



**HAL**  
open science

# Excipients controversés dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique : quelles alternatives possibles ?

Léa Louvel

► **To cite this version:**

Léa Louvel. Excipients controversés dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique : quelles alternatives possibles ?. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03080642

**HAL Id: dumas-03080642**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03080642>**

Submitted on 17 Dec 2020

**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.



# THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Excipients controversés dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique : quelles alternatives possibles ?**

Présentée par  
**Léa LOUVEL**

**Soutenue publiquement le 16 juillet 2020  
devant le jury composé de**

Madame Aurélie MALZERT-FREON	Enseignant-Chercheur – Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Caen – CERMN	Président du jury
Madame Anne-Claire GROO	Maître de conférences en pharmacie galénique – Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Caen – CERMN	Examineur
Madame Manon TOURRETTE	Chargée de projet galénique – Mylan Mérignac	Examineur
Madame Véronique ANDRE-JUHEL	Docteur en pharmacie	Examineur

Thèse dirigée par Aurélie MALZERT-FREON



## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**  
Professeur Michel BOULOUARD

### **Asseseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD  
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

**Directrice administrative**  
Madame Sarah CHEMTOB

**Directrice administrative adjointe**  
Madame Emmanuelle BOURDON

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie

<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – <b>HDR</b> .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre – HDR</b> .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b> .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b> .....	Modélisation moléculaire
<b>N'DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima</b> .....	Chimie organique et thérapeutique
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie – HDR</b> .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SINCE Marc</b> .....	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie – HDR</b> .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

#### **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

<b>PRICOT Sophie</b> .....	Anglais
----------------------------	---------

#### **PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)**

<b>SAINT-LORANT Guillaume</b> .....	Pharmacie clinique
<b>SEDILLO Patrick</b> .....	Pharmacie officinale
<b>RICHARD Estelle</b> .....	Pharmacie officinale

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

<b>JOURDAN Jean-Pierre</b>
----------------------------

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

# Remerciements

## *A ma Présidente et Directrice de thèse,*

**Madame Aurélie MALZERT-FREON**, Enseignant-Chercheur,

Je vous remercie sincèrement pour avoir accepté de diriger cette thèse d'exercice, pour vos conseils, vos relectures et le temps que vous m'avez accordé.

## *A mon jury,*

**Madame Anne-Claire GROO**, Maître de Conférences,

Je vous exprime toute ma gratitude pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

**Madame Véronique ANDRE-JUHEL**, Docteur en Pharmacie,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury aussi rapidement et dans l'urgence.

**Manon TOURRETTE**, Chargée de projet galénique,

Je tiens à te remercier pour avoir accepté de faire partie de mon jury en ce moment si particulier. Merci pour tous les moments que nous avons passé ensemble l'année dernière. Je suis ravie d'avoir travaillé avec toi.

## *A ma famille,*

A **Marc, Aline et Franck**. Je sais que vous attendez avec impatience que je termine cette thèse pour enfin avoir le restaurant signifiant la fin de nos études à tous !

A **Mathéo et Lucas**, je suis fière de vous et merci pour vos encouragements !

A **Martine et Jean** pour votre aide durant cette thèse et pendant toutes ces années.

A **Léandre** pour ces journées et ces soirées à travailler ensemble, vive les colis !

## *A mes amis,*

A **Alice, Maria** et la team **Komanda Limonov** pour tous les bons moments passés ensemble et les moments à venir. Merci Alice pour ton aide avec l'anglais !

A **Juliette**, (je ne savais pas où te situer !) pour ton soutien, ton écoute. J'ai hâte de passer du temps avec toi, peut-être sur Bordeaux !

A **Crootz the Acorn**, pour nos PACES, le hockey, le Canada, Cuculum, les cactus, Gauthier, les sourires de psychopathe, le casino et j'en passe ! Merci Manon d'avoir été présente durant toutes mes études et pour ton aide. A nos voyages à venir et à ta thèse.

## *A vous tous, merci.*

# Sommaire

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>1</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>4</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>5</b>
<b>Partie 1 : La formulation des médicaments et des produits cosmétiques</b> .....	<b>7</b>
1. Définitions et cadre réglementaire .....	8
1.1. Les médicaments .....	8
1.1.1. Définition des médicaments .....	8
1.1.2. Instances réglementaires des médicaments .....	8
1.1.3. Cycle de vie des médicaments .....	12
1.1.4. Formulation galénique des médicaments .....	18
1.2. Les produits cosmétiques .....	26
1.2.1. Définition des produits cosmétiques .....	26
1.2.2. Instances réglementaires des produits cosmétiques .....	26
1.2.3. Cycle de vie des produits cosmétiques .....	29
1.2.4. Formulation galénique des produits cosmétiques .....	31
1.3. Les dispositifs médicaux .....	35
1.3.1. Définition et instances réglementaires .....	35
1.3.2. Cycle de vie des dispositifs médicaux .....	37
1.4. Les produits alimentaires .....	39
1.4.1. Définition et instances réglementaires .....	39
1.4.2. Cycle de vie des produits alimentaires .....	40
2. Les différents acteurs de la controverse des excipients .....	42
2.1. La population .....	42
2.1.1. Une méfiance grandissante envers les industries .....	42
2.1.2. Naissance des consom'acteurs .....	43
2.1.3. Apparition du « <i>Do It Yourself</i> » .....	44
2.2. Les industries et les fournisseurs .....	45
2.2.1. Adaptation des industries .....	45
2.2.2. Les labels bio .....	45
2.2.3. Le <i>greenwashing</i> et les allégations « sans » .....	48

