



**HAL**  
open science

## Les conservateurs dans les produits cosmétiques : cas des parabens et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétiques "biologiques" ?

Yaëlle Cohen, Chloé Gleitz

### ► To cite this version:

Yaëlle Cohen, Chloé Gleitz. Les conservateurs dans les produits cosmétiques : cas des parabens et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétiques "biologiques" ?. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-01300549

**HAL Id: dumas-01300549**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01300549v1>

Submitted on 11 Apr 2016

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

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

## AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

B.U.M. GRENOBLE



D

115 102939 0

Ex. 2

**Université Joseph Fourier**  
**Faculté de pharmacie de Grenoble**

---

Année : 2009

N° 7026

**Les conservateurs dans les produits cosmétiques :**  
**Cas des parabens et du phénoxyéthanol.**  
**Et que penser des produits cosmétiques « biologiques » ?**

**PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN**  
**PHARMACIE**  
**DIPLOME D'ÉTAT**

**COHEN Yaëlle née le 14 août 1982 à La Tronche (38)**

**GLEITZ Chloé née le 12 juillet 1982 à Besançon (25)**

**THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**DE GRENOBLE**

**Le 24 juin 2009**

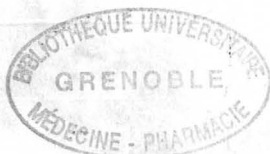
**DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :**

**Président du jury : Mme Anne-Marie MARIOTTE**

**Membres : Mme Nathalie FOUILHÉ SAM-LAIÏ**

**Mme Colette ESCANDE**

**Melle Marlène GENTIL**



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**  
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

**Année 2008-2009**

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
<b>BOUMENDJEL</b>	Achène	Chimie organique (D.P.M)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
<b>DANEL</b>	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (DBI/CHU)
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie (L.C.I.B / CHU)
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biotechnologie (CHU/CRI IAB)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)



## **PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (CHU)
<b>TROUILLER</b>	Patrice	Santé publique (CHU)

## **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

<b>GAUCHARD</b>	Pierre Alexis	Chimie inorganique (D.P.M)
-----------------	---------------	----------------------------

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**GRNR** : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**LBFA**: Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**  
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

**Année 2008-2009**

**MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE**

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie cellulaire et génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
<b>DURMORT -MEUNIER</b>	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
<b>GERMI</b>	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique (L.C.B.M)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RICHARD</b>	Jean-Michel	Service Accueil Handicap (Direction)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)

<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

### ENSEIGNANTS ANGLAIS

<b>COLLE</b> Pierre Emmanuel	Maître de conférence
<b>FITE</b> Andrée	Professeur certifié
<b>GOUBIER</b> Laurence	Professeur certifié

### POSTES D'ATER

½ ATER	<b>RUTA</b> Joséphine	Chimie Analytique
½ ATER	<b>REINICKE</b> Anne Teresa	Pharmacologie
1 ATER	<b>RECHOUM</b> Yassine	Immunologie / DMBMT
1 ATER	<b>GLADE</b> Nicolas	Biophysique
1 ATER	<b>NZENGUE</b> Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	<b>ELAZZOUI</b> Samira	Pharmacie galénique
1 ATER	<b>VERON</b> Jean-Baptiste	Chimie organique
1 ATER	<b>HADJ SALEM</b> Jamila	Pharmacognosie
1 ATER	<b>NASER EDDINE</b> Abeer	Anglais

**CHU**: Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**DMBMT** : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA**: Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**NVMC** : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

**UVHCI**: Unit of Virus Host Cell Interactions

## Remerciements

Nous remercions d'abord Nathalie, son aide précieuse, rapide et considérable, a permis à ce travail de voir le jour. Et merci à Philippe pour ces phrases chocs.

Merci à Mme Mariotte d'avoir accepté la présidence de cette thèse et tout les membres du jury d'avoir accepté de la lire.

Nous remercions également nos parents, notre famille et bien sur tout nos amis qui ont supporté ces derniers mois avec beaucoup de patience.

(Béné, Laet, Célin, Carin, Nad, Pierrot, Chop, Perrin, Matt mais aussi Delphine, Nono, Dodo, Camille, Anne, Vir, Perrine, Adèle, Sarah, David...)

Merci à Nico pour sa discrétion et pour les supers barbecues qu'il nous a préparé lors de nos week-ends « boulot ».

Merci à tous ceux qui ont eu la gentillesse de m'héberger toutes les semaines à Grenoble (Nos et ses colocs, Perrine, Céline, les parents de Yaëlle).

# SOMMAIRE

INDEX DES TABLEAUX .....	11
INDEX DES FIGURES .....	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	13
INTRODUCTION.....	15
<b>PARTIE 1 : ENQUÊTE SUR LES PARABENS ET LE PHÉNOXYÉTHANOL À L'OFFICINE .....</b>	<b>17</b>
<b>I. ENQUÊTE .....</b>	<b>17</b>
<b>II. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>17</b>
<b>III. RÉSULTATS .....</b>	<b>18</b>
<b>IV. INTÉRPRÉTATIONS DES RÉSULTATS.....</b>	<b>21</b>
<b>PARTIE 2 : LES PRODUITS COSMÉTIQUES TRADITIONNELS .....</b>	<b>22</b>
<b>I. CADRE RÉGLEMENTAIRE.....</b>	<b>22</b>
<b>1. Définition du produit cosmétique .....</b>	<b>22</b>
<b>2. Réglementation en vigueur .....</b>	<b>23</b>
2.1 Encadrement institutionnel.....	23
2.2 Responsabilités du fabricant.....	23
2.2.1 <i>Déclaration obligatoire</i> .....	23
2.2.2 <i>Dossier technique</i> .....	24
2.2.3 <i>Transmission de la formule au centre antipoison</i> .....	25
2.2.4 <i>Les bonnes pratiques</i> .....	25
2.3 Étiquetage.....	25
2.4 Innocuité du produit cosmétique .....	27
2.5 Exactitude de l'information, de la publicité, et de la présentation .....	27
2.6 Visa PP .....	27
2.7 Composition du produit cosmétique .....	28
2.8 Expérimentation animale (37) .....	29
2.9 Cosmétovigilance (36) .....	30
2.9.1 <i>Quelques définitions</i> ... ..	30
2.9.2 <i>L'obligation de déclaration</i> .....	31
2.9.3 <i>Informations de sécurité</i> .....	31
2.10 REACH (28) (35).....	33
<b>II. GALÉNIQUE DES PRODUITS COSMÉTIQUES .....</b>	<b>35</b>
<b>1. Généralités sur les produits cosmétiques .....</b>	<b>36</b>
1.1 Les différentes formes galéniques (29).....	36
1.1.1 <i>Les formes anhydres</i> .....	36
1.1.2 <i>Les formes aqueuses</i> .....	37
1.1.3 <i>Les émulsions</i> .....	38
1.2 Les constituants d'un produit cosmétique .....	38
<b>2. Les conservateurs .....</b>	<b>40</b>
2.1 La contamination microbienne des produits cosmétiques (30).....	40
2.1.1 <i>Les origines</i> .....	40
2.1.2 <i>Les germes concernés</i> .....	41
2.1.3 <i>Les conséquences des contaminations</i> .....	42
2.2 Le mécanisme d'action des conservateurs .....	42

2.3	Les critères de choix d'un conservateur .....	43
2.4	Les conservateurs autorisés .....	44
<b>PARTIE 3 : LES CONSERVATEURS INCRIMINÉS .....</b>		<b>46</b>
<i>Chapitre 1 : Les parabens .....</i>		<i>46</i>
<b>I. PRÉSENTATION DES PARABENS (25) .....</b>		<b>46</b>
1.	Synthèse .....	46
2.	Propriétés physico-chimiques .....	47
3.	Utilisations des parabens .....	49
<b>II. ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE (25) .....</b>		<b>50</b>
<b>III. TOXICOCINÉTIQUE .....</b>		<b>50</b>
1.	<b>Etudes des parabens après administration par voie orale et intraveineuse (25)</b> 51	
1.1	Absorption .....	51
1.2	Distribution .....	51
1.3	Métabolisation .....	51
1.4	Élimination .....	52
1.5	Conclusion .....	52
2.	<b>Étude des parabens appliqués par voie locale .....</b>	<b>53</b>
2.1	Métabolisme et dégradation des parabens par la peau .....	53
2.2	Pénétration et rétention des parabens .....	54
2.3	Influence des autres agents sur le passage à travers la peau .....	55
2.4	Parabens et liaison aux protéines du sang .....	55
<b>IV. HYPERSENSIBILITÉ ET PARABENS .....</b>		<b>56</b>
1.	Rappels sur les réactions allergiques .....	56
2.	Les Parabens .....	58
3.	Les paradoxes des parabens (17) (25) .....	58
4.	Les tests épicutanés (17) .....	59
5.	Principales allergies aux cosmétiques .....	60
6.	Conclusion .....	61
<b>V. ETUDES DE TOXICITÉ (25) .....</b>		<b>61</b>
1.	Toxicité aiguë .....	61
2.	Toxicité chronique et subchronique .....	62
3.	Cancérogénicité/génotoxicité/térogénicité .....	62
<b>VI. PARABENS ET EFFET ŒSTROGÉNIQUE .....</b>		<b>62</b>
1.	Structure .....	62
2.	Les études <i>in vitro</i> .....	63
3.	Les études <i>in vivo</i> .....	64
4.	Conclusion .....	64
<b>VII. PARABENS ET CANCER DU SEIN .....</b>		<b>65</b>
1.	L'étude polémique : Darbre, <i>et al.</i> "Concentrations of parabens in human breast tumors". 2004 (7) .....	65
2.	Les points critiques .....	66
3.	Y a-t-il un lien entre tumeur du sein et parabens ? .....	67
4.	Réactions des autorités compétentes .....	69
<b>VIII. LES TROUBLES DE LA REPRODUCTION MASCULINE .....</b>		<b>70</b>
1.	Le propylparaben (13) .....	70
2.	Le butylparaben (13) .....	71
2.1	Par voie orale .....	71



2.2	Par voie sous-cutanée .....	71
2.3	Conclusion de l'Afssaps .....	72
3.	Les méthyl- et éthylparaben .....	72
4.	Hypothèse sur l'activité anti-mitochondriale des parabens sur les spermatozoïdes (26) .....	72
5.	Conclusion .....	73
<b>IX.</b>	<b>CONCLUSION GÉNÉRALE DES PARABENS</b> .....	74
	<i>Chapitre 2: Le Phénoxyéthanol</i> .....	76
<b>I.</b>	<b>GÉNÉRALITÉS SUR LES ÉTHERS DE GLYCOL</b> .....	76
1.	Classification et caractéristiques .....	76
2.	Quelques chiffres de production .....	76
3.	Utilisations des éthers de glycol .....	76
4.	Produits cosmétiques et éthers de glycol .....	77
5.	Ethers de glycol et classification CMR .....	78
<b>II.</b>	<b>LE PHÉNOXYÉTHANOL</b> .....	79
1.	Identité chimique du 2-phénoxyéthanol .....	79
2.	Utilisations .....	79
3.	Caractéristiques physico-chimiques .....	80
3.1	Propriétés physiques .....	80
3.2	Propriétés chimiques .....	81
4.	Mécanisme d'action antimicrobien .....	81
<b>III.</b>	<b>TOXICOCINÉTIQUE</b> .....	82
1.	Absorption .....	82
2.	Distribution (55) .....	82
3.	Métabolisation .....	83
4.	Élimination (54) .....	84
<b>IV.</b>	<b>ETUDES DE TOXICITÉ</b> .....	86
1.	Toxicité aiguë .....	86
2.	Toxicité locale (1) .....	86
3.	Toxicité chronique .....	87
4.	Hématotoxicité .....	89
5.	Génotoxicité, cancérogénicité .....	90
5.1	Génotoxicité (54) .....	90
5.2	Cancérogénicité .....	90
6.	Effets sur la reproduction et le développement chez l'animal .....	91
6.1	Effets sur la reproduction .....	91
6.2	Effets sur le développement chez l'animal .....	91
<b>V.</b>	<b>SYNTHÈSE DES EFFETS DU PHÉNOXYÉTHANOL ET CONCLUSION</b> .....	93
<b>PARTIE 4 : LES COSMÉTIQUES BIOLOGIQUES : UNE ALTERNATIVE ?</b> .....		95
<b>I.</b>	<b>CADRE JURIDIQUE</b> .....	95
<b>II.</b>	<b>DÉFINITIONS</b> .....	97
<b>III.</b>	<b>LES LABELS ET CERTIFICATIONS</b> .....	98
<b>IV.</b>	<b>LE LABEL COSMÉBIO CERTIFIÉ PAR ECOCERT (43, 44)</b> .....	99
1.	Présentation .....	99
2.	Le label .....	99
3.	Les exigences qualitatives .....	100
3.1	Les matières premières naturelles .....	100

3.2	Les ingrédients d'origine naturelle.....	101
3.3	Les ingrédients certifiés biologiques.....	101
3.4	Les ingrédients interdits .....	102
3.5	Les exceptions .....	102
4.	<b>Les exigences quantitatives.....</b>	<b>103</b>
V.	<b>LE LABEL NATURE ET PROGRÈS (42).....</b>	<b>105</b>
1.	<b>A propos des matières premières.....</b>	<b>105</b>
2.	<b>A propos des transformations chimiques.....</b>	<b>106</b>
VI.	<b>LE LABEL BDIH EN ALLEMAGNE (41).....</b>	<b>106</b>
1.	<b>Origine des matières premières .....</b>	<b>106</b>
2.	<b>Les conservateurs .....</b>	<b>107</b>
3.	<b>Conclusion.....</b>	<b>107</b>
VII.	<b>LABEL NATRUE : VERS UNE HARMONISATION EUROPÉENNE (40) ..</b>	<b>108</b>
1.	<b>Définition des matières premières .....</b>	<b>108</b>
2.	<b>Les différents niveaux de certification.....</b>	<b>109</b>
3.	<b>Les conservateurs autorisés.....</b>	<b>109</b>
4.	<b>Conclusion.....</b>	<b>110</b>
VIII.	<b>LES CONSERVATEURS DES GAMMES « BIO » SONT-ILS SANS</b>	
	<b>DANGER ?.....</b>	<b>111</b>
1.	<b>Les conservateurs présents dans les labels bio .....</b>	<b>111</b>
2.	<b>Risques allergiques.....</b>	<b>112</b>
3.	<b>L'enquête de l'Afssaps sur les conservateurs des produits alternatifs (52) .....</b>	<b>113</b>
3.1	Les conformités microbiologiques .....	113
3.2	Les conformités chimiques.....	113
IX.	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>114</b>
	<b>PARTIE 5 : FICHE D'INFORMATION.....</b>	<b>116</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>119</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>122</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>128</b>

## INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Types de populations et fréquence des questions posées à leur sujet (question 2)	19
Tableau II : Sujets des questions sur les parabens et le phénoxyéthanol (question 3)	19
Tableau III : Sujets des questions sur les produits cosmétiques biologiques (question 4)	20
Tableau IV : Réponses aux questions 5, 6, et 7	20
Tableau V : les parabens et leurs numéros CAS	47
Tableau VI : Caractéristiques physicochimiques des principaux parabens (Merck Index)	(32)48
Tableau VII : Exemples de domaines d'utilisation des parabens (MP, PP, BP, EP)	49
Tableau VIII : Caractéristiques des dermatites d'irritation et des dermatites allergiques	(16) 57
Tableau IX : Fréquence de sensibilisation aux allergènes des cosmétiques présents dans la batterie standard comparée à celle liée au sulfate de nickel dans deux études européennes multicentriques (4)	60
Tableau X : Concentrations moyennes des parabens retrouvés dans 18 tumeurs mammaires	(7) 66
Tableau XI : Noms et numéros CAS des éthers de glycol utilisés en cosmétologie	77
Tableau XII : Principales caractéristiques physiques du phénoxyéthanol	(1) 81
Tableau XIII : DL <sub>50</sub> de l'EGPhE	(1) 86
Tableau XIV : NOAEL pour les effets sur le développement	(1) 92
Tableau XV : Synthèse des effets provoqués par l'EGPhE	93
Tableau XVI : Ingrédients de synthèse autorisés	(43) 103
Tableau XVI : Pourcentages des ingrédients des labels ECO et BIO	104
Tableau XVII : Origine des conservateurs utilisés dans les principaux labels bio	(40) 112

## INDEX DES FIGURES

Figure 1 Période après ouverture (PAO).....	26
Figure 2. Structure des parabens .....	46
Figure 3. Données à consigner sur la « carte d'allergie » du malade (17).....	59
Figure 4. Structure du phénoxyéthanol .....	79
Figure 5. Métabolisme de la série éthylénique (série E) des éthers de glycol (55).....	84

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADH : Alcool déshydrogénase

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALDH : Aldéhyde déshydrogénase

BP : Butylparaben

CAS : Chemical Abstract Service

CSP : Code de la Santé Publique

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DJA : Dose Journalière Admissible

DL<sub>50</sub> : Dose Létale 50

ECHA : Agence européenne des produits chimiques

EFSA : European Food Safety Authority

EGPhE : Phénoxyéthanol

EINECS : European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances

ELINCS : European List of Notified Chemical Substances

EP : Éthylparaben

INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

IV: intra-veineuse

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level

MP : Méthylparaben

NMDA : N-méthylaspartate

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique

PAL : phosphatases alcalines

PhAA : acide 2-phénoxyacétique

PP : Propylparaben

REACH : Registration Evaluation and Authorization of Chemicals

SCCP : Scientific Committee on Consumer Products

SCF : Scientific Committee on Food

SNC : Système Nerveux Central

SCOGS : Select Committee On GRAS/Generally Recognized As Safe Substances

VGM : Volume Globulaire Moyen



## INTRODUCTION

La demande en produits cosmétiques ne cesse de croître dans nos sociétés où le paraître et le bien-être ont une place prépondérante. L'offre des produits cosmétiques s'est donc développée de façon exponentielle depuis quelques années grâce notamment à la recherche scientifique et à la demande des consommateurs. L'innovation est la ligne de conduite des laboratoires qui vont toujours plus loin dans la recherche. Parallèlement à ces avancées techniques, des polémiques se sont développées concernant les substances chimiques présentes dans ces produits cosmétiques.

En effet, en septembre 2008, un collectif de médecins, oncologues et directeurs d'établissements de santé part en guerre contre les trousseaux de naissance distribués dans les maternités aux jeunes mamans et contenant des cosmétiques que ces scientifiques qualifient alors de « cocktail toxique »<sup>1</sup>. En novembre de cette même année, un documentaire télévisé diffuse une enquête à propos des effets de certains composés sur la diminution de fertilité masculine. Et les cosmétiques étaient retrouvés parmi les sources d'exposition étudiées. Les conservateurs utilisés dans ces cosmétiques, et notamment les parabens et le phénoxyéthanol, sont plus particulièrement pointés du doigt. Depuis quelques années, les parabens sont accusés de favoriser la survenue de cancers du sein, tandis que le phénoxyéthanol bénéficie de la mauvaise réputation des éthers de glycol.

Du fait de cette crise de confiance des consommateurs, les produits biologiques sont en plein essor. Ils se présentent comme des alternatives aux cosmétiques traditionnels et prônent l'exclusion des substances chimiques pouvant avoir un impact sur la santé. Ils revendiquent notamment l'absence de parabens et de phénoxyéthanol. Face à la demande importante des consommateurs, de plus en plus de gammes biologiques sont commercialisées, y compris dans les pharmacies.

A l'officine, le pharmacien, de par ses connaissances scientifiques, est souvent sollicité par le public le questionnant sur l'innocuité des substances présentes dans les cosmétiques. Le thème des conservateurs est une source d'inquiétude pour le grand public. Parmi les conservateurs incriminés, les parabens et le phénoxyéthanol sont souvent cités du fait de leur large médiatisation.

---

<sup>1</sup> Dossier de presse du Comité pour le Développement Durable en Santé (46)

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail, se proposant de faire le point sur ces deux conservateurs. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressées à la perception que les futurs pharmaciens pouvaient avoir avec la réalisation d'une enquête sur les conservateurs. Après avoir détaillé le cadre juridique et les exigences en terme de galénique du produit cosmétique traditionnel, nous avons étudié les données scientifiques actuelles concernant la toxicité éventuelle des parabens et du phénoxyéthanol pour évaluer les risques liés à l'utilisation des produits cosmétiques en contenant. Puis, nous nous sommes penchées sur le cas des produits biologiques et leurs différents labels pour définir si ils sont une alternative ou pas et s'ils présentent une plus grande sécurité d'emploi que les cosmétiques traditionnels. Enfin nous avons établi une fiche technique à propos des parabens et du phénoxyéthanol, destinée au pharmacien d'officine:

# **PARTIE 1 : ENQUÊTE SUR LES PARABENS ET LE PHÉNOXYÉTHANOL À L'OFFICINE**

## **I. ENQUÊTE**

Depuis quelques années les substances chimiques se sont très souvent retrouvées mises en avant quant aux effets potentiels de ces dernières sur la santé. Les conservateurs tels que les parabens et le phénoxyéthanol sont sur la sellette dans le domaine des produits cosmétiques. Face à l'inquiétude grandissante du public sur les substances chimiques, le consommateur se tourne vers les produits biologiques qui revendiquent particulièrement la non-utilisation de ces conservateurs.

Dans le cadre de notre exercice à l'officine, nous sommes sollicités par le public sur ce sujet. Il nous a donc semblé intéressant d'interroger nos confrères sur le sujet des conservateurs et des produits biologiques.

L'objectif de cette enquête est d'évaluer le contenu des questions du public à propos des parabens et du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques traditionnels et biologiques.

## **II. MATÉRIEL ET MÉTHODES**

Partant de ce constat et de notre expérience personnelle, nous avons choisi d'interroger deux populations d'officinaux : d'une part les étudiants de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie actuellement en stage en officine, et d'autre part les étudiants ayant validé leur 6<sup>ème</sup> année de pharmacie en 2008 (ayant soutenus leur thèse ou non). Ces pharmaciens et futurs pharmaciens sont tous issus de la filière officine de la faculté de pharmacie de Grenoble. Notre enquête concernait donc 93 personnes en tout.

Le questionnaire proposé comporte 7 questions (cf. annexe I) :

- 3 questions portant sur les parabens et le phénoxyéthanol,
- 1 question sur les produits cosmétiques biologiques,

- 2 questions portant sur l'information fournis actuellement sur ces conservateurs,
- 1 question proposant à la personne interrogée de donner son avis sur une information pratique réalisée pour le pharmacien au sujet des parabens et du phénoxyéthanol.

Ce questionnaire a été soumis aux populations visées via internet, par le biais des *mailing list* internes aux promotions (moyen de diffusion d'information qui permet à tous les membres d'un groupe de communiquer par échange de mail ; autrement dit on envoi un seul mail qui est diffusé à tout les membres du groupe). Ce type de transmission permet une diffusion rapide du questionnaire.

Grâce à ce système nous avons recueilli 29 réponses en trois semaines.

### **III. RÉSULTATS**

Le taux de participation est de 31,2%.

À la question 1 « vous a-t-on déjà posé des questions à propos des conservateurs présents dans les produits cosmétiques ? », toutes les personnes interrogées ont répondu : oui.

À la question 2 « quelles sont les populations les plus visées par ces questions ? », les résultats sont rassemblés dans le tableau I ci-dessous :

	Fréquence			
	nulle	faible	moyenne	élevée
<b>Bébé</b>	0	1/29 3,5%	2/29 6,7%	26/29 89,8%
<b>Enfant</b>	0	3/29 10,3%	12/29 41,4%	14/29 51,7%
<b>Adulte</b>	0	12/29 41,4%	14/29 51,7%	3/29 10,3%
<b>Personne âgée</b>	19/29 65,5%	9/29 31%	1/29 3,5%	0
<b>Femme enceinte</b>	1/29 3,5%	10/29 34,5%	8/29 27,5%	10/29 34,5%

Tableau I : Types de populations et fréquence des questions posées à leur sujet (question 2)

À la question 3 « Vous a-t-on déjà posé des questions à propos : » les résultats par réponse sont présentés dans le tableau suivant :

	OUI	NON
<b>Présence parabens/phénoxyéthanol dans la formule d'un cosmétique ?</b>	100%	0
<b>Toxicité potentielle ?</b>	24/29 82,8%	5/29 17,2%
<b>Risque allergique ?</b>	16/29 55,2%	13/29 44,8%

Tableau II : Sujets des questions sur les parabens et le phénoxyéthanol (question 3)

À la question 4 « Vous a-t-on déjà posé des questions sur les produits cosmétiques biologiques ? » : 62,1% ont déjà eu des questions concernant les produits biologiques. Les résultats par questions posées sont rassemblés dans le tableau suivant :

	OUI	NON
<b>Présence parabens/phénoxyéthanol dans la formule des produits biologiques ?</b>	15/19 78,9%	4/19 21,1%
<b>Innocuité des produits biologiques ?</b>	12/19 63,2%	6/19 36,8%
<b>Efficacité des produits biologiques ?</b>	9/19 50%	9/19 50%

Tableau III : Sujets des questions sur les produits cosmétiques biologiques (question 4)

Enfin, pour les questions 5, 6 et 7, les réponses sont réunies dans le tableau ci-dessous :

	OUI	NON
<b>Estimez-vous être suffisamment informé sur les conservateurs dans les cosmétiques ?</b>	3/29 10,3%	26/29 89,7%
<b>Une information pratique vous semblerait-elle utile ?</b>	28/29 96,5%	1/29 3,5%
<b>Enfin, seriez-vous d'accord pour commenter cette information une fois celle-ci terminée, pour en vérifier sa clarté ?</b>	26/29 89,7%	3/29 10,3%

Tableau IV : Réponses aux questions 5, 6, et 7

L'évaluation de la fiche d'information par les sujets interrogés n'a pas pu être faite avant la fin de ce travail. Nous la proposerons donc *a posteriori*.



#### IV. INTÉRPRÉTATIONS DES RÉSULTATS

D'après le résultat de la question 1, nous observons que les pharmaciens sont très souvent interrogés sur les parabens et le phénoxyéthanol dans les cosmétiques.

Les populations visées par ces questions concernent en majorité les bébés avec une fréquence élevée. La fréquence des questions sur les adultes et les enfants est moyenne.

Viennent ensuite les femmes enceintes qui affichent une fréquence faible.

Les personnes âgées quant à elles, ne représentent que peu de questions voire aucune.

Le public s'intéresse à la présence des parabens et du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques (100% des réponses) qu'il consomme. Mais aussi à la toxicité potentielle (environ 83%) et en proportion moins importante au risque allergique de ces molécules (55%).

62,1% des personnes interrogées ont été sollicitées par des questions sur les produits biologiques. Figurait dans ces questions la présence ou non des conservateurs qui nous intéressent à environ 79%, mais aussi l'innocuité (63%) et l'efficacité de ces produits seulement à 50%. Le public semble donc plus intéressé par la sécurité de la composition du produit que par son efficacité.

Les personnes interrogées sont insuffisamment informées sur le sujet et sont 96,5% à souhaiter obtenir une information pratique leur permettant de répondre aux questions.

De plus 89,7% aimeraient commenter notre travail.

On peut donc conclure que la présence des parabens et du phénoxyéthanol est une préoccupation du public, en particulier pour les produits cosmétiques destinés aux bébés. On remarque que les consommateurs veulent connaître la composition de leurs produits quotidiens. La notion de risque pour la santé est une question récurrente.

Approfondir nos connaissances dans le domaine des conservateurs en cosmétique et de leur principale alternative, autrement dit les produits biologiques, semble légitime au regard de cette enquête.

## **PARTIE 2 : LES PRODUITS COSMÉTIQUES TRADITIONNELS**

### **I. CADRE RÉGLEMENTAIRE**

La création de la communauté européenne a nécessité l'élaboration d'une réglementation uniformisée concernant les cosmétiques et applicable à chacun des états membres. En effet la libre circulation des marchandises au sein de l'espace européen nécessite un cadre juridique qui est matérialisé dans la directive du conseil du 27 juillet 1976 (n° 76/768/CEE) (49) concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques, également désignée par « Directive cosmétique ».

Dans le souci principal de protéger la santé publique et de suivre les avancées de la science, la présente Directive a été de nombreuses fois modifiée (près de 50 fois). Par conséquent, il est tenu compte de ces modifications lorsque nous évoquons la Directive de 1976.

Par ailleurs cette directive est transposée en droit français dans le code de la santé publique (CSP) (47) dans les articles L5131-1 à 11 du chapitre Ier : Produits cosmétiques, du Titre III : Autres produits et substances pharmaceutiques réglementés, du Livre Ier : Produits pharmaceutiques, de la Cinquième partie : Produits de santé.

#### **1. Définition du produit cosmétique**

*« On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. » (Article L5131-1, CSP) (47).*

On distingue ainsi le produit cosmétique du médicament grâce à plusieurs notions :

- On parle de mise en contact et non d'administration.

- Le produit cosmétique est destiné à nettoyer, parfumer... et non à restaurer, corriger ou modifier une fonction organique. C'est d'ailleurs le critère essentiel qui distingue ces deux éléments ce qui justifie l'innocuité qu'on exige du cosmétique par opposition à l'effet thérapeutique du médicament.  
Le produit cosmétique ne doit « pas nuire à la santé » (Article L. 5131-4, CSP) (47).
- Son action reste donc superficielle et n'a pas d'action sur les fonctions organiques.

## **2. Réglementation en vigueur**

### 2.1 Encadrement institutionnel

Trois structures en France sont compétentes en matière de suivi des produits cosmétiques :

→ La Direction Générale de la Santé (DGS) en charge de la réglementation de cette catégorie de produits.

→ La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) compétente en matière de fraude.

→ L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en matière de sécurité sanitaire.

### 2.2 Responsabilités du fabricant

#### *2.2.1 Déclaration obligatoire*

Toute ouverture ou exploitation d'un établissement de fabrication, de conditionnement ou d'importation doit être déclaré à l'Afssaps (auprès de la Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE)) (Article L5131-2, CSP) (47).

### 2.2.2 Dossier technique

Ce dossier n'est pas déterminant pour la commercialisation du produit mais exigible par les inspecteurs de l'Afssaps ou par ceux de la DGCCRF. Il est de la responsabilité du fabricant de le tenir à jour et complet.

Le dossier technique doit rassembler les informations suivantes (Article L5131-6, CSP) (47) :

- **le nom et l'adresse des responsables** de fabrication, de contrôle et de conditionnement qui doivent être qualifiés dans le domaine ;
- **le lieu des différentes opérations** ;
- **la formule intégrale** qualitative et quantitative du produit ;
- **les spécifications physico-chimiques et microbiologiques** des matières premières et du produit fini et les critères de pureté et de contrôle microbiologique des produits cosmétiques ;
- **la méthode de fabrication** conformément aux bonnes pratiques de fabrication ;
- **l'évaluation de la sécurité** pour la santé humaine du produit fini ;
- **les données existantes en matière d'effets indésirables** pour la santé humaine provoqués par le produit cosmétique suite à son utilisation ;
- **les preuves de l'effet revendiqué** par le produit cosmétique, lorsque la nature de l'effet ou du produit le justifie (ex. tests d'hydratation, indice de protection solaire...) ;
- **les données relatives aux expérimentations animales** réalisées par le fabricant, ses agents ou fournisseurs et relatives à l'élaboration ou à l'évaluation de la sécurité du produit ou de ses ingrédients. Attention, ce dernier point n'est plus en vigueur (voir paragraphe « expérimentation animale »).

