES MERCURIELS

Le mercure entre en compétition avec le cuivre nécessaire au déclenchement de l'activité de la tyrosinase et se combine à la structure protéique de cet enzyme. Il a ainsi une action inhibitrice de la synthèse de la DOPA-quinone.

VI. LES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION ILLICITE À VISEE COSMETIQUE DE PRODUITS DEPIGMENTANTS

1. LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les complications liées à la dépigmentation volontaire sont avant tout cutanées (23). Il est rapporté dans plusieurs études (9, 12, 16, 38, 47, 48) que 60 à 70 % des utilisatrices présentent des effets nocifs cutanés. Les complications les plus fréquentes et les plus sévères sont en rapport avec l'usage des produits à base de corticoïdes (9).

1.1. COMPLICATIONS DUES AUX CORTICOÏDES

1.1.1. Complications cutanées

Du fait d'une véritable immunodépression cutanée induite par les corticoïdes, les complications consistent avant tout en la survenue *de novo* ou en l'aggravation de **dermatoses infectieuses** préexistantes. Le risque infectieux est directement proportionnel à la puissance de l'activité et à la quantité cumulée de dermocorticoïdes appliqués, donc fonction de la durée d'utilisation et de la surface d'application. Ces affections sont souvent de sévérité inhabituelle :

- les **dermatophyties** intéressent généralement la peau glabre ou les plis axillaires (49) ;
- la **gale** est possible notamment en zone d'endémie élevée. Elle est volontiers profuse, disséminée à tout le corps, croûteuse et hyperpigmentée (9) ;
- les **pyodermites superficielles** (folliculites, impétigo, ecthyma, furoncles) semblent également plus fréquentes ;
- les **dermohypodermes bactériennes** (érysipèle) sont aussi plus fréquentes et plus graves. Elles représentent à Dakar, 10% des motifs d'hospitalisation en dermatologie (50). L'évolution vers une cellulite nécrosante est possible ;
- le **pityriasis versicolor** se présente souvent sous forme profuse pouvant atteindre les membres inférieurs.

D'autres complications cutanées classiques de la corticothérapie locale, liées notamment à des conséquences sur la structure et la vascularisation de la peau, peuvent également survenir dans le cadre de la dépigmentation volontaire (8, 9, 12, 51) :

- l'**acné** est particulièrement fréquente (12 à 53% des utilisatrices), induite ou aggravée, parfois sévère, souvent très cortico-dépendante. Elle génère fréquemment des taches pigmentées au niveau du visage ;
- l'apparition de **vergetures irréversibles** (7 à 44% des utilisatrices) est également fréquente. Très inesthétiques, elles sont particulières par :
 - leur nombre ;
 - leur localisation, non seulement sur les zones classiques de tension (grands plis, fesses, flancs...), mais aussi sur des sites inhabituels tels le décolleté, le cou, les plis des coudes et les creux poplités ;
 - leur aspect : elles sont larges, atrophiques, érythémateuses, hypochromes et/ou hyperpigmentées ;
- l'atrophie cutanée est fréquente et responsable d'une fragilité anormale de la peau qui s'exprime lors de traumatismes minimes, ou par un retard et/ou par des complications de cicatrisation ;
- des cas d'hyperpilosité ont également été observés.

L'arrêt de tout produit dépigmentant est primordial. Il doit être associé au traitement spécifique de chaque dermatose.

1.1.2 Complications systémiques

Les effets systémiques consécutifs à l'application prolongée de quantités importantes de dermocorticoïdes peuvent correspondre à ceux d'une corticothérapie générale.

Les quantités de propionate de clobétasol utilisées dépassent en effet souvent la dose de 30g par mois (34), dose qui par voie transcutanée, est susceptible d'avoir un retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ainsi, dans le cadre de la dépigmentation volontaire, les dermocorticoïdes peuvent induire un hypercorticisme (syndrome de Cushing) et un freinage de la sécrétion endogène de cortisol au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec risque d'insuffisance surrénalienne aiguë en cas d'arrêt brutal (30, 52, 53, 54, 55, 56).

Ils favorisent par ailleurs, l'hypertension artérielle et le diabète (52). En effet, à Dakar, une étude cas-témoin menée en milieu hospitalier a identifié la dépigmentation volontaire comme facteur de risque d'hypertension artérielle et de diabète (38).

