



Académie nationale de Pharmacie
Santé Publique - Médicament - Produits de santé - Biologie - Santé et environnement

« Décoration du corps humain et risques pour la santé »
Séance thématique Mercredi 14 Juin 2017

ASPECTS PHYSIOLOGIQUES, TOXICOLOGIQUES ET RISQUES

Hervé FICHEUX

Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie

Pharm.D, Ph.D, HDR, ERT



PLAN

Introduction

Rappel : Danger et Risque

Acteurs

- La Peau

- Le Mode d'administration

- Les Produits

- Dose, Localisation anatomique

- La Population

Méthodes d'étude en toxicologie et leurs limites

- Toxicité locale

- Toxicité systémique

- Toxicocinétique / Métabolisme

Décorations du corps humain autres que le tatouage

Conclusion



INTRODUCTION



INTRODUCTION

La décoration du corps humain connaît à ce jour **des millions d'adeptes**

(Environ 60 millions de personnes tatouées en Europe)

Tatouage, maquillage permanent, piercing, blanchiment, *etc.* : autant d'actes pour lesquels il convient de posséder une évaluation du risque

Le plus complexe à évaluer pour le toxicologue : **le tatouage**

Réglementation : le tatouage n'est ni un médicament, ni un produit cosmétique (sauf tatouage temporaire)

- Informations éparses et souvent difficiles à obtenir
- **Voie d'administration peu usuelle pour le toxicologue, peu de données**
- Profil d'impureté peu/pas renseigné
- Une encre = un mélange
- Nécessité de suivre un système multi-composant avant son injection puis après : moyens analytiques puissants



INTRODUCTION

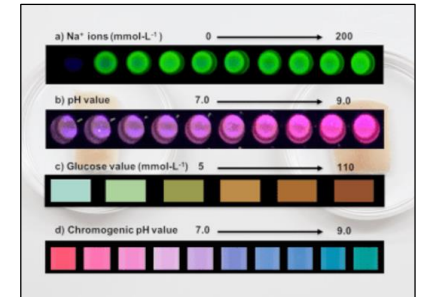
Différents types de tatouage

Tatouage permanent

- « classique »
- fluorescent sous UV
- à couleur changeante
- électronique

Tatouage temporaire type Henné

Maquillage permanent





RAPPEL : DANGER ET RISQUE



RAPPEL : DANGER ET RISQUE

Généralités sur la démarche de l'évaluation du risque

DANGER et RISQUE

Risque : Probabilité qu'un individu soit exposé à un danger

Risque = f (Danger ; Niveau d'exposition)

Danger : Propriété intrinsèque d'une molécule

Exposition : Concentration locale ou systémique résultant d'un contact avec une molécule



RAPPEL : DANGER ET RISQUE

Quelques illustrations...

Risque = Danger * Exposition



Le danger est toujours présent mais l'exposition, et donc le risque sont réduits



LES ACTEURS



PLAN

Introduction

Rappel : Danger et Risque

Acteurs

La Peau

Le Mode d'administration

Les Produits

Dose, Localisation anatomique

La Population

Méthodes d'étude en toxicologie et leurs limites

Toxicité locale

Toxicité systémique

Toxicocinétique / Métabolisme

Décorations du corps humain autres que le tatouage

Conclusion



PLAN

Introduction

Rappel : Danger et Risque

Acteurs

La Peau

Le Mode d'administration

Les Produits

Dose, Localisation anatomique

La Population

Méthodes d'étude en toxicologie et leurs limites

Toxicité locale

Toxicité systémique

Toxicocinétique / Métabolisme

Décorations du corps humain autres que le tatouage

Conclusion

LA PEAU

Kératinocytes (Pop. cellulaire principale)