### 2.2.3 *Transmission de la formule au centre antipoison*

Le fabricant est dans l'obligation de fournir la formule qualitative et quantitative complète du produit commercialisé au centre antipoison. Il est également tenu de communiquer les différents conditionnements utilisés. Pour ce faire il utilisera l'imprimé officiel prévu à cet effet. (Article L5131-7, CSP) (47).

### 2.2.4 *Les bonnes pratiques*

Le fabricant s'engage également à respecter les bonnes pratiques de fabrications (BPF) et les bonnes pratiques de laboratoire (BPL). (Article L5131-5, CSP) (47)

## 2.3 Étiquetage

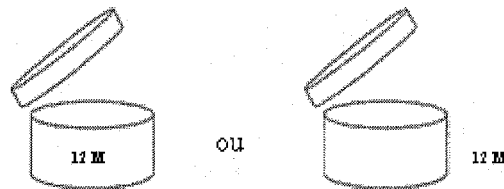
*On entend par «ingrédient cosmétique», toute substance chimique ou préparation d'origine synthétique ou naturelle, à l'exclusion des compositions parfumantes et aromatiques, entrant dans la composition des produits cosmétiques.*

L'étiquetage comportant la liste de tous les ingrédients est obligatoire depuis janvier 1997. Cette mesure est applicable à tous les fabricants y compris les laboratoires pharmaceutiques. Le récipient et l'emballage d'un produit cosmétique doivent comporter les indications suivantes : (Article R.5131-4, CSP) (47) :

- Le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant ou du responsable de la mise sur le marché établi dans un Etat membre de l'Union européenne ;  
NB : Pour les produits fabriqués dans un Etat non membre de la Communauté Européenne, il est nécessaire d'indiquer le pays d'origine ;
- Le contenu nominal au moment du conditionnement, indiqué en masse ou en volume, sauf pour les emballages contenant moins de cinq grammes ou moins de cinq millilitres et pour les échantillons gratuits et les unidoses ;

- La date de durabilité minimale, définie comme étant la date jusqu'à laquelle ce produit, conservé dans des conditions appropriées, continue à remplir sa fonction initiale. Elle est annoncée par la mention : "A utiliser de préférence avant fin".

Pour les produits cosmétiques dont la durabilité minimale excède trente mois, elle n'est pas obligatoire ; toutefois, il est nécessaire d'indiquer la durée d'utilisation autorisée après ouverture sans dommages pour le consommateur autrement dit la période après ouverture (PAO) ;



**Figure 1 Période après ouverture (PAO)**

- Les précautions particulières d'emploi ;
- Le numéro de lot de fabrication ou la référence permettant l'identification de la fabrication ;
- La fonction du produit, sauf si cela ressort de la présentation du produit ;
- La liste de tous les ingrédients dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale au moment de leur incorporation. Cette liste peut figurer uniquement sur l'emballage ; en cas d'impossibilité pratique, une notice, jointe ou attachée comporte la liste de ces ingrédients.

Les parfums et les compositions parfumantes et aromatiques sont mentionnés par le mot "parfum" ou "arôme" ; toutefois la présence de substances appartenant à la liste de l'annexe III de la directive, autrement dit « Liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions et conditions prévues » doit être mentionnée dans la liste quelle que soit leur fonction dans le produit.

Les noms des ingrédients doivent être ceux de la nomenclature commune des ingrédients établie par les instances compétentes de la Commission européenne (dits "noms INCI" : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients).



#### 2.4 Innocuité du produit cosmétique

Un cosmétique peut être commercialisé dès lors qu'il satisfait à certaines exigences réglementaires notamment celle d'absence de nocivité pour la santé du consommateur.

C'est au fabricant de s'assurer de la parfaite innocuité de son produit.

Contrairement au médicament, la mise sur le marché d'un produit cosmétique ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché.

En pratique, la toxicité des cosmétiques est évaluée par le SCCP (Scientific Committee for Consumer Products) et au niveau français par la commission de cosmétologie de l'Afssaps. Cette dernière peut être mandatée par le Ministère chargé de la santé ou le directeur général de l'Afssaps, ou à sa propre initiative pour donner un avis sur la sécurité des produits cosmétiques, leur composition et la toxicité des ingrédients entrant ou susceptibles d'entrer dans la composition des produits cosmétiques.

#### 2.5 Exactitude de l'information, de la publicité, et de la présentation

Une fois établie cette exigence d'innocuité du produit, celui-ci doit correspondre avec exactitude à l'information qui l'accompagne. Cette exactitude s'applique à sa présentation, ses notices explicatives, mais aussi à la publicité qui le promeut. Celle-ci ne doit pas laisser attendre une action sur certaines fonctions organiques ni un effet préventif de certaines maladies : même si sa composition était conforme à la réglementation des cosmétiques, il serait par sa fonction considéré comme un médicament. On ne doit pas présenter comme cosmétique ce qui ne l'est pas.

#### 2.6 Visa PP

Par ailleurs la France s'est dotée d'un outil qui lui est propre : le visa PP (visa Publicité Produit). Délivré par l'Afssaps, il concerne des produits vendus sans prescription médicale, mais pouvant être qualifiés de bénéfiques pour la santé (produits d'hygiène pour les peaux à tendance acnéique, par exemple). Cela nécessite de la part du fabriquant la réalisation d'un dossier scientifique spécifique établissant les preuves des allégations santé revendiquées.

## 2.7 Composition du produit cosmétique

Les ingrédients entrant dans la composition ou susceptibles d'entrer dans la composition d'un produit cosmétique sont, également, encadrés par la directive cosmétique 76/768/CEE (49) qui prévoit dans ses annexes des listes d'ingrédients qui sont transposées en droit français par arrêté et régulièrement mises à jour.

- Ainsi l'annexe I fixe la « **liste indicative par catégories des produits cosmétiques** » (transposée dans un arrêté du 30 juin 2000), c'est-à-dire : crème, émulsion, gel, fond de teint etc.
- L'annexe II fixe la « **liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques** » (transposée dans un arrêté du 6 février 2001 plusieurs fois modifié). Cette liste très longue (plus de 1000 substances) indique de manière exhaustive toutes les molécules qui ne doivent pas entrer dans la composition d'un produit cosmétique. On y trouve par exemple des principes actifs de médicaments comme le méthothrexate et la spironolactone ou des plantes comme *Atropa belladonna* L. et ses préparations. Cette liste évolue en permanence.
- L'annexe III fixe, la « **liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions et conditions prévues** » (transposée dans un arrêté du 6 février 2001 plusieurs fois modifié) ; elle comprend entre autre depuis 2003 les 26 substances parfumées allergènes (cf. annexe II)  
La présence de ces 26 allergènes doit être indiquée dans la liste des ingrédients, lorsque sa concentration est supérieure :
  - à 0,001 % dans les produits à ne pas enlever par rinçage
  - à 0,01 % dans les produits à enlever par rinçage
- L'annexe IV fixe la liste des colorants autorisés (arrêté du 6 février 2001 modifié) ;

- L'annexe V fixe la liste des substances exclues du champ d'application de la directive. Les produits cosmétiques contenant les substances inscrites sur cette liste ne sont pas soumis aux dispositions de la directive, chaque État membre prend les décisions qu'il juge nécessaires. En réalité cette liste a été modifiée 7 fois, il ne reste plus dans cette annexe que le strontium et certains de ses dérivés.
- L'annexe VI fixe la « **liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques** » (arrêté du 6 février 2001 modifié) ; nous y reviendrons plus loin.
- L'annexe VII fixe la liste des filtres ultraviolets autorisés (arrêté du 6 février 2001 modifié)

## 2.8 Expérimentation animale (37)

La directive met fin à l'expérimentation animale, en créant deux interdictions concernant :

- Les tests des produits cosmétiques finis et des ingrédients sur les animaux (interdiction de l'expérimentation) ;
- La commercialisation de produits cosmétiques finis et d'ingrédients qui ont été testés sur des animaux (interdiction de mise sur le marché).

L'interdiction concernant les produits cosmétiques finis est applicable depuis le 11 septembre 2004 et celle des ingrédients ou combinaisons d'ingrédients sera appliquée au fur et à mesure de la validation et de l'adoption de méthodes alternatives. La date limite maximale était le 11 mars 2009.

L'interdiction de mise sur le marché sera applicable progressivement au fur à mesure de la validation et de l'adoption de méthodes alternatives dans la législation de l'Union européenne. La date limite maximale était le 11 mars 2009, pour les produits testés du point de vue de tous les effets sur la santé humaine à l'exception des tests de la toxicité par doses répétées, de la toxicité reproductive et de la toxicocinétique. Pour ces effets spécifiques sur la santé, la date limite est le 11 mars 2013. (Article L.5131-7-2, CSP) (47)

## 2.9 Cosmétovigilance (36)

La cosmétovigilance fut créée en août 2004 par la Loi d'orientation de santé publique (51). Cette vigilance concerne les effets indésirables des produits cosmétiques et œuvre au sein de l'Afssaps.

La cosmétovigilance est l'ensemble des moyens permettant la surveillance des effets indésirables résultant de l'utilisation des produits cosmétiques. Elle s'exerce sur l'ensemble des produits cosmétiques après leur mise sur le marché.

Elle comporte :

- La déclaration de tous les effets indésirables et le recueil des informations les concernant ;
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations relatives à ces effets dans un but de prévention ;
- La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des produits cosmétiques ;
- La réalisation et le suivi d'actions correctives, en cas de nécessité.

### 2.9.1 *Quelques définitions...*

- L'effet indésirable est une réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi chez l'homme, ou lors d'un mésusage d'un produit cosmétique.
- Le mésusage correspond à une utilisation non conforme à la destination du produit, à son usage habituel ou à son mode d'emploi ou aux précautions particulières d'emploi.
- L'effet indésirable grave est défini comme une réaction ayant entraîné une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une hospitalisation, une mise en jeu de pronostic vital immédiat ou un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale (Article L. 5131-9 CSP) (47).

### 2.9.2 *L'obligation de déclaration*

#### **- Les professionnels de santé**

La loi du 9 août 2004 a instauré une déclaration obligatoire et sans délai des effets indésirables « graves » par les professionnels de santé auprès de l'Afssaps ; il en est de même pour les effets indésirables jugés graves par le professionnel de santé.

Afin de pouvoir recueillir, de façon standardisée et rapide ces effets indésirables, une fiche de déclaration a été établie, permettant de regrouper les informations nécessaires à une première évaluation.

Cette fiche de déclaration est destinée en premier lieu aux professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable. Cependant, toute personne souhaitant déclarer un effet indésirable peut également l'utiliser.

La fiche de déclaration (cf. annexe III) est disponible en ligne sur le site [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

#### **- Les industriels**

D'autre part, la loi précitée a également défini la participation de l'industrie cosmétique dans ce système de surveillance ; ainsi, les industriels doivent déclarer à la DGCCRF tout effet contraire à l'obligation de sécurité d'un produit cosmétique. La DGCCRF quant à elle transmet ces signalements à l'Afssaps.

### 2.9.3 *Informations de sécurité*

L'identification d'un problème de sécurité pour un produit cosmétique donné, lié à un signalement d'un défaut qualité ou à un signalement d'effets indésirables, peut conduire aux mesures suivantes :

#### **- Message d'alerte**

Il est diffusé auprès des professionnels afin de stopper l'utilisation d'un produit cosmétique identifié ou de lots donnés d'un produit cosmétique identifié ou d'un groupe de produits

cosmétiques identifiés. Il est mis en ligne sur le site de l'Afssaps et permet une information des consommateurs ;

#### **- Retrait de lot(s) du marché**

Il est souvent dû à un défaut de fabrication pour un ou des lots d'un produit cosmétique donné. La demande de retrait de lot peut émaner de l'Afssaps ou du responsable de la mise sur le marché. Elle est adressée par le responsable de la mise sur le marché aux professionnels impliqués dans le circuit de distribution, afin d'arrêter la commercialisation du ou des lots identifiés du produit cosmétique concerné et d'en organiser le retour ;

#### **- Retrait de produit(s) du marché**

Il peut être lié à un signalement d'effets indésirables suite à l'utilisation d'un produit cosmétique ou à un non respect de la réglementation applicable aux produits cosmétiques. La demande de retrait d'un produit cosmétique peut émaner de l'Afssaps ou du responsable de la mise sur le marché. Elle est adressée par le responsable de la mise sur le marché aux professionnels impliqués dans le circuit de distribution, afin d'arrêter la commercialisation d'un produit cosmétique donné, quel que soit le numéro de lot ;

#### **- Décision de police sanitaire**

Elle est prise par le Directeur Général de l'Afssaps, en raison d'un non respect de la réglementation ou en raison d'un danger (éventuellement grave) ou d'une suspicion de danger (éventuellement grave) pour la santé humaine d'un produit cosmétique donné, lorsqu'il est appliqué dans les conditions normales d'emploi ou raisonnablement prévisibles. Elle peut concerner un produit cosmétique ou un groupe de produits cosmétiques, notamment lorsque le danger ou la suspicion de danger est lié à la présence d'un ingrédient. Elle vise à suspendre ou interdire notamment la fabrication, le conditionnement, l'importation, la distribution en gros, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit ou onéreux et/ou l'utilisation d'un produit cosmétique ;

### **- Mise au point**

Elle est destinée plus particulièrement aux consommateurs afin de leur rappeler les précautions d'emploi et les règles de bon usage de certaines catégories de produits cosmétiques ou de produits cosmétiques se présentant sous conditionnement particulier ;

### **- Communiqué de presse / brève**

Il s'agit d'une information destinée à une large diffusion auprès du public et liée à une alerte sanitaire.

#### 2.10 REACH (28) (35)

Le système REACH remplace plus de quarante directives et règlements et crée un seul système applicable à tous les produits chimiques. Les substances chimiques qui composent les produits cosmétiques sont soumises depuis juin 2006 à la réglementation REACH.

REACH signifie « Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals » autrement dit en français « enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques ». Ce système oblige les entreprises qui fabriquent et importent des substances chimiques à évaluer les risques résultant de leur utilisation et à prendre les mesures nécessaires pour appréhender tout risque identifié. La charge de la preuve de la sécurité des substances chimiques commercialisées appartient à l'industrie.

Son objectif est d'améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement tout en maintenant la compétitivité et en renforçant l'esprit d'innovation de l'industrie chimique européenne. L'Union Européenne a créé à cet effet l'Agence Européenne des produits chimiques (ECHA) avec pour mission de faire face au quotidien des exigences relatives à REACH.

La directive repose sur trois axes :

- Enregistrer : les industriels sont obligés de donner les informations relatives aux propriétés, aux utilisations, aux précautions d'emploi, les risques et gestion des risques, dans une base de données centrale gérée par l'agence ;

- Evaluer : l'agence vérifie que l'industrie respecte ses obligations et évite les essais sur les animaux vertébrés. Deux types d'évaluation sont prévues : l'évaluation du dossier et l'évaluation de la substance ;
- Autoriser : concerne la maîtrise des risques et le remplacement progressif des substances « très préoccupantes ».

La directive a également mis en place :

- un système de prévention des essais inutiles ;
- la création d'une agence européenne des produits chimiques avec la mission de gérer au jour le jour les exigences relatives à REACH ;
- un inventaire des classifications et des étiquetages ;
- une liste des substances soumises à autorisation.

Le champ d'application du règlement est vaste puisqu'il couvre toutes les substances, qu'elles soient fabriquées, importées, mises sur le marché ou utilisées, telles quelles ou dans des préparations, dans tous les Etats membres de l'Union Européenne. La directive s'applique à tous les ingrédients contenus dans les produits cosmétiques, à part les intermédiaires non isolés, émis lors d'une fabrication.

L'enregistrement constitue l'élément fondamental du système REACH. Faute d'enregistrement, la substance ne peut être ni manufacturée ni mise sur le marché européen. L'obligation d'enregistrement s'applique depuis le 1<sup>er</sup> juin 2008.

Quelques groupes de substances sont néanmoins exemptés de cette obligation par exemple :

- les substances utilisées dans les médicaments car elles sont régies par leur propre législation ;
- les substances existant dans la nature et dont la composition n'est pas modifiée ;

En pratique, pour les cosmétiques, tous les ingrédients entrant dans leur composition seront enregistrés par leur fabricant ou leur importateur. Ils devront faire la preuve de leur sécurité. Plus une substance peut présenter un risque, plus les données demandées seront strictes.



La question qui reste à se poser est l'évaluation de la sécurité du produit fini : si tous les ingrédients sont sûrs, le produit sera estimé sans danger lui aussi. Or il n'est pas exclu que lors de la mise en forme du produit, les ingrédients interagissent, soient modifiés, et donnent lieu à un risque qui n'aurait pas été identifié.

De plus, les substances existant dans la nature et dont la composition chimique n'est pas modifiée sont exemptes d'enregistrement. Pourtant il existe de tels produits qui sont tout de même dangereux dont l'utilisation n'est pas du tout recommandée ou qui peuvent être à l'origine d'allergies.

## **II. GALÉNIQUE DES PRODUITS COSMÉTIQUES**

La cosmétologie est une science qui a particulièrement évolué au cours du XXe siècle. Les ingrédients cosmétiques ne sont plus de simples véhicules mais dans de nombreux cas des éléments indispensables d'une formulation aux propriétés multiples. De l'extraction ou la simple pression, la recherche a évolué vers des ingrédients aux propriétés de plus en plus performantes, des actifs plus ciblés dont les propriétés ont été validées par des tests appropriés allant vers la recherche d'un équilibre entre créativité et sécurité. Il semblerait qu'on essaie d'aller toujours plus loin dans l'innovation tout en étant toujours plus contraint par une législation qui se durcit au fil du temps.

Il est important de souligner que le terme actif ne veut pas dire que ces molécules ont une action pharmacologique au sens du médicament. Le produit cosmétique contient des actifs qui sont destinés à apporter une spécificité aux produits cosmétiques et ont une action généralement mécanique, par exemple effet filmogène de surface au niveau de la peau afin de la protéger.

## 1. Généralités sur les produits cosmétiques

### 1.1 Les différentes formes galéniques (29).

En dermocosmétique, on distingue trois types de préparations susceptibles d'être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On peut donc différencier les formes anhydres qui représentent 20% des formes utilisées, les formes totalement aqueuses qui représentent également 20% et enfin les émulsions ou dispersions qui constituent les 60% restant.

#### 1.1.1 *Les formes anhydres*

##### → Stick

Surtout représenté par le stick labial, c'est un produit riche en cires et en huiles hydrogénées auxquelles on ajoute un certain nombre de substances grasses. Il s'apparente aux bases pour rouge à lèvres (corps blancs).

Indications : protection solaire, lutte contre les gerçures des lèvres.

##### → Baume

Dans le même genre que le stick, on trouve parfois cette forme qui est une sorte de pommade anhydre ou contenant peu d'eau et présentée en tube. Il s'étale avec le doigt. Il contient en plus des cires et des huiles surgraissantes.

Il couvre les mêmes types d'indications que les sticks.

##### → Poudre

Forme galénique anhydre composée essentiellement de talc auquel on peut ajouter, selon les besoins, du koalin, de la silice colloïdale, du stéarate de magnésium... Ces substances sont présentes en tant que diluant, anti-mottage et facteurs d'adhérence. Elle est le plus souvent présentée en flacon poudreux ou parfois compactée à l'aide de paraffine liquide.

Indications : antitranspirants podologiques ou déodorants, maquillage, talcs pour les jeunes enfants...

#### → Huile

Le plus souvent elle est constituée d'un mélange à partie égale d'une huile minérale, d'une huile végétale et d'un ester gras synthétique liquide, le tout additionné d'un antioxydant et d'un parfum. Les huiles « sèches » sont souvent composées d'huiles silicone et de mélange d'esters gras particuliers. Les huiles de bains sont dites hydrodispersibles, on leur ajoute un tensioactif en grande quantité qui permet à l'huile de se disperser en partie dans l'eau.

Indications : huiles solaires, de massage et de bain.

#### → Pommade

Peu utilisée en cosmétique, elle est surtout réservée à la pharmacie. Classiquement elle est composée d'un mélange de lanoline et de vaseline. D'après la pharmacopée c'est un système monophasique dans lequel peuvent être dispersés des solides ou des liquides.

### *1.1.2 Les formes aqueuses*

#### → Lotion

C'est une solution aqueuse ou hydroalcoolique applicable sur la peau ou les muqueuses. Dans une base hydroalcoolique, les actifs seront surtout des extraits végétaux ou huiles essentielles.

Indications : lotion après rasage, anti-poux, capillaires, faciales...

#### → Gel

Il est très utilisé non seulement en dermopharmacie mais aussi en cosmétique, pour ses propriétés rafraîchissantes et son caractère non gras. Il est d'autre part totalement aqueux (jusqu'à 99% d'eau), transparent et a des propriétés filmogènes (maintien des actifs à surface de la peau). Les gélifiants les plus fréquemment employés sont les dérivés de cellulose non ioniques, la gomme xanthane, les carbomères et les dérivés acryliques ou cyanoacryliques.

Utilisations : gels douche, gels dentifrices, gels rafraîchissant pour jambes lourdes...

→Gel-crème

C'est un gel dans lequel on a incorporé une petite quantité d'huile végétale ou synthétique. Il est à la limite d'une émulsion, mais contient une très faible quantité de corps gras afin que la préparation conserve les propriétés du gel.

Utilisations : anti-âge

### 1.1.3 Les émulsions

Les émulsions sont des dispersions d'un liquide dans un autre liquide. Les deux liquides n'étant pas miscibles entre eux. Elles sont constituées d'une phase dispersée ou discontinue et d'une phase dispersante ou continue.

Il en existe plusieurs types :

- émulsion simple hydrophile-lipophile (H/L) ou lipophile-hydrophile (L/H)
- émulsion triple : une phase grasse, une phase aqueuse et une phase solide ou une phase à la fois hydrophobe et lipophile
- émulsion multiple L/H/L ou H/L/H
- émulsion submicronique et nanoémulsion dont la taille des particules dispersées est respectivement inférieure au micromètre et inférieure à 500 nanomètres

Elles nécessitent l'emploi d'un émulsifiant, il en existe un très grand nombre et le choix est très large.

## 1.2 Les constituants d'un produit cosmétique

Dans un souci d'adaptation au progrès technique et aux avancées de la science, la « directive cosmétique » de 1976 prévoit l'élaboration d'un inventaire des substances employées dans les produits cosmétiques. Cette liste est régulièrement mise à jour, ainsi la dernière modification date de 2006 (48).

L'inventaire comporte deux parties, la première énonce les ingrédients cosmétiques autres que les matières premières parfumantes et aromatiques.

Chaque substance portée sur cette liste est accompagnée :

- De son nom INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients). C'est le nom que l'on retrouve sur l'emballage.
- De sa dénomination INN (International Non-proprietary Name) autrement dit la DCI (Dénomination Commune Internationale), recommandée par l'OMS.
- De sa dénomination Ph. Eur. (Pharmacopée européenne), si la substance y appartient.
- Du numéro CAS (Chemical Abstract Service). C'est un code reconnu au niveau mondial qui permet l'identification des substances chimiques.
- Du numéro EINECS/ELINCS, ce champ contient le numéro figurant :
  - Soit dans l'EINECS (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances) pour les substances chimiques existantes.
  - Soit dans l'ELINCS (European List of Notified Chemical Substances), pour les nouvelles substances chimiques.
- De son nom chimique ou IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).
- De restrictions, lorsqu'il y en a, ce champ contient de façon abrégée les indications présentées dans l'annexe III de la « directive cosmétique » (49).
- De sa fonction exercée dans la composition d'un produit cosmétique. A ce titre on peut ainsi observer dans l'inventaire une liste des fonctions usuelles des ingrédients comme par exemple : agent abrasif, antioxydant, conservateurs...

Ces caractéristiques ne sont indiquées que lorsqu'elles existent ou qu'elles sont disponibles.

Dans une deuxième partie, l'inventaire comporte les matières premières parfumantes et aromatiques assorties de leur numéro EINECS/ELINCS, CAS et de leur dénomination. Certaines substances marquées d'une astérisque (\*) ou deux (\*\*\*) sont assorties de restrictions prescrites par le Code de bonne pratique de l'Association internationale des parfums (IFRA) ou par la Directive de 1976 (49).

## 2. Les conservateurs

« On entend par agents conservateurs les substances qui sont ajoutées comme ingrédient à des produits cosmétiques principalement pour inhiber le développement de micro-organismes dans ces produits. » paragraphe 1, annexe VI de la directive cosmétique (49).

Dans un premier temps on peut se demander pourquoi est-il nécessaire d'ajouter un conservateur.

### 2.1 La contamination microbienne des produits cosmétiques (30)

Elle peut survenir lors des diverses étapes de la vie du produit et être de sources multiples.

#### 2.1.1 *Les origines*

*Liée aux matières premières (MP) :*

L'eau est la principale matière première utilisée comme ingrédient ou agent de nettoyage ou de rinçage des locaux. Elle est donc le constituant le plus souvent incriminé comme à l'origine des contaminations accidentelles. De plus, la multiplication microbienne ne peut se faire que dans les produits contenant une phase aqueuse, ce qui facilite aussi la dissémination de la contamination à tout le contenu du récipient.

En matière de contamination liée à l'eau, il faut aussi parler des biofilms (ensemble des bactéries adhérentes à une surface et engluées dans les exopolymères issus du métabolisme microbien) qui se forment dans les tuyauteries et qui sont fréquemment à l'origine de contaminations persistantes dans les produits finis.

Les autres matières premières peuvent aussi être à l'origine de contamination (produits d'origine végétale, animale, tellurique...), dans ce cas, le danger c'est qu'ils peuvent servir de nutriments aux micro-organismes.

*Liée aux locaux et au matériel :*

La contamination peut être due à la réalisation de certaines opérations dans des locaux ou du matériel inadaptés ou insuffisamment protégés des causes de pollution : courant d'air, humidité, eau stagnante etc.

*Liée au personnel :*

Le personnel de fabrication, de conditionnement et d'entretien, représente également une source non négligeable de contamination, par les germes dont il est porteur même en l'absence de toute pathologie infectieuse (germes présents sur la peau, cheveux, salive, vêtements etc.).

*Liée au conditionnement primaire :*

Certains conditionnements primaires peuvent être à l'origine de contaminations du produit fini comme les articles de conditionnement (flacons, tubes etc.) emballés directement dans des cartons peuvent entraîner une contamination du produit par des moisissures véhiculées par des particules de carton.

*Liée au consommateur :*

En effet il peut lui aussi être à l'origine de la contamination du produit. Soit en favorisant l'entrée d'air lors du prélèvement (flacon à large ouverture, pot, tube souple, pompes distributrices), soit en introduisant de l'eau lors de l'utilisation ou de la refermeture (shampoing et gels douches), ou encore en effectuant des gestes qui favorisent l'inoculation du produit (prélèvement avec le doigt, remise dans le récipient de l'excédent de produit prélevé etc.).

### 2.1.2 *Les germes concernés*

Les bactéries sont les agents contaminants les plus souvent rencontrés, aussitôt après la fabrication des produits. Les champignons inférieurs (moisissures, levures) sont moins fréquents. Les bactéries du genre *Pseudomonas* sont le plus souvent isolées dans les produits cosmétiques avant leur utilisation par le consommateur : cette fréquence s'explique par l'origine hydrique de ces germes. Viennent ensuite les bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae*, puis les bactéries des genres *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Clostridium*... il est donc nécessaire de bien suivre les Bonnes Pratiques de Fabrication pour limiter ce phénomène.

### 2.1.3 *Les conséquences des contaminations*

On peut distinguer deux catégories de conséquences, d'une part celles liées à la santé du consommateur et d'autre part les conséquences économiques pour le fabricant.

Sur la plan de la santé, le risque peut être considéré comme faible, très peu de cas d'infections liés à l'utilisation de produits contaminés ont été rapportés, par rapport à la quantité importante de produits utilisés dans le monde.

Le risque potentiel est fonction de la nature du germe contaminant, de l'importance de la contamination, et du site d'application du produit sur le consommateur. La peau saine, avec sa flore saprophyte, constitue une barrière vis-à-vis des micro-organismes exogènes. En revanche, le risque sera plus important si le produit est utilisé sur une peau lésée, près des muqueuses, chez les jeunes enfants, chez des sujets immunodéprimés etc. Ainsi des ulcérations graves de la cornée ont été rapportées liées à l'utilisation de mascaras contaminés par *Pseudomonas aeruginosa* (27).

Sur le plan économique, suite à la contamination importante du produit, il peut s'opérer des modifications des caractères organoleptiques ou physico-chimiques et peuvent détourner le client de l'achat du produit. On peut observer, par exemple, des modifications de couleur, l'apparition de colonies pigmentées en surface, ou de mauvaises odeurs, ou encore des modifications de pH.

## 2.2 Le mécanisme d'action des conservateurs

Le conservateur doit avant tout ne s'attaquer sélectivement qu'aux cellules des micro-organismes et non aux cellules de la peau et ensuite préserver au maximum la flore résidente de la peau.

Le conservateur est employé pour ses propriétés antibactériennes qui peuvent être de deux types :

→ Soit bactéricide, dans ce cas le conservateur élimine les bactéries de manière irréversible.



→ Soit bactériostatique, dans ce cas, il inhibe la multiplication des bactéries mais ne les élimine pas, son action est donc réversible.

Les conservateurs peuvent agir à différents niveaux du métabolisme ou de la structure du micro-organisme. En revanche, on ne sait pas précisément comment fonctionne chacun des conservateurs utilisés, il est dans tout les cas nécessaire de réaliser des contrôles de l'efficacité de la protection antimicrobienne. Il existe plusieurs méthodes par exemple : les méthodes dites de surinfection ou de challenge-test permettent de contrôler *in situ* l'efficacité du système de conservation d'une préparation. Le principe général est identique : il consiste en la contamination du produit par un inoculum déterminé de micro-organismes tests et au suivi de l'évolution de la population viable dans le produit contaminé par dénombrement des germes revivifiables dans des échantillons prélevés à intervalles de temps donnés (30).

Il en existe bien sûr plusieurs autres plus ou moins adaptés aux différentes formes galéniques.

### 2.3 Les critères de choix d'un conservateur

Si la formule ne possède pas de pouvoir autoprotecteur (caractéristiques physico-chimiques des ingrédients) suffisant, un conservateur doit être ajouté.

L'orientation du choix se fera en fonction de :

- **La législation** : premier critère de choix, la liste positive de l'annexe VI de la directive cosmétique (49) garantit la non-toxicité jusqu'à une concentration maximale autorisée.
- **Son innocuité** : il doit être dans l'idéal, aux concentrations d'utilisation, dénué d'effet toxique local ou systémique, d'effet irritant ou sensibilisant au niveau cutané. Nous reviendrons sur ce point plus loin.
- **Son spectre d'activité** : il doit être le plus large possible, au besoin on procède à des mélanges de substances d'activité différente. Il est de plus intéressant qu'il présente un haut niveau d'activité à des concentrations les plus faibles possibles (concentration minimale inhibitrice déterminée pour chaque germe), tant pour la toxicité que pour le coût.

- **Sa solubilité dans l'eau** : comme décrit ci-dessus la phase aqueuse est le milieu propice à la multiplication, il est donc important que le conservateur y soit présent en concentration efficace.
- **Son pH de formulation** : l'efficacité de nombreux conservateurs est étroitement liée aux conditions acido-basiques du milieu. Par exemple, l'acide benzoïque (acide faible) est actif en milieu acide et son efficacité baisse avec l'augmentation de pH. En revanche, les esters de l'acide para-hydroxybenzoïque se comportent comme des acides plus faibles et sont de ce fait moins affectés par le pH ; par exemple le méthylparaben, à pH 8,3 se trouve encore à environ 30% sous forme indissociée.
- **Sa compatibilité** avec le processus de fabrication, les matériaux de conditionnement et les autres composants de la formule.
- **Son efficacité à long terme**, il est important que l'activité du conservateur dure dans le temps.