## **Partie 2 : Des excipients controversés pour l'Homme.....50**

1.	Le dioxyde de titane et ses nanoparticules .....	51
1.1.	Les nanoparticules .....	51
1.1.1.	Définition .....	51
1.1.2.	Réglementation en France.....	52
1.1.3.	Utilisation dans notre quotidien.....	53
1.2.	Présentation du dioxyde de titane .....	54
1.2.1.	Généralités sur le dioxyde de titane.....	54
1.2.2.	Emploi du dioxyde de titane dans l'industrie cosmétique .....	55
1.2.3.	Emploi du dioxyde de titane dans l'industrie pharmaceutique .....	56
1.3.	Historique de la controverse sur le dioxyde de titane .....	57
1.3.1.	Evolution de la controverse au sein des autorités de santé .....	57
1.3.2.	Influence de la population.....	60
1.3.3.	Un danger potentiel pour l'environnement .....	61
1.4.	Les alternatives au dioxyde de titane .....	62
1.4.1.	Une inquiétude sur un changement de réglementation.....	62
1.4.2.	Reformulation des produits cosmétiques .....	62
1.4.3.	Reformulation des médicaments .....	63
1.5.	Conclusion sur la controverse du dioxyde de titane et ses alternatives .....	64
2.	Les parabènes .....	65
2.1.	Présentation des parabènes.....	65
2.1.1.	Généralités sur les parabènes .....	65
2.1.2.	Emploi des parabènes dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique .....	66
2.1.3.	Exposition de la population.....	67
2.2.	Les parabènes : des perturbateurs endocriniens ?.....	68
2.2.1.	Généralités sur les perturbateurs endocriniens .....	68
2.2.2.	Parabènes et effet œstrogénique .....	69
2.2.3.	Parabènes et trouble de la reproduction masculine .....	70
2.3.	Historique de la controverse des parabènes .....	71
2.3.1.	Historique de la controverse et évolution de la réglementation .....	71
2.3.2.	Les parabènes vus par les médias et la population .....	74

2.4.	Les alternatives aux parabènes .....	77
2.4.1.	Une substitution toute aussi controversée .....	77
2.4.2.	Remplacement par d'autres agents conservateurs plus naturels .....	78
2.4.3.	Développement de nouveaux conditionnements .....	79
2.5.	Conclusion sur les parabènes et ses alternatives .....	80
<b>Partie 3 : Des excipients controversés pour l'environnement .....</b>		<b>81</b>
1.	L'huile de palme .....	82
1.1.	Présentation de l'huile de palme .....	82
1.1.1.	Le palmier à huile .....	82
1.1.2.	Généralités sur l'huile de palme .....	84
1.1.3.	Emploi de l'huile de palme .....	85
1.2.	Les raisons de la controverse.....	87
1.2.1.	L'huile de palme : un danger pour la santé humaine ? .....	87
1.2.2.	L'huile de palme : une menace pour l'environnement ? .....	88
1.2.3.	Une prise de conscience par la population .....	90
1.3.	Les alternatives possibles .....	92
1.3.1.	L'huile de palme responsable et durable.....	92
1.3.2.	La substitution de l'huile de palme.....	94
1.3.3.	Avantages et inconvénients des alternatives .....	95
1.4.	Conclusion sur l'huile de palme et ses alternatives .....	96
2.	Les silicones et les cyclosiloxanes.....	97
2.1.	Présentation des silicones.....	97
2.1.1.	Généralités sur les silicones .....	97
2.1.2.	Emploi des silicones dans l'industrie cosmétique .....	98
2.1.3.	Emploi des silicones dans le secteur médical.....	98
2.2.	Présentation des cyclosiloxanes.....	101
2.2.1.	Généralités sur les cyclosiloxanes .....	101
2.2.2.	Emploi des cyclosiloxanes dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique.....	101
2.2.3.	Focus sur le cyclotétrasiloxane et le cyclopentasiloxane .....	102
2.3.	Les raisons de la controverse des cyclosiloxanes .....	103
2.3.1.	Les cyclosiloxanes : un danger pour la santé ? .....	103

2.3.2. Les cyclosiloxanes : un danger pour l'environnement ?.....	104
2.3.3. Evolution de la réglementation.....	106
2.4. Les alternatives aux cyclosiloxanes .....	108
2.4.1. Remplacement des cyclosiloxanes par d'autres silicones .....	108
2.4.2. Remplacement des cyclosiloxanes par d'autres émoullients .....	109
2.4.3. Autres alternatives aux cyclosiloxanes .....	110
2.5. Conclusion sur les silicones et ses alternatives .....	112
<b>Conclusion .....</b>	<b>113</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>115</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>132</b>

## Liste des abréviations

AFSSAPS	Autorité Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARPP	Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BPD	Bonnes Pratiques de Développement
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CE	Communauté Européenne
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>   Comité des Médicaments à Usage Humain
CI	<i>Colour Index</i>
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
COMCOS	Comité Permanent pour les Produits Cosmétiques
CTD	<i>Common Technical Document</i>
CSP	Code de la Santé Publique
CSPC	Comité Scientifique des Produits de Consommation
CSPO	<i>Certified Sustainable Palm Oil</i>   Certificat d'huile de palme durable
CSSC	Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs
cVMS	Methyl Siloxane cycliques Volatils
D4	Cyclotétrasiloxane
D5	Cyclopentasiloxane
D6	Cyclohexasiloxane
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGS	Direction Générale de la Santé
DIP	Dossier d'Information du Produit
DIY	<i>Do It Yourself</i>
DM	Dispositifs Médicaux
ECHA	<i>European CHEmicals Agency</i>   Agence Européenne des Produits Chimiques

EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>   Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
EMA	<i>European Medicines Agency</i>   Agence Européenne des Médicaments
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>   Administration des produits alimentaires et des médicaments
FEBEA	Fédération des Entreprises de la BEAuté
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>   Lipoprotéine de haute densité
HSE	<i>Health and Safety Executive</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>   Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
INCI	<i>International Nomenclature of Cosmetics Ingredients</i>
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique
IPEC	<i>International Pharmaceutical Excipients Council</i>   Conseil International des Excipients Pharmaceutiques
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>   Lipoprotéine de basse densité
LH	Hormone Lutéinisante
MIT	Méthylisothiazolinone
MPUP	Matière Première à Usage Pharmaceutique
nm	nanomètre
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
OTC	<i>Over The Counter</i>
PBT	<i>Persistent, Bioaccumulative, Toxic</i>   Persistant, Bioaccumulable, toxique
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
REACH	<i>Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals</i>   Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RSPO	<i>Roundtable on Sustainable Palm Oil</i>   Table ronde sur l'huile de palme durable
SCCS	<i>Scientific Committee on Consumer Safety</i>
SMR	Service Médical Rendu
SPF	<i>Sunburn Protection Factor</i>   Facteur de protection solaire
TiO <sub>2</sub>	Dioxyde de titane
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurances Maladie
UV	Ultraviolet
vPvB	<i>very Persistent very Bioaccumulative</i>   Très persistant très bioaccumulable