Synthèse de kératine

**Pouvoir métabolique ;
équipement enzymatique**

Cellules de Langerhans

Cellules présentatrices d'antigènes

Mélanocytes

Synthèse des mélanine

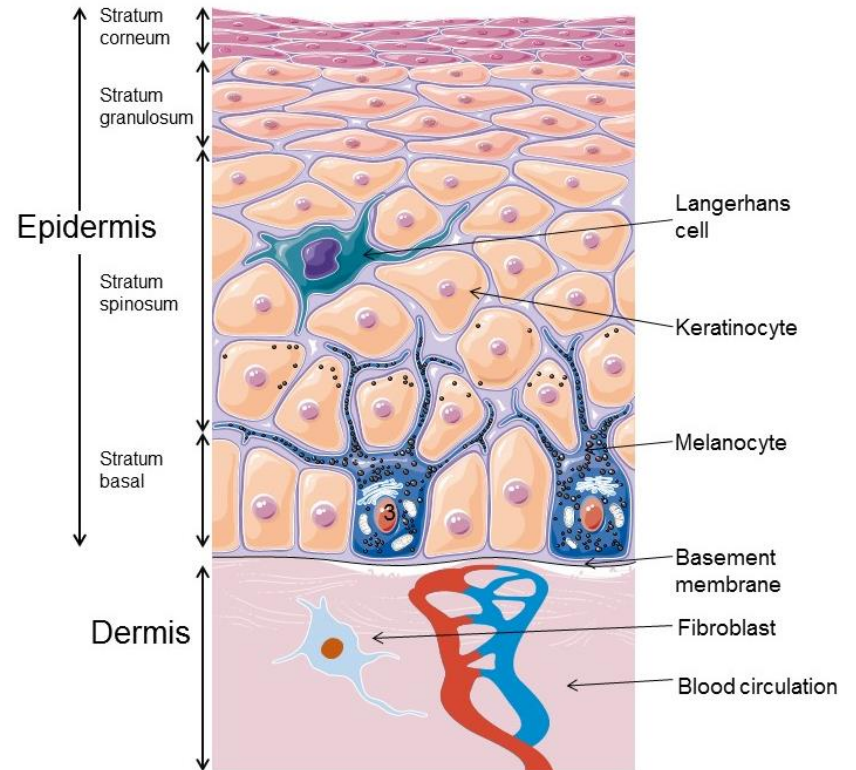
Fibroblastes

(synthèse matrice extracellulaire
et collagène)

Cellules de Merkel

Cellules nerveuses (fonction sensorielle)

Mais aussi : Mastocytes (granules riches en histamine et héparine) ; **Adipocytes** ; **Matrice**
(collagène, élastine, matrice extra-fibrillaire, gel (glycosaminoglycanes, protéoglycanes et glyco-protéines))





PLAN

Introduction

Rappel : Danger et Risque

Acteurs

La Peau

Le Mode d'administration

Les Produits

Dose, Localisation anatomique

La Population

Méthodes d'étude en toxicologie et leurs limites

Toxicité locale

Toxicité systémique

Toxicocinétique / Métabolisme

Décorations du corps humain autres que le tatouage

Conclusion



MODE D'ADMINISTRATION

- Injection intra dermique
- Voie peu usuelle en toxicologie, les voie les plus répandues étant :
 - voie orale
 - IV
 - application dermale
 - inhalation



PLAN

Introduction

Rappel : Danger et Risque

Acteurs

La Peau

Le Mode d'administration

Les Produits

Dose, Localisation anatomique

La Population

Méthodes d'étude en toxicologie et leurs limites

Toxicité locale

Toxicité systémique

Toxicocinétique / Métabolisme

Décorations du corps humain autres que le tatouage

Conclusion

CONNAISSANCE DES PRODUITS

Composition générale

Colorants (60% w/w de l'encre)