Cette liste n'est pas exhaustive, et le conservateur peut ne pas remplir tous les critères mais il est quand même préférable qu'il en satisfasse le plus grand nombre possible pour la sécurité d'utilisation du produit.

#### 2.4 Les conservateurs autorisés

Comme vu précédemment, c'est dans l'annexe VI de la « directive cosmétique » (49) (cf. annexe IV) que l'on retrouve la liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques. Cette liste comporte 57 familles de substances.

La liste précise, si les informations sont disponibles :

- la concentration maximale autorisée ;
- les limitations d'utilisation ;
- les conditions d'emplois et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage.

Par exemple, pour l'acide salicylique et ses sels :

Lorsqu'il est utilisé comme agent conservateur sa concentration ne doit pas dépasser 0,5%.

L'acide salicylique ne doit pas être utilisé dans les préparations destinées aux enfants de moins de 3 ans.

L'étiquetage du produit devra porter obligatoirement la mention « Ne pas employer pour les soins d'enfants en dessous de 3 ans », uniquement dans le cas où le produit pourrait éventuellement être utilisé pour les soins d'enfants en dessous de trois ans et qui reste en contact prolongé avec la peau.

Il faut également noter que d'autres substances employées dans la formule des produits cosmétiques peuvent posséder des propriétés antimicrobiennes et peuvent de ce fait contribuer à la conservation de ces produits, comme par exemple de nombreuses huiles essentielles et quelques alcools. Ces substances ne figurent pas dans la présente annexe.

Enfin, certaines molécules, pourvues d'une astérisque (\*) peuvent être employées à d'autres concentrations que celles prévues dans l'annexe mais elles sont utilisées à d'autres fins spécifiques : pour reprendre notre exemple l'acide salicylique est couramment employé en tant que coricide ou verrucide à des concentrations plus élevées.

Cette annexe, comme les autres, est mise à jour régulièrement en fonction des avancées des connaissances scientifiques se rapportant aux différentes molécules. On y retrouve les dérivés de l'acide parahydroxybenzoïque (parabens) et le phénoxyéthanol.

## PARTIE 3 : LES CONSERVATEURS INCRIMINÉS

### Chapitre 1 : Les parabens

Les parabens (PARAOxyBENzoates) forment un groupe homologue dérivés de l'acide hydroxybenzoïque. Celui-ci est estérifié en C-4 par un alcool et, selon l'alcool utilisé, les différents parabens obtenus sont le : méthyl-(MP), éthyl-(EP), propyl-(PP), isopropyl-, butyl-(BP), isobutyl- et benzylparaben. Ils sont employés couramment dans les cosmétiques, l'alimentation et les médicaments. Ils sont utilisés comme conservateurs, depuis les années 20, dans les produits pharmaceutiques. Les parabens sont utilisés seuls ou en combinaison pour exercer une activité antimicrobienne et antifongique (25).

#### I. PRÉSENTATION DES PARABENS (25)

##### 1. Synthèse

Le méthylparaben est retrouvé naturellement dans la myrtille, les fruits de la passion, le vin blanc, la vanille bourbon... Cependant, les parabens sont surtout obtenus de façon synthétique. Ils sont obtenus par estérification de l'acide p-hydroxybenzoïque avec un alcool en présence d'un acide comme catalyseur. Les parabens se différencient par leur groupement alkyl.

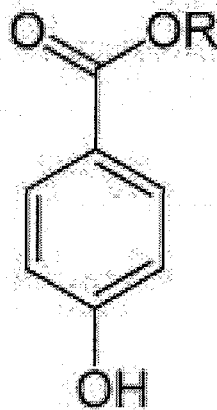


Figure 2. Structure des parabens

La substitution fournit à chaque paraben une solubilité et un spectre d'activité qui lui est propre. Chaque molécule possède un n° CAS.

	Nom de la molécule	N° CAS
R1 = CH <sub>3</sub>	méthylparaben	99-76-3
R2 = CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	éthylparaben	120-47-8
R3 = CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	propylparaben	94-13-3
R4 = CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	isopropylparaben	4191-73-5
R5 = CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	butylparaben	94-26-8
R6 = CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	isobutylparaben	4247-02-3
R7 = CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	benzylparaben	94-18-8

Tableau V : les parabens et leurs numéros CAS

Ils existent sous forme de sels sodiques, potassiques et calciques.

## 2. Propriétés physico-chimiques

Nous allons étudier ceux qui sont le plus souvent utilisés dans les cosmétiques : c'est-à-dire le MP, EP, PP et BP. L'acide p-hydroxybenzoïque est le métabolite commun de ces différents parabens.

Purs, les parabens sont retrouvés sous forme d'une poudre **crystalline, peu colorée, sans odeur ni goût**. Généralement, les parabens résistent à l'hydrolyse dans l'eau froide ou chaude et aux solutions acides. La résistance à l'hydrolyse augmente avec la longueur de la chaîne alkyl. L'hydrolyse se produit à pH = 7.

	Formule brute	Masse moléculaire	Point de fusion (C°)	pKa	Solubilité dans l'eau à 25°C en mM
Acide p-hydroxybenzoïque	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	138,12	215	9,2	58
Méthylparaben	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	152,15	126-128	8,17	16,4
Ethylparaben	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	166,18	116-118	8,22	10,2
Propylparaben	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	180,2	96-97	8,35	2,7
Butylparaben	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	194,23	68-69	8,37	1,03

Tableau VI : Caractéristiques physicochimiques des principaux parabens (Merck Index) (32)

D'après les caractéristiques présentées dans le tableau VI, nous remarquons que, plus la longueur de la chaîne alkyl augmente, plus le point de fusion et la solubilité diminuent, et plus le pKa augmente. L'acide p-hydroxybenzoïque est beaucoup plus soluble dans l'eau que ses esters. L'augmentation de la chaîne alkyl conduit à une augmentation de l'hydrophobie de la molécule et donc à une plus grande liposolubilité.

### 3. Utilisations des parabens

Produits cosmétiques	Très nombreux produits d'hygiène, de soins et de maquillage, crèmes dépilatoires, crèmes solaires, dentifrices, déodorants, gels, poudres, savons, shampoings, teintures capillaires, crèmes amincissantes, antirides, crèmes hydratantes...
Médicaments	Crèmes, pommades, onguents, lotions, ovules, suppositoires, solutions injectables/nasales/ophtalmiques/auriculaires, comprimés, sirops...
Aliments	Assaisonnements, conserves, crèmes, jambons, gelées, jus de fruit, sauces industrielles....
Divers	Colles et pansements, graisses industrielles, huiles et cirages.

Tableau VII : Exemples de domaines d'utilisation des parabens (MP, PP, BP, EP)

Les parabens sont utilisés seuls ou en association dans les produits cosmétiques. Les formulations qui en contiennent peuvent entrer en contact avec la peau, les cheveux, les ongles, les muqueuses. Ils sont actifs contre les levures et moisissures et sont utilisés depuis un demi-siècle. L'ordre préférentiel de leur utilisation dans les cosmétiques est en général méthyl-, propyl-, éthyl- puis butylparaben. Dans une étude américaine de 2003, les MP, PP et EP étaient utilisés dans 82% des 17 907 formulations cosmétiques recensées. Les BP, isobutyl- et isopropylparaben étaient contenus respectivement dans 13%, 1,3% et 0,2% de ces mêmes formulations (13). La concentration maximale autorisée par la législation européenne est de 0,8% en mélange et de 0,4% sous forme d'ester seul.

Les seuls parabens utilisés dans l'alimentation comme conservateurs sont les méthylparaben et son sel sodique, l'éthylparaben et son sel sodique. Ils sont nommés E218 (méthylparaben), E219 (son sel sodique), E214 (éthylparaben) et E215 (son sel sodique). Jusqu'en 2006, le

propylparaben (E216) et son sel sodique (E217) étaient aussi utilisés dans l'alimentation. Nous verrons plus tard pourquoi ils ont été retirés.

## II. ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE (25)

Leur mode d'action n'est pas complètement élucidé, mais l'hypothèse la plus développée est leur capacité à inhiber le transport à travers la membrane et à inhiber les fonctions mitochondriales.

Plus la longueur de la chaîne alkyl augmente, plus l'activité antimicrobienne est importante, mais leur solubilité diminue. Les parabens sont plus actifs sur les bactéries Gram positif que celles Gram négatif. L'association la plus souvent rencontrée est MP et PP.

Généralement, la croissance microbienne a lieu dans la phase aqueuse, d'où l'importance de la quantité de parabens dissoute dans l'eau qui conditionne leur activité antimicrobienne.

L'avantage des parabens est qu'ils ont une excellente stabilité chimique à un pH compris entre 4,5 et 7,5. Ils n'ont aucune odeur, aucun goût et ne produisent pas de décoloration. Ils sont également très stables à hautes températures, et peuvent donc passer dans l'autoclave sans perte significative de leur qualité antimicrobienne. Ils sont bien tolérés et, comme nous le verrons plus tard, ils ont une faible toxicité générale. En revanche, leur activité est faible contre certaines bactéries, particulièrement le genre *Pseudomonas*.

## III. TOXICOCINÉTIQUE

Du fait de leur large utilisation, aussi bien dans l'alimentation, que dans les médicaments ou les cosmétiques, les parabens sont étudiés depuis de nombreuses années (dès 1920) et beaucoup d'études ont été publiées les concernant. De part le recul d'utilisation, ils ont toujours été considérés comme sûrs.

Nous allons étudier dans un premier temps leur devenir après une administration orale et intraveineuse, puis dans un deuxième temps leur devenir suite à une application cutanée. En effet, les études concernant la voie orale et intraveineuse ont longtemps montré peu de danger et une large sécurité d'emploi. Les études concernant la voie cutanée sont assez récentes et suggèrent un autre devenir des parabens. La pénétration des parabens au travers de la peau fait s'interroger sur



l'innocuité de ces composés. L'absence de premier passage hépatique et l'absence plus généralement d'une voie de détoxification aussi complète que par voie orale, posent la question du passage de ces molécules sous forme libre dans l'organisme.

## **1. Etudes des parabens après administration par voie orale et intraveineuse (25)**

### **1.1 Absorption**

Dans une évaluation de 1972, le SCOGS (Select Committee On GRAS/Generally Recognized As Safe Substances) rapporte que les MP et PP, après administration par voie orale, sont rapidement absorbés au niveau gastro-intestinal et métabolisés (études réalisées chez des rats, lapins, chiens, chats et humains).

### **1.2 Distribution**

Les parabens, une fois dans le sang se lient à l'albumine. Il n'existerait pas de phénomène d'accumulation chez l'homme suite à une administration orale chronique. C'est ce que confirme le SCOGS dans son rapport de 1972 pour le MP et PP. L'administration de doses de 1 g/kg/jour, par voie orale, pendant un an chez le chien, ne montre pas de phénomène d'accumulation. Cependant, l'injection intraveineuse de méthyl-, propyl-, éthyl et butylparaben (100 mg/kg/jour), en aigu chez le chien, met en évidence des esters dans le cerveau, la rate et le pancréas.

### **1.3 Métabolisation**

Chez le chien, il a été étudié le métabolisme des MP, EP, PP et BP après une administration par voie intraveineuse (IV) (50 mg/kg) et par voie orale (1 g/kg). La présence de métabolites a été détectée puis dosée dans le sang et dans les urines en fonction du temps. Immédiatement après l'injection par voie IV, très peu de parabens sont retrouvés dans le sang, c'est l'acide p-hydroxybenzoïque qui est détecté dans le sang 6 h après l'injection et 24 h après l'ingestion orale.

Cette expérience montre que les parabens sont très vite métabolisés en acide p-hydroxybenzoïque par des estérases du foie et du rein.

#### 1.4 Elimination

Quelques années plus tard, plusieurs études ont été faites chez le lapin. Une dose unique de 0,4 ou 0,8 g/kg de MP a été administrée par voie orale à ces lapins. Une partie (39%) de la dose de MP administrée est excrétée sous forme d'acide p-hydroxybenzoïque libre et le reste apparaît sous forme de dérivés conjugués de la glycine (15%), de l'acide glucuronique (ester 7% et éther 15%) et de l'acide sulfurique (10%).

L'excrétion urinaire des métabolites est rapide avec 86% d'élimination en 24 h. Cependant, 0,2 à 0,9% d'ester reste inchangé. Ces études montrent également que plus la longueur de la chaîne augmente, plus la vitesse d'excrétion urinaire de l'acide p-hydroxybenzoïque diminue.

Il existe deux niveaux de détoxification des parabens, un premier avec une absorption rapide et une excrétion sous forme d'acide p-hydroxybenzoïque dans les urines et un second par une détoxification sous formes de glucurono-, sulfo- et glycino-conjugaison de l'acide p-hydroxybenzoïque.

Les principaux métabolites excrétés dans les urines sont par ordre décroissant : l'acide p-hydroxybenzoïque libre et ses dérivés avec la glycine, l'acide glucuronique et l'acide sulfurique.

#### 1.5 Conclusion

Nous pouvons retenir que le principal métabolite des parabens est l'acide p-hydroxybenzoïque. Il est obtenu après hydrolyse des parabens par des estérases du foie et du rein. L'élimination est faite en deux temps avec : dans un premier temps l'acide p-hydroxybenzoïque seul, puis dans un deuxième temps des composés conjugués de celui-ci. Une quantité minimale (moins de 1%) de paraben est excrétée sous forme inchangée. Il semble ne pas y avoir de phénomène d'accumulation après une administration orale.

En revanche, les données concernant la voie intraveineuse semblent montrer une accumulation des parabens dans certains organes chez le chien. Les données sur la distribution et

l'accumulation étant insuffisantes, l' Afssaps en 2005, a préconisé une réévaluation du devenir des parabens (10).

## 2. Etude des parabens appliqués par voie locale

La peau n'est pas une barrière infranchissable et les parabens peuvent pénétrer la couche cornée. De part leur faible hydrosolubilité, ils sont facilement retenus dans celle-ci. Ainsi, les parabens les plus lipophiles sont retenus préférentiellement dans cet ordre décroissant : BP, PP, EP, MP.

Dépendant des caractéristiques propres à chaque paraben, une partie de la dose appliquée par voie cutanée pourrait être absorbée et se retrouver dans la circulation sanguine. Le métabolisme de ces substances, avant leur possible passage dans la circulation sanguine, semble donc une notion importante.

### 2.1 Métabolisme et dégradation des parabens par la peau

Il existe des estérases de la peau, capables de métaboliser les parabens. Il s'agit des 4-carboxyestérases. Elles sont beaucoup moins nombreuses que celles du foie, vu précédemment (6). Cette dégradation permet d'éviter un passage de parabens non métabolisés dans la circulation sanguine. Selon Lobeimeier (18), « ...l'estérase III des kératinocytes est suffisante pour hydrolyser complètement les traces de parabens qui peuvent pénétrer la peau à partir de crèmes appliquées localement... ».

Pourtant, une étude *in vitro* menée chez le rat montre que, 30% du PP appliqué par voie locale subit un passage transdermique sans être transformé par les carboxyestérases en acide p-hydroxybenzoïque. Il en va de même pour le BP mais en moindre quantité (4%) (31).

Des parabens sous forme intacte peuvent donc passer la barrière cutanée suite à une administration topique, notamment lorsque le métabolisme enzymatique cutané est saturé. Ce qui pourrait être le cas lors de l'emploi au long cours de produits cosmétiques contenant des parabens (7).

Dans une étude d'Ishiwatari *et al.* en 2007 (6), le MP semble ne pas être complètement hydrolysé par les estérases humaines. Sur des volontaires humains, l'application d'une formulation contenant 0,15% de MP, montre une concentration en MP dans la couche cornée, douze heures après l'application, de 10 pmol.cm<sup>2</sup>, puis de 20 pmol.cm<sup>2</sup> au bout d'une semaine (application deux fois par jour pendant 1 mois), et de 120 pmol.cm<sup>2</sup> à la fin des 4 semaines. Deux jours après la fin de l'expérience, la concentration avait baissé de moins de 10 pmol.cm<sup>2</sup>. Ceci peut être important si on considère l'usage quotidien et les applications répétitives des produits pouvant contenir des parabens.

## 2.2 Pénétration et rétention des parabens

Une étude de Pedersen *et al.* (22) montre que le degré de pénétration des parabens dépend de leur solubilité. Ainsi, nous obtenons par ordre décroissant de passage, le MP, l'EP puis le PP. Le passage de ces trois parabens (MP, EP et PP) a été étudié par l'application de trois cosmétiques présents sur le marché, sur la peau d'oreille de lapin. Après 8 heures de contact avec la peau, 60% de MP, 40% d'EP et 20% de PP ont traversé.

Ils se sont intéressés aussi à la rétention de ces molécules après 8 heures de contact. Ils concluent que la rétention des parabens dans la peau dépend des propriétés physico-chimiques du paraben, mais aussi de la formulation du cosmétique. Malheureusement dans cette étude, trois crèmes du commerce ont été testées. Etant donné la complexité de la formulation, aucune conclusion n'a pu être émise sur les véhicules favorisant ou non la rétention.

Dans une autre étude en 2007, El Hussein *et al.* se sont intéressés à la pénétration cutanée de 4 parabens (MP, EP, BP et PP) présents dans une lotion cosmétique, à travers des fragments de peau humaine. L'étude est faite sur 2 groupes : dans le 1<sup>er</sup>, une dose unique de la lotion est étudiée à différents temps, dans le 2<sup>ème</sup> groupe, 3 doses égales sont déposées à différents instants (t 0,12 et 24h).

Les résultats du premier groupe montrent que, plus la molécule est liposoluble, moins elle traverse la peau (BP<PP<EP<MP). Pour le second groupe, après chaque application de lotion, la quantité de parabens qui a traversé la peau augmente. Celui qui passe le moins est le butylparaben. D'après les auteurs, plus le nombre d'applications augmente, et plus il y a un

passage important. Le butylparaben présenterait, selon leurs analyses, le plus fort pouvoir de bio-accumulation dans la couche cornée (8).

Deux études de Janjua *et al.* en 2007 et 2008, citées par Darbre, ont confirmé la capacité des parabens à passer au travers de la peau, après une application locale. Ainsi, des volontaires humains ont appliqué pendant une semaine un cosmétique possédant 2% de BP, 2% de diéthylphtalate et 2% de dibutylphtalate. Les prélèvements sanguins montrent la présence de BP sous forme intacte (6). Nous pouvons remarquer que le pourcentage de 2% est bien supérieur à la teneur maximale autorisée en Europe (0,4%).

### 2.3 Influence des autres agents sur le passage à travers la peau

Le passage des parabens à travers la peau peut être aussi influencé par la présence d'autres agents dans le cosmétique. Ainsi, l'ajout de tensioactifs tels que le polysorbate 80, le polyéthylène glycol 400 (PEG 400) diminue le passage des parabens au travers de la peau, tandis que leur activité antimicrobienne est augmentée (25).

En revanche, d'autres études, également citées par Darbre ont montré que la présence d'alcool peut inhiber les estérases de la peau *in vitro* (6). En effet, l'alcool augmenterait la pénétration du MP à travers la peau chez le cochon d'Inde. Il inhiberait aussi l'hydrolyse du MP en acide p-hydroxybenzoïque, et permettrait la trans-estérification du MP en BP (6). Ceci peut avoir une importance quand on sait que le BP possède une activité œstrogénique plus importante que le MP (voir paragraphe VI).

### 2.4 Parabens et liaison aux protéines du sang

Il a été montré que les parabens peuvent se lier à l'albumine bovine dans le sang. Cette liaison augmente avec la longueur de la chaîne alkyl. Cette liaison entraîne la perte de l'activité antifongique du paraben. Il a été montré que, la chaîne légère du paraben se lie au site de fixation de l'albumine bovin et que, le MP et le PP peuvent se lier à l'albumine mais que seul le MP est capable de déplacer la bilirubine de l'albumine (25).

## 2.5 Conclusion

Les études récentes montrent que les parabens sont capables de traverser la peau. Ce passage dépend de leur solubilité : ainsi, ceux possédant une chaîne alkyl courte passent plus facilement. Ce passage semble être aussi influencé par la formulation : certains solvants (polysorbate, PEG 400) pourraient diminuer leur pénétration, tandis que l'alcool la faciliterait. Ce passage serait suivi d'une phase de rétention dans la couche cornée. La concentration en paraben augmenterait avec le nombre d'applications, entraînant une accumulation dans la couche cornée. La rétention serait aussi influencée par la formulation du produit. Le butylparaben semblerait avoir un fort pouvoir de bioaccumulation. La question du devenir de cette réserve de parabens dans la peau reste posée et l'hypothèse d'un passage possible dans le sang est avancée. Normalement, la dégradation des parabens est effectuée par des estérases de la peau. L'accumulation de ces substances dans la couche cornée peut potentiellement entraîner une saturation des estérases, et ainsi favoriser le passage de molécules non métabolisées dans la circulation sanguine. Les études toxicocinétiques concernant la distribution et l'accumulation éventuelle lors de l'administration par voie IV, ne permettent pas de conclure sur le devenir des parabens non métabolisés dans le sang.

## **IV. HYPERSENSIBILITÉ ET PARABENS**

Depuis plus de 10 ans, de nombreuses études statistiques provenant de plusieurs pays européens, ont mis en évidence l'augmentation de fréquence de pathologies cliniques liées aux sensibilisations aux molécules présentes dans les produits cosmétiques. La législation européenne a donc dressé une liste de 26 produits dits allergisants (cf. annexe II). Nous allons étudier dans ce chapitre, les risques allergiques liés à l'utilisation de cosmétiques contenant des parabens.

### **1. Rappels sur les réactions allergiques**

Il faut bien distinguer les dermatites dites d'irritation et les dermatites allergiques. Le tableau ci-dessous rappelle les caractéristiques et différences de chacune d'entre elles.

	Dermatite d'irritation	Dermatite allergique
Délai d'apparition	Immédiat ou après quelques applications	Après plusieurs contacts successifs ou à la reprise du cosmétique après arrêt
Siège de l'éruption	Limitée au contact avec le produit	Souvent étendue au-delà du contact avec le produit
Prédisposition	Non	Phénomène individuel de sensibilisation
Signes cliniques	Picotements, tiraillements, rougeurs, fissures, vésicules. Pas ou peu de prurit	Rougeurs, œdème, vésicules, fissures Prurit intense
Évolution	Guérison facile et rapide	Guérison lente Récidives fréquentes si persistance de l'allergène
Molécules et produits responsables	Savons, shampoings, déodorants, produits de rasage, eaux de toilette et produits trop hydratants, produits anti-vieillessement avec AHA et/ou Vitamine A acide	Parfums, eaux de toilette et produits de soin parfumés+++ Conservateurs++, excipients (lanoline) teintures capillaires, vernis à ongles et produits pour ongles, filtres solaires...
Causes	Produit mal choisi, inadapté au type de peau	Réaction à une molécule devenue « allergène »

Tableau VIII : Caractéristiques des dermatites d'irritation et des dermatites allergiques (16)

## **2. Les Parabens**

Les parabens sont présents dans près de 80% des cosmétiques sur le marché (23). Selon les données de la littérature et des données de pharmacovigilance, les parabens sont peu toxiques et bien tolérés (10). Ils provoqueraient rarement des dermatites de contact cosmétologiques (31). Cependant, sur une peau lésée, l'application de produits contenant des parabens peut entraîner une sensibilisation. Le cas le plus rencontré concerne certains médicaments contenant des parabens sur les ulcères de jambe (17). Dans une étude effectuée sur 27 230 sujets atteints de dermatite, il a été observé que les patchs testés avec de 1 à 30% de parabens entraînaient une sensibilisation sur 2,2% des personnes. Certains auteurs préconisent de ne pas utiliser le méthylparaben et le propylparaben dans des préparations destinées à être appliquées sur une peau altérée. Par contre, l'utilisation des parabens sur une peau non lésée est considérée comme sûre (25).

## **3. Les paradoxes des parabens (17) (25)**

On peut observer trois paradoxes chez des malades allergiques aux parabens sur peau lésée.

- Le premier paradoxe est que, les individus qui développent une dermite aux formulations contenant des parabens sur une peau lésée, ne développent pas de réaction à la même formulation sur une peau saine.
- Le deuxième paradoxe est que les individus sensibilisés aux parabens peuvent tolérer une médication orale ou injectable renfermant des parabens.
- Enfin, le troisième paradoxe est décrit chez les patients brûlés. L'application de formulation contenant des parabens n'entraîne aucune sensibilisation. Le rôle des cellules de Langherans, qui ont disparu chez les grands brûlés, peut expliquer l'absence de dermite de contact dans ce cas. En effet, les cellules de Langherans sont les cellules présentant l'antigène aux lymphocytes. Si la présentation n'a pas lieu, il n'y a pas à ce moment là de réaction de sensibilisation.



#### 4. Les tests épicutanés (17)

Pour déterminer si un individu est allergique aux parabens, on réalise un test de dépistage. Celui-ci est effectué par l'application d'un mélange de parabens, le « paraben mix », à 16% (méthyl-, éthyl-, propyl- et butylparaben, chacun étant dosé à 4%) dans de la vaseline blanche.

Le mélange est appliqué sur la zone dorsale, sur la peau saine. Il est recouvert et maintenu 48h. La lecture se fait une demi-heure après l'arrachage du matériel. Une deuxième lecture à quatre vingt seize heures peut être effectuée si les résultats semblent douteux. La prévalence des allergies aux parabens est comprise entre 0,5 et 1% (4).

Afin de consigner les ingrédients susceptibles de provoquer une allergie chez un individu donné, une « carte d'allergie » peut être complétée.

<p><b>PARABENS (esters de l'acide para-hydroxybenzoïque, parahydroxybenzoates)</b> BENZYLPARABEN, BUTYLPARABEN, ETHYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN, ISOPROPYLPARABEN, METHYLPARABEN, PHENOXYETHYLPARABEN, PHENYLPARABEN, PROPYLPARABEN...</p> <p>– Médicaments topiques : collyres, crèmes, gouttes auriculaires, lotions, pommades, suspensions nasales, ovules...</p> <p>– Cosmétiques : indication de présence sous le titre et dans la rubrique INGREDIENTS</p> <p>Date du test :                      Cotation du test :                      Test pertinent : oui/non</p>
--

Figure 3. Données à consigner sur la « carte d'allergie » du malade (17).

La sensibilisation de groupe à l'ensemble des parabens, habituelle quoique non systématique, résulte de l'hypersensibilité à l'acide p-hydroxybenzoïque. Il n'y a pas de sensibilisation « croisée » vis-à-vis des substances ayant un groupement « amine en para » comme la benzocaïne, la paraphénylènediamine ou certains sulfamides (17).

## 5. Principales allergies aux cosmétiques

Le tableau ci-dessous présente les principales substances responsables d'allergie.

Allergie	Etude de Bruynzeel <i>et al.</i> N= 26210 (1996-2000) % tests positifs	Etude de Uter <i>et al.</i> N=10511 (2002-2003) % tests positifs
Parfums :		
- Fragrance mix	9,7	6,4
- Baume du Pérou	6	5,8
Conservateurs :		
- Formaldéhyde	2,3	2
- Quaternium 15	1,3	1,2
- Kathon MCI <sup>2</sup> /MI <sup>3</sup>	2,2	2,3
- Parabens	0,6	1,2
-MD BGN <sup>4</sup> +Phénoxyéthanol (Euxyl K400)	non communiqué	3,8
Comparé à :		
Nickel	17,5	17,3

Tableau IX : Fréquence de sensibilisation aux allergènes des cosmétiques présents dans la batterie standard comparée à celle liée au sulfate de nickel dans deux études européennes multicentriques (4).

Les parfums sont les principaux allergènes des produits cosmétiques. Les conservateurs représentent la seconde classe de substances responsables d'allergie. Les données ci-dessus donnent une idée de la place modeste qu'occupent les parabens dans les allergies.

<sup>2</sup> MCI : Méthylchloroisothiazolinone

<sup>3</sup> MI : Méthylisothiazolinone

<sup>4</sup> MD BGN : Méthylidibromoglutaronitrile

## **6. Conclusion**

Les parabens représentent un faible pouvoir allergisant. Les cas d'allergies rapportés les concernant, sont le plus souvent dus à l'application de topiques médicamenteux et non de cosmétiques. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les topiques médicamenteux sont appliqués sur une peau lésée et qu'ils sont souvent plus concentrés en parabens que les cosmétiques, qui sont eux appliqués sur une peau saine. Ces substances présentent une sécurité d'emploi liée à une utilisation sur peau saine. Par contre, nous pouvons nous interroger sur le risque d'allergie lié à l'utilisation de cosmétiques contenant des parabens sur une peau atopique. En effet, ce type de peau présente une altération de la barrière cutanée qui facilite le passage de l'allergène. Le risque d'une dermatite allergique, lié à l'application de cosmétiques contenant des parabens, est donc possible. De ce fait, nous remarquons que beaucoup de marques de cosmétiques, spécifiques pour ce type de peau, revendiquent l'absence de parabens dans leur formulation.

## **V. ETUDES DE TOXICITÉ (25)**

En janvier 2005, le SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) de l'Union Européenne a établi un rapport sur le profil de toxicité et d'innocuité des parabens, dans les produits de consommation, se basant sur un rapport du SCF (Scientific Committee on Food) datant de 1994 (58).

### **1. Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë des parabens, quelle que soit la voie d'administration, est peu importante dans le cadre des expériences menées sur des animaux. Elle baisse avec l'augmentation de la chaîne alkyl, en raison d'un temps d'hydrolyse plus important. Le rapport du SCF affirme que la toxicité aiguë des parabens n'apparaît qu'à des doses élevées et a retenu une NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, soit une dose sans effet nocif observé) de 1000 mg/kg/jour pour le méthyl- et l'éthylparaben (53).

Les doses létales des parabens et leurs sels entraînent chez la souris une perte rapide du contrôle musculaire (ataxie), une paralysie, une profonde dépression du système nerveux central ressemblant à une anesthésie et entraînant une mort rapide (25).

## **2. Toxicité chronique et subchronique**

Les études menées sur des rats, chiens, souris ne montrent pas de toxicité après administration par voie orale. Par voie cutanée, les études menées sur des lapins pendant trois mois après application de MP et PP, montrent des érythèmes et des desquamations possibles après exposition aux UV (25).

## **3. Cancérogénicité/génotoxicité/térogénicité**

Les études faites sur les animaux aussi bien par voie orale que sous-cutanée n'indiquent pas d'effet cancérogène. Le SCF, dans son rapport, ne conclut pas à des effets génotoxiques ou térogènes (58).

# **VI. PARABENS ET EFFET ŒSTROGÉNIQUE**

Plusieurs études *in vivo* et *in vitro*, concernant les parabens et leurs propriétés œstrogéniques, ont été publiées. Les conséquences de ces propriétés sur la santé humaine font largement débat.

## **1. Structure**

Tout d'abord, la structure des parabens montre une certaine similitude avec celle du 17-bêta-œstradiol (ou nommé indifféremment œstradiol dans cet exposé). La modélisation moléculaire indique que ce sont surtout les parabens à longue chaîne qui peuvent se fixer au domaine alpha des récepteurs œstrogéniques (2).

## 2. Les études *in vitro*

Les études *in vitro* ont montré que les parabens sont capables de se lier aux récepteurs œstrogéniques alpha et bêta, d'activer les gènes contrôlés par ce même récepteur, de stimuler la croissance cellulaire, et d'augmenter la sensibilité de la protéine du récepteur œstrogénique. Dans la majorité des études (24 sur 25), il est démontré une activité œstrogénique des parabens (6).