## Liste des figures

Figure 1 : Logo de l'ANSM <sup>(2)</sup> .....	8
Figure 2 : Logo de l'ANSES <sup>(3)</sup> .....	9
Figure 3 : Logo de la FDA <sup>(5)</sup> .....	10
Figure 4 : Logo de l'EMA <sup>(6)</sup> .....	10
Figure 5 : Logo de l'HAS <sup>(9)</sup> .....	11
Figure 6 : Cycle de vie des médicaments .....	12
Figure 7 : Le triangle du CTD <sup>(13)</sup> .....	15
Figure 8 : Monographie du lactose monohydraté et ses différentes appellations <sup>(21)</sup> .....	21
Figure 9 : Logo de la DGCCRF <sup>(29)</sup> .....	27
Figure 10 : Cycle de vie des produits cosmétiques .....	29
Figure 11 : Comparaison entre la formule d'un médicament et celle d'un produit cosmétique	32
Figure 12 : Cycle de vie des dispositifs médicaux .....	37
Figure 13 : Symbole du marquage CE <sup>(36)</sup> .....	38
Figure 14 : Logo de l'EFSA <sup>(45)</sup> .....	39
Figure 15 : Cycle de vie des produits alimentaires .....	40
Figure 16 : Logos des applications mobiles Yuka et QuelCosmetic! <sup>(52) (53)</sup> .....	43
Figure 17 : Logos des trois organismes de certification en France <sup>(56)</sup> .....	45
Figure 18 : Logo du label COSMOS ORGANIC <sup>(57)</sup> .....	46
Figure 19 : Logo du label COSMOS NATURAL <sup>(57)</sup> .....	47
Figure 20 : Logo du label COSMEBIO <sup>(57)</sup> .....	48
Figure 21 : Logo du label Nature & Progrès <sup>(59)</sup> .....	48
Figure 22 : Classification des nanomatériaux <sup>(61)</sup> .....	51
Figure 23 : Interaction de la lumière avec les nanoparticules et les microparticules de TiO <sub>2</sub> d'une crème solaire <sup>(72)</sup>	56
Figure 24 : Historique de la controverse du TiO <sub>2</sub> .....	57
Figure 25 : Historique de la controverse des parabènes .....	71
Figure 26 : Couverture du livre "La vérité sur les cosmétiques" de Rita Stiens <sup>(123)</sup> .....	74
Figure 27 : Exemple d'allégations "sans paraben" .....	75
Figure 28 : Proposition de loi Lachaud <sup>(125)</sup> .....	76
Figure 29 : Régime fructifère du palmier alaeis guineensis <sup>(134)</sup> .....	82
Figure 30 : Fruit du palmier à huile <sup>(135)</sup> .....	83
Figure 31 : Pays producteurs d'huile de palme dans le monde <sup>(137)</sup> .....	83
Figure 32 : Rendement en huile des principales cultures oléagineuses <sup>(142)</sup> .....	85
Figure 33 : Historique de la controverse de l'huile de palme .....	87
Figure 34 : Déforestation sur l'île de Bornéo entre 1950 et 2005 et prévision jusqu'à 2020 <sup>(134)</sup> .....	89

Figure 35 : Campagne de sensibilisation de Greenpeace <sup>(148)</sup> .....	91
Figure 36 : Logo de la certification CSPO <sup>(151)</sup> .....	93
Figure 37 : Structure chimique commune des silicones .....	97
Figure 38 : Historique de la controverse des cyclosiloxanes .....	106
Figure 39 : Shampoing Garnier sans silicone <sup>(189)</sup> .....	108
Figure 40 : Suppression des silicones dans les produits rinçables chez Yves Rocher <sup>(196)</sup> .....	110

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identité du dioxyde de titane.....	54
Tableau 2 : Structure chimique et noms des parabènes.....	65
Tableau 3 : Identités des parabènes les plus fréquemment utilisés .....	66
Tableau 4 : Comparaison de la structure chimique entre le méthylparabène et l'œstradiol .....	69
Tableau 5 : Identité de l'huile de palme .....	84
Tableau 6 : Exemples de dérivés de l'huile de palme .....	86
Tableau 7 : Identités des cyclosiloxanes.....	101
Tableau 8 : Présentation du cyclotétrasiloxane et du cyclopentasiloxane <sup>(172) (173)</sup> .....	102

## Introduction

Depuis une dizaine d'années, la population fait de plus en plus attention à la composition des produits de consommation avant de les acheter, que ce soit dans l'alimentaire, la cosmétique et même dans les médicaments. En France et plus généralement dans le monde, la population veut des produits sûrs, sans éléments potentiellement dangereux pour la santé ou nocifs pour l'environnement. Progressivement sont apparus les consom'acteurs, des consommateurs exigeants et sensibles aux caractéristiques responsables. Désormais, ils n'acceptent plus passivement les produits qu'on leur propose.

Cet intérêt s'est intensifié avec l'arrivée de nouvelles applications pour téléphone comme Yuka, Inci Beauty ou encore Pharmapocket. Ces trois applications, créées entre novembre 2017 et juin 2018 ont eu un large succès auprès des français. Ainsi, les clients peuvent scanner les produits cosmétiques vendus dans les supermarchés ou dans les pharmacies et connaître leur composition. Les excipients controversés apparaissent en rouge ou en jaune et une explication apparaît. Certaines applications proposent même des produits alternatifs si celui scanné n'obtient pas une bonne note.

Face à cet engouement, les industries cosmétiques ont dû réagir rapidement et plusieurs stratégies se sont mises en place. De nombreux laboratoires cosmétiques ont reformulé leurs produits ou en ont créé de nouveaux sans excipients controversés. Le plus souvent, cette reformulation est réalisée pour des raisons de marketing. Cependant, d'autres laboratoires ont décidé de maintenir ces excipients dans leur formule et d'en expliquer la raison sur leur site internet par exemple. Enfin, la menace d'un changement de réglementation pour certains excipients peut aussi induire une reformulation de la part des industries, qui vont alors chercher des alternatives.