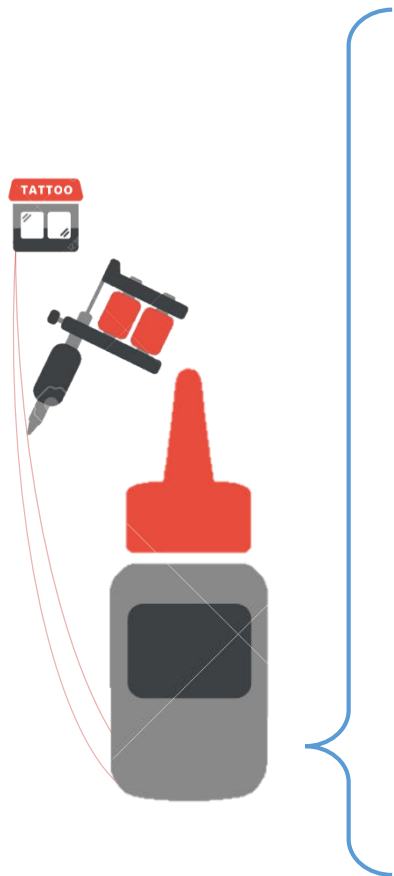
- Colorant soluble : Facilement biodégradable
- Pigment insoluble : Photostable, Non dégradé chimiquement
 - Inorganique (oxyde de cuivre, titane, chrome)
 - Organique (MonoAzo, Azo, Anthraquinone, Phthalocyanine, *etc.*)

Autres ingrédients

- Surfactants
- Agents thixotropiques (Silice et dérivés)
- Liants (Polyvinylpyrrolidone)
- Dispersants (Sulfate de barium)
- Conservateurs

Impuretés / Produits de dégradation

- Métaux (Pigments inorganiques)
- Hydrocarbures Polycycliques (Encre noire, Carbone)





EXEMPLES D'IMPURETÉS / PRODUITS DE DÉGRADATION ET CONSÉQUENCES

K. Lehner *et al.*, 2011 : analyse GC-MS de 14 encres noires commercialisées

**Carbon black + Hydrocarbures
Aromatiques Polycycliques**

Emollient : dibutyl phtalate
(douceur, élasticité, plasticité)
agent sensibilisant

Hexachloro-1,3-butadiene
(*by-product* de solvants chlorés)
génétoxique *in vitro*

Metheneamine
(conservateur utilisé en cosmétique)
libérateur de formaldéhyde

Dibenzofuran
(produit de combustion incomplète)
irritant

Benzophenone
(parfumerie, emballage alimentaire)
allergène

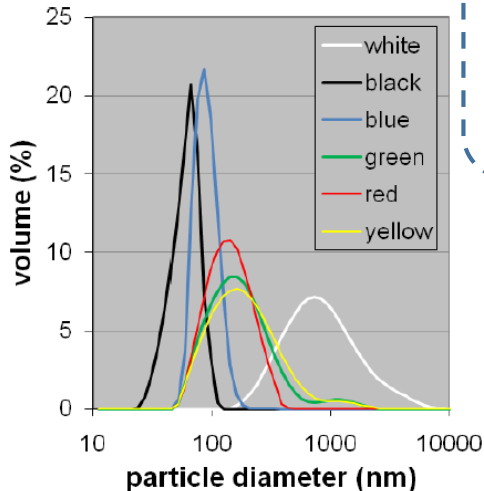
9-fluorenone
(fraction huileuse moyenne du goudron de houille)
cytotoxique ; réactions phototoxiques : production de ROS

Toutes les impuretés ne sont pas présentes à la fois dans une même encre, le seuil est particulièrement important à connaître