Enfin, une étude menée chez des femmes enceintes dakaroises a mis en exergue la fréquence de cette pratique durant la grossesse (rapportée chez 69% des femmes interrogées). Le retentissement possible sur la gestation en cas d'application prolongée de produits à base de propionate de clobétasol se traduisait par un petit poids des nouveau-nés à la naissance, significativement plus fréquent (57).

Une dimension addictive de la dépigmentation volontaire a été avancée (58). L'hypothèse retenue serait celle de la dépendance «psychologique» (4). Cependant, compte-tenu du passage transcutané significatif des dermocorticoïdes dans certaines conditions, de leur utilisation prolongée et des complications systémiques s'y rattachant, un phénomène de dépendance physique ne peut pas être formellement écarté.

1.2. COMPLICATIONS DUES A L'HYDROQUINONE

Différentes manifestations de dermatoses dyschromiantes ont été décrites :

- **l'hyperchromie périorbitaire** « en lunette » est fréquente ;
- **des achromies vitiligoïdes** "en confetti" sont possibles (59) ;
- **l'ochronose exogène** est secondaire à l'application prolongée d'hydroquinone. Elle survient surtout sur les zones photo-exposées, notamment les régions faciales zygomatiques, temporales et les faces latéro-postérieures cervicales. Elle se manifeste par l'apparition de micropapules hyperpigmentées d'évolution confluyente en nappes réticulées noirâtres. La peau est épaissie, rugueuse ou granitée. Lorsque le pavillon de l'oreille est atteint, il prend une teinte gris-bleutée.
L'examen histologique d'une biopsie de peau atteinte met en évidence des dépôts pigmentaires jaune-brun non mélaniques, prenant une forme typique en « banane ». Ces pigments sont parfois phagocytés par des macrophages, au sein d'un derme où les fibres élastiques et collagènes sont altérées et une fuite de mélanine est observée.
Les lésions de l'ochronose sont définitives et il n'existe pas de traitement médical à ce jour (7) ;
- des **lésions du visage simulant un lupus érythémateux**, plus rares, ont également été décrites (8, 60) ;
- des **dermatites de contact** irritatives (relativement rares aujourd'hui) ou allergiques ont été rapportées (8).

1.3. COMPLICATIONS DUES AUX DERIVES MERCURIELS

1.3.1. Complications cutanées

Les effets secondaires rapportés sont des dermatites de contact irritatives (61) ou allergiques (eczémas de contact) (62).

1.3.2 Complications systémiques

La toxicité des composés mercuriels et leur absorption percutanée notable sont des faits bien établis. Cependant, la quantité absorbée par cette voie reste faible comparativement à la quantité absorbée par ingestion.

Les dérivés mercuriels, une fois absorbés, s'accumulent en grande partie dans les reins. Les complications rénales (néphropathies glomérulaires) liées à leur utilisation dans le cadre de la dépigmentation volontaire sont connues depuis la fin des années 60 (10, 63). Elles sont encore rapportées occasionnellement dans la littérature scientifique (25, 64).

Des neuropathies périphériques ou centrales sont également possibles (11).

Les sels minéraux du mercure ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire aussi facilement que le mercure élémentaire ou ses composés organiques (méthylmercure, ...). Ils s'accumulent cependant dans les tissus placentaires.

Un cas de cataracte bilatérale associée à une anémie et une insuffisance tubulaire rénale a été décrit chez un nourrisson de 3 mois. Le mercure a été retrouvé en concentration élevée dans le sang et les urines de la mère et de l'enfant. La mère utilisait un savon à base de sels de mercure depuis 15 ans, sans interruption pendant la grossesse et l'allaitement (65).

1.4. AUTRES COMPLICATIONS

Quatre cas de carcinome épidermoïde ont été décrits chez des patients qui utilisaient des produits dépigmentants à base de dermocorticoïdes et/ou d'hydroquinone. Deux de ces patients utilisaient ces produits depuis plus de 10 ans. Les carcinomes se sont développés soit au niveau de la région cervicale, soit au niveau de lésions d'ochronose exogène préexistantes (55, 66, 67).

Des affections sous-jacentes graves à expression cutanée, telle que la lèpre, ont pu être masquées par la dépigmentation volontaire. La sémiologie s'est trouvée considérablement modifiée, avec comme conséquence un retard diagnostique important et la survenue de séquelles neurologiques graves (68).