L'industrie cosmétique s'adapte plus facilement à cette nouvelle demande par rapport à l'industrie pharmaceutique pour différentes raisons. Tout d'abord, la mise sur le marché d'un produit cosmétique et celle d'un médicament ne répondent pas aux mêmes exigences réglementaires. En effet, la commercialisation d'un produit cosmétique ne requiert pas d'autorisation préalable. A l'inverse, un médicament ne peut être commercialisé qu'après étude du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Dans ce dossier, tous les éléments qui accompagnent le développement du médicament doivent être renseignés et justifiés, comme par exemple le choix et la quantité d'excipients ajoutés dans le médicament. Les excipients utilisés doivent aussi faire l'objet d'une monographie dans les pharmacopées. Les médicaments ont pour but de traiter une maladie à l'aide de substances actives ayant un

réel impact sur la santé du patient. Il existe donc une balance bénéfice/risque, et la controverse d'un excipient ne semble pas être une priorité face à l'importance du traitement. De plus, la concurrence importante entre les laboratoires cosmétiques et l'effet des allégations « sans », ont permis une remise en question plus rapide que pour l'industrie du médicament. Cela est à nuancer pour les produits en libre accès pour les patients : les produits *Over the Counter* (OTC). En effet, dans ce cas, face aux exigences des patients, les industries pharmaceutiques peuvent avoir un intérêt à remplacer les excipients controversés de leurs formules, afin d'avoir un argument de vente plus important que leurs concurrents. La reformulation d'un médicament est beaucoup plus longue et chère que celle d'un produit cosmétique. Cela s'explique par les différentes études à mettre en place et les changements à réaliser au niveau réglementaire. Par conséquent, la reformulation des produits est réalisée, le plus souvent, seulement si les excipients ont des preuves scientifiques importantes de leur controverse. Dans ce cas, les industries pharmaceutiques anticipent un potentiel changement de réglementation et leurs éventuelles interdictions.

De nombreux scandales ont éclaté ces dernières années sur différents excipients controversés. Cette thèse d'exercice a pour objet de s'intéresser plus particulièrement aux excipients les plus controversés actuellement au sein de la population et des autorités, afin de les voir plus en détail. Pour mieux comprendre les enjeux d'une reformulation, nous allons voir pour les médicaments et les produits cosmétiques, les différents aspects réglementaires. Puis dans un second temps, nous nous concentrerons sur les excipients pouvant être utilisés par les industries pharmaceutiques et cosmétiques. Enfin pour terminer cette première partie, nous ferons un rappel sur les différents acteurs de la remise en question de certains excipients, c'est-à-dire les clients/patients, les industries et les différentes autorités à travers le monde.

Dans la seconde partie, deux excipients actuellement controversés pour la santé humaine seront développés : le dioxyde de titane et les parabènes. Dans la dernière partie, les excipients les plus controversés pour l'environnement seront abordés : l'huile de palme et les silicones. Chaque excipient sera tout d'abord présenté et la raison de son emploi dans les produits cosmétiques et dans les médicaments sera expliquée. Puis nous chercherons à comprendre les raisons de sa controverse : effet de mode ou réelle conséquence pour la santé et l'environnement ? Enfin, des alternatives à ces excipients, pouvant être déjà utilisées par certains laboratoires, seront présentées.

# Partie 1 : La formulation des médicaments et des produits cosmétiques

# 1. Définitions et cadre réglementaire

## 1.1. Les médicaments

### 1.1.1. Définition des médicaments

Le médicament est l'un des produits de consommation les plus encadrés car il n'est pas comme les autres. Aucun médicament n'est sans risque et tous les médicaments ont des effets secondaires. Le médicament obéit à une réglementation très stricte et répond à une définition précise. Celle-ci est définie dans le Code de la Santé Publique (CSP) à l'article 5111-1 :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou

Un médicament contient un principe actif et un ou plusieurs excipients. Le principe actif est une substance d'origine chimique ou naturelle, caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif. Les excipients sont aussi des substances d'origine chimique ou naturelle mais ils ne possèdent pas de mécanisme d'action curatif ou préventif.

### 1.1.2. Instances réglementaires des médicaments

Les médicaments sont régis par différentes instances réglementaires, que ce soit en France, en Europe ou dans le monde.

#### **AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM)**

L'ANSM (figure 1) est un établissement public, créé le 1<sup>er</sup> mai 2012 et placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Avant 2012, cet établissement portait le nom d'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).



Figure 1 : Logo de l'ANSM <sup>(2)</sup>

L'objectif de l'ANSM est de garantir la sécurité d'emploi des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle a autorité sur les produits de santé, c'est-à-dire sur : les

médicaments, les produits biologiques, les dispositifs médicaux, les biocides, les produits cosmétiques et de tatouage.

L'agence évalue la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments. Elle surveille l'apparition d'effets indésirables des médicaments et inspecte les établissements de fabrication, d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et d'essais cliniques.

Parmi ses très nombreuses missions, l'ANSM accorde les AMM des médicaments dans le cadre des procédures nationales, réglemente les publicités et alerte les patients de toute nouvelle information <sup>(2)</sup>.

L'ANSM réglemente les médicaments à usage humain en France. Cependant, les médicaments à usage vétérinaire sont réglementés par une autre agence : l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

## AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL (ANSES)

L'ANSES (figure 2) est un établissement administratif public français, ayant pour principale mission, l'évaluation des risques sanitaires dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Créé le 1<sup>er</sup> juillet 2010, cet établissement est placé sous la tutelle des ministères de la Santé, de l'Agriculture, de l'Environnement, du Travail et de la Consommation. Il s'agit d'un organisme qui se veut indépendant et transparent, avec la création d'un comité de déontologie et de prévention des conflits d'intérêt.



*Figure 2 : Logo de l'ANSES <sup>(3)</sup>*

L'agence évalue l'ensemble des risques auxquels un individu peut être exposé au cours de sa vie. Elle évalue aussi l'efficacité et les risques des médicaments vétérinaires, des produits phytopharmaceutiques, des supports de culture et des biocides, afin de délivrer des AMM <sup>(3)</sup>.

Il existe cinq comités d'orientation thématique : santé-environnement ; santé-travail ; alimentation ; santé et bien-être animal ; santé végétale.

L'ANSES réalise donc l'évaluation des risques et fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques, ainsi qu'une expertise et un appui scientifique et technique. Ces informations sont ensuite utilisées afin d'élaborer des dispositions législatives et réglementaires et mettre en œuvre des mesures de gestion des risques <sup>(4)</sup>.