LES PRODUITS

Distribution de la taille des particules

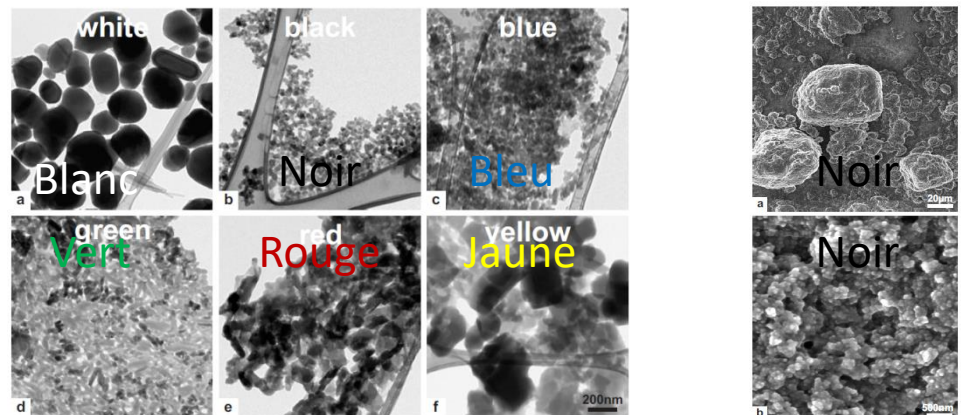
T. Høgsberg *et al.*, 2011 : Objectif : classification de la taille des particules dans les encres de tatouage (58 encres ; 13 fabricants européens) → 3 classes



Pigments noirs : particules les + petites (41-165nm ; 99,94% < 100nm)

Pigments rouges, bleus, jaunes, verts : intermédiaire

Pigments blancs (TiO₂) : diamètre moyen le + grand (317-738nm)



→ **NANO PARTICULES**

Un comportement différent est à attendre en fonction des différentes couleurs



PLAN

Introduction

Rappel : Danger et Risque

Acteurs

La Peau

Le Mode d'administration

Les Produits

Dose, Localisation anatomique

La Population

Méthodes d'étude en toxicologie et leurs limites

Toxicité locale

Toxicité systémique

Toxicocinétique / Métabolisme

Décorations du corps humain autres que le tatouage

Conclusion



DOSES ET LOCALISATION ANATOMIQUE

Pour évaluer le risque, il est important de **déterminer la concentration en pigment dans la peau humaine et en systémique**

Concentrations : de **0,60 à 9,42mg/cm²** ; **moyenne : 2,5mg/cm²**



Tattooed skin area with
ø 2.5 mg pigment per cm²



1 g



~ 400 cm²



11 g



~ 4,500 cm²



40 g



~ 16,000 cm²

Paracelse (1493-1541)

« La dose fait le poison »



ADMINISTRATION ET CONSÉQUENCES

- **Injection :**
 - derme (tatouage)
 - épiderme
- **Surface :** quantité de pigment
 - 2.5mg pigment/cm²
 - c-à-d 1g de pigment pour un tatouage de 400cm²
- **Lieu** anatomique
 - Exposition au soleil : oui / non ?
 - Photo-stabilité; photo-toxicité ; photo-décomposition

Mode d'administration et lieu d'injection → inflammation +/- importante
(en dehors de l'effet propre des produits)



PHOTO-DÉCOMPOSITION : EFFET DU SOLEIL ET D'UN LASER (DÉ-TATOUAGE)

Peu de données mais c'est un réel problème : La photo-décomposition

Elle est basée sur le principe de la photo-termolyse sélective; Pulsations de lumière courtes et de haute intensité

Cristaux de pigments détruits et lyse cellulaire : transport *via* système lymphatique

Absorption du photon → Chaleur et destruction des liaisons chimiques

T°C > 280°C : formation de 3,3'-dichlorobenzidine ( génotoxique)

Exemple de la photo-décomposition du PR22

PHOTO-DÉCOMPOSITION : EFFET DU SOLEIL ET D'UN LASER (DÉ-TATOUAGE)

Exemple de la photo-décomposition du **PR22** en *2-methyl-5-nitroaniline* (2,5-MNA; mutagène chez *S. typhimurium*) et *4-nitrotoluene* (4-NT ; génotoxique pour lymphocytes humains)