2. LES DONNEES DE COSMETOVIGILANCE DE L'AFSSAPS

Depuis 2004, l'Afssaps a enregistré 13 déclarations d'effets indésirables liés à l'utilisation d'un produit dépigmentant illicite :

- 3 des effets indésirables déclarés sont des cas **graves**, les deux premiers ont entraîné une hospitalisation et le dernier, un arrêt de travail ;
- 10 des effets indésirables ont été **considérés comme graves** (effets ne répondant pas aux critères de gravité prévus par les dispositions de l'article L. 5131-9 du code de la santé publique, mais qui paraissent revêtir un caractère de gravité).

Il existe souvent de la part des utilisatrices une certaine réticence à admettre une pratique dont elles savent qu'elle est réprouvée par le corps médical du fait des risques engendrés. Cette réticence pourrait notamment être à l'origine d'une sous-notification des effets indésirables liés à la dépigmentation volontaire. En l'absence de données objectives, il est difficile de faire une estimation précise de son ampleur en France.

Dans la majorité des cas, les effets indésirables constatés étaient d'ordre cutané. Il s'agissait notamment d'une pigmentation ochronotique au niveau du visage (évoquant l'utilisation prolongée d'hydroquinone), associée le plus souvent à une acné pustuleuse et parfois à une hypertrichose (évoquant l'utilisation au long cours de dermocorticoïdes).

Un cas d'eczéma très sévère consécutif à l'utilisation d'un produit dépigmentant et ayant nécessité l'hospitalisation de la patiente a également été observé. L'enquête allergologique a mis en évidence des tests épicutanés positifs avec un dérivé mercuriel faisant suspecter la présence de ce dernier dans le produit utilisé.

Concernant 3 cas, les produits dépigmentants incriminés ont pu être récupérés à des fins d'analyses par l'Afssaps et la présence illicite d'hydroquinone dans les produits utilisés a pu être confirmée.

VII. CONCLUSION

L'ampleur du phénomène de la dépigmentation volontaire d'une part et la grande difficulté à maîtriser les circuits d'importation et de distribution non traditionnels, ainsi que la vente sur internet des produits dépigmentants illicites à visée cosmétique d'autre part, ont conduit l'Afssaps et la DGCCRF à procéder à une campagne nationale de contrôle du marché de ces produits en 2009 et en 2010.

Les analyses effectuées sur plus de 160 produits ont mis en évidence des proportions élevées de produits non conformes à la réglementation des produits cosmétiques et dangereux pour la santé en raison de la présence de substances interdites (majoritairement de l'hydroquinone et des corticoïdes) : environ 30% en 2009 et 40% en 2010. Afin de protéger la santé des utilisateurs, la DGCCRF a engagé des procédures contentieuses pour infractions aux règles de composition et/ou d'étiquetage et procédé à des retraits de produits chez les distributeurs. Une liste de ces produits est consultable sur les sites internet de l'Afssaps et de la DGCCRF (<http://www.economie.gouv.fr/dgccrf>). Elle comprend à la fois les produits de dépigmentation identifiés en France et dans d'autres Etats membres.

Considérant :

- l'ampleur du phénomène de la dépigmentation volontaire, liée notamment à une forte pression sociale et publicitaire en sa faveur ;
- l'importance des risques sanitaires liés à la dépigmentation volontaire, prenant les dimensions d'un authentique problème de santé publique ;
- le nombre non négligeable de produits utilisés dans le cadre de la dépigmentation volontaire pour lesquels la réglementation relative aux produits cosmétiques n'est pas respectée ;
- la grande difficulté à maîtriser les circuits d'importation et de distribution non traditionnels, ainsi que la vente sur internet des produits utilisés dans le cadre de la dépigmentation volontaire,

l'Afssaps met en place une campagne nationale d'information visant à :