Aux Etats-Unis, les missions de l'ANSM et de l'ANSES concernant les médicaments et les produits vétérinaires sont réunies au sein d'une même agence : l'administration des produits alimentaires et des médicaments (FDA : *Food and Drug Administration*).

### FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

La FDA (figure 3) est l'agence américaine chargée de protéger la santé publique en s'assurant de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques et des dispositifs médicaux. La FDA s'assure aussi de la sécurité des aliments et des produits cosmétiques<sup>(5)</sup>.



Figure 3 : Logo de la FDA<sup>(5)</sup>

Au niveau Européen, une agence a été créée afin de réglementer les médicaments humains et vétérinaires. Il s'agit de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA : *European Medicines Agency*).

### EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

L'EMA (figure 4) est une agence de l'Union Européenne, créée en 1995. Son rôle est d'évaluer, de coordonner et de superviser le développement de nouveaux médicaments au sein de l'Union Européenne. Ses décisions sont légalisées par la Commission européenne.



Figure 4 : Logo de l'EMA<sup>(6)</sup>

L'agence autorise et contrôle les médicaments. Les industries pharmaceutiques peuvent lui soumettre une demande d'AMM afin de commercialiser le médicament dans l'ensemble de l'Union Européenne<sup>(7)</sup>.

Les missions de l'EMA sont les suivantes<sup>(6)</sup> :

- Faciliter le développement et l'accès aux médicaments
- Evaluer les demandes d'AMM pour les procédures centralisées
- Contrôler la sécurité des médicaments tout au long de leurs cycles de vie
- Fournir des informations fiables sur les médicaments humains et vétérinaires

L'EMA est composée de nombreux comités dont le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP : *Committee for Medicinal products for Human Use*). Son rôle est d'évaluer

les demandes relatives aux médicaments dans le cadre d'AMM par procédure centralisée. La procédure centralisée est une demande d'AMM unique pour l'ensemble des états membres de l'Union Européenne.

Les évaluations réalisées par le CHMP sont basées sur des critères purement scientifiques dont le but est de s'assurer que le rapport bénéfice/risque d'un médicament est favorable pour le patient <sup>(8)</sup>.

Enfin, il existe en France une dernière autorité appelée la Haute Autorité de Santé (HAS) qui évalue les médicaments.

### HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS)

L'HAS (figure 5) est une autorité publique indépendante à caractère scientifique créée en 2004. Son objectif est de développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social, au bénéfice des personnes.



*Figure 5 : Logo de l'HAS <sup>(9)</sup>*

L'HAS a trois missions principales <sup>(9)</sup> :

- Evaluer scientifiquement les médicaments, les dispositifs médicaux et les actes en vue de leur remboursement par l'assurance maladie
- Promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et des usagers et élaborer des recommandations de santé publique
- Mesurer et améliorer la qualité des hôpitaux, cliniques en médecine de ville, dans les établissements sociaux et médico-sociaux

La Commission de Transparence de l'HAS a pour rôle d'évaluer le niveau du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) d'une spécialité afin de donner un avis sur le prix d'un médicament et son taux de remboursement.

Les médicaments sont encadrés par de nombreuses autorités comme l'HAS, l'ANSM et l'ANSES en France, l'EMA en Europe et la FDA aux Etats-Unis. Il ne s'agit ici que des agences les plus importantes pour la suite de cette thèse d'exercice.

### 1.1.3. Cycle de vie des médicaments

Le développement d'un médicament est un processus long et coûteux qui comprend de multiples étapes (figure 6).

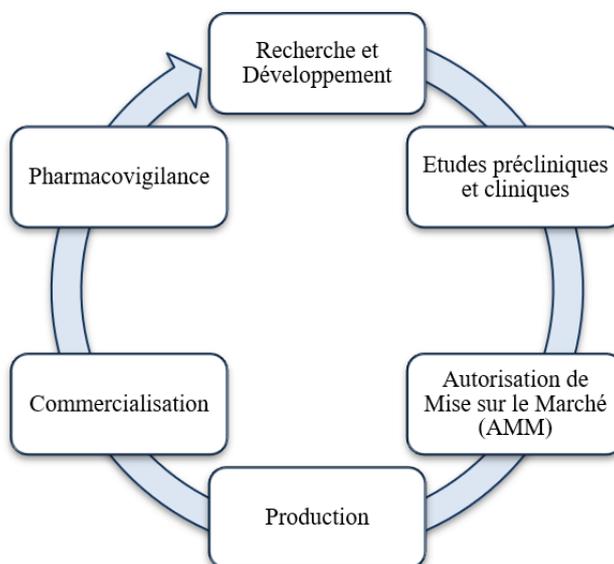


Figure 6 : Cycle de vie des médicaments

#### RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

La recherche permet d'identifier de nouvelles molécules à visée thérapeutique. On considère que sur plus de 10 000 molécules d'intérêt, il y aura 10 candidats médicaments et seulement 1 médicament final <sup>(10)</sup>.

Après avoir trouvé une nouvelle substance active, il faut concevoir le médicament. Pour cette conception, il est nécessaire de prendre en compte un certain nombre de propriétés physico-chimiques de la substance active : solubilité, caractères organoleptiques, stabilité (à la lumière, température, oxygène, humidité), les éventuelles incompatibilités mais aussi son devenir dans l'organisme. Il est en effet important de connaître le profil pharmacocinétique de la substance active, le lieu de l'activité thérapeutique et sa biodisponibilité par exemple.

Lors de la conception du médicament, il faudra choisir sa voie d'administration, sa forme, son conditionnement et sa formule.

## ETUDE PRECLINIQUES ET CLINIQUES

Des études de recherche préclinique puis clinique sont réalisées sur le médicament en devenir afin de mieux connaître la molécule. Il faut :

- Démontrer son efficacité par des essais de pharmacodynamie
- Connaître son devenir dans l'organisme, c'est-à-dire son profil pharmacocinétique
- Etablir un profil de sécurité d'emploi en déterminant sa pharmacotoxicologie
- Préciser son champ d'application, ses indications

Après des phases de screening durant lesquelles les molécules sont testées *in silico* sur des modèles informatiques et *in vitro* sur des modèles cellulaires pour identifier les molécules les plus prometteuses, des essais pré-cliniques sont réalisés *in vivo* sur des modèles animaux. Les informations trouvées constituent une base de données où le profil pharmacocinétique et le profil pharmacodynamique de la substance active sont définis. La toxicité des composés est également évaluée au travers des tests de tératogénèse et de mutagénèse. Certains candidats médicaments seront abandonnés au stade préclinique si la balance bénéfico-risque est négative : instabilité chimique, substance tératogène ou mutagène, faible activité biologique, absence de spécificité ou profil pharmacocinétique défavorable par exemple.