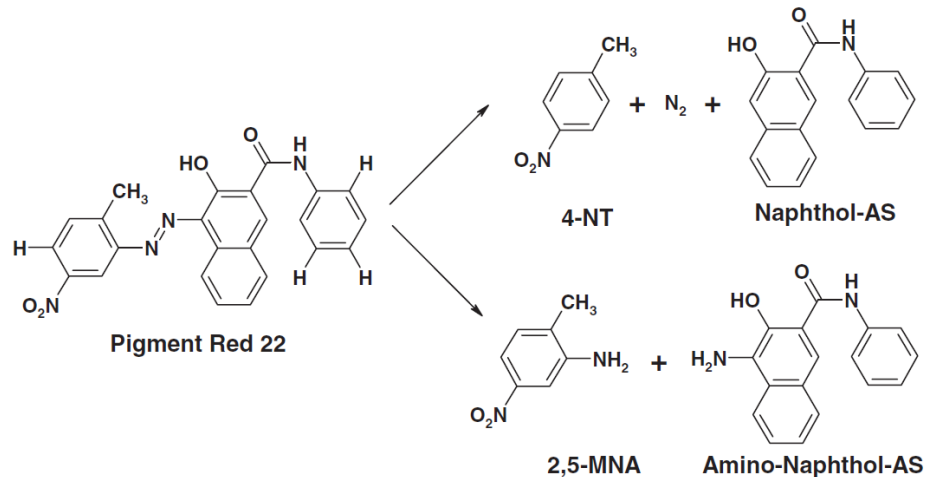


Figure 1. The chart shows the decomposition of PR 22 molecule that is caused by either solar or laser light.

Niveau d'exposition à discuter



PLAN

Introduction

Rappel : Danger et Risque

Acteurs

La Peau

Le Mode d'administration

Les Produits

Dose, Localisation anatomique

La Population

Méthodes d'étude en toxicologie et leurs limites

Toxicité locale

Toxicité systémique

Toxicocinétique / Métabolisme

Décorations du corps humain autres que le tatouage

Conclusion

LA POPULATION CIBLE

60 millions de la population (Jeune (20-30%) & Agée) en Europe

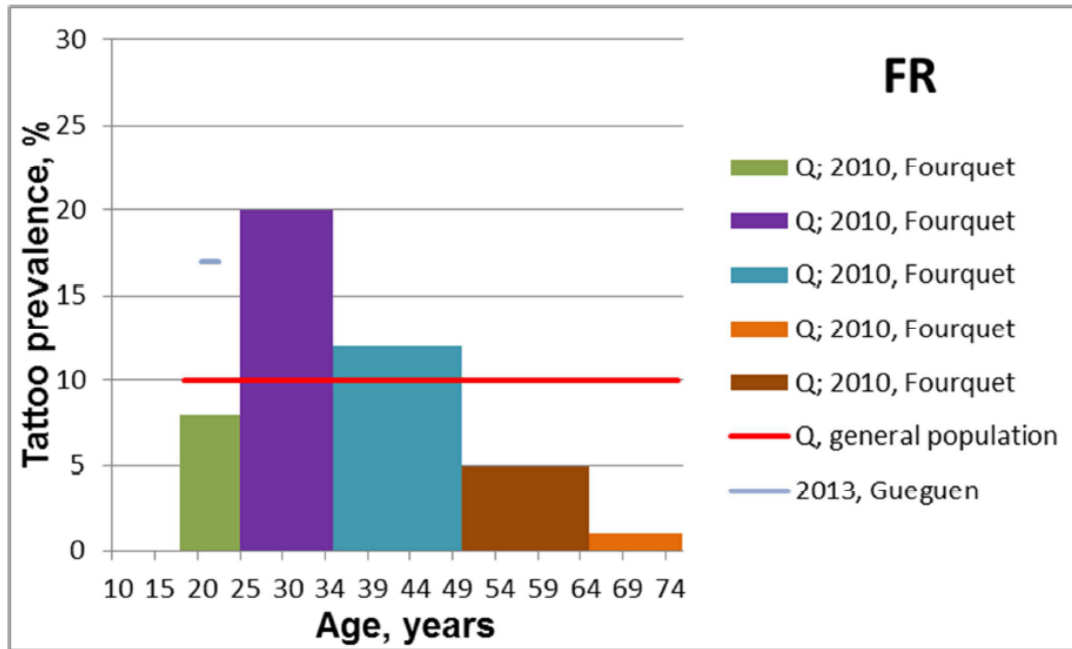


Figure 5.3: Tattoo prevalence in the various age ranges in France.