Dans ces études, tous les parabens possèdent une affinité inférieure pour les récepteurs œstrogéniques par rapport à l'œstradiol naturel (25). L'activité œstrogénique augmente avec la longueur de la chaîne alkyl et l'affinité pour le récepteur à l'œstradiol va dans le même sens : MP < EP < PP < BP.

Dans une étude de 2001, l'évaluation des propriétés à induire une réponse œstrogénique des différents parabens (MP, EP, PP, BP, isopropyl et isobutylparaben) a montré qu'il fallait des concentrations de parabens  $10^5$  à  $10^7$  plus importantes que celles du 17-bêta-œstradiol pour induire une prolifération similaire. Ce sont les isopropyl- et isobutylparaben qui ont donné une prolifération maximale, puis les parabens à chaînes longues et en dernier le MP. Plus la chaîne alkyl est longue et ramifiée, plus la réponse est forte. Le BP et l'isobutylparaben augmentent l'expression du gène du récepteur à la progestérone (25).

L'acide p-hydroxybenzoïque, le métabolite commun, apparaît comme inactif dans plusieurs études *in vitro* (25). Cependant, une étude de 2005, comparant l'activité œstrogénique intrinsèque de cette molécule par rapport au MP, présente une activité œstrogénique similaire à celle du MP en terme de liaison au récepteur. Mais, l'activité est plus basse quant à la prolifération cellulaire. Les auteurs concluent que le retrait du groupe ester lors du métabolisme des parabens n'annule pas complètement l'activité œstrogénique de ceux-ci (6).

On peut retenir, d'après ces études, que :

- plus la chaîne (alkyl) est longue et ramifiée, plus il y a une augmentation de l'effet œstrogénique. Cependant cette réponse est très inférieure à celle obtenue avec l'œstradiol.
- l'acide p-hydroxybenzoïque présente une activité œstrogénique très faible.

- le BP et l'isobutylparaben présenteraient aussi une activité sur l'expression du gène du récepteur de la progestérone

### 3. Les études *in vivo*

Les études *in vivo* effectuées sur des rongeurs montrent une activité utérotrrophe de certains parabens, par une augmentation du poids et des changements histologiques de l'utérus, reflétant une activité œstrogénique. Sur trente études concernant l'ensemble des parabens, par voie orale et sous-cutanée, sept d'entre elles ne concluent pas à cette activité (6).

Pour la majorité des études, le BP et l'isobutylparaben présentent une activité utérotrrophe après une administration sous-cutanée. Ainsi, le butylparaben, administré par voie orale à des rats, est inactif, tandis que celui-ci administré par voie sous-cutanée chez ces mêmes rats, donne une réponse œstrogénique significative. Ces résultats sont identiques lors de l'administration d'isobutylparaben (25). Malgré tout, ces effets restent très en dessous des effets obtenus avec l'œstradiol naturel.

Concernant les MP, EP et PP, les résultats sont contradictoires : la moitié des études concluent à un effet positif (6). Ainsi, de même que pour les études *in vitro*, l'isobutyl- et le butylparaben semblent plus puissants que le propyl-, l'éthyl et le méthylparaben.

Quant à l'acide p-hydroxybenzoïque, les données sont aussi contradictoires. Les études effectuées sur des souris donnent une réponse faible, tandis que les études faites sur des rats ne donnent pas de réponse. (6)

En revanche, toutes les études s'accordent sur une non réponse des parabens par voie orale.

### 4. Conclusion

Les études *in vitro* et *in vivo* montrent dans l'ensemble une activité œstrogénique des différents parabens. L'affinité pour le récepteur ainsi que la possibilité de donner une réponse œstrogénique sont croissantes avec la longueur de la chaîne alkyl. Ainsi, dans l'ordre croissant d'un effet œstrogénique, nous retrouvons le MP, EP, PP, BP puis l'isopropylparaben et

l'isobutylparaben. Cependant, cette activité œstrogénique est 1000 à 100 000 fois inférieure à celle du 17-bêta-œstradiol naturel.

Le caractère œstrogénique doit être étudié chez l'homme plus spécifiquement. En effet, ces études nous montrent que, le métabolisme et l'élimination des parabens dépendent de la dose administrée, de la voie et de l'espèce étudiée.

## VII. PARABENS ET CANCER DU SEIN

Partant du constat d'une incidence élevée de cancers du sein dans le quadrant supéro-externe, localisation proche de la surface habituelle d'application des déodorants et/ou antitranspirants, l'équipe de P. Darbre a émis l'hypothèse d'un lien possible entre déodorants et cancer du sein (6). La responsabilité éventuelle des parabens et des sels d'aluminium, composants traditionnels de nombreux produits cosmétiques, a été évoquée. Plusieurs études aussi bien épidémiologiques, cliniques, qu'expérimentales, confirment le rôle majeur des œstrogènes dans le cancer du sein (Miller, 1996 et Lonning 2004 cités dans (7)). On peut donc s'interroger sur le rôle que pourraient jouer les parabens dans la survenue de cancers du sein, étant donné leur pouvoir œstrogénique. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les parabens traversent rapidement la peau et sont métabolisés par des estérases. Cependant, une partie semble échapper à cette dégradation et peut se retrouver sous forme intacte dans la circulation sanguine.

### 1. L'étude polémique : Darbre, *et al.* "Concentrations of parabens in human breast tumors". 2004 (7)

Dans cette étude de 2004, l'équipe étudie 20 biopsies de tumeurs du sein. Les résultats montrent la présence de parabens dans 18 de ces 20 tumeurs. Les parabens retrouvés sont sous forme d'esters, non métabolisés. Dans les parabens détectés, le MP représente 60% du total des parabens. Les autres parabens détectés étaient EP, PP, BP et l'isobutylparaben. Les concentrations moyennes obtenues sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

PARABEN	Concentration (ng/g de tissu)
Méthylparaben	12,7
Propylparaben	2,6
Butylparaben	2,3
Ethylparaben	2,0
Isobutylparaben	0,9

Tableau X : Concentrations moyennes des parabens retrouvés dans 18 tumeurs mammaires (7)

D'après les auteurs, les concentrations détectées sont comparables à celles qui induisent une activité œstrogénique dans les études *in vitro*.

Les auteurs s'interrogent donc sur la proportion de parabens, présents dans les cosmétiques et les médicaments à usage topique, pouvant être absorbée par l'épiderme, retenue et accumulée dans les tissus, sans subir d'hydrolyse. Dans son analyse, l'équipe de Darbre émet l'hypothèse d'une relation entre la présence de parabens dans le tissu mammaire, l'activité œstrogénique de ces derniers, démontrée *in vivo* et *in vitro*, et l'induction du cancer du sein.

## 2. Les points critiques

Le plus grand biais de cette étude concerne le fait qu'il n'y ait que les parabens qui ont été recherchés. Aucune autre substance n'a été dosée. L'absence de tissu témoin est aussi grandement reprochée à cette étude. En effet, la comparaison des concentrations retrouvées dans les biopsies tumorales avec celles de tissus mammaires sains, aurait été intéressante. De même, on aurait pu comparer les concentrations de parabens présentes dans les tissus adjacents aux tumeurs étudiées. La teneur en parabens de la tumeur aurait-elle été plus élevée que celle des tissus adjacents à la tumeur ?

L'âge des patientes, l'historique médicamenteux (utilisation éventuelle de médicaments contenant des parabens), l'éventuelle utilisation de déodorants, sont des données essentielles, qui manquent. L'échantillonnage est aussi très faible et est donc peu significatif.



Enfin, le paraben retrouvé en plus grande quantité est le MP. Comme nous l'avons vu précédemment dans les études *in vivo* et *in vitro*, c'est celui qui possède le plus faible pouvoir œstrogénique.

Cette étude apporte beaucoup plus de questions que de réponses. Comment les parabens sont-ils parvenus jusqu'au sein ? Combien de temps persistent-ils dans les tissus ? Sont-ils nocifs ?

### **3. Y a-t-il un lien entre tumeur du sein et parabens ?**

L'incidence de cancers du sein a doublé en 20 ans. Ainsi, en France, le nombre de cancers du sein est passé de 21 000 cas en 1980 à 50 000 cas en 2005 (33).

Dans son étude de 2004, P. Darbre a conclu qu'il pouvait exister un lien entre cancer du sein et l'application de déodorants. Selon l'auteur, l'augmentation importante des cancers du sein dans le monde, n'est pas seulement due à un dépistage plus important. Partant de la localisation des tumeurs plus importante dans le quadrant supéro-externe du sein, elle a constaté que cette zone correspondait à la zone d'application des déodorants. Il est démontré que le sein gauche est plus touché que le droit. P. Darbre suggère que, ce pourrait être dû au fait que la population est plus souvent droitère, ce qui impliquerait une application plus importante de déodorants au niveau de l'aisselle gauche (7). Le fait que les parabens soient présents dans les déodorants, qu'ils aient une activité œstrogénique, qu'ils soient absorbés par la peau et retrouvés sous forme intacte dans des tumeurs du sein, a semé le doute dans l'opinion publique. Même si les œstrogènes sont des facteurs étiologiques importants des cancers du sein, le niveau d'exposition aux œstrogènes entraînant un risque n'est pas connu. Ainsi, les traitements hormonaux ou les contraceptifs oraux ont été impliqués dans ce débat. Il faut rappeler que les parabens possèdent une activité œstrogénique bien inférieure à ces molécules.

Deux études épidémiologiques concernant l'emploi de déodorants et anti-transpirants et le risque associé de cancer du sein, chez les femmes, donnent des résultats différents.

L'étude de Mirick *et al.* en 2002 (25) porte sur la relation entre déodorant/anti-transpirants et la survenue de cancer. L'étude a été conduite chez des femmes âgées de 20 à 74 ans, avec un groupe de patientes ayant eu un cancer du sein (n=813) et un groupe contrôle

(n=793). Les patientes ont été interrogées sur le type de produit utilisé, le mode d'épilation des aisselles, et si le produit est appliqué dans l'heure qui suit l'épilation. L'étude montre que le risque de cancer du sein n'est pas augmenté :

- pour les patientes qui utilisent des déodorants/anti-transpirants
- pour les femmes qui se rasent les aisselles
- après l'application du déodorant moins d'une heure après le rasage des aisselles

Ces deux derniers cas ont été étudiés dans l'hypothèse où la toxicité éventuelle des produits serait augmentée par la peau endommagée (microcoupures dues au rasage).

Dans l'étude de Mc Grath *et al.* en 2003 (25), les chercheurs se sont intéressés à l'âge de diagnostic du cancer du sein et l'utilisation de déodorants/anti-transpirants, associée au rasage des aisselles.

Pour cela, 437 femmes ayant eu un cancer du sein, ont été interrogées sur leur habitudes d'hygiène (utilisation de déodorants/anti-transpirants, rasage des aisselles), sur la fréquence et l'âge de début de ces habitudes, et sur l'âge de survenue du cancer du sein.

L'âge du diagnostic du cancer est plus précoce pour les plus grandes utilisatrices de déodorants (au moins deux fois par semaine), qui se rasent le plus souvent (au moins trois fois par semaine) et qui ont utilisé de façon précoce ce type de cosmétiques.

Seulement dans cette étude, l'analyse est faite sur les sels d'aluminiums, très utilisés dans les déodorants pour leur pouvoir asséchant. Les parabens ne sont même pas mentionnés.

De telles différences de résultats entre ces deux études nécessitent d'autres recherches. Dans de futures études, les investigations méritent d'être plus poussées, avec une analyse de la composition des produits utilisés (présence de parabens et/ou de sels d'aluminium), la fréquence d'utilisation des produits et la notion de dose d'exposition.

Dans une synthèse publiée dans le Bulletin du Cancer en 2008, les auteurs se sont intéressés à l'utilisation de déodorants/anti-transpirants et le risque de cancer du sein. Ils concluent que : « L'hypothèse du rôle joué localement par les parabens dans l'augmentation du risque de cancer du sein n'est pas d'actualité et les articles relatifs à cette question n'ont pas été retenus par les experts (...). En effet, les parabens ne sont généralement pas présents dans les

déodorants/anti-transpirants disponibles sur le marché : la question d'un lien éventuel entre la survenue de cancer du sein et la présence de parabens dans les déodorants/antitranspirants ne se pose donc pas dans le cadre de l'analyse menée, ici, par le groupe de réflexion. » (21).

#### **4. Réactions des autorités compétentes**

Les rapports complets de ces études ont été transmis à l'Afssaps en vue de leur expertise par la commission de cosmétologie. Ainsi, au vu de l'ensemble des données disponibles et des conclusions de comités d'experts de la Commission Européenne dans les domaines cosmétique et alimentaire, et après expertise de l'ensemble des études actuellement disponibles, la commission de cosmétologie du 29 septembre 2005 s'est prononcée favorablement à la poursuite de l'utilisation, aux conditions prévues par la réglementation actuelle, de 4 des 5 parabens les plus couramment utilisés (méthyl-, éthyl- propyl et butyl parabens).

Pour l'isobutylparaben, la commission de cosmétologie s'est montrée favorable à la poursuite de l'utilisation de ce conservateur dans les produits cosmétiques, sous réserve que des études complémentaires soient réalisées permettant de confirmer l'absence de risque, aux conditions d'utilisation dans les produits cosmétiques (24).

Pour les experts du SCCP de l'Union Européenne, il n'y a pas de données suffisantes concernant l'existence d'un lien entre cancer du sein et utilisation de déodorants. Concernant plus particulièrement les parabens, toutes les études de toxicité aiguë, chronique et subchronique ne montrent pas de toxicité, ni d'effet cancérigène, génotoxique ou tératogène. Le caractère œstrogénique des parabens est 1000 à 100 000 de fois moins puissant que celui du 17-bêta-œstradiol. Il n'y a donc aucune raison d'interdire les parabens ou de modifier les teneurs maximales autorisées (59).

## VIII. LES TROUBLES DE LA REPRODUCTION MASCULINE

Des effets toxiques des propyl- et butylparaben sur le système de reproduction de rats mâles ont été mis en évidence suite à une administration par voie orale. Ce même effet a été obtenu après une administration par voie sous-cutanée pour le butylparaben.

### 1. Le propylparaben (13)

En 2002, une étude d'Oishi sur l'administration par voie orale de propylparaben pendant quatre semaines à différentes doses (0, 10, 100 et 1000 mg/kg de poids corporel, correspondant à des concentrations de 0%, 0,01%, 0,1% et 1%) à de jeunes rats mâles, a montré une diminution de la production spermatique journalière dans les testicules, chez tous les groupes ayant reçu des doses, y compris à la dose la plus faible de 10 mg/kg poids corporel/jour.

A des doses plus fortes, des numérations réduites de cellules spermatiques, une altération de la spermatogenèse et des concentrations plus faibles en testostérone, ont été également observées. Par conséquent, 10 mg/kg poids corporel/jour a été considéré comme une Dose Minimale induisant un Effet Nocif Observé (LOAEL, Lowest Observed Adverse Effect Level) pour le propylparaben. L'EFSA (European Food Safety Authority) s'est trouvée dans l'impossibilité de recommander une DJA (Dose Journalière Admissible) pour le propylparaben en raison de l'absence de niveau sans effet adverse observé (NOAEL) (53).

Suite à ces résultats, le propylparaben (E216) ainsi que son sel sodique (E217) ont été supprimés de la liste des conservateurs autorisés dans l'alimentation (Directive 2006/52/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 juillet 2006 modifiant la directive 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants et la directive 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires) (50).

## 2. Le butylparaben (13)

### 2.1 Par voie orale

Concernant l'altération potentielle de la fertilité, des études menées par Oishi en 2001 et 2002 chez le rat juvénile ont mis en évidence une diminution de la production de spermatozoïdes après administration par voie orale du butylparaben. La dose administrée était de 10 mg/kg/j (25).

D'après un communiqué de l'Afssaps, les études d'Oishi ne sont pas recevables. « Une étude expérimentale complémentaire, réalisée selon les bonnes pratiques de laboratoires qui permettent d'assurer un bon niveau de qualité des données ainsi qu'une recevabilité réglementaire des données (contrairement aux études d'Oishi de 2001 et 2002) a été publiée récemment avec le butylparaben et conclut à l'absence d'observation d'effets testiculaires chez le rat juvénile (15). Notant qu'aucune preuve d'exposition systémique au butylparaben n'est apportée, ces résultats amènent à s'interroger sur la cause de l'absence d'effet (absence de toxicité ? d'exposition?). Cette étude sur le butylparaben ne permet pas de statuer définitivement sur le potentiel toxique du propylparaben en termes, notamment, de niveau de dose toxique et des données expérimentales supplémentaires sont jugées nécessaires. » (9)

### 2.2 Par voie sous-cutanée

En 2002, Kang *et al.* ont étudié les effets de l'exposition maternelle au butylparaben pendant la gestation et la lactation (du 6<sup>ème</sup> jour gestationnel au 20<sup>ème</sup> jour postnatal) sur le développement et le système reproducteur mâle de jeunes rats. Le butylparaben a été injecté en sous-cutané à la dose de 100 mg/kg/j ou 200 mg/kg/j. Au 49<sup>ème</sup> jour postnatal, il est observé une diminution du poids des testicules, des vésicules séminales, des glandes prostatiques et une réduction de la production et de la mobilité prostatique pour les 2 doses d'exposition. Au 90<sup>ème</sup> jour, l'expression de l'ARNm des récepteurs alpha et bêta œstrogéniques au niveau des testicules est augmentée pour le groupe traité avec la plus forte dose de butylparaben (25).

Une étude de Fisher en 1999, après administration par voie-sous cutanée de butylparaben, ne montre aucun effet sur les paramètres de reproduction, mais la dose administrée était de 2 mg/kg/jour (13).

### 2.3 Conclusion de l'Afssaps

« En conclusion, ces études ont été analysées par plusieurs groupes européens des domaines de l'aliment, des cosmétiques et du médicament, qui ont conclu à la nécessité de mettre en œuvre des études expérimentales complémentaires dans le but de mieux préciser le risque sur la fertilité pour l'homme exposé durant son enfance en termes de dose seuil de toxicité, de durée d'exposition et de réversibilité de l'atteinte après arrêt de l'exposition. Ces investigations expérimentales complémentaires permettront, le cas échéant, la prise de mesures réglementaires fondées. » (9).

### **3. Les méthyl- et éthylparaben**

En revanche, le méthylparaben et l'éthylparaben administrés par voie orale n'ont pas présenté d'effets sur les hormones sexuelles et les organes reproducteurs mâles chez les jeunes rats à des doses atteignant jusqu'à 1000 mg/kg de poids corporel/jour. Par conséquent, 1000 mg/kg poids corporel/jour a été considéré comme une Dose Sans Effet Nocif Observé (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) pour le méthylparaben et l'éthylparaben. L'EFSA a fixé une DJA globale de 0 à 10 mg/kg de poids corporel pour la somme du méthylparaben et éthylparaben (53).

### **4. Hypothèse sur l'activité anti-mitochondriale des parabens sur les spermatozoïdes** (26)

Le métabolisme énergétique est un processus fondamental présent dans toutes les cellules. Celui-ci est accompli par la mitochondrie, qui est responsable de la production d'énergie, via la fabrication de l'ATP (adénosine triphosphate). Les propriétés inhibitrices des parabens sur la chaîne respiratoire sont connues depuis une dizaine d'années. Dans une étude datant de 1998, les

parabens ont démontré leur toxicité vis-à-vis des mitochondries d'hépatocytes. Le butyl- et l'isobutylparaben étaient les plus toxiques, suivis du propyl- et isopropylparaben. L'éthyl-, le méthylparaben, ainsi que l'acide p-hydroxybenzoïque étaient les moins toxiques.

Les spermatozoïdes, de par leur mobilité, sont des grands consommateurs d'énergie. Etant donné le rôle important de la mitochondrie dans le métabolisme testiculaire, la question de l'interférence des parabens avec les fonctions du sperme peut se poser. Il n'existe pas de données actuelles concernant les effets des parabens sur les mitochondries du testicule.

En revanche, leurs propriétés spermicides sont connues et elles ont même été étudiées dans le but de développer les parabens comme agents contraceptifs. Ainsi, une étude sur la contamination microbiologique du sperme, a montré, non seulement une efficacité du méthylparaben sur la contamination microbienne, mais aussi une baisse de la mobilité des spermatozoïdes.

Les auteurs s'interrogent sur l'exposition prolongée à ces substances et espèrent que cette voie va être rapidement explorée. (Ils citent une étude en cours concernant le sujet).

## 5. Conclusion

Dans un avis de la Commission Européenne en 2008, les experts du SCCP concluent que, concernant les parabens à chaîne courte (méthyl- et éthylparaben), les données correspondant à la reprotoxicité ne montrent pas d'effets (61). Concernant les parabens à chaîne longue (propyl- et butylparaben), les données sont insuffisantes pour conclure à l'évaluation de ces parabens. En effet, les études effectuées par Oishi montrent un certain nombre de biais (60). La contre étude effectuée par Hobermann *et al.* (15), réalisée dans les mêmes conditions, ne montre pas d'effets testiculaires liés à l'utilisation de butylparaben.

Cependant, les effets testiculaires et prostatiques observés sur les jeunes rats mâles, liés à l'exposition des mères par voie sous-cutanée au butylparaben, peuvent inquiéter (Kang *et al.* en 2002). En effet, nous pouvons nous interroger sur le cas des femmes enceintes et/ou allaitantes, utilisant des produits contenant du butylparaben. Même si la dose d'exposition est élevée (100 mg/kg/j) dans cette étude, le BP a la capacité de traverser la peau humaine (mais c'est celui qui passe le moins) et de se mettre en réserve dans la couche cornée. De plus, la peau du bébé et

du jeune enfant, étant plus perméable que celle des adultes, elle serait plus exposée au passage de ces molécules. Nous pouvons donc nous interroger sur les effets possibles, à long terme, sur l'appareil reproducteur des jeunes enfants, étant donné une possible exposition pendant la grossesse, puis pendant l'enfance (6).

Concernant le propylparaben, il y a peu ou pas de données à part celles d'Oishi par voie orale. Le fait que, les résultats obtenus étaient proches de la DJA (Dose Journalière Admissible), a justifié l'arrêt d'utilisation de cet additif alimentaire. Le manque d'étude par voie sous-cutanée est étonnant. Les experts de l'Union Européenne ont conclu qu'il y avait peu de danger lié à l'utilisation de cette substance, car l'exposition cumulative liée à l'utilisation de cosmétiques contenant du PP, est très inférieure à celle pouvant entraîner un effet dans ces études d'Oishi. De plus, les cosmétiques sont plus souvent utilisés par la population féminine que masculine. Les concentrations maximales autorisées ne sont donc pas modifiées. (58)

Les experts préconisent d'établir rapidement de nouvelles études, notamment sur des volontaires humains et d'effectuer de nouveaux tests sur les rongeurs, en respectant bien les bonnes pratiques de laboratoire (61).

## **IX. CONCLUSION GÉNÉRALE DES PARABENS**

De part leurs propriétés physico-chimiques, organoleptiques et leurs activités antimicrobiennes, la famille des parabens est très utilisée comme conservateurs dans plusieurs domaines. L'usage courant de ces substances depuis près d'une centaine d'années, leur faible pouvoir allergisant et les conclusions rassurantes sur leur toxicité, confortent l'idée de sûreté et d'efficacité.

Les données plus récentes sur la voie cutanée montrent une pénétration des parabens au travers de la peau et une rétention dans la couche cornée, dépendant de leur solubilité. Leur dégradation semble parfois incomplète, peut-être à cause d'une saturation du système enzymatique. La question du devenir de ces esters non métabolisés dans la circulation sanguine n'est pas élucidée. Malgré les nombreux biais que présente l'étude de P. Darbre, beaucoup d'interrogations demeurent, comme l'origine des traces de méthylparaben retrouvées dans les tumeurs du sein. En revanche, nous pouvons conclure qu'en l'état actuel des données, il n'existe pas de lien entre parabens et cancer du sein. Même si les parabens possèdent des propriétés



œstrogéniques, elles sont faibles. Elles sont peut être à l'origine des effets sur la reproduction masculine observés pour les parabens à chaîne longue. Les études sur le sujet sont peu nombreuses et ces données sont à confirmer.

Ainsi, nous pouvons conclure que l'utilisation de cosmétiques contenant des parabens n'entraîne pas de risque de cancer du sein. Les parabens à chaîne courte sont sûrs d'utilisation. Concernant un effet sur la reproduction masculine, nous ne pouvons statuer pour les parabens à chaîne longue, car les données sont insuffisantes. L'utilisation du propyl- et butylparaben serait à déconseiller chez les enfants et femmes enceintes, si les effets sur la reproduction étaient confirmés.

La question des parabens interroge plus généralement sur l'exposition depuis notre enfance à de nombreuses substances de notre environnement. Depuis quelques années, on voit apparaître le concept de perturbateur endocrinien. Ce terme a été défini, soit comme étant des substances étrangères à l'organisme qui induisent des effets délétères sur cet organisme ou sur sa descendance en raison d'une altération de la fonction endocrine, soit comme étant des agents exogènes qui interfèrent avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme (3). Durant les toutes premières années de la vie, les perturbateurs endocriniens peuvent se révéler dangereux étant donné l'importance des fonctions endocriniennes pour la croissance et la maturation sexuelle.

Même si les parabens ne sont pas identifiés comme des perturbateurs endocriniens, beaucoup sont présents dans notre environnement (phtalates, dioxines, organochlorés). Les doses de sécurité fixées pour permettre l'utilisation de ces substances sont toujours calculées pour chacune d'entre elles, indépendamment les unes des autres. Ainsi, l'interaction entre ces différentes substances peut se poser.

## *Chapitre 2: Le Phénoxyéthanol*

### **I. GÉNÉRALITÉS SUR LES ÉTHERS DE GLYCOL**

#### **1. Classification et caractéristiques**

Grande famille chimique, on peut distinguer deux principaux groupes :

→ Les dérivés de l'éthylène glycol (OH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH) ou série E

→ Les dérivés du propylène glycol (OH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-OH) ou série P

Dans chaque groupe, il y a deux types de composés : les éthers et les éther-esters.

Ces composés ont comme principale propriété d'être à la fois solubles dans l'eau et dans d'autres solvants organiques : ils sont amphiphiles, c'est-à-dire hydrophiles et lipophiles.

#### **2. Quelques chiffres de production**

Le marché européen des éthers de glycol a représenté environ 400 000 tonnes en 2000 : la production européenne est estimée entre 350 000 tonnes par an (source : CEFIC<sup>5</sup>/OSPA<sup>6</sup>) et 500 000 tonnes par an (source : SICOS<sup>7</sup>, qui distingue 300 000 tonnes pour la série E et 200 000 tonnes pour la série P).

En France, la proportion a fortement évolué en faveur de la série P (18 000 tonnes pour la série E et 21 000 tonnes pour la série P), de manière plus nette que dans les autres pays européens (38).

#### **3. Utilisations des éthers de glycol**

Les éthers de glycol constituent une famille de produits dont l'usage comme solvants s'est largement développé ces trente dernières années.

---

<sup>5</sup> CEFIC : Conseil Européen des Fédérations de l'Industrie Chimique

<sup>6</sup> OSPA : Oxygenated Solvents Producers Association

<sup>7</sup> SICOS : Syndicat de l'Industrie Chimique Organique de synthèse et de la biochimie

Ils entrent dans la formulation de nombreux produits à usage industriel ou domestique : peintures, encres d'imprimerie, vernis, teintures, produits de nettoyage.

Dans le domaine pharmaceutique, seuls deux éthers de glycol sont actuellement utilisés dans des spécialités pharmaceutiques (36) : le phénoxyéthanol (EGPhE) et le diéthylène glycol éthyl éther (DEGEE).

Dans les spécialités destinées à la voie orale, le DEGEE commercialisé sous le nom de transcutool® a été à l'origine d'accidents graves (56) (atteintes rénales et comas), liés à un mésusage (consommation abusive) de la spécialité Pilosuryl®. L'AMM de Pilosuryl® a été suspendue en juin 2003, puis la spécialité a été reformulée sans transcutool®. Par mesure de précaution, l'AMM de la spécialité Urosiphon®, qui contenait les mêmes quantités de transcutool®, a également été suspendue en janvier 2004 et de même la spécialité a été reformulée sans transcutool®. Il est encore présent dans 11 spécialités pharmaceutiques destinées à la voie topique et à la voie orale (36).

L'Afssaps projette de le classer sur la liste des excipients à effets notoires.

#### 4. Produits cosmétiques et éthers de glycol

Sept éthers de glycol sont actuellement utilisés en cosmétologie (36) :

	EGBE	DEGEE	DEGBE	EGPhE	DPGME	2PG1ME	TPGME
Noms	éthylène glycol n-butyl éther ; 2-butoxyéthanol	diéthylène glycol éthyl éther ; transcutool® ; éthoxydiglycol	Diéthylène glycol butyl éther ; Butoxydiglycol	Ethylène glycol (mono) phényl éther ; phénoxyéthanol	Dipropylène glycol méthyl éther ; bis-(2-Méthoxypropyl)	2-Propylène glycol 1-méthyl éther ; Méthoxypropanol (isomère alpha)	Tripropylène glycol méthyl éther (mélange d'isomères)
CAS	111-76-2	111-90-0	112-34-5	122-99-6	34590-94-8	107-98-2	25498-49-1

Tableau XI : Noms et numéros CAS des éthers de glycol utilisés en cosmétologie

**Le DEGEE** est utilisé comme solvant dans les crèmes pour le visage et pour le corps et dans les teintures capillaires. En considérant un scénario maximaliste prenant en compte des résultats

actuellement disponibles de pénétration cutanée et de toxicité chronique, l'Afssaps a décidé le 23 novembre 2005 de limiter l'utilisation du DEGEE à une concentration maximale (pureté supérieure à 99,5% et contenant moins de 0,2% d'éthylène glycol) de 1,5% pour tous les produits cosmétiques à l'exception des produits d'hygiène buccale dans lesquels le DEGEE ne peut pas être utilisé.

**L'EGBE** est utilisé comme solvant dans les teintures capillaires. Dans la même décision l'Afssaps a fixé une concentration maximale de 2% dans les teintures capillaires non diluées et 4% dans les colorations d'oxydation (diluée à 50% avant application).

**Le DEGBE** utilisé dans les teintures capillaires est limité à la concentration de 9 % maximum.

Les autres éthers de glycol utilisés en cosmétologie appartenant à la série propylénique (**DPGME, 2PG1ME, TPGME**) ne posent pas de problème à ce jour et n'ont pas de restriction de concentration. Le DPGME provoquerait chez l'animal une toxicité médullaire et une hémolyse médullaire (55). Enfin pour le 2PG1ME et le TPGME il n'y a aucun danger qui ait été identifié pour la santé (36).

## 5. Ethers de glycol et classification CMR<sup>8</sup>

Neuf éthers de glycol sont classés reprotoxiques de catégorie 2 (cf. annexe VI). Ces 9 molécules sont :

- l'éthylène glycol éthyl éther (EGEE) et son acétate,
- l'éthylène glycol méthyl éther (EGME) et son acétate,
- le 1-propylène glycol 2-méthyl éther (1PG2ME) et son acétate,
- le diéthylène glycol diméthyl éther (DEGDME),
- l'éthylène glycol diméthyl éther (EGDME)
- et le triéthylène glycol diméthyl éther (TEGDME).

Et enfin le diéthylène glycol méthyl éther (DEGME) est classé reprotoxique de catégorie 3.