Les essais cliniques permettent ensuite de tester et d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la substance active chez l'Homme. Ils sont divisés en 4 phases <sup>(11)</sup> :

- Etudes de phase I : Etudes de tolérance

Evaluation du profil pharmacocinétique et de la tolérance au médicament sur un nombre limité de volontaires sains.

- Etudes de phase II : Etudes pharmacologiques

Evaluation de l'efficacité du médicament sur une centaine de patients volontaires afin de trouver la bonne dose et d'évaluer les effets indésirables. La phase II est divisée en deux parties. Les études de phase Iia sont des études pilotes ciblées sur l'efficacité en termes d'effet dose-réponse du produit. Les études de phase Iib sont des essais visant à évaluer l'efficacité du traitement.

- Etudes de phase III : Etudes de sécurité et d'efficacité

Evaluation du rapport efficacité/tolérance sur une plus large population avec une comparaison à un médicament déjà existant ou à un placebo.

- Etudes de phase IV : Etudes de pharmacovigilance

Evaluation post-AMM de l'efficacité et de la tolérance du médicament à l'échelle de la population

### AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

L'AMM d'un médicament est obligatoire au préalable de toute commercialisation d'une spécialité pharmaceutique. Cette autorisation peut être délivrée selon des procédures normées par l'ANSM après avis de la Commission d'AMM ou par la Commission Européenne après avis du CHMP de l'EMA. Au niveau européen, il existe 3 types de procédures :

- Procédure centralisée

Cette procédure est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies et est facultative pour les nouvelles substances actives. Le dossier d'AMM est déposé à Amsterdam et si elle est accordée, l'AMM est valable d'emblée dans tous les pays de l'Union Européenne. La publicité du médicament et son remboursement sera réglementé selon les autorités nationales. Il s'agit d'une procédure très longue et extrêmement coûteuse.

- Procédure décentralisée

Le dossier d'AMM est déposé simultanément dans chaque état de l'Union Européenne. L'évaluation du dossier d'AMM est réalisée par un état choisi comme état de référence et si l'AMM est accordée, l'AMM est valable dans tous les pays de l'Union Européenne. Il s'agit d'une procédure moins longue que la procédure centralisée.

- Procédure de reconnaissance mutuelle

Le dossier d'AMM est déposé dans un seul état de l'Union Européenne. Si l'AMM est accordée par cet état, l'autorisation est étendue aux autres pays de l'Union Européenne. En cas de désaccord entre les états, l'EMA décide *via* la commission européenne. IL s'agit de la procédure européenne la plus utilisée.

L'AMM est accordée pour une durée de 5 ans, à condition que le médicament s'inscrive dans une stratégie thérapeutique et réponde aux normes de qualité, d'efficacité et de sécurité de son emploi dans les conditions normales d'utilisation.

Le développement des médicaments étant de plus en plus mondialisé, il est devenu nécessaire d'harmoniser les données et les règlements afin de s'assurer de la qualité et de l'efficacité des médicaments développés et enregistrés dans d'autres pays. C'est pourquoi le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH : *International Council for Harmonisation of Technical*

*Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) a été créé en 1990 <sup>(12)</sup>. Il propose un référentiel qualité appelé ICH Q8 (développement pharmaceutique), Q9 (évaluation des risques) et Q10 (système de gestion de la qualité) à suivre lors du développement pharmaceutique. Le contenu du dossier d'AMM est ainsi standardisé pour les grandes régions du monde : l'Union Européenne, les Etats-Unis et le Japon, grâce au format *Common Technical Document* (CTD). Il s'agit d'un dossier permettant de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Il est divisé en cinq modules (figure 7) :

- Module 1 : Dossier administratif
- Module 2 : Résumé des modules qualité, non clinique et clinique
- Module 3 : Données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du médicament
- Module 4 : Rapports non cliniques
- Module 5 : Rapports d'études cliniques

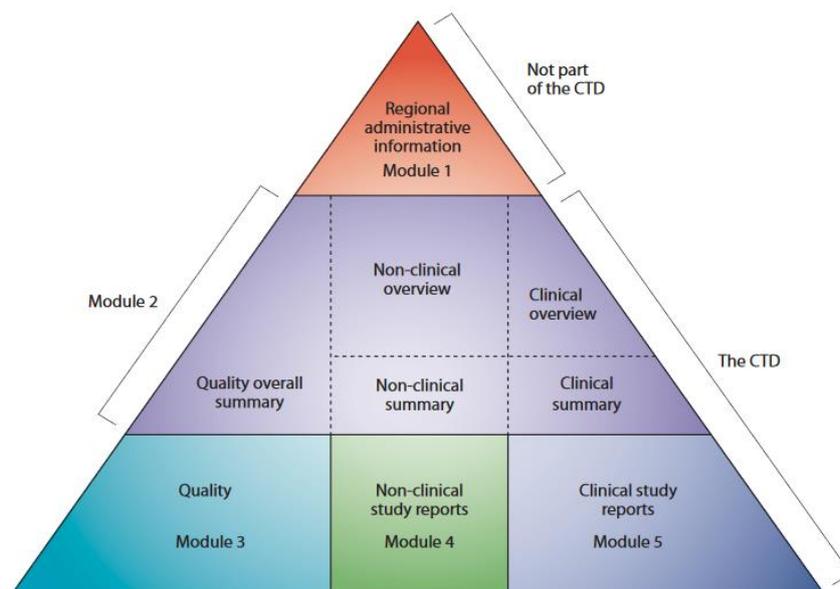


Figure 7 : Le triangle du CTD <sup>(13)</sup>

Le module qui concerne la formulation galénique d'un médicament est le module 3. Il est divisé en deux parties : une partie pour le principe actif (3.2.S) et une partie pour le produit fini (3.2.P). La section 3.2.S, relative au principe actif, regroupe toutes les informations liées à la substance active, à sa fabrication, à sa caractérisation, à ses modalités de contrôle, de conditionnement et de stabilité. Dans la section 3.2.P, les informations liées à la qualité du produit fini sont décrites : composition du médicament, développement pharmaceutique, fabrication, contrôle des excipients, contrôle du produit fini et les données de stabilité. C'est plus particulièrement dans la section 3.2.P.2, section sur le développement pharmaceutique,

que sont décrits la composition du médicament, les étapes de développement du médicament, le procédé de fabrication ainsi que le choix du conditionnement. Tout doit être justifié.