- mettre en garde les utilisateurs contre les risques sanitaires encourus liés à l'utilisation de ces produits ;
- guider les professionnels de santé dans la prise en charge de leurs patients susceptibles d'avoir recours à la dépigmentation volontaire et les inciter à la déclaration des effets indésirables consécutifs à cette pratique.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Del Giudice P, Raynaud E, Mahé A. L'usage cosmétique des produits dépigmentants en Afrique. *Bull Soc Path Exo* 2003; 96:389-93.
2. Godlee F. Skin lighteners cause permanent damage. *Br Med J* 1992; 305 :33.
3. Mahé A, Ly F, Gounongbé A. L'utilisation cosmétique de produits dépigmentants à Dakar (Sénégal) : facteurs socio-économiques et motivations individuelles. *Sci. Soc. Santé* 2004; 22 : 5-33.
4. Ondongo J. Noir ou blanc ? Le vécu du double dans la pratique du "maquillage" chez les Noirs, *Nouvelle Revue d'Ethnopsychiatrie* 1984; 2: 37-63.
5. Didillon H, Bounsana D. Modifier la couleur de la peau : mode ou complexe ? In: L'actualité de Frantz Fanon, actes du Colloque de Brazzaville, Paris: Karthala: 1986; 255-83.
6. Bonniol JL, « Beauté et couleur de la peau. Variations, marques et métamorphoses » Communications, 60, « Beauté, laideur », 1995, p.185-204.
7. Findlay GH, Morrison JG, Simson IW. Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *Br J Dermatol* 1975; 93:613-22.
8. Marchand JP, NDiaye B, Arnold J, Sarrat H. Les accidents des pratiques de dépigmentation cutanée cosmétique chez la femme africaine. *Bull Soc Med Afr Lang Fr* 1976; 21:190-9.
9. Mahé A, Ly F, Aymard G, Dangou JM. Skin diseases associated with the cosmetic use of bleaching products in women from Dakar, Senegal. *Br J Dermatol* 2003; 148(3):493-500.
10. Barr RD, Rees PH, Cordy PE, Kungu A, Woodger BA, Cameron HM. Nephrotic syndrome in adult Africans in Nairobi. *Br Med J* 1972; 2:131-4.
11. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Mercury poisoning associated with beauty cream – Texas, New Mexico and California, 1995-1996. *Arch Dermatol* 1996; 132:1533-4.
12. Del Giudice P, Pinier Y. The widespread use of skin lightening creams in Senegal: a persistent public health problem in West Africa. *Int J Dermatol* 2002; 41(2):69-72.
13. Wone I, Tal-Dia A, Diallo OF, Badiane M, Touré K, Diallo I. Prévalence de l'utilisation des produits cosmétiques dépigmentants dans deux quartiers à Dakar (Sénégal). *Dakar Med* 2000; 45:154-7.
14. Mahé A, Blanc L, Halna JM, Kéita S, Sanogo T, Bobin P. Enquête épidémiologique sur l'utilisation cosmétique de produits dépigmentants par les femmes de Bamako (Mali). *Ann.Dermatol. Venereol* 1993; 120(12):870-3.
15. Faye O, Keita S, Diakité FS, Konaré HD and Ndiaye HT. Side effects of depigmenting products in Bamako, Mali. *Int J Dermatol* 2005; 44 Suppl 1:35-6.
16. Pitche P, Afanou A, Amanga Y, Tchangai-Walla K. Prévalence des accidents cutanés liés à l'utilisation de cosmétiques dépigmentants chez les femmes à Lomé (Togo). *Cahiers de Santé* 1997; 7:161-4.
17. Traore A, Kadeba JC, Niamba P, Barro F, Ouedraogo L. Use of cutaneous de-pigmenting products by women in two towns in Burkina Faso: epidemiologic data, motivations, products and side effects. *Int J Dermatol* 2005; 44:30-2.
18. Adebajo SB. An epidemiological survey of the use of cosmetic skin lightening cosmetics among traders in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med* 2002; 2151-5.
19. Ajose FO. Consequences of skin bleaching in Nigerian men and women. *Int J Dermatol* 2005; 44:41-3.