---

<sup>8</sup> CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxique

Ce qui implique que ces 10 produits ont, ou peuvent avoir, une incidence sur la fertilité ou le développement chez l'homme. Ils ne sont évidemment pas utilisés dans les médicaments et les cosmétiques.

## II. LE PHÉNOXYÉTHANOL

### 1. Identité chimique du 2-phénoxyéthanol

Formule chimique :

→ Formule brute :  $C_8H_{10}O_2$

→ Formule développée :

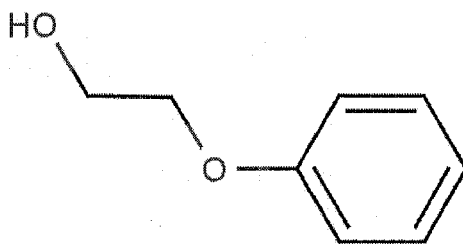


Figure 4. Structure du phénoxyéthanol

Famille d'éthers de glycol : dérivés de l'éthylène glycol

Numéro CAS : 122-99-6

Numéro EINECS : 204-589-7

Synonymes : Ether monophénylique de l'éthylène glycol, Hydroxy-2-phénoxyéthane,

Ethylene glycol (mono) Phenyl Ether (**EGPhE** ou EGPE) en anglais

Selon la directive européenne 67/548/CEE, il est classé nocif en cas d'ingestion et irritant pour les yeux.

### 2. Utilisations

Le 2-phénoxyéthanol est présent à l'état naturel dans le thé vert et la chicorée.

Il est couramment utilisé comme solvant dans la préparation de peintures, vernis, encres d'imprimerie et colorants.

On le retrouve également comme intermédiaire de synthèse.

Par ailleurs il est également employé comme :

- biocide dans des produits d'entretien ménagers et industriels,
- liquide pour systèmes de refroidissement,
- produits pour l'industrie mécanique ou métallurgique (agents anticorrosion, lubrifiants...), l'industrie textile ;
- comme agent de coalescence pour colles au latex etc.

L'EGPhE est utilisé dans certaines spécialités médicamenteuses (d'après la base Claude Bernard : 7 vaccins (ex. Pentavac®) et 6 préparations destinées à la voie cutanée (ex. Bépanthène crème®)). Les quantités retrouvées dans les vaccins ainsi que dans les produits à usage dermatologique ne sont pas de nature à poser un quelconque problème clinique à ce jour.

Enfin le 2-phénoxyéthanol est utilisé comme conservateur dans les produits cosmétiques, d'hygiène corporelle et comme fixateur de parfums. On le retrouve dans près de 1 produit sur 2. Il est aussi utilisé dans des mélanges brevetés de conservateurs comme l'Euxyl K400® où il est associé au méthylidibromoglutaronitrile (20%) et présent à hauteur de 80%.

En ce qui nous concerne, ce conservateur, présent dans l'annexe VI de la directive cosmétique (49), est autorisé à entrer dans la composition d'un produit cosmétique à une concentration maximale de 1%. Ce conservateur n'est pas assorti de restrictions particulières pour son utilisation.

### **3. Caractéristiques physico-chimiques**

#### **3.1 Propriétés physiques**

Le 2-phénoxyéthanol est un liquide huileux incolore, de faible odeur aromatique. Il est modérément soluble dans l'eau (2,7 g/100 mL à 20°C), très soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, le glycérol, le propylène glycol, les solutions de soude, légèrement soluble dans les huiles minérales.

La suite de ses caractéristiques est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Masse molaire	138,16
Point de fusion	14°C
Point d'ébullition	245°C
Densité $D_{20}^{20}$	1,109
Densité de vapeur (air=1)	4,8
Indice d'évaporation (acétate de n-butyle = 1)	0,001
Coefficient de partage octanol/eau ; log Pow	1,13-1,16

Tableau XII : Principales caractéristiques physiques du phénoxyéthanol (1)

### 3.2 Propriétés chimiques

Produit stable dans les conditions normales de température et de pression, le 2-phénoxyéthanol est également stable en présence d'acide et de base.

C'est un produit combustible. Il peut réagir vivement avec les oxydants forts, avec risque d'incendie et d'explosion.

## 4. Mécanisme d'action antimicrobien

Nous n'avons pas trouvé beaucoup de données concernant le mécanisme d'action de l'EGPhE.

Il est toutefois particulièrement efficace vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, dont les *Pseudomonas*.

On sait aussi que l'EGPhE présente une activité synergique avec d'autres conservateurs comme les ammoniums quaternaires, les parabens, les dérivés de l'acide undécylénique et le carbamate d'iodopropynylbutyle (30).

En outre, une étude de l'action de l'EGPhE sur *E. Coli* montre qu'il agirait sur les échanges membranaires d'ions et provoquerait des dommages importants au niveau de la membrane bactérienne (12,20).

### III. TOXICOCINÉTIQUE

Il est important de se pencher sur la toxicocinétique du phénoxyéthanol pour mieux comprendre les risques potentiels de celui-ci autant par voie orale que cutanée même si dans notre cas c'est la voie cutanée qui nous préoccupe.

#### 1. Absorption

Le passage transcutané de l'EGPhE est, en premier lieu, facilement prévisible grâce à ses caractéristiques physico-chimiques. Le caractère amphiphile de cette molécule lui offre un passage transcutané aisé.

Une étude *in vitro* a montré chez le rat que le taux de pénétration cutanée était, au minimum, de 43 %, 24h après l'application (56).

Enfin le rapport ECETOC n°64 (54), fait une synthèse de deux études (cf. annexe IV). Dans cette synthèse, on observe que l'EGPhE est bien absorbé par voie orale et par voie cutanée chez le rat et chez le lapin. Il est intéressant de noter que l'exposition cutanée s'est faite sous occlusion et dans différentes conditions soit pure soit dans des émulsions (H/L et L/H) et aussi dans un shampoing (avec plusieurs temps de contact et à chaque fois un rinçage). En effet cela permet, dans notre cas, de mieux visualiser les conditions réelles d'exposition à ce produit.

En conclusion, expérimentalement, le 2-phénoxyéthanol est bien absorbé par voie cutanée.

#### 2. Distribution (55)

L'expertise de l'INSERM 1999 rapporte que les éthers de glycol accèdent à tous les compartiments dans les minutes qui suivent l'absorption, quelle que soit la voie d'administration. Après quelques heures, on observe de fortes concentrations dans le foie, les reins et les tissus adipeux. Mais l'expertise ne précise pas spécifiquement le cas de l'EGPhE.



### 3. Métabolisation

La voie principale du métabolisme des éthers monosubstitués de l'éthylène glycol est une série d'oxydations catalysées par une alcool déshydrogénase (ADH) puis une aldéhyde déshydrogénase (ALDH) de la fonction alcool terminale. Elle aboutit à la production d'un alcooxyacétaldéhyde, puis d'un acide alcooxyacétique qui peut être secondairement conjugué (figure 5). Une voie alternative peut être impliquée en cas de saturation de la première : elle implique des monooxygénases à cytochrome P450 qui catalysent la rupture du pont éther, libérant un alcool primaire et l'éthylène glycol.

Dans une étude sur le métabolisme cutané des éthers de glycol chez le rat (19), on compare la métabolisation des éthers de glycol, de l'éthanol et de l'éthylène glycol au niveau de la peau et au niveau du foie. On observe que dans le foie c'est l'alcool qui est préférentiellement métabolisé alors qu'au niveau de la peau la métabolisation se fait préférentiellement sur les éthers de glycol. Elle montre ainsi que la peau métabolise les éthers de glycol grâce à des isoformes de l'ADH et l'ALDH différentes de celles du métabolisme de l'éthanol. L'exposition répétée aux éthers de glycol entraîne l'induction de ces enzymes.

Dans une étude précédente à propos de la pénétration de l'EGPhE à travers la peau du rat et de l'homme, la même équipe montrait que l'EGPhE reste peu de temps dans la peau et qu'il est peu métabolisé à ce niveau.

Enfin le rapport ECETOC n°64, rapporte que le 2-phénoxyéthanol est métabolisé principalement par le foie en acide 2-phénoxyacétique. Ce métabolite est retrouvé dans le sang du lapin 1h après administration orale et persiste pendant 25h alors que la substance mère n'est plus décelable après 3h (54).

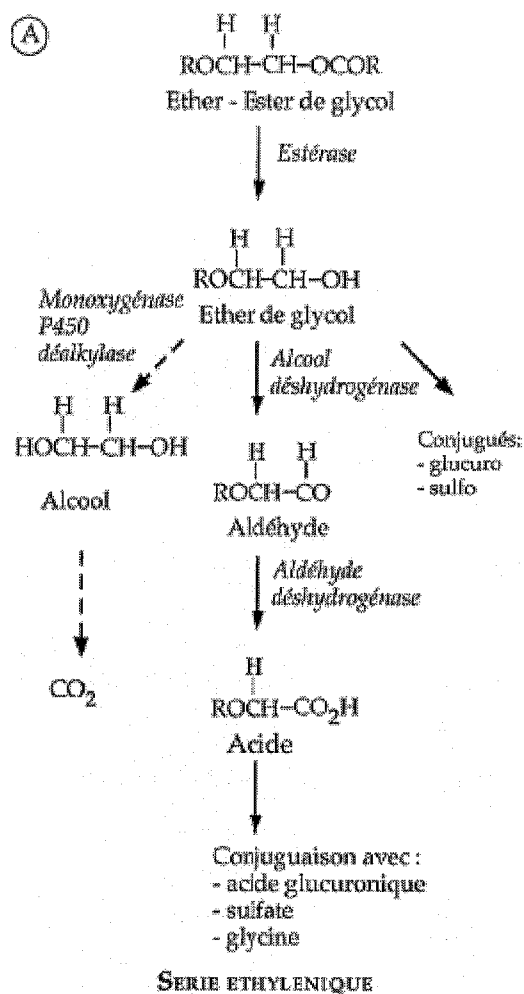


Figure 5. Métabolisme de la série éthylénique (série E) des éthers de glycol (55)

En résumé, la pénétration cutanée de l'EGPhE est rapide, il semblerait qu'il soit peu métabolisé à ce niveau. En revanche l'EGPhE est bien métabolisé par le foie.

#### 4. Elimination (54)

##### *Chez l'animal*

En ce qui concerne l'élimination, on observe que par voie orale, chez le rat, l'EGPhE est éliminé jusqu'à 94% dans les urines et le reste de l'élimination se partage entre les fèces, l'air expiré et la carcasse.

Après exposition cutanée d'EGPhE pur on observe une élimination chez les mâles jusqu'à 76%, avec des résultats un peu plus faibles chez les femelles (67%). On peut noter que l'élimination se fait majoritairement par les reins : en moyenne 55%, ensuite 1 à 2% sont éliminés par les fèces et autour de 1,5% par l'air expiré, et 2,5% reste dans la carcasse de l'animal. Il reste entre 6 et 11% de la dose dans la peau.

L'élimination est plus importante lorsque le rat est exposé à une émulsion contenant de l'EGPhE (donc présent en plus faible quantité) ; on obtient jusqu'à 84% d'excrétion dans l'urine.

Dans le cas de l'exposition à un shampoing contenant de l'EGPhE, on obtient une élimination supérieure à 99%, en grande partie due au rinçage.

Les deux composés urinaires majeurs sont l'acide 2-phénoxyacétique (75%) et l'EGPhE ; deux composés mineurs non identifiés ont aussi été trouvés dans l'urine.

#### *Chez l'homme*

L'EGPhE administré par voie orale est retrouvé presque en totalité dans l'urine en 24 heures, essentiellement sous forme d'acide 2-phénoxyacétique (85% libre et 15% conjugué) ; la molécule mère n'a, en revanche, pas été retrouvée.

De plus, des volontaires à qui on a appliqué une crème contenant 1,2% d'EGPhE, excrètent, dans l'urine, de 9 à 48% de la dose sous forme d'acide 2-phénoxyacétique.

Donc l'élimination de l'EGPhE se fait essentiellement par les reins aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

## IV. ETUDES DE TOXICITÉ

### 1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë des éthers de l'éthylène glycol est supérieure à celle des éthers du diéthylène et du triéthylène glycol, qui est elle-même supérieure à la celle des éthers du propylène, dipropylène et tripropylène glycol (55).

Pour l'EGPhE, les données expérimentales montrent que sa toxicité varie avec les espèces. Les valeurs des doses létales 50 (DL<sub>50</sub>) sont résumées dans le tableau ci-dessous (54, 34) :

Voie	Espèce	DL <sub>50</sub>
Cutanée	Rat	2300 – 14 422 mg/kg
	Lapin	> 2218 mg/kg
	Cobaye	> 22 180 mg/kg

Tableau XIII : DL<sub>50</sub> de l'EGPhE (1)

Chez l'homme, les données présentées sont souvent seulement cliniques.

Ces études ne permettent donc pas véritablement d'évaluation de la toxicité aiguë des éthers de glycol pour l'homme. Elles montrent, cependant, que tous les éthers de glycol, en cas d'ingestion, à l'instar de n'importe quel solvant organique, induisent une dépression du système nerveux central (SNC) et qu'en cas de surdosage massif, ils peuvent entraîner une atteinte rénale, principalement tubulaire (55).

### 2. Toxicité locale (1)

→ Irritation oculaire

Expérimentalement, chez le lapin, le phénoxyéthanol est plus irritant pour l'œil que pour la peau. Après une instillation unique dans l'œil du lapin, il provoque une irritation modérée avec atteinte de la cornée réversible en 7 jours.

→ Irritation, sensibilisation de la peau

Chez l'animal, il n'est pas irritant pour la peau du lapin en application unique.

L'EGPhE est, en revanche, légèrement irritant pour la peau du cobaye mais pas sensibilisant.

Quelques cas de dermatites de contact sont rapportés chez l'homme, en particulier avec l'EGPhE (55). Les notifications restent peu nombreuses, comparées à la très large utilisation de ce conservateur. Dans les cas publiés l'imputabilité des lésions dermatologiques à l'éther de glycol est probable ; en revanche, le mécanisme allergique invoqué est incertain.

Conclusion : expérimentalement l'EGPhE est irritant pour les yeux du lapin mais pas pour sa peau, ni celle du cobaye. D'autre part chez l'homme les rares publications rapportent des cas d'eczéma.

### 3. Toxicité chronique

*Chez l'animal*

→ **Toxicité hépatique** (54) : deux études ont montré une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines (PAL) sériques chez des rats traités oralement par l'EGPhE. Dans le premier travail, les animaux recevaient 50, 100, 200 ou 500 mg/kg/j, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines ; l'anomalie enzymatique n'a été observée que chez les mâles à la plus forte dose et elle s'accompagnait d'une diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique et de la cholestérolémie. Dans la seconde étude, les rats recevaient 80, 400 ou 2 000 mg/kg/j, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines et l'augmentation de l'activité des PAL était observée aux deux plus fortes doses.

→ **Toxicité rénale** (55) : des rats ont été traités par 80, 400 ou 2 000 mg/kg/j d'EGPhE, par voie orale, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines ; une atteinte tubulaire rénale a été observée aux deux plus fortes doses. Le même effet a été noté chez des lapins recevant le même traitement à des doses de 100, 300, 600 et 1 000 mg/kg/j ; la tubulopathie, décelable à partir de 300 mg/kg/j, résultait de l'hémolyse, évidente dès 100 mg/kg/j.

→ **Toxicité hématologique** : pour la voie cutanée, une expérimentation a montré chez le lapin, une hémolyse mais nous y reviendrons plus loin dans le chapitre Hématotoxicité.

*Chez l'homme*

→ **Toxicité cutanée** : des concentrations jusqu'à 10% (dans de la vaseline) appliquées sur la peau de volontaires ne provoquent pas d'effet irritant (54).

Par contre, comme décrit plus haut plusieurs cas de sensibilisation cutanée ont été rapportés.

→ **Toxicité neurologique** : une étude *in vitro*, a examiné les effets de 17 éthers de glycol sur les récepteurs NMDA (N-méthylaspartate), un sous type de récepteurs de l'acide glutamique. Le seul qui ait un effet notable est l'EGPhE, qui entraîne une importante diminution dose-dépendante des courants membranaires induits par le NMDA, décelable lorsque la concentration d'EGPhE dans le milieu est inférieure à 10 mmol/L. La concentration entraînant une inhibition de 50% (IC<sub>50</sub>) est d'environ 360 mmol/L. Cette observation est en faveur d'une neurotoxicité importante de l'EGPhE, compatible avec les données cliniques.

En effet, deux publications décrivent des troubles mentaux organiques chez des personnes exposées à l'EGPhE.

La première rapporte succinctement que des étudiants en médecine disséquant des pièces anatomiques conservées dans une solution à 1% d'EGPhE se plaignaient de céphalées, d'asthénie et de sensations vertigineuses (55).

La seconde rapporte trois cas de troubles mentaux organiques chez des femmes travaillant dans un élevage piscicole et employant quotidiennement 500 mL d'EGPhE comme anesthésique pour manipuler les saumons. L'exposition, essentiellement cutanée (immersion des mains dans l'eau contenant la substance), a été responsable de signes neurologiques périphériques avec paresthésies et diminution de la force motrice des doigts. À chaque utilisation, ces femmes se plaignaient aussi de signes neurologiques centraux de type : céphalée, syndrome ébrieux, euphorie, difficultés de prononciation, tête vide ; mais ces symptômes étaient transitoires. Après un an d'exposition certains signes sont restés persistants : asthénie, irritabilité, difficultés mnésiques et de concentration, idées dépressives. Des tests psychométriques ont confirmé les troubles cognitifs observés chez ces femmes, qui persistaient trois ans après l'arrêt de l'exposition (1).

On peut noter que dans ces deux publications l'EGPhE était présent à des concentrations importantes.

Par conséquent, chez l'animal des données rapportent un effet hépatique et rénal par exposition orale à l'EGPhE et hématologique par voie cutanée. Et chez l'homme, il semblerait que l'EGPhE puisse avoir un potentiel neurotoxique dans certaines conditions (expositions répétées à fortes doses).

#### 4. Hématotoxicité

Plusieurs études rapportent chez l'animal des effets hémolytiques de l'EGPhE :

L'étude de la toxicité hématologique par voie cutanée (5 à 8 applications de 1000 mg/kg/j) de l'EGPhE a montré chez le lapin une hémolyse intravasculaire caractérisée par une anémie régénérative (augmentation du taux de réticulocytes et parfois érythroblastose sanguine), une chute du taux d'haptoglobine sanguine et une hémoglobinurie. Cette hémolyse est précédée par une augmentation du volume des globules rouges, se traduisant par une augmentation du volume globulaire moyen (VGM). Elle est associée à des déformations des hématies : stomatocytose, sphérocytose, puis aspects de fragmentation cellulaire (schizocyte, ghost cells). En fonction de l'importance de l'hémolyse, des conséquences viscérales sont observées : nécrose tubulaire rénale, nécrose hépatique (54, 55).

Dans une expérimentation plus récente (2000 mg/kg/j, 6h/j, pendant 14j) l'EGPhE ne provoque pas d'hémolyse mais seulement une irritation légère au site d'application (34).

La NOAEL pour le lapin par voie cutanée a été déterminée à 500 mg/kg/j.

Un autre travail réalisé chez le rat montre qu'une injection sous-cutanée d'EGPhE (0, 2,5, 5 ou 10 mmol/kg) induit une augmentation du VGM et une hémolyse dépendante de la dose.

Une équipe espagnole a plus récemment étudié les effets immunomodulateurs de l'EGPhE chez la daurade. L'ajout d'EGPhE à l'eau de l'aquarium (1,6 mM) a induit une narcose, une diminution de l'activité du complément et de l'activité phagocytaire des leucocytes chez les animaux traités. L'ajout de benzocaïne dans l'aquarium a eu les mêmes effets. Des daurades placées dans un aquarium surpeuplé ou non ont été traitées par ajout d'EGPhE dans l'aquarium à concentration sédative (60 µl/L) ou narcotique (120 µl/L). Le surpeuplement a augmenté la

glycémie et la cortisolémie des animaux, ce qui est un signe de stress ; il a diminué l'activité du complément et l'activité phagocytaire des leucocytes. Le traitement par l'EGPhE a eu des effets semblables. Les effets immunodépresseurs du traitement par l'éther de glycol ne semblent donc pas traduire un effet spécifique, mais plutôt le stress de l'anesthésie (56).

Pour conclure, les études ci-dessus montrent une hémolyse après exposition cutanée chez le lapin et le même type d'effet après injection sous-cutanée chez le rat. En revanche il n'y a pas d'effet immunomodulateur chez la daurade. L'expertise de l'Inserm 2006 conclut à un potentiel hémolysant avéré de l'EGPhE (56).

## 5. Génotoxicité, cancérogénicité

### 5.1 Génotoxicité (54)

L'étude de l'effet de l'EGPhE sur les gènes menée *in vitro*, montre qu'il n'est pas mutagène avec ou sans activateur métabolique, pour les bactéries dans le test d'Ames<sup>9</sup> ou les cellules ovariennes de hamster chinois dans le test HGPRT<sup>10</sup>. Il n'est pas non plus clastogène<sup>11</sup> pour ces dernières cellules.

Et *in vivo*, il n'est pas clastogène pour le rat (test des aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse, après administration orale : 280-933-2800 mg/kg), ni pour la souris (test des micronoyaux, après administration orale 300-600-1200 mg/kg en 2 fois).

### 5.2 Cancérogénicité

Il n'existe aucune donnée disponible.

Conclusion : pas d'effet génotoxique de l'EGPhE et aucune donnée de cancérogénicité.

---

<sup>9</sup> Test d'Ames ou test de mutagenèse est réalisé sur une batterie de souches bactériennes.

<sup>10</sup> HGPRT : locus Hypoxanthine-Guanine PhosphoRibosylTransférase situé sur le chromosome X chez l'homme.

<sup>11</sup> Test de clastogenèse permet la détection des anomalies de structure ou de nombre des chromosomes.



## 6. Effets sur la reproduction et le développement chez l'animal

### 6.1 Effets sur la reproduction

Une étude américaine de l'effet de l'EGPhE sur la fertilité (14) montre que lors de l'exposition sur 2 générations chez la souris, l'EGPhE dans la nourriture (0,25-1,25-2,5% soit 400-2000-4000 mg/kg/j, 7j avant accouplement et 98j de cohabitation) induit une légère diminution de la fertilité ; baisse de 10 à 19% du nombre de petits par portée à la plus forte dose. Cette étude permet donc d'observer un effet sur la reproduction chez la souris mâle et également chez la souris femelle.

En revanche, une autre étude d'une équipe japonaise (20) ne montre aucune atteinte testiculaire chez la souris ayant reçu de l'EGPhE par voie orale.

En conclusion, peu d'études de toxicité sur la reproduction ont été réalisées avec l'EGPhE chez l'animal, cependant certaines d'entre elles semblent montrer des effets chez le mâle et chez la femelle.

Remarque : parmi les mammifères, l'homme est une des espèces qui présente un faible potentiel biologique de fertilité. Ceci doit inciter à la plus grande prudence lorsqu'il s'agit d'extrapoler des données animales à l'homme. Des données récentes suggèrent une dégradation de la qualité du sperme chez l'homme, au cours des cinquante dernières années, probablement reliée aux conditions de vie et à la pollution générée par l'activité humaine.

### 6.2 Effets sur le développement chez l'animal

Une étude chez le lapin New Zealand White exposé par application cutanée du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation à des doses variant de 0 à 1 000 mg/kg/j (Scortichini *et al.*, 1987, citée dans 55) montre que seule une toxicité maternelle est notée pour les doses supérieures ou égales à 600 mg/kg/j. Cette toxicité va de l'anémie hémolytique à la mort de l'animal. Aucune embryotoxicité, foetotoxicité ou tératogénicité n'est notée.

De plus, une exposition du rat par voie sous-cutanée (0,1-0,2-0,4 mL/kg du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation) n'est embryotoxique qu'à des doses toxiques pour la mère (1).

Dans le travail décrit dans le paragraphe précédent (6.1) (14) on observe également :

- une baisse du poids foetal,
- une augmentation de la mortalité néonatale (1<sup>ère</sup> génération) et une baisse de la prise de poids des petits ( $\geq 2000$  mg/kg/j pour la 1<sup>ère</sup> génération et à 4000 mg/kg/j pour la 2<sup>ème</sup> génération),
- une augmentation de la létalité (90% à la plus forte dose) au sevrage de la 1<sup>ère</sup> génération,
- une baisse du poids corporel et du poids des testicules et des vésicules séminales des petits de la 2<sup>ème</sup> génération sans effet sur le sperme (2000 mg/kg/j).

On peut donc noter que l'administration d'EGPhE est toxique pour le développement à des doses toxiques pour la mère.

Les NOAEL déterminées grâce à ces études sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Espèce	Voie	NOAEL		
		Toxicité maternelle	Toxicité embryonnaire, foétale ou néonatale (quand les mères survivent)	Tératogénèse
Souris	Orale	400 mg/kg/j	400 mg/kg/j	> 4000 mg/kg/j
Lapin	Cutanée	300 mg/kg/j	> 1000 mg/kg/j	> 1000 mg/kg/j
Rat	Sous-cutanée	0,2 mL/kg	0,2 mL/kg	0,4 mL/kg

Tableau XIV : NOAEL pour les effets sur le développement (1)

Pour conclure, l'EGPhE n'est ni embryotoxique, ni fœtotoxique ni tératogène. Il n'est toxique pour le développement qu'à des doses toxiques pour les mères.

## V. SYNTHÈSE DES EFFETS DU PHÉNOXYÉTHANOL ET CONCLUSION

Ce chapitre a été consacré à l'étude des différents effets que provoque une exposition à l'EGPhE, tant par voie orale que par voie cutanée. Nous avons constaté qu'il y a peu d'études concernant spécifiquement l'EGPhE. De plus, la plupart de ces études sont expérimentales et réalisées chez l'animal.

Nous avons récapitulé les effets de l'EGPhE dans le tableau XV.

Types de toxicité	Effets observés
<b>Toxicité aiguë</b>	Voie orale : dépression du SNC et atteinte rénale
<b>Toxicité locale</b>	Irritation oculaire chez le lapin Irritation de la peau chez le cobaye Quelques dermites de contact chez l'homme
<b>Toxicité chronique</b>	Effet hépatique et rénal par voie orale chez l'animal Hémolyse après exposition cutanée chez le lapin Neurotoxicité chez l'homme
<b>Hématotoxicité</b>	Hémolyse après exposition cutanée chez le lapin Hémolyse après injection sous-cutanée chez le rat
<b>Génotoxicité</b>	Absence d'effet génotoxique
<b>Cancérogénicité</b>	Absence de données disponibles
<b>Toxicité sur la reproduction</b>	Effet testiculaire chez le mâle Baisse de la fertilité chez la femelle
<b>Toxicité sur le développement</b>	Toxique pour le développement qu'à des doses toxiques pour la mère

Tableau XV : Synthèse des effets provoqués par l'EGPhE

Il semble nécessaire de poursuivre les études toxicologiques pour pouvoir définitivement conclure à propos de cette molécule.

Cependant, l'EGPhE est considéré comme faiblement toxique pour la santé humaine et comme étant non prioritaire pour des travaux ultérieurs selon le rapport de la réunion internationale, SIAM 18 (SIDS<sup>12</sup> Initials Assessment Meeting) (62); ces évaluations sont réalisées sous l'égide de l'OCDE.

Compte tenu des informations rassemblées dans ce chapitre et des évaluations et recueils de données effectués au sujet de la toxicité de l'EGPhE par tous les groupes d'expertises (ECETOC, Inserm...), il semblerait qu'à ce jour, l'EGPhE ne présente pas de risque pour la santé humaine. En revanche il semble important de poursuivre les recherches dans certains domaines où des zones d'ombres planent comme la reprotoxicité et l'hématotoxicité. Car les résultats dans ces deux domaines laissent entrevoir des effets toxiques potentiels.

On peut maintenant s'interroger sur l'origine de la mauvaise réputation de l'EGPhE dans l'esprit des consommateurs. En effet ce phénomène a amené certains industriels à étiqueter leurs produits avec la mention « sans phénoxyéthanol ».

Si on s'attarde sur les autres molécules du groupe des éthers de glycol, on constate que dix d'entre elles sont classées comme substances dangereuses CMR reprotoxiques de catégories 2 et 3. D'autre part le DEGEE déjà retiré des spécialités destinées à la voie orale, est toujours présent dans des crèmes pour le visage et le corps. Ainsi on remarque que plusieurs molécules du groupe des éthers de glycol ont subi des interdictions, des classifications de substances dangereuses des restrictions d'utilisations du fait de leurs propriétés toxiques.

Il est important de ne pas appliquer un phénomène de classe lorsqu'on évoque les éthers de glycol : il ne faut pas les confondre ou mélanger les propriétés toxiques et rester prudent sur les conseils d'utilisations et les restrictions.

---

<sup>12</sup> SIDS : Screening Information Data Set

## **PARTIE 4 : LES COSMÉTIQUES BIOLOGIQUES : UNE ALTERNATIVE ?**

Pendant de nombreuses années, les cosmétiques dits « naturels » ont peu intéressé le grand public et concernaient seulement certains fervents des produits biologiques. Les polémiques récentes ont alerté le grand public sur le possible danger des substances chimiques dans les cosmétiques. C'est dans ce contexte que le marché du cosmétique naturel a eu un essor spectaculaire.

En effet, le retour à des matières premières simples et non toxiques ainsi que les progrès de la formulation des produits « naturels », ont permis à ce marché de se développer. Toutes les marques, de la parfumerie, en passant par la grande distribution jusqu'à la parapharmacie, se mettent au vert.

Le marché mondial des cosmétiques naturels et biologiques est en pleine expansion. Ce secteur devrait afficher dans les années à venir un taux de croissance à deux chiffres en Europe, en Amérique du Nord et en Asie. Avec un taux de croissance situé entre 30 et 40 % au cours des deux dernières années, la France est le marché qui enregistre la croissance la plus rapide, désormais en troisième position en Europe derrière l'Allemagne et le Royaume-Uni (39).

Cependant, qui dit cosmétique « naturel » ne dit pas forcément cosmétique « biologique ». Qu'est-ce qui se cache derrière ces appellations ?

### **I. CADRE JURIDIQUE**

La définition du produit cosmétique dit « biologique » et/ou « naturel » est différente selon les pays européens. Le manque d'harmonisation au niveau de la législation, de l'étiquetage ou de l'appellation, permet la mise sur le marché de différentes qualités de produits. Certains n'ont que le nom sur l'emballage et ne contiennent peu ou pas de produits naturels.

Il ne faut pas confondre les appellations « biologique » et « naturel ». En effet, qui dit cosmétique « naturel », ne dit pas forcément cosmétique « biologique » : le cosmétique dit « naturel » est un produit contenant des substances naturelles et répondant à des critères définis par un texte

communautaire (que nous verrons plus tard), tandis que le cosmétique dit « biologique » est un cosmétique naturel contenant des substances issues de l'Agriculture Biologique. Cependant, il n'existe actuellement aucune réglementation spécifique dans l'Union Européenne concernant le cosmétique « biologique ». Le seul cadre juridique auquel il doit répondre est celui qui concerne tous les produits cosmétiques classiques. Il s'agit de la Directive Communautaire sur les Produits Cosmétiques publiée le 27 juillet 1976 (49) énoncée précédemment.