Exposition au soleil différente entre un jeune de 20 ans qui peut s'exposer potentiellement pendant 60 ans et une personne plus âgée qui aura un temps d'exposition moins important



MÉTHODES D'ÉTUDE EN TOXICOLOGIE ET LEURS LIMITES



IDENTIFICATION ET CARACTÉRISATION DU DANGER

Court - moyen terme

Irritation

Allergie aigüe

Hypersensibilité retardée

Long-terme

Pathologies auto-immunes ?

Tumeurs ?

Organes cibles autres que la peau

Effets systémiques



MÉTHODES D'ÉTUDE EN TOXICOLOGIE ET LEURS LIMITES

Elles découlent des observations précédentes

- Approches en utilisant les **méthodes conventionnelles** mais avec les adaptations nécessaires
- Il n'y a pas de **bonnes études de toxicologie** sans **bonne connaissance des produits** à étudier ni de leur devenir une fois administré
- Pureté
- Profil d'impureté
- Données de stabilité
- Stabilité aux UV (soleil) et laser



MÉTHODES D'ÉTUDE EN TOXICOLOGIE ET LEURS LIMITES

Toxicité locale

Irritation cutanée

→ **Étude *in vitro*** sur peau reconstituée (modèle EPISKIN® ou équivalent)

- Adapté pour tatouage temporaire (peau saine)
- Non-adapté pour tatouage et maquillage permanents
 - Les produits sont injectés
 - La peau est endommagée

→ **Étude *in vivo*** sur lapin par voie intradermique

- **Règlementation ?**

(« La France et la Norvège ont interdit tout test sur animaux ayant pour finalité l'évaluation du risque toxicologique du tatouage ») (JRC report)

Phototoxicité (pour les molécules absorbant dans les UV uniquement)

→ **Étude *in vitro*** (3T3 NRU)

Utiliser des tests adaptés sous peine de générer des données non-pertinentes



MÉTHODES D'ÉTUDE EN TOXICOLOGIE ET LEURS LIMITES

Toxicité locale / systémique


Sensibilisation

→ Étude *in vitro*

- DPRA ( molécules pures, méthode *in chemico*)
- h-CLAT.

Plusieurs tests sont nécessaires pour classifier une molécule comme sensibilisante

→ Étude *in vivo*

- LLNA (Local Lymph Node Assay)
 - Application topique ( voie d'administration)
- Test de Magnusson et Kligman sur cochon d'inde
 - Injection

Photosensibilisation (pour les molécules absorbant dans les UV uniquement)

→ Étude *in vivo*



MÉTHODES D'ÉTUDE EN TOXICOLOGIE ET LEURS LIMITES

Toxicité locale / systémique

Génotoxicité

→ Batterie de tests classique : *in vitro*

- Test d'Ames
- Test d'aberration chromosomique
- Test des Micronoyaux

Avec et sans activation métabolique

Difficultés : activation métabolique ⇔ S9 de foie de rat) **Pertinence pour la peau ?**

Le **métabolisme** dans la peau humaine est différent (conjugaison)



MÉTHODES D'ÉTUDE EN TOXICOLOGIE ET LEURS LIMITES

Toxicité locale / systémique

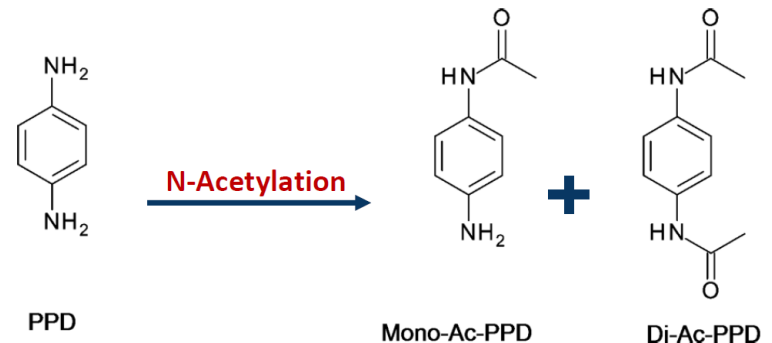
Génotoxicité

Le **métabolisme** dans la peau humaine est différent (conjugaison)