Puis, le dossier d'AMM passe devant la Commission de Transparence de l'HAS qui donne son avis sur le SMR et l'ASMR. L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) se base ensuite sur le SMR afin de fixer le taux de remboursement et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) se base sur l'ASMR afin de fixer le prix du médicament.

## **PRODUCTION**

Les opérations de production comprennent différentes étapes : le contrôle des matières premières et des articles de conditionnement ; la fabrication ; le contrôle de la qualité du produit fini et la libération des lots.

Les opérations de production doivent répondre aux principes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) afin d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs AMM <sup>(14)</sup>. Il s'agit d'un ensemble de directives ou de recommandations. La qualité des médicaments produits est sous la responsabilité d'un pharmacien responsable.

## **COMMERCIALISATION**

Après fabrication, les médicaments sont livrés à des grossistes-répartiteurs. La distribution des médicaments est réalisée par des établissements ayant obtenu une autorisation par l'ANSM. Dans ces établissements, toutes les activités se font conformément aux Bonnes Pratiques de Distribution (BPD). Puis, la dispensation des médicaments aux patients se fait dans les officines ou dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) sous le contrôle d'un pharmacien <sup>(15)</sup>. Les médicaments remboursables par la sécurité sociale ne doivent pas faire l'objet de publicité. Tous les médicaments doivent être derrière le comptoir du pharmacien afin de garantir la sécurité. Il existe une exception pour les médicaments OTC, médicaments pouvant être délivrés sans ordonnance.

## PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance est l'activité qui consiste à surveiller l'apparition d'effets indésirables chez un patient, résultant de l'utilisation d'un médicament.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1972 :

« Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit <sup>(16)</sup>. »

Assimilée aux essais cliniques de phase IV, la pharmacovigilance s'effectue tout au long de la vie d'un médicament. Elle repose sur le signalement des effets indésirables ; le recueil, l'exploitation et l'évaluation des effets indésirables ; la réalisation d'étude ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments ; la mise en place d'actions et la prise de mesures correctives ou préventives.

Les professionnels de santé et les industriels ont l'obligation de déclarer sans délai auprès de l'ANSM, tout effet indésirable grave.

Le rapport bénéfice/risque du médicament est régulièrement réévalué en fonction des nouvelles données de pharmacovigilance collectées durant la phase de commercialisation du médicament. Une AMM peut être modifiée ou même suspendue au cours de la vie du médicament <sup>(17)</sup>.

D'après le CSP (Art L.5121-152) :

« Un effet indésirable grave est un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale <sup>(18)</sup>. »

#### 1.1.4. Formulation galénique des médicaments

La formulation galénique est une étape importante du développement du médicament.

##### LA PHARMACIE GALENIQUE

La pharmacie galénique est la science de concevoir, élaborer, fabriquer et conditionner un médicament afin de le rendre administrable à un patient. Cette science permet de trouver la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée et à un patient ciblé. Le mot galénique provient du nom de Claude Galien, *Claudius Galenus* en latin, célèbre médecin grec de l'Antiquité et père de la pharmacie. Au II<sup>ème</sup> siècle après J.C., il fut le médecin de Marc-Aurèle, célèbre empereur Romain et des gladiateurs à Rome. Il est l'auteur de nombreux traités qui démontrent son intérêt pour la formulation des médicaments et sur la façon de les préparer. Si dans le passé tous les pharmaciens étaient des galénistes, c'est aujourd'hui dans les laboratoires de recherche universitaire et dans les industries pharmaceutiques que nous les retrouvons principalement. En effet, ils jouent un rôle important dans les services de recherche et développement, avec comme objectifs, la mise en forme, la garantie de l'efficacité, de l'innocuité et de la stabilité des médicaments <sup>(19)</sup>.

Lors de la formulation d'un médicament, le galéniste doit connaître les nombreuses propriétés du principe actif, substance qui possède des propriétés thérapeutiques. Le choix de la voie d'administration dépend de la biodisponibilité de ce principe actif (devenir dans l'organisme), de la vitesse d'action désirée ainsi que de la durée du traitement, du nombre de prises par jour et du patient. La voie d'administration est très vaste comme nous allons le voir par la suite.

Avec les connaissances de tous ces paramètres, le galéniste choisit ensuite la forme galénique du médicament. Enfin, le galéniste doit choisir les excipients, le procédé et le matériel de fabrication afin de concevoir le médicament.

##### LES FORMES GALENIQUES

L'ensemble des formes galéniques pouvant être utilisées en médecine humaine sont définies d'un point de vue réglementaire au niveau de la Pharmacopée Européenne et complétées en France par la Pharmacopée française. La forme galénique permet de faciliter l'administration du principe actif. Il existe un certain nombre de formes galéniques, qui sont conditionnées par la voie d'administration.

*La voie orale* : Cette voie d'administration est la plus commune et l'une des moins chères car elle peut être facilement utilisée en ambulatoire. Les formes sont soit solides soit liquides. Les formes galéniques solides sont : les comprimés, les gélules, les capsules molles, les poudres, les granulés, les sphéroïdes médicamenteux, les pastilles, les pâtes et les gommes à mâcher. Les formes liquides sont la plupart du temps des présentations multidoses et nécessitent un instrument de mesure pour administrer la dose voulue. On retrouve : les solutions, les sirops, les potions, les extraits, les tisanes, les suspensions et les émulsions.

*Les voies parentérales* : Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain. Les trois principales voies d'introduction des préparations injectables sont la voie sous-cutanée, la voie intraveineuse et la voie intramusculaire. Ces voies d'administration sont particulièrement complexes d'utilisation, requièrent un appareillage approprié et un personnel compétent. Ils ne sont donc pas faciles d'accès en ambulatoire et peuvent générer des coûts importants. Comme pour la forme orale, il y a des solutions, des suspensions et des émulsions.

*La voie cutanée* : Cette voie est utilisée principalement dans le traitement des pathologies dermatologiques. L'action du principe actif peut être locale ou systémique. Les formes galéniques sont les pommades, les crèmes, les gels, les pâtes dermiques, les poudres, les lotions, les laits.