En revanche, il existe un texte sur lequel le « Comité d'Experts sur les produits cosmétiques » du Conseil de l'Europe s'est accordé en 2000 pour définir un produit cosmétique naturel (45) :

- Il définit ainsi le produit cosmétique naturel par : « tout produit, qui se compose de **substances naturelles d'origine végétale, animale ou minérale, ainsi que le mélange de ces substances** ».
- Dans le choix des composants d'origine végétale, minérale, animale des produits cosmétiques, il faut veiller à n'inclure aucun contaminant qui puisse être dommageable pour la santé humaine. Ainsi, les fabricants de produits naturels doivent prendre en considération, dans l'évaluation de l'innocuité pour la santé humaine, l'effet allergène possible de ces substances.
- Les ingrédients naturels doivent être obtenus et traités exclusivement au moyen de méthodes physiques (par exemple extraction, extrusion, centrifugation, filtration, distillation...), microbiologiques ou enzymatiques. Pour l'extraction, on peut utiliser de l'eau, de l'alcool éthylique et d'autres solvants naturels appropriés.
- Seuls les parfums naturels, dont le nom et la définition satisfont à la norme ISO standard 9235, peuvent être utilisés dans les cosmétiques naturels. Cette norme correspond aux matières premières d'origine naturelle de l'organisation internationale de normalisation (ISO). La consultation de cette liste est payante sur le site de la société.
- De même, toute substance qui a été isolée par des méthodes physiques pourra être employée. En revanche, toutes les huiles de synthèse, les parfums reproduisant des huiles essentielles ou matières premières modifiées chimiquement, ne peuvent être utilisés dans les compositions parfumées, qui sont étiquetées naturelles.
- Les conservateurs ci-dessous, énumérés à l'annexe VI, partie I de la Directive Du Conseil 86/199/CEE peuvent être utilisés à condition de satisfaire le mode d'emploi indiqué ci-après. II

s'agit des substances énoncées ci-après. Les valeurs entre parenthèse correspondent au pourcentage maximum que l'on peut utiliser :

- L'acide benzoïque (0,5%), ses sels et ses esters,
- L'acide propionique (0,5%) et ses sels,
- L'acide salicylique et ses sels (0,5%) : pas d'utilisation dans les préparations destinées aux enfants de moins de 3 ans,
- L'acide formique (0,5%),
- Le phénoxyéthanol (1%),
- L'alcool benzylique (1%),
- L'acide sorbique (0,6%).

Les produits cosmétiques naturels contenant l'un ou l'autre de ces conservateurs doivent porter lisiblement l'inscription « *agent de conservation suivi du nom du conservateur* » à proximité de l'indication « produit cosmétique naturel ».

Les produits cosmétiques qui remplissent les conditions énoncées précédemment peuvent afficher l'information complémentaire « *Produit cosmétique naturel* » en caractères bien visibles et lisibles.

## II. DÉFINITIONS

Un cosmétique biologique se définit comme un cosmétique fabriqué principalement à partir d'ingrédients naturels ou d'origine naturelle. Il privilégie des **matières premières issues de l'Agriculture Biologique**, répondant à un cahier des charges national et européen de l'Agriculture Biologique et contrôlées par des organismes agréés par le ministère de l'Agriculture. Il répond donc aux normes du cosmétique naturel énoncé précédemment mais a la particularité d'utiliser des substances issues de l'Agriculture Biologique.

Outre ces exigences, il garantit une transparence concernant la composition des produits, une transformation des produits de façon simple avec des procédés non polluants et respectueux de la santé. La charte du cosmétique bio est : ingrédients naturels, respect de l'environnement et respect de l'homme.

### III. LES LABELS ET CERTIFICATIONS

Il n'existe donc actuellement pas de réglementation spécifique quant aux cosmétiques biologiques, contrairement à l'Agriculture Biologique qui possède, elle, une réglementation très stricte. Ainsi, un cosmétique marqué « bio » ne garantit pas que les ingrédients soient issus de l'Agriculture Biologique. Cette lacune réglementaire est utilisée par certains laboratoires peu scrupuleux à des fins de marketing. Ainsi, on voit apparaître de nombreux produits ayant l'appellation produit « bio », « naturel », « pur »...

Pour lutter contre cette absence, certains professionnels et consommateurs ont créé des labels qui permettent de garantir une certaine qualité et le respect de certaines valeurs. Ceux-ci sont contrôlés par des organismes de certification indépendants.

En France, il existe deux organismes principaux qui labellisent le cosmétique en appellation cosmétique dit « biologique » :

- l'association professionnelle de cosmétique biologique et écologique « Cosmébio » contrôlée par l'organisme de contrôle et de certification « Ecocert ». Et dernièrement, l'association « Cosmébio » s'est associée avec l'organisme de certification et de contrôle « Qualité France » afin de créer un autre cahier des charges différent d' « Ecocert ».
- le label « Nature et progrès » contrôlé par Nature et Progrès

En Europe, nous retrouvons le label « BDIH », un groupe allemand qui certifie plusieurs marques retrouvées sur le marché français.

Enfin, nous évoquerons deux nouveaux labels très récents : « Natrue » et « Cosmos ». Ces deux labels sont nés d'une réflexion entre plusieurs labels européens, dans le but d'obtenir une harmonisation.

Ces organismes possèdent un cahier des charges particulier avec une liste positive et négative d'ingrédients entrant dans la composition des cosmétiques. Tous ces labels excluent naturellement les conservateurs qui nous intéressent, c'est-à-dire les parabens et le phénoxyéthanol.



## IV. LE LABEL COSMÉBIO CERTIFIÉ PAR ECOCERT (43, 44)

### 1. Présentation

Créé en 2003, « Cosmébio », l'association Professionnelle Française de Cosmétique Ecologique et Biologique, regroupe l'ensemble des acteurs de la filière biologique : fournisseurs de matières premières et d'ingrédients, fabricants, laboratoires cosmétiques et distributeurs. Pour pouvoir être adhérent et utiliser les logos propres à la Cosmétique Ecologique et Biologique, il faut, en effet, avoir reçu la certification d'un organisme de contrôle indépendant. La certification repose sur un cahier des charges strict (charte Cosmébio), déposé au Ministère de l'Industrie en 2003. Cosmébio garantit le respect de ce cahier des charges en contrôlant la validité des licences et certificats.

L'objectif de cette association est « d'offrir aux consommateurs de réels produits cosmétiques et d'hygiène, efficaces, non toxiques, composés de composants naturels et biologiques certifiés, dans le respect de l'Homme, de l'Environnement et avec le souci d'une transparence quant aux ingrédients et procédés de fabrication utilisés. »

### 2. Le label



En 2002, l'association Cosmébio et l'organisme certificateur indépendant Ecocert ont mis au point un cahier des charges précis d'une cosmétique naturelle et biologique. Seul Ecocert est habilité à certifier un produit qui suit son cahier des charges. Agréé par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche ainsi que par le ministère de l'Economie des Finances et de l'Industrie, Ecocert est également accrédité par le comité d'Accréditation français (COFRAC) selon la norme ISO 65 (norme sur l'Agriculture) qui exige indépendance, compétence et impartialité. Ecocert vérifie le respect des exigences du référentiel en effectuant, par des visites inopinées, des contrôles deux fois par an. Ces contrôles portent sur la vérification des produits, leur obtention, leur conditionnement et leur étiquetage. Si les normes sont respectées le fabricant pourra apposer « Cosmétique biologique et/ou écologique certifié par Ecocert SAS-BP47-32600



L'Isle Jourdain ». Le label est donné à une marque. Nous avons pris l'exemple du cahier des charges d'Ecocert dans le travail qui suit. Leur cahier des charges est téléchargeable gratuitement sur leur site (43).

### 3. Les exigences qualitatives

On retrouve dans la composition des cosmétiques biologiques en majorité des matières premières naturelles ou d'origine naturelle. Dans le référentiel, on définit le produit naturel et d'origine naturelle, et précise les exigences qui les concernent.

#### 3.1 Les matières premières naturelles

Les « ingrédients naturels » ou « matières naturelles » doivent être **issus directement de la production agricole, de la récolte ou de l'exploitation**. Il faut qu'ils soient **non transformés ou alors issus de certains procédés physiques simples** décrits dans le référentiel. Ils doivent être exempts de contaminants du type : métaux lourds, hydrocarbures, pesticides, dioxine, OGM, nitrates.

On retrouve :

Les matières premières végétales : elles sont toutes autorisées dans la mesure où elles sont authentiques. Il est indispensable que leur production et leur récolte n'entraînent pas de dégradation du paysage et ne nuisent pas à l'écosystème. Elles doivent être bien entendu non inscrites sur la liste des espèces protégées.

Les matières produites naturellement par les animaux mais non constitutives des animaux sont autorisées sous réserve de non inscription aux listes nationales et internationales des espèces protégées ou dangereuses. Ainsi certaines substances provenant d'espèces non à risque (exemple les espèces porcines, bovines ou ovines) sont autorisées car leur prélèvement n'est pas néfaste pour les équilibres écologiques et dans le sens où pour l'instant il n'existe pas d'alternative. Ne sont pas autorisées : les matières premières extraites d'animaux vivants ou morts.

Les matières premières minérales peuvent être utilisées pour leurs propriétés intrinsèques dans le respect du paysage et la non pollution de l'environnement lors de leur extraction.

Les matières marines sont autorisées dans le respect des mêmes règles que celles énoncées pour les matières premières d'origine végétale, animale et minérale.

### 3.2 Les ingrédients d'origine naturelle

Ils sont définis comme étant des **ingrédients naturels transformés suivant des procédés chimiques** autorisés par le référentiel et répondant aux normes de qualité. Ils peuvent donc être d'origine végétale, animale, minérale, ou dérivés des matières premières marines toujours selon les conditions exigées ci-dessus. On favorisera les ingrédients issus de produits végétaux ou animaux certifiés Agriculture Biologique.

- L'eau sous toutes ses formes est admise sous condition d'être potable ; elle ne peut être certifiée biologique. Cependant, comme nous le verrons après, certaines eaux peuvent être classées comme biologiques (voir les ingrédients certifiés biologiques).

- Les organismes issus des biotechnologies : il s'agit d'ingrédients issus de cultures cellulaires, de fermentation, de culture *in vitro* et de clonage. Ils peuvent être utilisés si ils sont issus de matière première végétale naturelle ou matière première animale naturelle et s'ils ne font pas participer lors de leur obtention des organismes génétiquement modifiés.

### 3.3 Les ingrédients certifiés biologiques

Il s'agit de tout produit végétal ou animal répondant aux critères de l'Agriculture Biologique contrôlée selon la réglementation en vigueur CEE 2092/91 modifiée du conseil du 24 juin 1991 (on peut noter que ce règlement a été modifié en règlement n°834/2007 du conseil et en règlement d'application de la commission n°889/2008 en application au 1<sup>er</sup> janvier 2009). Conformément au règlement CEE cité, il est aussi établi que « la récolte des végétaux comestibles et de parties de ceux-ci, croissant spontanément dans les zones naturelles, dans des forêts et des zones agricoles, est considérée comme un mode de production biologique ....».

- Les ingrédients naturels minéraux ou marins sont exclus du champ d'application du Règlement européen concernant l'Agriculture Biologique. Ils sont considérés comme des

ingrédients naturels. L'eau ajoutée lors de la fabrication du produit fini est ainsi un ingrédient non certifié Biologique et est considérée comme produit naturel.

- Cependant, nous pouvons noter que les hydrolysats ou eaux florales ainsi que les extraits, peuvent être considérés comme certifiés biologiques.

Les hydrolysats ou eaux florales sont des eaux obtenues par distillation d'huile essentielle par la vapeur. Les extraits sont obtenus par dissolution d'une part de plante dans l'eau et l'alcool. L'eau de dissolution peut ainsi être comptée dans les ingrédients certifiés biologiques. Nous verrons plus tard que ceci a une importance quant aux calculs des proportions.

- Tous les ingrédients d'origine naturelle sont exclus du champ d'application du Règlement sur l'Agriculture Biologique et ne peuvent ainsi être certifiés bio.

- Les ingrédients issus de productions conformes au mode de production de l'Agriculture Biologique doivent être mentionnés dans la liste des ingrédients par un astérisque, se rapportant à l'indication : "Ingrédients issus de l'Agriculture Biologique " avec le pourcentage d'ingrédients utilisés.

### 3.4 Les ingrédients interdits

Il s'agit des colorants de synthèse, parfums de synthèse, anti-oxydants de synthèse, émoullissants de synthèse, huiles de synthèse, graisses de synthèse, silicones, ingrédients issus de l'industrie pétrochimique.

### 3.5 Les exceptions

- Les **conservateurs autorisés** sont l'acide benzoïque, ses sels et esters, l'alcool benzylique, l'acide formique et son sel de sodium, l'acide propionique et ses sels, l'acide salicylique et ses sels, l'acide sorbique et ses sels.

Le phénoxyéthanol et les parabens sont autorisés de façon dérogatoire comme agents de conservation pour les ingrédients mais non pour les produits finis. La teneur maximale de ces deux agents ne doit pas dépasser 0,5% (masse pour masse) du produit fini. Cette dérogation est abolie depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2009.

- Les ingrédients produits par synthèse chimique pure : quelques molécules réputées indispensables sont autorisées. Les produits ne peuvent contenir plus de 5% des ingrédients de synthèse du tableau suivant :

Ingrédients de Synthèse	Rôles
Disodium Phosphate	Agent Tampon
Magnesium Hydroxide	A. Absorbant / Tampon
Potassium Carbonate	Agent tampon
Potassium Hydroxide	Agent Tampon
Sodium Bicarbonate	Agent Tampon
Sodium Borate	Agent Tampon
Sodium Carbonate	Agent Tampon
Sodium Hydroxide (soude)	Agent Tampon
Sodium Silicate	Agent Tampon
Titanium Dioxide	Opacifiant

Tableau XVI : Ingrédients de synthèse autorisés (43)

- Le conditionnement se fera dans le plus strict respect de l'environnement et donc sous des formes et des volumes recyclables et faiblement consommateurs d'énergie.

#### 4. Les exigences quantitatives

Ce cahier des charges a deux niveaux d'exigences qui permettent d'obtenir l'un des deux logos déposés par Cosmébio auprès de l'INPI (Institution Nationale de la Propriété Intellectuelle). Dans tous les cas, il faut qu'au minimum 95% de la totalité des ingrédients soient naturels ou d'origine naturelle. La part issue des ingrédients issus d'une synthèse pure ne doit pas dépasser 5% de l'ensemble des ingrédients. La charte Cosmébio a défini deux types de logo : Bio et Eco répondant aux critères suivants :



Cosmétiques écologiques et biologiques (BIO) : 95% minimum des ingrédients doivent être d'origine naturelle, les végétaux Biologiques représentent 10% du total des ingrédients et 95% du total des végétaux.



Cosmétiques écologiques (ECO) : 95% des ingrédients doivent être d'origine naturelle, les végétaux Biologiques représentent 5% du total des ingrédients et 50% du total des végétaux.

	LABEL ECO	LABEL BIO
Ingrédients issus de la synthèse pure (sur le total des ingrédients)	Maximum 5%	Maximum 5%
Ingrédients naturels ou d'origine naturelle (sur le total des ingrédients)	Minimum 95%	Minimum 95%
Ingrédients végétaux certifiés Bio (sur la totalité des ingrédients végétaux)	Minimum 50%	Minimum 95%
Ingrédients certifiés Bio (sur la totalité des ingrédients)	Minimum 5%	Minimum 10%

Tableau XVII : Pourcentages des ingrédients des labels ECO et BIO

Comme nous le voyons finalement, l'étiquetage est trompeur et quand on ramène le pourcentage d'ingrédients biologiques, il faut qu'il soit au minimum de 5% pour un label ECO et au minimum de 10% pour un label BIO. De plus, nous pouvons noter que ce cahier des charges autorise 5 % de composants de synthèse dans un produit fini. Alors que les composants de synthèse devraient représenter l'exception en cosmétique certifiée, la part bio préconisée ne dépasse que de 5 % le taux des composants de synthèse autorisés (même si le produit contient la part minimum la plus élevée de 10 % de bio) (voir l'exemple de calcul des parts d'ingrédients dans un cosmétique (cf. annexe VII)).

## **V. LE LABEL NATURE ET PROGRÈS (42)**

Il s'agit d'une association d'agriculteurs et de consommateurs ayant pour but de promouvoir l'Agriculture Biologique. Leur philosophie est un respect profond de la nature, de l'animal, du végétal. Leur démarche consiste à promouvoir le développement durable et le respect de la personne, au travers notamment du commerce équitable. Les exploitants doivent aussi avoir une agriculture polluant le moins possible et avoir une facture énergétique la plus basse possible. Il n'existe pas pour eux d'organismes de certification indépendants contrairement à Cosmébio. Nature et Progrès a été le premier, en 1998, à déposer un référentiel biologique sur le marché français des cosmétiques naturels.

Nous n'avons délibérément traité que les différences entre le référentiel Ecocert et celui de Nature et Progrès.

### **1. A propos des matières premières**

Nature et Progrès possède un cahier des charges très restrictif concernant l'origine des matières premières. Tous les ingrédients végétaux entrant dans la composition des produits doivent être d'origine biologique au minimum ou répondant aux critères de Nature et Progrès (plus restrictif que le label AB). Le label n'indique pas la part bio ou véritablement naturelle d'un produit certifié. Le consommateur doit trouver de lui-même si un produit contient une bonne part de bio ou non. En principe les composants issus de l'agriculture biologique sont notés d'un astérisque.

L'approvisionnement des matières premières ne pouvant être cultivées en France doit répondre aux critères du commerce équitable.

Les produits d'origine animale sont interdits sauf les :

- Produits issus de la ruche (Miel, gelée royale, propolis et cire)
- Produits lactés (lait, protéines de lait, petit lait, babeurre en poudre)
- Ovo produits (oeuf, poudre et extrait de jaune d'oeuf)
- Lanoline sous condition d'absence de nickel

## **2. A propos des transformations chimiques**

Concernant les transformations chimiques, le concept de chimie douce est au cœur de la formulation de leur produit : l'essentiel étant de toujours maintenir la structure d'origine du carbone organique, les modifications chimiques doivent se limiter aux groupes fonctionnels afin de préserver l'environnement et de maintenir la biodégradabilité.

Ils n'autorisent aucune exception sur les produits de synthèse.

Les conservateurs autorisés sont l'acide sorbique, l'acide déhydroacétique (maximum autorisé 0,6%), les extraits de propolis, les tanins, les huiles essentielles et les extraits de plantes. Les antioxydants pouvant être utilisés sont les vitamines C et E d'origine naturelle (pas de synthèse).

## **VI. LE LABEL BDIH EN ALLEMAGNE (41)**



Le BDIH est un organisme certificateur créé en Allemagne et qui regroupe plusieurs professionnels de la pharmacie, de l'industrie travaillant dans le domaine de la santé, de la diététique et des produits d'hygiène. A l'heure actuelle, plus de 440 entreprises membres font partie du BDIH.

La directive "cosmétiques naturels contrôlés" a été rédigée en 2001. Le contrôle et l'attribution du label sont gérés par le BDIH lui-même, sous le contrôle annuel de deux organismes de certification indépendants (IMO et ECOCONTROL). Le label est donné à un produit et pas à une marque.

### **1. Origine des matières premières**

Les matières premières végétales sont autant que possible issues de culture biologique contrôlée, en considération de la qualité et de la disponibilité ou cueillette sauvage biologique contrôlée. Il existe une liste d'ingrédients, si ils sont utilisés, qui doivent provenir exclusivement



de la filière biologique, exemple les huiles de jojoba, de karité... Les autres ingrédients, ne faisant pas partie de cette liste, n'ont pas l'obligation d'être d'origine biologique. Il n'y a pas de minimum, comme pour Ecocert, de pourcentages d'ingrédients biologiques. Ainsi, certains cosmétiques ne peuvent contenir aucun produit issu de l'agriculture biologique. Il n'existe aucune indication précisant si la matière première est biologique ou non, ou son pourcentage dans le produit.

Depuis 2009, certains produits peuvent prendre l'appellation « bio ». Pour qu'un produit puisse être considéré comme « bio », le taux de produit biologique doit représenter au minimum 95 %.

## **2. Les conservateurs**

Pour la sécurité microbiologique des produits, seuls certains conservateurs à l'état naturel sont autorisés outre les systèmes de conservation naturelle :

- acide benzoïque, ses sels et éthylester
- acide salicylique et ses sels
- acide sorbique et ses sels
- alcool benzylique

En cas de recours à ces conservateurs, il est obligatoire d'ajouter: « conservé avec ... [nom du conservateur] ».

## **3. Conclusion**

Pour la certification BDIH Cosmétique naturel contrôlé classique, les composants biologiques employés sont peu identifiables. Il n'y a pas de réglementation pour le BDIH concernant le pourcentage exact d'ingrédients biologiques obligatoires dans un produit fini. Pour le consommateur, cette « offre globale » du BDIH est assez difficile à déchiffrer et à comprendre. Le label BDIH correspondrait plus à un label de cosmétique naturel que biologique. La tendance actuelle joue en leur faveur et peut induire le consommateur en erreur. C'est pour cela que le lancement début 2009 de l'appellation « bio » est une bonne chose.

## VII. LABEL NATRUE : VERS UNE HARMONISATION EUROPÉENNE (40)

NaTrue, de « Nature » et « True » (vrai, en anglais), est le nom que s'est donné le groupement d'intérêt des fabricants de produits cosmétiques naturels en Europe, créé en automne 2007. Son but : défendre les intérêts de la cosmétique naturelle auprès des instances européennes, dans le cadre des réglementations à venir en matière de cosmétique. En février 2009, NaTrue a mis sur le marché ses 100 premiers produits certifiés.

Il s'agit d'un label international, à but non lucratif, ouvert à tous les fabricants et qui garantit une certification indépendante fondée sur des critères accessibles au public.

Ces critères ont été établis par le Comité scientifique du Groupement international pour la Cosmétique naturelle et biologique, NaTrue, et publiés pour la première fois en mai 2008.

Le label NaTrue est fondé sur le principe de la séparation des responsabilités : le Comité scientifique de NaTrue est garant des critères, tandis que des partenaires indépendants chargés de la gestion du label assurent le processus de certification pour chaque pays ou région.

### 1. Définition des matières premières

Tous les ingrédients autorisés pour des cosmétiques naturels ou biologiques sont contenus dans ces trois catégories :

- **Substances naturelles** : Sont considérées comme substances naturelles, uniquement par exemple, une véritable huile de palme ou un véritable extrait d'algue. Cette directive a pour but de garantir une grande teneur des produits certifiés en part naturelle et de limiter la part des huiles estérifiées.
- **Substances transformées d'origine naturelle** : Les matières premières considérées comme substances transformées d'origine naturelle sont citées une à une dans une liste. De telles matières premières peuvent uniquement être utilisées dans une certaine limite.

Parmi les substances transformées d'origine naturelle, on compte également les huiles estérifiées. Leur emploi dans les crèmes par exemple s'en trouve limité de manière significative.

- **Substances identiques au naturel.**

Seuls les conservateurs et les colorants font partie de ce groupe. Le cahier des charges détermine les conservateurs et les colorants autorisés.

L'eau ne peut pas être prise en compte dans les calculs. La part bio doit contenir au moins 70%, ou 95%, des substances véritablement naturelles imposées.

## **2. Les différents niveaux de certification**

Ce label prévoit 3 niveaux de certification :

- Niveau 1 (1 étoile) : « cosmétique naturelle » : à base de substances naturelles ou d'origine naturelle définies selon un référentiel précis
  - Niveau 2 (2 étoiles) : « cosmétique naturelle avec pourcentage bio » avec 70% d'ingrédients bio
  - Niveau 3 (3 étoiles) : « cosmétique bio » avec au moins 95% d'ingrédients bio.

Dans chacun de ces trois niveaux de certification, il existe deux exigences quantitatives :

- il faut un minimum de substances naturelles. Ce minimum s'exprime en pourcentage en masse par rapport à la totalité en masse du produit.
- il faut un maximum de substances transformées d'origine naturelle. Ce maximum s'exprime aussi en pourcentage en masse de produit sur la totalité en masse du produit entier.

Ces pourcentages minimum et maximum sont définis selon les 3 niveaux mais aussi selon la forme cosmétique (cf. annexe VIII et IX).

## **3. Les conservateurs autorisés**

Les conservateurs qui peuvent être employés sont :

- l'acide benzoïque, ses sels et son ester éthylique
- l'acide formique

- l'acide propionique, ses sels
- l'acide salicylique et ses sels
- l'acide sorbique et ses sels
- l'alcool benzylique

Il s'agit des mêmes conservateurs que ceux utilisés chez Ecocert.

#### **4. Conclusion**

Cette nouvelle certification est très compliquée. Les 3 niveaux ne sont pas faciles à comprendre. Les exigences quantitatives font qu'un grand nombre de produits ne pourra « seulement » atteindre que le niveau avec une étoile\* ou deux étoiles\*\*. Comprendre pourquoi par exemple un shampoing, produit que nous considérons de consommation courante, ne pourra jamais atteindre une certification de deux étoiles\*\* ou trois étoiles\*\*\*, suppose que le consommateur ait déjà une connaissance certaine de la formulation des produits cosmétiques. En revanche, les « dilutions » de la part bio sont impossibles car les parts d'eau d'une eau florale ou de dissolution d'un extrait ne sont pas prises en compte. L'eau de dilution d'un concentré n'est pas non plus prise en compte dans la part bio. Ce qui fait qu'il y a une certaine transparence et évite la certification de certains produits qui ne contiennent que de l'eau.

Le label Cosmos est le second label européen. Il regroupe entre autres les labels Ecocert et BDIH. A l'heure actuelle, le cahier des charges est en cours de validation et n'est pas disponible. La création de labels européens est une bonne chose, mais la mise en place de deux labels européens révèle bien la difficulté à obtenir un consensus.

## **VIII. LES CONSERVATEURS DES GAMMES « BIO » SONT-ILS SANS DANGER ?**

### **1. Les conservateurs présents dans les labels bio**

Les principaux labels biologiques étudiés utilisent les conservateurs indiqués dans le tableau XVII. Les autres agents de conservation qui peuvent être utilisés sont les huiles essentielles et l'alcool. Ils ne seront volontairement pas traités dans cet exposé.

Agent conservateur	Exemple de présence dans la nature	Label qui l'utilise comme conservateur
Acide benzoïque, ses sels et son ester éthylique	Dans le benjoin ( <i>Styrax benzoe</i> ) et dans la sécrétion de défense de scarabées d'eau ( <i>Dytiscus sp.</i> )	BDIH Natrue Ecocert
Acide formique	Présence dans des insectes ; agent de défense sécrété par des coléoptères et autres arthropodes. Egalement contenu dans les orties et les aiguilles de sapin.	Natrue Ecocert
Acide propionique et ses sels	Transformation des hydrates de carbone en acide propionique par <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bacillus subtilis</i> ou <i>Propionibacterium pentosaceum</i> .	Natrue Ecocert
Acide salicylique et ses sels	Comme acide libre dans la reine des prés ( <i>Filipendula ulmaria</i> ).	BDIH Natrue Ecocert Nature et Progrès
Acide sorbique et ses sels	Dans les graines du sorbier des oiseleurs ( <i>Sorbus aucuparia</i> ).	BDIH Natrue Ecocert
Alcool benzylique	Jusqu'à 6% dans l'huile essentielle de fleurs de jasmin et dans de nombreuses autres huiles essentielles (Ylang Ylang)	BDIH Ecocert Natrue
Acide déshydroacétique et ses sels	Non communiqué	Nature et Progrès

Tableau XVIII : Origine des conservateurs utilisés dans les principaux labels bio (40)

## 2. Risques allergiques

Une partie de ces conservateurs possède des effets allergisants. Ainsi, l'acide benzoïque présente une allergie croisée avec le baume du Pérou et aussi avec le peroxyde de benzoyle (antiacnéique). Il est rarement incriminé malgré sa large utilisation. Il existe quelques cas d'urticaires de contact (57). D'après l'évaluation du SCCP, l'acide benzoïque et son sel sodique sont moyennement irritants mais il y a peu de cas de sensibilisation. Ils n'y a aucunes données concernant des effets tératogènes, reprotoxiques ou carcinogènes (5). Quant à l'alcool benzylique, une allergie croisée est possible avec le baume du Pérou et la teinture de benjoin. Il est responsable de dermatites de contact allergiques et d'urticaires de

contact. L'acide sorbique peut être responsable de dermatites de contact allergiques et d'urticaires de contact non immunologiques (5).

Il faut noter que l'acide salicylique n'est pas autorisé dans les préparations pour les enfants de moins de 3 ans.

### **3. L'enquête de l'Afssaps sur les conservateurs des produits alternatifs (52)**

Une enquête de surveillance du marché de produits cosmétiques labellisés « Bio » et revendiquant l'absence de conservateurs ou de certains d'entre eux tels que les parabens ou le phénoxyéthanol, a été initiée en 2008 par l'Afssaps en coopération avec la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes). Elle portait sur l'évaluation de 28 produits du marché français, dont 12 annoncés « sans conservateurs » et 16 « sans paraben et phénoxyéthanol ». Le respect des normes microbiologiques et la conformité chimique de la composition figurant sur l'étiquetage, ont été évalués.

#### 3.1 Les conformités microbiologiques

Sur l'ensemble des 28 produits testés issus du marché français, seul un produit a présenté une non conformité, du fait d'une importante contamination par une bactérie opportuniste (*Pseudomonas putida*). Ce produit a fait l'objet de mesures par les services de la DGCCRF (un retrait de 2 lots en stock et rappel de produits).

Un produit a fait l'objet également d'une remarque en lien avec une protection anti-microbienne insuffisante qui serait susceptible d'induire des risques microbiologiques pendant son utilisation.

Cette enquête de surveillance du marché français des produits "Bio" a permis de souligner, sur cet échantillonnage, une bonne qualité microbiologique de ces produits à l'exception d'un seul.

#### 3.2 Les conformités chimiques

Sur six produits revendiquant l'absence de paraben et de phénoxyéthanol, la présence de traces de méthylparaben a été mesurée à des teneurs 20 à 60 fois plus faibles que ne l'autorise la réglementation. Un produit présenté comme sans conservateur contenait des

traces de sels d'acide benzoïque ou sorbique et du méthylparaben à des concentrations très faibles. Ces traces pourraient s'expliquer par l'utilisation de ces conservateurs dans les matières premières, notamment celles d'origine végétale, et ne seraient pas destinées à protéger le produit fini. Cette notification peut concerner certains produits labellisés Ecocert qui, acceptait jusqu'en décembre 2008 la présence de ces conservateurs pour les matières premières.

## **IX. CONCLUSION**

Nous avons vu dans cette partie qu'il existait de nombreux labels certifiant des produits biologiques. Dans l'ensemble, ces labels possèdent beaucoup de similitudes qualitatives. Les différences concernent surtout les compositions quantitatives. Le label Ecocert est moins strict que les autres et permet la labellisation de certains produits contenant finalement peu de substances biologiques. Le cahier des charges de Nature et Progrès est quant à lui tellement strict, qu'il y a peu de ces produits labellisés sur le marché. Le label BDIH est plus un label de cosmétiques naturels que biologiques. Sa présence sur le marché des cosmétiques naturels depuis des dizaines d'années, joue en sa faveur et peut induire en erreur le consommateur. La création des labels européens va permettre au consommateur de mieux se repérer. Cependant, cette uniformisation est difficile à obtenir et le label Natrue en est un exemple. La classification en trois niveaux et les teneurs exigées par type de formulations, sont difficiles à comprendre. Comprendre pourquoi certains produits de consommation courante n'atteindront jamais le niveau trois étoiles, suppose de bonnes connaissances de la formulation cosmétique de la part du consommateur.