20. Gathse A, Obengui, Ibara JR. Motifs de consultation liés à l'usage des dépigmentants chez 104 utilisatrices à Brazzaville. *Bull Soc Pathol Exot* 2005; 96:401-2.
21. Schulz EJ. Skin disorders in Black South Africans: a survey of 5000 patients seen at Ga-Rankuwa Hospital, Pretoria. *S Afr Med J* 1982 27; 62:864-7.
22. Raynaud E. Dépigmentation cutanée à visée cosmétique (Xéssal) : prévalence, profil sociologique et motivations. *Thèse de médecine* 2001, Paris V.
23. Levang J, Eygonnet F, Humbert P. La dépigmentation volontaire à Mayotte ou le « Pandalao ». *Ann Dermatol Venerol* 2009; 136(10):681-6.
24. Alghamdi A. The use of topical bleaching agents among women: a cross-sectional study of knowledge, attitude and practices. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010; 24:1214-9.
25. Sin KW, Tsang HF. Large-scale mercury exposure due to a cream cosmetic: community-wide case series. *Hong Kong Med J* 2003; 9:329-34.
26. Easton A. Women have deadly desire for paler skin in the Philippines. *Lancet* 1998; 352:555.
27. Legoux A., Tran TH., Tran TB, Lê LH. Acnés induites par les cosmétiques et les dermocorticoïdes à Cantho (Viêt Nam). Journées dermatologiques de Paris 1998, poster n°5.
28. Kass DE. La biosurveillance comme levier politique : une étude de cas sur la surveillance du mercure et des pesticides à New York. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2009.
29. Petit A. Prise en charge des complications de la dépigmentation volontaire en France. *Ann Dermatol Venerol* 2006; 133(11):907-16.
30. Petit A, Cohen-Ludmann, Clevenbergh P, Bergmann JF, Dubertret L. Skin lightening and its complications among African people living in Paris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:873-878.
31. Arsouze A, Fitoussi C, Cabotin PP, Chaîne B, Delebecque C, Raynaud E, Kornfeld S, Dehen L, Bafounta ML, Bourgeois-Droin C, Dubertret L, Dupuy A, Petit A. Motifs de consultation en dermatologie des sujets de peau noire d'origine africaine et antillaise : enquête multicentrique en région parisienne. *Ann Dermatol Venerol* 2008; 135:177-82.
32. Ake M, Oga S, Bony N, Amin NC, Malan AK. Recherche et dosage du 17-propionate de clobétasol et du 17-, 21-dipropionate de bétaméthasone dans les crèmes et les gels vendus sur les marchés publics d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *J Science Pharm Biol* 2007; 8 : 25-33.
33. Groupe Thématique "peau noire" de la Société Française de Dermatologie. Liste de spécialités utilisées dans un but cosmétique et ayant été signalées comme contenant des substances éclaircissantes médicalement dangereuses. *Ann. Dermatol. Venerol* 2011; 138: 443-46.
34. Keane FM, Munn SE, Taylor NF, du Vivier AW. Unregulated use of clobetasol propionate. *Br J Dermatol* 2001; 144:1095-6.
35. Gras G, Mondain J. Problèmes posés par l'utilisation des cosmétiques mercuriels au Sénégal. *Toxicol Eur Res* 1981; 3:175-78.
36. Halder R and Nordlund JJ: Topical Treatment of Pigmentary Disorders. Chapter 63. Pp. 969-976. In: *The Pigmentary System: Its Physiology and Pathophysiology*. Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne J-P, (eds), Oxford University Press, New York, NY. 1998.
37. Gupta AK, Gover MD, Nouri K and Taylor Susan. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:1048-65.
38. Raynaud E, Cellier C, Perret JL. Dépigmentation cutanée à visée cosmétique : enquête de prévalence et des effets indésirables dans une population féminine sénégalaise. *Ann Dermatol Vénérolog* 2001; 27:466-74.