Exemple de la p-phenylenediamine (PPD):

PPD + S9 Foie Rat → Test d'Ames positif

PPD + S9 Peau Homme → Test d'Ames négatif



Interprétation :

- Attention aux limites de solubilité
- Interpréter en fonction des concentrations chez l'Homme



MÉTHODES D'ÉTUDE EN TOXICOLOGIE ET LEURS LIMITES

Toxicité systémique

Étude *in vivo*

But : étudier l'effet du tatouage en prenant en compte toutes les étapes critiques :

- Migration (ou non) des pigments depuis la peau (ganglion, autres organes)
- Métabolisation de certains colorants
- Effets systémiques, le cas échéant
- Effet long terme

Difficultés :

- Disposer d'un modèle animal représentatif (métabolisme systémique)
 - Mini porc : Certainement excellent pour la peau ; Métabolisme ?
- Choix des doses à utiliser (petit, moyen, grand tatouage), ne pas utiliser de doses n'ayant aucune pertinence par rapport à l'Homme
- Être capable de suivre les métabolites dans les milieux biologiques
- Savoir interpréter les observations : pertinence de la mise en évidence d'un pigment ?



MÉTHODES D'ÉTUDE EN TOXICOLOGIE ET LEURS LIMITES

Toxicocinétique

Étude *in vivo*

Étude du transport et de la distribution chez la souris

→ Pertinence du modèle ?

- Peau chez la souris extrêmement fine par rapport à l'Homme
- Phénomène de photodégradation certainement amplifié
- Pertinence du métabolisme et de l'espèce
- Choix des doses



TENDANCES 2017

« 7 tendances tatouages qui vont cartonner en 2017 » :

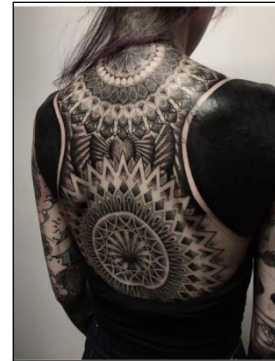
Le tatouage XXS



vs

Le black-out tattoo :

« la tendance tatouage qui affole Internet »



« L'idée vient sûrement du "cover up" (recouvrir un tatouage qui ne plaît plus). Cependant, on observe beaucoup de cas où ce choix est purement esthétique » 35



DÉCORATIONS DU CORPS HUMAIN AUTRES QUE LE TATOUAGE



BLANCHIMENT DES DENTS

H₂O₂

Effets secondaires corrélés à la concentration

Cible : dent ; muqueuse gingivale, lèvres

Mésusage

PIERCING

Composition en métaux

Lieux : Peau ; Muqueuse

Irritation, allergie

FAUX ONGLES

Polymères, résine acrylique + UV

Irritation, allergie, photoallergie, cancers?



CONCLUSION



CONCLUSION

- Problématique délicate où s'entremêlent l'émotionnel et le rationnel
- Enormément de sujets concernés à travers le monde
- L'approche doit être pragmatique
- Les méthodes doivent être adaptées (risque de résultats incohérents)
- Interprétation au cas par cas :
 - Surfaces concernées
 - Couleurs utilisées (et pureté !)
- Cas très particulier pour le toxicologue et l'évaluation du risque:
 - Mélanges !
 - Grande variété de produits utilisés (couleurs, sources d'approvisionnement)
 - Populations inhomogène (facteurs de risque, métabolisme)
 - Législations différentes, ou absence de législation claire en fonction des pays

Nécessité d'impliquer tous les acteurs de santé



MERCI DE VOTRE ATTENTION