En revanche, tous ces labels excluent les deux conservateurs qui nous intéressent. Les conservateurs qui les remplacent, ne sont toutefois pas complètement anodins. Ainsi, l'acide benzoïque et l'alcool benzylique peuvent provoquer des allergies croisées avec le baume du Pérou. L'acide sorbique peut provoquer des dermatites allergiques. Ces trois conservateurs sont donc à déconseiller chez les personnes allergiques. De même, l'emploi de cosmétiques contenant de l'acide salicylique chez les enfants de moins de 3 ans, est fortement déconseillé et il est important de le rappeler aux parents.

Les conservateurs utilisés en substitution des parabens et du phénoxyéthanol présentent dans l'ensemble une bonne efficacité microbiologique. Dans l'enquête effectuée par l'Affsaps, seul un cosmétique montrait une contamination microbiologique. Les traces de



parabens retrouvées dans certains des produits testés, sont dues à l'utilisation de ceux-ci dans la conservation des matières premières ; cette pratique était autorisée par le label Ecocert, jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2009 où ils y ont mis fin.

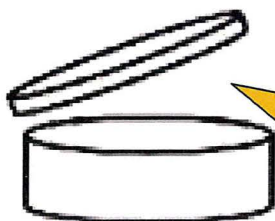
La DGCCRF souligne « la pratique de certains fabricants consistant à mettre en avant l'absence d'un conservateur particulier, alors même que le produit en contient d'autres. Une telle pratique, dès lors qu'elle consiste à délivrer une information délibérément incomplète au consommateur, pourrait être considérée comme susceptible de l'induire en erreur sur la composition réelle du produit. ». Sans conservateur, sans paraben, sans phénoxyéthanol...Tel est l'argument de vente utilisé par de nombreuses marques pour mettre en avant leurs produits. Elles jouent sur la mauvaise réputation de ces composants et utilisent des termes trompeurs (sans conservateur) pour vendre des produits qui ne sont au final peut être pas forcément meilleurs que les autres. Il est donc important de bien lire les étiquettes. Les différents labels biologiques ont le mérite d'exclure une grande partie des substances chimiques sur lesquelles plane un doute quant à leur toxicité. Les produits labellisés sont de bonnes alternatives pour les consommateurs souhaitant, à tort ou à raison, utiliser des produits sans parabens et/ou sans phénoxyéthanol, tout en précisant que ces cosmétiques ne sont pas adaptés à tous.

## **PARTIE 5 : FICHE D'INFORMATION**

Pour illustrer notre travail et répondre aux attentes définies dans le questionnaire, les résultats de nos recherches sont résumés dans la fiche technique qui suit. Cette fiche pourrait être distribuée aux pharmaciens, et par là même lui fournir des éléments de réponses.

# PARABENS ET PHÉNOXYÉTHANOL EN COSMÉTIQUE

Les parabens et le phénoxyéthanol sont des conservateurs, leur but est d'éviter la contamination microbienne des produits cosmétiques. Ils sont souvent associés dans une même formule. Des études ont été menées visant à vérifier leur innocuité vis-à-vis de la santé humaine. Cette fiche présente une synthèse des résultats observés.



## Lecture de la composition d'un produit

- ✓ Tous les ingrédients de la formule sont indiqués dans l'ordre décroissant de leur quantité.
- ✓ Les parfums et les arômes sont mentionnés seulement par les mots « **parfum** » ou « **aroma** » sauf lorsqu'ils sont identifiés comme **substances allergisantes** (liste des 26 substances parfumantes allergisantes).
- ✓ Les ingrédients sont inscrits selon le nom **INCI** (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients), obligatoire dans l'Union Européenne.

## LE PHENOXYETHANOL : CIRCULEZ Y'A RIEN A VOIR...



✓ **Utilisations** : Solvants peintures, industrie mécanique, métallurgique...  
Médicaments : vaccins, préparations topiques, cosmétiques (50%).

✓ **Concentration maximale autorisée dans la formule** : 1%

✓ **Caractéristiques** : molécule à la fois hydrophile et lipophile et qui traverse très bien la peau.

✓ **Effets sur la reproduction et hémolyse chez l'animal**



Toutes les conclusions d'expertises concluent à un **risque très faible** pour la santé humaine dans les conditions actuelles d'utilisation.



## Produits labellisés biologiques





Ils excluent les parabens et le phénoxyéthanol.

Ils peuvent contenir des **conservateurs allergisants** : **acide benzoïque, alcool benzylique et acide sorbique.**

**Attention à la présence d'acide salicylique chez l'enfant de moins de 3 ans.**



## LES PARABENS : LA BANDE DES 4

✓ Méthylparaben	
✓ Ethylparaben	
✓ Propylparaben	
✓ Butylparaben	

**Utilisations** : dans l'alimentation (le méthylparaben et l'éthylparaben), les cosmétiques (**80% des cosmétiques**) et les médicaments.



**Concentration maximale autorisée dans les cosmétiques** : 0,8% en mélange et 0,4% sous forme seule.



### ALLERGIE

Substances peu allergisantes sur peau saine.  
Des sensibilisations sont retrouvées après utilisation sur des peaux lésées.

**ATTENTION A L'UTILISATION DE CES SUBSTANCES CHEZ L'ATOPIQUE.**

<p style="text-align: center;"><u>Cancers du sein</u></p> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"></div>	<p style="text-align: center; color: red;"><b>PAS DE RISQUE</b></p> <p>A CE JOUR, IL N'EXISTE AUCUNE DONNEE SCIENTIFIQUE ETAYANT CE RISQUE.</p>
<p style="text-align: center;"><u>Propriétés œstrogéniques</u></p>	<p style="text-align: center; color: red;"><b>FAIBLES</b></p> <p><i>In vitro</i>, FAIBLES, de 1000 à 100 000 fois inférieures à celle de l'œstradiol naturel. <b>Ordre de puissance œstrogénique</b> : <b>Butylparaben &gt; Propylparaben &gt; Ethylparaben &gt; Méthylparaben</b></p> <p><i>In vivo</i>, le butylparaben possède une activité œstrogénique, pour les autres parabens, les effets sont contradictoires.</p>
<p style="text-align: center;"><u>Effet sur la reproduction masculine</u></p> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"></div>	<p><b>Propylparaben</b> : <b>retiré comme conservateur alimentaire du fait d'effets par voie orale</b>. Pas d'étude par voie cutanée.</p> <p><b>Butylparaben</b> : <b>suspicion d'effet chez le rat mâle</b> par voie sous-cutanée. Etudes en cours.</p> <p><b>Méthylparaben et Ethylparaben</b> : <b>pas d'effet</b>.</p>

THÈSE SOUTENUE PAR :

COHEN Yaëlle

GLEITZ Chloé

TITRE : « Les conservateurs dans les produits cosmétiques : Cas des parabens et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétiques « biologiques » ? »

## CONCLUSION

Les résultats de notre enquête effectuée auprès de 93 futurs pharmaciens ou de jeunes diplômés (environ 30% de réponses), a permis de constater que les conservateurs dans les cosmétiques, et plus particulièrement les parabens et le phénoxyéthanol, étaient source d'inquiétude pour le grand public. Leur toxicité éventuelle sur les bébés et les jeunes enfants apparaît comme la principale préoccupation des parents. De plus, ces pharmaciens se déclarent peu informés sur ces questions et aimeraient disposer d'une information pratique.

Partant de ce constat, nous nous sommes intéressées à l'utilisation de ces conservateurs dans les cosmétiques.

La famille des parabens, très largement utilisée, comporte plusieurs membres issus de l'acide hydroxybenzoïque. Celui-ci est estérifié par différents alcools formant le méthyl-, éthyl, propyl- et butylparaben principalement. Les études toxicologiques ont toujours conclu à l'absence d'effet cancérigène, génotoxique et tératogène mais à partir d'études majoritairement limitées aux voies orale et intraveineuse. La découverte du passage des parabens au travers de la peau et leur métabolisation parfois incomplète, ont conduit à remettre en cause leur sécurité d'emploi. Des études ont montré *in vitro* que ces substances possèdent un pouvoir œstrogénique faible, très inférieur à l'œstradiol naturel, et augmentant avec la longueur de la chaîne alkyl. La découverte en 2004 de méthylparaben dans 18 biopsies de tumeurs du sein dans une étude polémique, a conduit à l'hypothèse d'un lien entre les parabens, présents dans les déodorants, et la survenue de cancers du sein. Cette étude possède de nombreux biais mais elle reste solidement ancrée dans l'opinion publique. L'Afssaps, dans son bulletin de Vigilances de mars 2009, a conclu qu'il n'existait aucune preuve scientifique sur un lien entre parabens et cancer du sein.



En revanche, les parabens à longue chaîne semblent avoir une toxicité sur l'appareil reproducteur du rat mâle. Comme le propylparaben a montré de tels effets par voie orale chez le rat, ce dérivé a été retiré de la liste des conservateurs alimentaires. L'administration par voie sous cutanée de butylparaben chez le rat, a conduit également à des effets toxiques sur la reproduction. Des études complémentaires sont attendues pour statuer sur les propyl- et butylparaben. Les méthyl- et éthylparaben quant à eux, n'ont montré aucune reprotoxicité et sont considérés comme sûrs d'utilisation.

Enfin, les parabens présentent un faible risque allergique lors de l'application sur peau saine. Cependant, nous les déconseillerons sur une peau lésée ou atopique, du fait d'un risque allergique plus important.

Le phénoxyéthanol est un éther de glycol, de la série éthylénique. Les éthers de glycol contiennent un certain nombre de molécules toxiques (10 sont classées reprotoxiques de catégories 2 ou 3), ce qui laisse suspecter une toxicité de classe.

Les études réalisées chez l'animal, ont montré un possible effet sur la reproduction des mâles et des femelles et une hémolyse. Cependant, ces effets sont obtenus dans des conditions d'utilisation très éloignées de celles des cosmétiques (quantités appliquées sur la peau très importantes et sur de très longues périodes). L'exploration plus profonde de ces effets semble nécessaire pour conclure définitivement sur la question. A ce jour, avec les données disponibles, nous pouvons dire que le phénoxyéthanol apparaît sans risque pour la santé humaine à la concentration maximale d'incorporation dans une formule cosmétique de 1%.


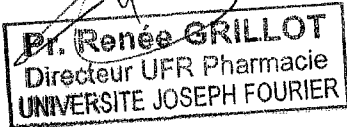
L'inquiétude du public au sujet d'éventuels risques liés à l'utilisation des parabens et du phénoxyéthanol sur la santé humaine, a permis un essor considérable des produits dits biologiques. Des labels ont été créés excluant notamment l'utilisation des parabens et du phénoxyéthanol. Les produits labellisés « biologiques » ont le mérite d'exclure la majorité des substances sur lesquelles plane un doute quant à leur toxicité. Les conservateurs autorisés ne sont, malgré tout, pas des substances anodines et il faut rester vigilant quant à leur utilisation chez les personnes allergiques. On retrouve également sur le marché, des produits non labellisés biologiques, portant des mentions « sans paraben et sans phénoxyéthanol », mentions qui restent des effets de marketing. Parfois ces produits contiennent d'autres conservateurs potentiellement nocifs, mais moins médiatisés que les parabens ou le phénoxyéthanol.

La position du pharmacien, au contact du public, et confronté aux questions et inquiétudes de celui-ci montre l'importance du rôle de conseil qu'il peut jouer de par ses connaissances scientifiques. L'objectif de la fiche réalisée dans ce travail est de permettre d'aider le pharmacien à fournir au consommateur une information claire sur les données actuelles et améliorer son conseil.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

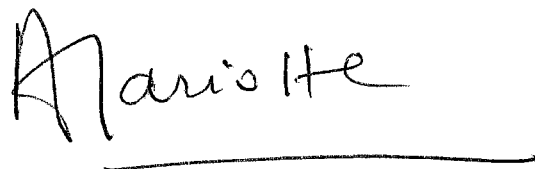
Grenoble le, 5 juin 2003

LE DOYEN

Professeur Renée GRILLOT

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Professeur Anne-Marie MARIOTTE

## BIBLIOGRAPHIE

### ARTICLES DE PÉRIODIQUES

1. BONNARD N., BRONDEAU M.T., JARGOT D., FALCY M., SCHNEIDER O. 2-Phénoxyéthanol. Fiche toxicologique, INRS, édition 2008, n°269.
2. BRYFORD J.R., SHAW L.E., DREW M.G., POPE G.S., SAUER M.J., DARBRE P.D. Oestrogenicity activity of parabens in MCF-7 human breast cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol.Biol.*, 2002, **80** : 49-60.
3. CRAVEDI J.P., ZALCO D., SAVOURET J.F., MENUET A. JEGOU B. Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Medecine/Sciences*. 2007, **23** : 198-204.
4. CREPY M.N. Dermatoses professionnelles aux cosmétiques. INRS, fiche d'allergologie-dermatologie, 2006, n°107, référence INRS : TA74.
5. CREPY M.N. Dermatose aux topiques et objets de pansements en médecine du travail. INRS, fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle, 2008 référence INRS : TA78.
6. DARBRE P.D., HARVEY P.W. Paraben esters : review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J. Appl. Toxicol.*, 2008, **28** : 561-578.
7. DARBRE P.D., ALJARRAH A., MILLER W.R., COLDHAM N.G., SAUER M.J., POPE G.S. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol.*, 2004, **24** : 5-13.
8. EL HUSSEIN S., MURET P., BERARD M., MAKKI S., HUMBERT P. Assesment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermidis-dermis layers (ex-vivo study). *Exp. Dermatol.*, 2007, **16** : 830-836.
9. GAZIN V. Sécurité d'utilisation des parabens dans les médicaments : point d'étape. *Bulletin de Vigilance de l'Afssaps n°44*, mars 2009.
10. GAZIN V. Veille toxicologique : les parabens. *Bulletin de vigilance n°27*, juin 2005.



11. GILERT P., BEVERIDGE E.G., CRONE P.B. The lethal action of 2-phenoxyethanol and its analogues upon *Escherichia Coli* NCTC 5933. *Microbios*, 1977, **19** : 125-141.
12. GILERT P., BEVERIDGE E.G., CRONE P.B. Effect of phenoxyethanol on the permeability of *Escherichia Coli* NCTC 5933 to inorganic ions. *Microbios*, 1977, **19** : 17-26.
13. GOLDEN R., GANDY J., VOLLMER G. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit. Rev.Toxicol.*, 2005, **35**(5) : 435-458.
14. HEINDEL J.J., GULATI D.K., RUSSEL V.S., REEL J.R., LAWTON A.D., LAMB J.C. Assesment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in swiss CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1990, **15** : 683-696.
15. HOBERMAN A.M., SCHREUR D.K., LEAZER T. *et al.* Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Brith. Defects Research (Part B)*, 2008, **83** : 123-133
16. JPA 2004 : Ateliers de l'Anaforcal / *Rev. Fr.e Allergol.Immunol. Clin.*, 2004, **44** : 682-685.
17. LE COZ J. Hypersensibilité aux esters de l'acide para-hydroxy-benzoïque (parahydroxybenzoates ou parabens). *Ann. Dermatoll. Vénéréol.*, 2004, 131, **3** : 309-310.
18. LOBEIMER C., TSCHOETSHEL C., WESTIE S., HEYMAN E., Hydrolysis of parabens by extract from different layers of human skin. *Biol. Chem.*, 1996, **377**: 647-651.
19. LOCKLEY D.J., HOWES D., WILLIAMS F.M. Cutaneous metabolism of glycol ethers. *Arch. Toxicol.*, 2005, **79** : 160-168.
20. NAGANO K., NAKAYAMA E., OOBAYASHI H., NISHIZAWA T., OKUDA H., YAMAZAKI K. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ. Health Perspect.*, 1984, **57** : 75-84.
21. NAMER M., LUPORSI E., GLIGOROV J., LOKIEC F., SPIELMANN M. L'utilisation de déodorants/antitranspirants ne constitue pas un risque de cancer du sein. *Bull. Cancer*. 2008, **95** (9) : 871-880.

22. PEDERSEN S., MARRA F., NICOLI S., SANTI P. In vitro skin permeation and retention of parabens from cosmetic formulation. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 2007, **29** : 361-367.
23. POCHET A., ROUSSELLE C. Evaluation du risque lié à l'utilisation des parabens dans les produits cosmétiques. *Bulletin de Vigilance de l'Afssaps n°21*, mai 2004.
24. ROUSSELLE C. Evaluation du risque lié à l'utilisation des parabens dans les produits cosmétiques. *Bulletin de vigilance de l'Afssaps n°30*, décembre 2005.
25. SONI M.G., CARABIN I.G., BURDOCK G.A. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem. Toxicol.*, 2005, **43** : 985-1015.
26. TAVARES R.S., MARTINS F.C., OLIVEIRA P.J., RAMALHO-SANTOS J., PEIXOTO F. Parabens in male infertility-is there a mitochondrial connection ? *Reprod. Toxicol.*, 2009, **27** : 1-7.
27. WILSON L.A., AHEARN D.G. Pseudomonas-induced corneal ulcers associated with contaminated eye mascaras. *Am. J. Ophthalmol.*, 1977, **84** : 112-119.

## OUVRAGES

28. LAFFORGUE C., THIROUX J. *Produits dermocosmétiques mode d'emploi*, 1<sup>ère</sup> édition, éditions Arnette, Hongrie, 2008.
29. MARTINI M.C. *Introduction à la dermatologie et à la cosmétologie*, 2<sup>ème</sup> édition, Tec&Doc Lavoisier, Lassay-les-Châteaux, 2006.
30. MARTINI M.C., SEILLER M. *Actifs et additifs en cosmétologie*, 3<sup>ème</sup> édition, Tec&Doc Lavoisier, Mercuès, 2006.
31. PONS-GUIRAUD A. VIGAN M. *Allergies et cosmétiques*, Édition Expansion scientifique Française, Paris, 2003.
32. THE MERCK INDEX, *encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 14<sup>ème</sup> Edition, Merck and Co.; INC., Withehouse Station, NJ, USA, 2006.

## SITES INTERNET

33. Site de l'Institut Curie consulté en mai 2009 :  
[http://www.curie.fr/home/presse/jic\\_article.cfm/lang/fr/jic\\_article/683.htm](http://www.curie.fr/home/presse/jic_article.cfm/lang/fr/jic_article/683.htm)
34. Site de l'European Chemicals Bureau IUCLID Dataset, consulté en avril 2009 :  
<http://ecb.jrc.it>
35. « REACH, mode d'emploi » Dossier de presse du Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable, et de l'aménagement du territoire, 2008, consulté en mai 2009 :  
[http://www.ecologie.gouv.fr/IMG/pdf/dossier\\_presse\\_REACH.pdf](http://www.ecologie.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_presse_REACH.pdf)
36. Site de l'AFSSAPS consulté en mars 2009 :  
<http://www.afssaps.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques>
37. Site Europa de synthèse de la législation, consulté en mars 2009 :  
<http://europa.eu/scadplus/>
38. Site du Ministère de la santé de la jeunesse et des sports, consulté en mai 2009 :  
<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/ethersglycol/questions.htm#top>
39. Site du label Natrue, consulté en mai 2009 :  
<http://www.natrue.fr/cosmetique-naturelle/un-marche-dynamique.html>
40. Cahier des charges de Natrue, consulté en mai 2009 :  
[http://www.natrue-label.com/fileadmin/docs/pdf/NaTrue-Label\\_Exigences\\_V1-3\\_26022009.pdf](http://www.natrue-label.com/fileadmin/docs/pdf/NaTrue-Label_Exigences_V1-3_26022009.pdf)
41. Site internet BDIH, consulté en mars 2009 :  
[http://www.kontrollierte-naturkosmetik.de/f/directive\\_cosmetiques\\_naturels.htm](http://www.kontrollierte-naturkosmetik.de/f/directive_cosmetiques_naturels.htm)
42. Cahier des charges de Nature et progrès consulté en mars 2009 :  
<http://www.natureetprogres.org/servicepro/sp40.pdf>
43. Cahier des charges d'Ecocert, consulté en mars 2009 :  
[http://group.ecocert.com/IMG/pdf/FE-PIC-012\\_formules.pdf](http://group.ecocert.com/IMG/pdf/FE-PIC-012_formules.pdf)
44. b)c) Site de l'association Cosmébio, consulté en mars 2009 :  
<http://www.cosmebio.org>
45. Site du Council of Europe, consulté en mars 2009 :  
<http://www.coe.int/>

46. Site du Comité pour le développement durable en santé, consulté en mars 2009 : <http://c2ds.free.fr>

47. Code de la Santé Publique, version en ligne sur le site Légifrance, consulté en mars 2009 : <http://www.legifrance.gouv.fr/>

## **TEXTES OFFICIELS**

48. Décision de la Commission 2006/257/CE, du 9 février 2006 (JO n° L 97 du 5.4.2006, p.1)

49. Directive n° 76/768/CEE du 27 juillet 1976 (paru au JO L 262 du 27 septembre 1976, p. 169), « concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques ».

50. Directive n° 2006/52/CE du 5 juillet 2006 modifiant la directive n° 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants et la directive n° 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires (paru au JOCE n° L204 du 26 juillet 2006, p 10-12).

51. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 (paru au JORF n°185 du 11 août 2004 page 14277), consolidée le 20 décembre 2008, « Relative à la politique de santé publique ».

## **RAPPORTS**

52. AFSSAPS. Surveillance du marché. Produits cosmétiques sans conservateurs « labellisés bio ». Mars 2009.

53. EFSA, Avis du Groupe Scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments à la Demande de la Commission concernant les parahydroxybenzoates (E214-219) Résumé d'Avis. Question n°EFSA-Q-2004-063 adopté le 13 juillet 2004. The EFSA journal. 2004, **83**.

54. EGPhE, Ethylene glycol (mono) phenyl ether. In :The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. ECETOC Technical report n°64. Bruxelles, 1995 : 123-128.

55. Ethers de glycol : Quels risques pour la santé ? Rapport d'expertise de l'INSERM, Paris, 1999.

56. Ethers de glycol : Quels risques pour la santé ? Rapport d'expertise de l'INSERM 2<sup>ème</sup> version, Paris, 2006.

57. SCCP. Opinion on Benzoic acid and sodium benzoate. 2005, SCCP/0891/05.
58. SCCP. Extended opinion on the safety Evaluation of parabens. 2005, SCCP/0873/05.
59. SCCP. Extended opinion on parabens, underarm cosmetic and breast cancer. 2005, SCCP/0874/05.
60. SCCP. Opinion on parabens. 2006, SCCP/1017/06.
61. SCCP. Opinion on parabens. 2008, SCCP/1183/08.
62. SIDS Initial assesement report for SIAM 18. Ethylene Glycol Phenyl Ether. Paris, 2004.

## **ANNEXES**

**ANNEXE I : QUESTIONNAIRE DE L'ENQUÊTE**

**ANNEXE II : LISTE DES 26 ALLERGÈNES**

**ANNEXE III : FICHE DE DÉCLARATION DE COSMÉTOVIGILANCE**

**ANNEXE IV : LISTE DES CONSERVATEURS AUTORISÉS**

**ANNEXE V : NOM, FORMULE CHIMIQUE ET ABRÉVIATION DES  
ÉTHERS DE GLYCOL**

**ANNEXE VI : CLASSIFICATION DES SUBSTANCES DANGEREUSES**

**ANNEXE VII : EXEMPLE DE CALCUL D'ECOCERT POUR LA  
COMPOSITION D'UNE « CREME » ÉCOLOGIQUE ET  
BIOLOGIQUE**

**ANNEXE VIII : LES TROIS NIVEAUX DE QUALITÉ DU LABEL  
NATRUE**

**ANNEXE IX : CALCULS DE TENEUR EN SUBSTANCES  
NATURELLES (OU PART BIOLOGIQUE) DE PRODUITS  
COSMÉTIQUES SELON LES NIVEAUX DEUX ET TROIS  
ÉTOILES CHEZ NATRUE**

# ANNEXE I : QUESTIONNAIRE DE L'ENQUÊTE

## Questionnaire

Dans le cadre de notre thèse de doctorat en pharmacie, nous sollicitons votre aide par le biais de ce questionnaire. Il porte sur des conservateurs utilisés dans les cosmétiques. Nous avons choisi plus particulièrement de nous intéresser aux parabens et au phénoxyéthanol (éther de glycol).

Nous avons choisi d'interroger les étudiants de 6<sup>ème</sup> année actuellement en stage ou ayant validé leur 6<sup>ème</sup> année en 2008 (thésés ou non), car vous avez été récemment au contact du public.

L'objectif final est de produire une information adressée aux pharmaciens leur donnant des éléments de réponse sur le sujet des conservateurs.

Ce questionnaire comporte 7 questions, et demande quelques minutes.

**1. Vous a-t-on déjà posé des questions à propos des conservateurs présents dans les cosmétiques ?**

OUI                  NON

**2. Quelles sont les populations les plus visées par ces questions ? Cocher les cases**

	Fréquence			
	nulle	faible	moyenne	élevée
bébé				
enfant				
adulte				
personne âgée				
femme enceinte				

**3. Vous a-t-on déjà posé des questions à propos :**

- de la présence de parabens et de phénoxyéthanol dans la formule d'un cosmétique ?

OUI    NON

- de leur toxicité potentielle ? OUI    NON

- du risque d'allergie ? OUI    NON

- autres, précisez :

**4. Vous a-t-on déjà posé des questions sur les produits cosmétiques biologiques ? OUI NON**

Si oui, concernaient-elles :

- la présence de parabens et de phénoxyéthanol dans la formule d'un cosmétique ?  
OUI NON

- leur innocuité ? OUI NON

- leur efficacité ? OUI NON

- autres, précisez :

**5. Estimez-vous être suffisamment informé sur les conservateurs dans les cosmétiques ? OUI NON**

**6. Une information pratique vous semblerait-elle utile ? OUI NON**

Si non, quelle forme proposeriez vous ?

**7. Enfin, seriez-vous d'accord pour commenter cette information une fois celle-ci terminée, pour en vérifier sa clarté ? OUI NON**

Enfin, pour tous ceux qui participeront à l'évaluation, une version pdf de la thèse offerte !!!!



## ANNEXE II : LISTE DES 26 ALLERGÈNES

**Liste des 26 allergènes** (recensés par le comité scientifique des produits cosmétiques et des produits non alimentaires ou SCCNFP)

1. amyl cinnamal (CAS No 122-40-7)
2. amylcinnamyl alcohol (CAS No101-85-9)
3. anisyl alcohol\* (CAS No 105-13-5)
4. benzyl alcohol\* (CAS No 100-51-6)
5. benzyl benzoate\* (CAS No 120-51-4)
6. benzyl cinnamate\* (CAS No 103-41-3)
7. benzyl salicylate\* (CAS No 118-58-1)
8. cinnamal\* (CAS No 104-55-2)
9. cinnamyl alcohol\* (CAS No104-54-1)
10. citral\* (CAS No 5392-40-5)
11. citronellol (CAS No 106-22-9)
12. coumarin\* (CAS No 91-64-5)
13. d-limonene\* (CAS No 5989-27-5)
14. eugenol\* (CAS No 97-53-0)
15. farnesol\* (CAS No 4602-84-0)
16. geraniol\* (CAS No 106-24-1)
17. hexyl cinnamaldehyde (CAS No 101-86-0)
18. hydroxycitronellal (CAS No 107-75-5)
19. isoeugenol\* (CAS 97-54-1)
20. lilial (CAS No 80-54-6)
21. linalool\* (CAS No 78-70-6)
22. lylal (CAS No 31906-04-4)
23. methyl heptine carbonate (CAS No 111-12-6)
24. methylionone ou :3-methyl-4-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-3-huten-2-one (CAS No 127-51-5)
25. oak moss and treemoss extract\* (CAS No 90028-68-55)
26. treemoss ectract\* (CAS No 90028-67-4)

\*substances présentes dans la nature

En vigueur depuis le 11 mars 2003, la directive européenne 2003/15/CE impose leur étiquetage dans la formule qualitative, sur l'emballage secondaire.

## ANNEXE III : FICHE DE DÉCLARATION DE COSMÉTOVIGILANCE



Cette fiche est à faxer dans les plus brefs délais au 01 55 87 42 60  
ou à renvoyer à l'adresse en bas de page

### FICHE DE DECLARATION D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) SUITE A L'UTILISATION D'UN PRODUIT COSMÉTIQUE

Merci de conserver au moins 3 mois le ou les produit(s) cosmétique(s) concerné(s) par l'effet indésirable constaté.

<p><b>Notificateur :</b> médecin, pharmacien, dentiste, autres *</p> <p>Nom : Adresse :  Téléphone : / / / / / / Télécopie : / / / / / / Mel : Date d'établissement de la fiche : / / / /</p>	<p><b>Utilisateur :</b></p> <p>Nom (3 premières lettres) : / / / / Prénom : Date de naissance : / / / / / / Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Grossesse en cours : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Profession :</p>
<p><b>Produit :</b> N° Lot : Nom complet :  Société /marque : Usage /fonction du produit : Lieu d'achat :</p>	<p><b>Exposition particulière au produit :</b> Usage professionnel : OUI <input type="checkbox"/> Mésusage : OUI <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Utilisation</b> Date de 1<sup>ère</sup> utilisation du produit : Rythme d'utilisation (par jour / par semaine / par mois) :  Date de survenue de l'effet indésirable : / / / /</p>	<p><b>Localisation de l'effet indésirable :</b></p> <p>Sur la zone d'application du produit : Oui <input type="checkbox"/> Réaction à distance de la zone d'application : Oui <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> peau zone(s) corporelle (s) concernée(s) :</p> <p><input type="checkbox"/> ongles    <input type="checkbox"/> cheveux    <input type="checkbox"/> dents    <input type="checkbox"/> yeux</p> <p><input type="checkbox"/> muqueuses : oculaire *; auriculaire *; nasale *; buccale *; pharyngée *; pulmonaire *; génitale* ; anale *</p>
<p><b>Conséquences de l'effet indésirable :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Consultation pharmacien <input type="checkbox"/> Consultation médecin <input type="checkbox"/> Consultation dentiste <input type="checkbox"/> Gêne sociale (préciser) : <input type="checkbox"/> Arrêt de travail <input type="checkbox"/> Intervention médicale urgente (préciser) :</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Séquelles, invalidité ou incapacité <input type="checkbox"/> Autres (préciser) :</p>	<p>Signes d'accompagnement :</p> <p><input type="checkbox"/> respiratoires    <input type="checkbox"/> digestifs</p> <p><input type="checkbox"/> généraux    <input type="checkbox"/> neurologiques</p> <p>Si autre chose , préciser :</p>
<p><b>Description et délai de survenue de l'effet indésirable :</b></p>	

\* entourer la bonne réponse

Diagnostic porté par le médecin ou le dentiste, le cas échéant :

Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage, 143/147 Bd A.France, F-93285 Saint Denis cedex  
tél./ fax 01 55 87 42 59 / 42 60 - [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

Nom utilisateur (3 premières lettres) : ....

**PARTIE A REMPLIR PAR LE PROFESSIONNEL AYANT CONSTATE L'EFFET INDESIRABLE**

**Antécédents de la personne concernée par l'effet indésirable :**

- Allergiques (préciser)
  - confirmation par des tests (préciser) :
- Pathologies cutanées (préciser) :
- Pathologies autres (préciser) :

**Evolution de la réaction indésirable :**

Résolution spontanée à l'arrêt des applications : Oui  Non   
si oui dans quel délai ?