39. Inoue K, Hosoi J, Ideta R, Ohta N, Ifuku O and Tsuchiya T. Stress augmented ultraviolet-irradiation-induced pigmentation. *J Invest Dermatol* 2003; 121:165-71.
40. Mantoux F, Ortonne JP. EMC Dermatologie 98-015-A-10, 2003.
41. Jimbow K, Obata H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol* 1974; 62:436-69.
42. Penney KB, Smith CJ, Allen JC. Depigmenting action of hydroquinone depends on disruption of fundamental cell processes. *J Invest Dermatol* 1984; 82:308-10.
43. Bolognia JL, Sodi SA, Obser MP and Pawelek JM. Enhancement of the depigmenting effect of hydroquinone by cystamine and buthionine sulfoxime. *Br J Dermatol* 1995; 133:349-57.
44. Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res* 2003; 16:101-10.
45. Solano F, Briganti S, Picardo M, Ghanem G. Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell Res* 2006;19:550-71.
46. Draelos Z. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther* 2007; 20:308-1.
47. Mahé A, Kéita S, Bobin P. Complications dermatologiques de l'utilisation cosmétique de produits dépigmentants à Bamako (Mali). *Ann Dermatol Vénéréol* 1994; 121:142-6.
48. Mahé A. Dermatologie sur peau noire. Ed. Doin, 2000 : Paris, 169-74.
49. Ndiaye B, Develoux, Ndiaye MC et al. Dermatophytie faciale au Sénégal : rôle favorisant des produits dépigmentants à base de corticoïdes chez la femme africaine adulte. *J Mycol Méd* 1996; 6:142-4.
50. Dieng MT, Diop NN, Niang SO, et al. Dermo-hypodermite bactérienne et dépigmentation. A propos de 60 cas observés au Sénégal. *Nouvel Dermatol* 2001; 20:630-2.
51. Morand JJ, Ly F, Lightburn E, Mahé A. Complications de la dépigmentation cosmétique en Afrique. *Med Trop* 2007; 67:627-34.
52. Perret JL, Sane M, Gning S, Ba K, Rohou G. Freinage hypothalamo-hypophyso-surrénalien lié à l'usage de cosmétiques dépigmentants au Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; 94:249-52.
53. Sobngwi E, Lubin V, Ury P, Timsit FJ, Gautier JF, Vexiau P. Adrenal insufficiency and diabetes mellitus secondary to the use of topical corticosteroids for cosmetic purpose. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64 202-4.
54. Druce M, Goldstone AP, Tan TMM, Meeran K. The pursuit of beauty. *Lancet* 2008; 376:596.
55. Olumide YM, Akinkugbe AO, Altraide D, Mohammed T, Ahamefule N, Ayanlowo S, Onyekonwu C, Essen N. Complications of chronic use of skin lightening cosmetics. *Int J Dermatol* 2008; 47:344-53.
56. SèneD, Huong-Boutin DLT, Thiollet M, Barete S, Cacoub P, Piette JC. Insuffisance surrénalienne haute symptomatique compliquant l'usage des dermocorticoïdes pour dépigmentation volontaire. *Rev Med Int* 2008; 29:1030-33.
57. Mahé A, Perret J.L., Ly F., Fal F.I, Rault J.P. and Dumont A. The cosmetic use of skin-lightening products during pregnancy in Dakar, Senegal: a common and potentially hazardous practice. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101:183-87.
58. Petit A. La dimension addictive de la dépigmentation volontaire. Rapport de Master Recherche 2 « Développement, Psychopathologie et Psychanalyse, Clinique transculturelle », 2 octobre 2007.

59. Boyle J, Kennedy CT. Hydroquinone concentrations in skin lightening creams. *Br J Dermatol* 1986; 114:501-4.
60. Ly F, Dangou JM, Ndiaye B, Mahé A. Dermatoses pseudo-lichéniennes et pseudo-lupiques secondaires à l'usage à visée cosmétique de produits contenant de l'hydroquinone. *Nouv Dermatol* 2008;27:227-30.
61. Hausteil UF and Barth J, Side effects of dermatologic local therapy. *Z Gesamte Inn Med* 1983; 38:663-8.
62. Bains VK, Loomba K, Loomba A, Bains R. Mercury sensitisation: review, relevance and a clinical report. *Br Dent J* 2008; 205:373-8.
63. Kibukamusoke JX, Davies DR, Hutt MSR. Membranous nephropathy due to skin-lightening cream. *BMJ* 1974; 2:646-647.
64. Soo YO, Chow KM, Lam CW, Lai FM, Szeto CC, Chan MH, Li PK. A whitened face woman with nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:250-253.
65. Lauwerys R, Bonnier C, Evrard P, Gennart JP, Bernard A. Prenatal and early postnatal intoxication by inorganic mercury resulting from the maternal use of mercury containing soap. *Hum Toxicol* 1987; 6:253-6.
66. Addo HA. Squamous cell carcinoma associated with prolonged bleaching. *Ghana Med J* 2000; 34:144-146.
67. Ly F, Kane A, Déme A, Ngom NF, Niang SO, Bello R, Rethers L, Dangou JM, Dieng MT, Diousse P, Ndiaye B. Premiers cas de carcinomes épidermoïdes sur terrain de dépigmentation artificielle. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137:128-31.
68. Mahé A, Ly F, Badiane C, Baldé Y, Dangou JM. Irrational use of skin-bleaching products can delay the diagnosis of leprosy. *Int J Leprosy* 2002; 70(2):119-21.



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

143/147, boulevard Anatole France – F-93285 Saint-Denis Cedex – tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 – fax +33 (0) 1 55 87 30 12
www.afssaps.fr