Mise en œuvre d'un traitement symptomatique ? : Oui  Non   
si oui, lequel

**Produits associés éventuels :** (autres produits cosmétiques, médicaments, compléments alimentaires,...) : *préciser les dénominations commerciales*

**Enquête allergologique :**

*Test(s) sur le ou les produits finis concernés par la réaction indésirable :*

Produit(s) testé(s)	Méthode(s) utilisée(s)	Délai de lecture	Résultats	Commentaires

*Test(s) sur les ingrédients ou allergènes suspectés :*

Allergène(s)	Méthode(s) utilisée(s)	Délai de lecture	Résultats	Commentaires

*Test de réintroduction :*

Le produit a-t-il été appliqué à nouveau : Oui  Non   
Si oui, l'événement indésirable a-t-il récidivé : Oui  Non

**Conclusions :**

Y-a-t-il, selon vous, un lien de causalité entre l'effet constaté et le produit cosmétique concerné :  
Oui  Non  Peut être

Autre(s) cause(s) possible (s) :

**Commentaires :**

## ANNEXE VI :

### CLASSIFICATION DES SUBSTANCES DANGEREUSES

Les substances CMR sont classées en fonction de leur pouvoir cancérigène.

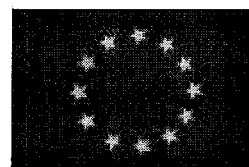
Deux classifications coexistent :

- *La classification de l'Union Européenne* définit 3 catégories de substances chimiques cancérigènes sur la base d'études épidémiologiques ou expérimentales. Il s'agit de la classification de référence sur laquelle se base la réglementation ;

- *La classification du CIRC* (Centre international de recherche sur le cancer) évalue les dangers liés à des substances, mais également des groupes de produits, des mélanges, des agents biologiques et des situations professionnelles qui sont répartis en 4 groupes.

A la différence de la classification européenne qui ne s'intéresse qu'aux substances chimiques, la classification du CIRC prend en compte les rayonnements ionisants et les agents biologiques.

#### 1. Classification de l'Union Européenne



Cette classification est celle qui est couramment appelée CMR pour Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique. Il existe 3 catégories pour chaque toxicité.

→ Les catégories pour les substances cancérigènes sont :

- 1<sup>ère</sup> catégorie : Substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme.

« On dispose de suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et l'apparition d'un cancer ». Exemple : le benzène.

- 2<sup>e</sup> catégorie : Substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme.

" On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut provoquer un cancer. Cette présomption est généralement fondée sur des études appropriées à long terme sur l'animal ou d'autres informations appropriées ".

Exemple : l'oxyde d'éthylène, le chrome VI.

- 3<sup>e</sup> catégorie : Substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation suffisante.

"Il existe des informations issues d'études adéquates sur les animaux, mais elles sont insuffisantes pour classer la substance dans la deuxième catégorie ».

Exemple : le formaldéhyde.

→ Les catégories pour les substances mutagènes sont :

- 1<sup>ère</sup> catégorie : Substances que l'on sait être mutagènes pour l'homme.

- 2<sup>e</sup> catégorie : Substances devant être assimilées à des substances mutagènes pour l'homme.

- 3<sup>e</sup> catégorie : Substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets mutagènes possibles.

→ Les catégories pour les substances toxiques pour la reproduction (ou reprotoxiques).

- 1<sup>ère</sup> catégorie : Substances connues pour altérer la fertilité dans l'espèce humaine. Substances connues pour provoquer des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine.

- 2<sup>e</sup> catégorie : Substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine. Substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine.

- 3<sup>e</sup> catégorie : Substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine. Substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement.

## 2. Classification du CIRC

Cette classification est composée de 4 groupes :

→ Groupe 1 : "l'agent ou le mélange est cancérigène pour l'homme.

L'exposition à cet agent provoque des effets cancérigènes pour l'homme».



→ Groupe 2 :

- 2A : « L'agent ou le mélange est probablement cancérigène pour l'homme. Les conditions d'exposition impliquent un risque cancérigène probable pour l'homme ».

- 2B : « L'agent ou le mélange est un cancérigène possible pour l'homme ».

→ Groupe 3 : « l'agent (le mélange ou le mode d'exposition) ne peut être classé quant à sa cancérigénicité pour l'homme ».

→ Groupe 4 : « L'agent (le mélange ou le mode d'exposition) est probablement non cancérigène pour l'homme ».

Outre les agents d'origine chimique, le CIRC classe comme « agent cancérigène » dans l'un de ses 4 groupes :

- Des agents biologiques eux-mêmes, comme le virus d'Epstein-Barr (groupe 1), certains types de papillomavirus humains (groupe 1 ou 2A) ;
- Les effets de certains agents biologiques comme les infections chroniques par les virus des hépatites B et C (groupe 1) ;
- Des contaminants naturels produits par certains agents biologiques comme certaines aflatoxines (groupe 1 ou 2B) ou d'autres mycotoxines (groupe 2B ou 3) ;
- Les rayonnements ionisants et non ionisants sont classés par le CIRC comme « agents cancérigènes » :
  - Rayons X et gamma, et le radon (groupe 1) ;
  - Les UVA et UVB (groupe 2A).

### **3. Étiquetage**

Les substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction doivent être étiquetées conformément à l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié relatif à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. Les préparations contenant ces substances doivent également être étiquetées si la teneur de ces substances est égale ou supérieure aux limites de concentration fixées dans la réglementation (arrêté du 21 février 1990 modifié).

## Cancérogène

Classement	Symbole	Phrases de risque	Seuil (1)	Seuil (2)
Catégorie 1	T	R45 ou R49	≥ 0,1%	≥ 0,1%
Catégorie 2	T	R45 ou 449	≥ 0,1%	≥ 0,1%
Catégorie 3	Xn	R40	≥ 0,1%	≥ 0,1%

## Mutagène

Classement	Symbole	Phrases de risque	Seuil (1)	Seuil (2)
Catégorie 1	T	R46	≥ 0,1%	≥ 0,1%
Catégorie 2	T	R46	≥ 0,1%	≥ 0,1%
Catégorie 3	Xn	R40	≥ 1%	≥ 1%

## Toxique pour la reproduction

Classement	Symbole	Phrases de risque	Seuil (1)	Seuil (2)
Catégorie 1	T	R60 et / ou R62	≥ 0,5 %	≥ 0,2 %
Catégorie 2	T	R60 et / ou R62	≥ 0,5 %	≥ 0,2 %
Catégorie 3	Xn	R62 et / ou R63	≥ 5%	≥ 1%

T = toxique

Xn = nocif

(1) = préparations autres que gazeuses

(2) = préparations gazeuses



T - Toxique



Xn - Nocif

R33 : Danger d'effets cumulatifs

R39 : Danger d'effets irréversibles très graves

R40 : Effet cancérogène suspecté. Preuves insuffisantes.

R45 : Peut causer le cancer

R46 : Peut causer des altérations génétiques héréditaires

R49 : Peut causer le cancer par inhalation

R60 : Peut altérer la fertilité

R61 : Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant

R62 : Risque possible d'altération de la fertilité

R63 : Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant

R64 : Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel

## ANNEXE V :

### NOM, FORMULE CHIMIQUE ET ABBREVIATION DES ETHERS DE GLYCOL

Ac : Acétate

Nom		Formule chimique	No CAS
<b>Dérivés de l'éthylène glycol</b>			
EGME	Ethylene Glycol Methyl Ether	CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	109-86-4
EGMEA	Ethylene Glycol Methyl Ether Ac	CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	110-49-6
EGDME	Ethylene Glycol Dimethyl Ether	CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	110-71-4
DEGME	Diethylene Glycol Methyl Ether	CH <sub>3</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O H	111-77-3
DEGDME	Diethylene Glycol Dimethyl Ether	CH <sub>3</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O -CH <sub>3</sub>	111-96-6
TEGME	Triethylene Glycol Methyl Ether	CH <sub>3</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O H	112-35-6
TEGDME	Triethylene Glycol Dimethyl Ether	CH <sub>3</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O -CH <sub>3</sub>	112-49-2
EGEE	Ethylene Glycol Ethyl Ether	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH/FONT	110-80-5
EGEEA	Ethylene Glycol Ethyl Ether Ac	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C O-CH <sub>3</sub>	111-15-9
EGDEE	Ethylene Glycol Diethyl Ether	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	629-14-1
DEGEE	Diethylene Glycol Ethyl Ether	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	111-90-0
DEGEEA	Diethylene Glycol Ethyl Ether Ac	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	112-15-2
DEGDDEE	Diethylene Glycol Diethyl Ether	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	112-36-7
TEGEE	Triethylene Glycol Ethyl Ether	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	112-50-5
EGnPE	Ethylene Glycol n-Propyl Ether	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH/FONT	2807-30-9
EGnPEA	Ethylene Glycol n-Propyl Ether Ac	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	20706-25-6
EGiPE	Ethylene Glycol iso-Propyl Ether	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	109-59-1
EGiPEA	Ethylene Glycol iso-Propyl Ether Ac	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	15234-20-98
EGPhE	Ethylene Glycol Phenyl Ether	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH/FONT	122-99-6
EGBE	Ethylene Glycol n-Butyl Ether	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH/FONT	111-76-2
EGBEA	Ethylene Glycol n-Butyl Ether Ac	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C O-CH <sub>3</sub>	112-07-2
DEGBE	Diethylene Glycol Butyl Ether	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	112-34-5
DEGBEA	Diethylene Glycol Butyl Ether Ac	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	124-17-4
TEGBE	Triethylene Glycol n-Butyl Ether	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	143-22-6
EGHE	Ethylene Glycol n-Hexyl Ether	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	112-25-4
DEGHE	Diethylene Glycol n-Hexyl Ether	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	112-59-4



Nom		Formule chimique	NoCAS
<b>Dérivés du propylène glycol</b>			
2PG1ME	2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether	CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH-OH .....CH <sub>3</sub>	107-98-2
2PG1MEA	2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether 2-Acetate	CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH-O-CO-CH <sub>3</sub> .....CH <sub>3</sub>	108-65-6
PGDME	Propylene Glycol	CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH-O-CH <sub>3</sub>	7778-85-0
	DiMethyl Ether	.....CH <sub>3</sub>	
DPGME	Dipropylene Glycol Methyl Ether	CH <sub>3</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH) <sub>2</sub> -OH .....CH <sub>3</sub>	34590-94-8
DPGMEA	Dipropylene Glycol Methyl Ether Acetate	CH <sub>3</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH) <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub> .....CH <sub>3</sub>	88917-22-0
DPGDME	Dipropylene Glycol Dimethyl Ether	CH <sub>3</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> /FONT .....CH <sub>3</sub>	111109-77-4
TPGME	Tripropylene Glycol Methyl Ether	CH <sub>3</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH) <sub>3</sub> -OH .....CH <sub>3</sub>	25498-49-1
1PG2ME	1-Propylene Glycol 2-Methyl Ether	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -OH .....O-CH <sub>3</sub>	1589-47-5
1PG2MEA	1-Propylene Glycol 2-Methyl Ether 1-Acetate	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub> .....O-CH <sub>3</sub>	70657-70-4
2PG1EE	2-Propylene Glycol 1-Ethyl Ether	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH-OH .....CH <sub>3</sub>	1569-02-4
2PG1EEA	2-Propylene Glycol 1-Ethyl Ether 2-Acetate	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH-O-CO-CH <sub>3</sub> .....CH <sub>3</sub>	54839-24-6
DPGEE	Dipropylene Glycol Ethyl Ether	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH) <sub>2</sub> -OH .....CH <sub>3</sub>	300025-38-8
2PG1PhE	2-Propylene Glycol 1-Phenyl Ether	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH-OH .....CH <sub>3</sub>	770-35-4
2PG1BE	2-Propylene Glycol 1-n-Butyl Ether	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH-OH .....CH <sub>3</sub>	5131-66-8/ 29387-86-8
DPGBE	Dipropylene Glycol Butyl Ether	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH) <sub>2</sub> -OH .....CH <sub>3</sub>	24083-03-2
TPGBE	Tripropylene Glycol Butyl Ether	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH) <sub>3</sub> -OH .....CH <sub>3</sub>	55934-93-5
PGMBE	Propylene Glycol mono-tert-butylque Ether	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-O-CH <sub>2</sub> -CH-OH .....CH <sub>3</sub>	57018-52-7

## ANNEXE IV

### LISTE DES CONSERVATEURS AUTORISÉS

	Nom chimique	Type de produit, partie du corps	Concentration maximale	Autres	Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
BENZOIC ACID SODIUM BENZOATE	Benzoate de sodium	Produits à rincer	2,5% (acide)		
		Produits sans rinçage	0,5% (acide)		
AMMONIUM BENZOATE, CALCIUM BENZOATE, POTASSIUM BENZOATE, MAGNESIUM BENZOATE, MEA- BENZOATE, METHYL BENZOATE, ETHYL BENZOATE, PROPYL BENZOATE, BUTYL BENZOATE, ISOBUTYL BENZOATE, ISOPROPYL BENZOATE, PHENYL BENZOATE,	Sels d'acide benzoïque		0,5% (acide)		
PROPIONIC ACID, AMMONIUM PROPIONATE, CALCIUM PROPIONATE, MAGNESIUM PROPIONATE, POTASSIUM PROPIONATE, SODIUM PROPIONATE,	Acide propionique, sels d'acide propionique		2% (acide)		
SALICYLIC ACID, CALCIUM SALICYLATE, MAGNESIUM SALICYLATE, MEA- SALICYLATE, POTASSIUM SALICYLATE, SODIUM SALICYLATE, TEA- SALICYLATE	Acide salicylique, et ses sels		0,5% (acide)	Ne pas utiliser dans les produits destinés aux enfants en dessous de 3 ans à l'exception des shampoings	Ne pas employer chez les enfants de moins de 3 ans
SORBIC ACID, CALCIUM SORBATE, POTASSIUM SORBATE, SODIUM SORBATE	Acide sorbique et ses sels		0,6% (acide)		
FORMALDEHYDE	Formaldéhyde et paraformaldéhyde		0,2% (en formaldéhyde libre)	Ne pas utiliser dans les aérosols (sprays)	
o-PHENYLPHENOL, SODIUM o-PHENYLPHENATE, POTASSIUM o-PHENYLPHENATE, MEA o-PHENYLPHENATE	Byphényl-2-ol et ses sels		0,2% (en phénol)		
ZINC PYRITHIONE	Pyrithione de zinc	Produits pour les cheveux et la pilosité du visage	1%	Uniquement dans les produits à rincer	
		Autres produits	0,5%		
SODIUM SULFITE, AMMONIUM BISULFITE, AMMONIUM SULFITE, POTASSIUM SULFITE, POTASSIUM HYDROGEN SULFITE, SODIUM BISULFITE, SODIUM METABISULFITE, POTASSIUM METABISULFITE	Sulfites et bisulfites organiques		0,2% (en SO <sub>2</sub> libre)		
CHLOROBUTANOL	1,1,1-Trichloro-2-méthylpropanol-2		0,5%		
DEHYDRACETIC ACID, SODIUM DEHYDROACETATE	Acide déhydroacétique et ses sels		0,6% (en acide)	Ne pas utiliser dans les aérosols (sprays)	
FORMIC ACID, SODIUM FORMATE	Acide formique et son sel de sodium		0,5% (acide)		
DIBROMOHEXAMIDINE ISOTHIONATE	1,6-di(4-amidino-2-		0,1%		

	bromophénoxy)-n-hexane et ses sels				
4-HYDROXYBENZOIC ACID, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, POTASSIUM ETHYLPARABEN, POTASSIUM PARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN, SODIUM METHYLPARABEN, SODIUM ETHYLPARABEN, SODIUM PROPYLPARABEN, SODIUM BUTYLPARABEN, SODIUM ISOBUTYLPARABEN, SODIUM PARABEN, ISOPROPYLPARABEN, POTASSIUM METHYLPARABEN, POTASSIUM BUTYLPARABEN, POTASSIUM PROPYLPARABEN, CALCIUM PARABEN, PHENYLPARABEN	Acide p-hydroxybenzoïc, ses sels et esters		0,4% (en acide) pour un ester 0,8% (en acide) pour les mélanges d'esters		
UNDECYLENIC ACID, POTASSIUM UNDECYLENATE, SODIUM UNDECYLENATE, CALCIUM UNDECYLENATE, TEA- UNDECYLENATE, MEA- UNDECYLENATE	Acide undécylénique et ses sels		0,2% (en acide)		
THIMEROSAL	Thiosalicilate d'éthylmercure sodique	Produits pour les yeux	0,007% (en Hg) en cas de mélange avec d'autres composés mercuriels autorisés la concentration en Hg reste fixée à 0,007%		Contient des composés d'éthylmercure sodique
PHENYL MERCURIC ACETATE, PHENYL MERCURIC BENZOATE	Pényl-mercure et ses sels	Produits pour les yeux	0,007% (en Hg) en cas de mélange avec d'autres composés mercuriels autorisés la concentration en Hg reste fixée à 0,007%		Contient des composés phényl- mercuriques
HEXETINE	1,3- bis(2éthylhexyl)hexahydro -5-méthyl-5- pyrimidinamine		0,1%		
5-BROMO-5-NITRO-1,3-DIOXANE	5-bromo-5-nitro-1,3- dioxane	Produits à rincer	0,1%	Eviter la formation des nitrosamines	
2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL	Bronopol		0,1%	Eviter la formation des nitrosamines	
DICHLOROBENZYL ALCOHOL	Alcool dichloro-2,4- benzylique		0,15%		
TRICLOCARBAN	1-(4-chlorophényl)-3-(3,4- dichlorophényl)-urée		0,2%	Critères de pureté : 3-3'-4-4'- tetrachlorobenzè ne <1ppm 3-3'-4-4'- tetrachloro- azoxybenzène <1 ppm	
P-CHLORO-M-CRESOL	Chlorocrésol	Ne pas utiliser dans les produits	0,2%		

		destinés aux muqueuses			
TRICLOSAN	5-chloro—2-(2,4dichlorophénoxy)phénol		0,3%		
CHLOROXYLENOL	Chloroxyléol		0,5%		
IMIDAZOLIDINYL UREA	Imidurée, N,N''-méthylènebis[N'-[3-(hydroxyméthyl)-2,5-dioximidazolidine-4-yl]urée]		0,6%		
POLYAMINOPROPYL BIGUANIDE	a,w-bis[[[(aminoiminométhyl)amino]poly(méthylène),dichorhydrate		0,3%		
PHENOXYETHANOL	2-phénoxyéthanol		1%		
METHENAMINE	Méthénamine		0,15%		
QUATERNIUM-15	Chlorure de 1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azonia adamantane		0,2%		
CLIMBAZOLE	1-imidazolyl-1-(4-chlorophénoxy)3,3-iméthylbutane-2-one		0,5%		
DMDM HYDANTOIN	Diméthylol, diméthylhydantoïne		0,6%		
BENZYL ALCOHOL	Alcool benzylque		1%		
BENZYL ALCOHOL	1-hydroxy-4-méthyl-6(2,4,4-triméthylpentyl) 2-piridon et son sel de monoéthanolamine	Produits à rincer	1%		
		Autres produits	0,5%		
BROMOCHLOROPHENE	2,2'-méthylènebis(6-bromo-chlorophénol)		0,1%		
ISOPROPYL CRESOLS	Isopropyl-métacrésol		0,1%		
METHYLCHLOROISOTHIAZOLINONE, METHYLISOTHIAZOLINONE	Chloro-5-méthyl-2-isothiazoline-4-one-3 + méthyl-2-isothiazoline-4-one-3 + du chlorure de magnésium et du nitrate de magnésium		0,0015% (d'un mélange dans un rapport 3 : 1 de Chloro-5-méthyl-2-isothiazoline-4-one-3 et méthyl-2-isothiazoline-4-one-3		
CHLOROPHENE	Benzyl-2-chloro-4-phénol		0,2%		
CHLOROACETAMIDE	Chloroacétamide		0,3%		Contient : chloroacétamide
CHLORHEXIDINE, CHLORHEXIDINE DIACETATE, CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE, CHLORHEXIDINE DIHYDROCHLORIDE	N,N''-bis(4-chlorophényl)-3,12-diimino-2,4,11,13-tétra-azatétradécanediamidine et ses sels		0,3% (en chlorhexidine)		
PHENOXYISOPROPANOL	Phénoxyisopropanol		1%	Uniquement dans les produits à rincer	
BEHENTRIMONIUM CHLORIDE, CETRIMONIUM CHLORIDE, CETRIMONIUM BROMIDE, LAURTRIMONIUM BROMIDE, LAURTRIMONIUM CHLORIDE, STEARTRIMONIUM BROMIDE, STEARTRIMONIUM CHLORIDE	Bromure et chlorure de alkyl (C12-C22)triméthylammonium		0,1%		
DIMETHYL OXAZOLIDINE	4,4-diméthyl-1,3-oxazolidine		0,1%	pH du produit > 6	
DIAZOLIDINYL UREA	N-(hydroxyméthyl)-N-(dihydroxyméthyl)-1,3-dioxo-2,5-imidazolidinyl-		0,5%		

	4)-N-(hydroxyméthyl)urée				
HEXAMIDINE, HEXAMIDINE DIISETHIONATE, HEXAMIDINE PARABEN	4,4'-(1,6-hexanediylobis(oxy))bis-benzène carboximidamide et ses sels		0,1%		
GLUTARAL	Glutaraldéhyde(1,5-pentanedial)		0,1%	Ne pas utiliser dans les aérosols (sprays)	Contient du glutaral dans la mesure où la concentration en glutaral dans le produit fini dépasse 0,05%
7-ETHYLBICYCLOOXAZOLIDINE	7-ethyl-3,7-dioxa-1-azabicyclo[3.3.0]octane		0,3%	Ne pas utiliser dans les produits destinés aux muqueuses	
CHLORPHENESIN	3-(p-chlorophénoxy)-propane-1,2-diol		0,3%		
SODIUM HYDROXYMETHYLGLYCINATE	Hydroxyméthylamino acétate de sodium		0,5%		
SILVER CHLORIDE	Chlorure d'argent		0,004% en AgCl	20% AgCl (m/m) sur TiO2. ne pas utiliser dans les produits pour les enfants de moins de 3 ans et dans les produits pour les yeux ou les lèvres	
BENZETHONIUM CHLORIDE	Chlorure de N,N-diméthyl-N-[2-[2-[4-(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)phénoxy]éthoxy]éthyl]benzèneméthaniminium		0,1%	a) produits à rincer b) produits sans rinçage	
BENZALKONIUM CHLORIDE, BENZALKONIUM BROMIDE, BENZALKONIUM SACCHARINATE	Chlorure, bromure et saccharinate de benzalkonium		0,1% en chlorure de benzalkonium		Eviter le contact avec les yeux
BENZYLHEMIFORMAL	(phénylméthoxy)méthanol	Produits à rincer	0,15%		
IODOPROPYNYL BUTYLCARBAMATE	Carbamate de 3-iodo-2-propynylbutyle		a) produits à rincer : 0,02% b) produits sans rinçage : 0,01% sauf dans les déodorants/agents antiperspirants : 0,0075%	Ne pas utiliser dans les produits pour les lèvres a) ne pas utiliser dans les produits pour les enfants de moins de 3 ans sauf dans des produits de bain/gels douche/shampooings b) ne pas utiliser dans les lotions et crèmes pour le corps - ne pas utiliser dans les produits pour les enfants de moins de 3 ans	
METHYLISOTHIAZOLINONE	2-méthyl-2H-isothiazole-3-one		0,01%		

**ANNEXE VII :**  
**EXEMPLE DE CALCUL D'ECOCERT POUR LA COMPOSITION**  
**D'UNE «CREME» ECOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE**

2,1 % d'émulsifiant (... d'origine naturelle)
3,7 % de facteur de consistance (... d'origine naturelle)
1,5 % de facteur de consistance (100% huile végétale bio hydrogénée)
3 % d'émollient (... d'origine naturelle)
2 % d'émollient (... d'origine naturelle)
<b>8 % d'émollient (100 % d'extrait végétal bio)</b>
1 % d'actif végétal (non bio)
3 % d'hydratant (100 % de glycérine d'origine végétale)
59,9 % eau potable
<b>15 % eau florale bio</b>
0,5 % de conservateur de synthèse
<b>0,3 % de parfum bio (huiles essentielles)</b>

Source : [www.ecocert.fr](http://www.ecocert.fr), Ecocert référentiel page 31/38

**D'après cet exemple de calcul d'Ecocert, les ingrédients certifiés bio (en gras dans la liste) sur le total des ingrédients mis en œuvre, sont les suivants :**

15 % d'eau florale + 8 % d'émollient (100 % d'extrait végétal bio) + 0,3 % de parfum bio (huiles essentielles) = 23,3 %.

Cependant 15 % de ces 23,3 % sont essentiellement constitués d'eau (l'eau florale). Sans ces parts d'eau florale, cet exemple de composition n'atteindrait pas les 23,3 % d'ingrédients certifiés bio sur le total des ingrédients.

En excluant les parts d'eau, comme c'est le cas dans d'autres certifications comme *BDIH* et *Nature et Progrès* les pourcentages de la part bio avec lesquels travaille la directive *Ecocert* seraient beaucoup plus bas. Lorsque de grandes quantités d'eau peuvent être intégrées dans les calculs de la part bio, celle-ci se trouve automatiquement diluée.

**Pourcentage d'ingrédients naturels sur le total des ingrédients mis en oeuvre :**

$$2.1\%+3.7\%+1.5\%+3\%+2\%+8\%+1\%+3\%+59.9\%+15\%+0.3\% = 99.5\% > 95\%$$

**Pourcentage d'ingrédients végétaux certifiés BIO sur le total des ingrédients végétaux mis en oeuvre :**

$$(8\% + 15\% + 0.3\%) / (8\% + 15\% + 0.3\%+1\%) = 95.9\% > 95\%$$

De plus, même si nous avons vu que l'eau seule ne peut être certifiée biologique, elle rentre tout de même dans le calcul des produits naturels (qui doit être au minimum de 95%). Ainsi, dans cet exemple, il y a plus de 70% de la formule, qui est de l'eau.

## ANNEXE VIII :

### LES TROIS NIVEAUX DE QUALITE DU LABEL NATRUE

#### Le 1er niveau de qualité : Cosmétiques naturels

Ce niveau est marqué d'une étoile\* et peut porter l'indication *certified natural personal care*. Dans le cas d'une émulsion pour le soin de la peau, par exemple, cette émulsion doit contenir au moins **30 % (eau/ huile) ou 10 % (huile/eau) de véritables substances naturelles** telles des huiles végétales ou des extraits de plantes. La part des substances proches du naturel est limitée selon le groupe de produits (huiles, crèmes, shampooings etc.) à 15 % pour un lait corporel, par exemple. Les ingrédients issus de l'agriculture biologique ne sont pas obligatoires.

#### Le 2ème niveau de qualité : Cosmétiques naturels en partie bio

Ce niveau est marqué de deux étoiles\*\* et peut porter l'indication *certified natural personal care with organic ingredients*. En plus de la qualité de base telle qu'elle est définie pour un cosmétique naturel, ce niveau comporte d'autres critères. Pour être classée dans la catégorie *Cosmétiques naturels en partie bio* une crème par exemple doit contenir **30 % (eau/huile) ou 15 % (huile/eau) de véritables substances naturelles** dont **70 % issues de l'agriculture biologique ou de la cueillette sauvage**. La part bio doit donc s'élever à **21 % ou 10,5 %** des substances naturelles. L'emploi de substances proches du naturel est limité, selon le groupe de produits, au maximum entre **5 % et 15 %**.

#### Le 3ème niveau de qualité : Cosmétiques biologiques

Ce niveau est marqué de trois étoiles\*\*\* et peut porter l'indication *certified organic personal care*. En plus de la qualité de base, ce niveau a d'autres critères de qualité : pour être certifiée *Cosmétique naturel bio* une émulsion crème par exemple, doit contenir au moins **30 % (eau/huile) ou 20 % (huile/eau)** de substances naturelles (non transformées chimiquement) dont **95 % issues de l'agriculture biologique ou de la cueillette sauvage**. La part bio doit donc s'élever à **28,5 % ou 19 %** des substances naturelles. L'emploi de substances proches du naturel est limité, selon le groupe de produits, au maximum entre **5 % et 15 %**.



## ANNEXE IX

### Calculs de teneur en substances naturelles (ou part biologique) de produits cosmétiques selon les niveaux deux et trois étoiles chez Natrue

#### ▪ Les huiles

Teneur minimale en substances naturelles : 90 %

Bio 2 étoiles\*\* (70 % des 90 %) = 56 % des substances naturelles

Bio 3 étoiles\*\*\* (95 % des 90 %) = 85,5 % des substances naturelles

#### ▪ Les émulsions de soin pour la peau comme les crèmes ou les laits corporels

Teneur minimale en substances naturelles : 30 %

Bio 2 étoiles\*\* (70 % des 30 %) = 21 % des substances naturelles

Bio 3 étoiles\*\*\* (95 % des 30 %) = 28,5 % des substances naturelles

#### ▪ Les autres produits cosmétiques (par ex. déodorants, maquillage contenant de l'eau)

Teneur minimale en substances naturelles une étoile\* : 15 %

Bio 2 étoiles\*\* (70 % des 15 %) = 10,5 % des substances naturelles

Teneur minimale en substances naturelles trois étoiles\*\*\* = 20 %

Bio 3 étoiles\*\*\* (95 % des 20 %) = 19 % des substances naturelles



# Serment

## des

# Apothicaires

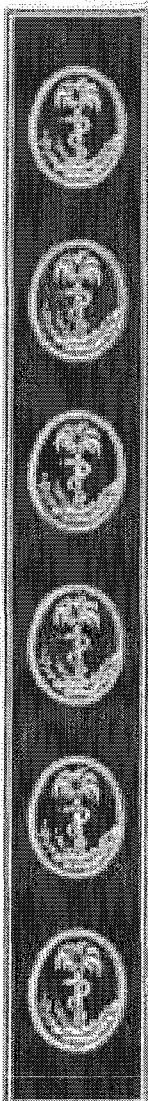
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



NOMS-Prénoms : COHEN Yaëlle  
GLEITZ Chloé

Titre de la thèse : « Les conservateurs dans les produits cosmétiques : Cas des parabens et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétiques « biologiques » ? »

---

Résumé de la thèse :

Les conservateurs, bien que faisant l'objet de controverses, sont omniprésents dans les cosmétiques. Les parabens et le phénoxyéthanol sont les conservateurs les plus employés du fait de leur large spectre et de leur bonne tolérance, hormis une hypersensibilité induite par les parabens lors de l'application sur une peau lésée ou atopique.

Largement étudiés, les parabens sont toujours présents au cœur de polémiques concernant leur toxicité suspectée auparavant dans le cancer du sein et bien plus maintenant par leur potentiel reprotoxique. Quant au phénoxyéthanol, il bénéficie largement de l'effet de classe des éthers de glycol mais ne représente pas forcément tous les risques de cette famille de molécules. Leur mauvaise réputation les précède et conduit certains consommateurs à se tourner vers les produits biologiques mais ces derniers, il faut le rappeler, peuvent aussi avoir recours à l'utilisation de conservateurs.

---

MOTS CLES : COSMÉTIQUES - PARABENS - PHÉNOXYÉTHANOL -  
CONSERVATEURS - TOXICITÉ - COSMÉTIQUES BIOLOGIQUES.

---

JURY

PRÉSIDENT : Mme Anne-Marie MARIOTTE, Professeur de Pharmacognosie,  
Faculté de Grenoble

DIRECTEUR : Mme Nathalie FOUILHÉ SAM-LAÏ, Docteur en pharmacie  
Centre de toxicovigilance du CHU de Grenoble

PHARMACIENS : Mme Colette ESCANDE  
Melle Marlène GENTIL

---

Adresses des auteurs :

*[Données personnelles retirées de la version diffusée]*