*Les voies aériennes* : ces voies peuvent être subdivisées en voies aériennes supérieures (fosses nasales, la bouche, le pharynx et le larynx) et en voie pulmonaire. Pour exemple, les formes galéniques utilisées pour la voie pulmonaire sont des préparations liquides destinées à être converties en vapeurs, des préparations liquides (solutions, suspensions, émulsions) dispersées à l'aide de nébuliseurs, des préparations liquides dispersées au moyen d'inhalateurs ou encore des poudres pour inhalations.

*La voie ophtalmique* : Cette voie est utilisée pour une action locale afin de traiter les affections oculaires. Les formes galéniques sont les collyres, les solutions pour lavage ophtalmique, les pommades ophtalmiques et les inserts.

*La voie rectale* : Cette voie est particulièrement intéressante pour les nourrissons et les enfants. Les préparations ont une action locale ou systémique ou sont utilisées à des fins de diagnostic. Parmi les formes galéniques on retrouve les suppositoires, les capsules rectales, les lavements, les mousses rectales, les tampons rectaux et les pommades rectales.

*La voie vaginale* : Cette voie est utilisée dans le traitement des affections locales. Les formes galéniques sont les ovules, les comprimés gynécologiques, les capsules vaginales, les mousses vaginales et les tampons vaginaux.

Pour chaque forme galénique, il existe des contrôles à effectuer sur les produits finis afin de s'assurer de la conformité des médicaments, de leurs uniformités et de leurs conservations. Ces contrôles sont décrits dans la Pharmacopée Européenne. La Pharmacopée est un recueil de textes réglementaires précisant le mode de préparation, les critères de pureté ainsi que les méthodes d'analyses permettant d'assurer le contrôle des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication du médicament. La Pharmacopée française, 11<sup>ème</sup> édition, est constituée de textes exclusivement nationaux. Elle couvre des sujets variés tel que les principes actifs de synthèse, les plantes et les excipients. La Pharmacopée européenne, 10<sup>ème</sup> édition en vigueur, comprend quant à elle, de nombreuses monographies sur des préparations, des substances et des méthodes d'analyse. Ces normes officielles de qualité constituent un référentiel opposable pendant les processus de développement, de production et de commercialisation du médicament et de ses composants, afin de garantir une sécurité d'emploi des médicaments.

## LES EXCIPIENTS

D'après la Pharmacopée Européenne de 2001, un excipient est :

« Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telle que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend en général plusieurs excipients. »

Plus simplement, d'après l'ANSM :

« Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif présente dans un médicament <sup>(20)</sup>. »

Lors de la formulation d'un médicament, des excipients, également appelés substances auxiliaires, doivent être ajoutés afin de stabiliser le principe actif, de faciliter son administration, de moduler sa libération dans l'organisme ou encore de permettre la réalisation technique de la forme galénique. Le choix des excipients dans une formule est l'une des fonctions majeures d'un galéniste. Les excipients doivent être dépourvus d'activité

propre, c'est-à-dire qu'ils doivent être inertes vis-à-vis du principe actif, du conditionnement et de l'organisme.

### Dénomination des excipients

Un excipient peut être identifié à l'aide de différentes appellations. Dans la Pharmacopée, un excipient est nommé par son nom français, son nom latin, sa structure chimique, sa nomenclature et son nom chimique (figure 8).

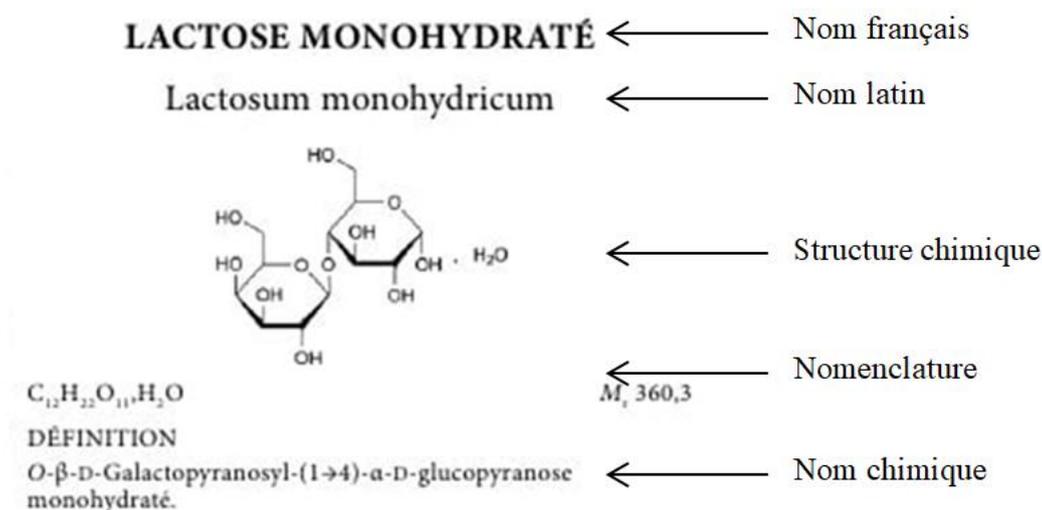


Figure 8 : Monographie du lactose monohydraté et ses différentes appellations <sup>(21)</sup>

Cependant, il existe d'autres appellations permettant d'identifier un excipient, et dans notre exemple, le lactose monohydraté. Tout d'abord, il peut avoir un numéro de *Chemical Abstracts Service* (CAS). Il s'agit d'un numéro d'enregistrement unique auprès d'une banque de données. Un numéro est attribué à chaque substance chimique décrite dans la documentation (exemple : 10039-26-6). L'objectif est de faciliter la reconnaissance d'un produit car les produits chimiques ont souvent différents noms. De plus, l'excipient peut avoir un numéro de la Communauté Européenne (CE). Il s'agit d'un identifiant unique, composé de sept chiffres et attribué aux substances chimiques par la Commission Européenne (exemple : 200-559-2).

Il est important de rappeler que le procédé de fabrication des excipients a une grande influence sur leurs propriétés. C'est pourquoi, deux excipients, ayant la même dénomination chimique mais provenant de deux fournisseurs différents, pourront avoir des comportements sensiblement différents.

## *Principales fonctions des excipients*

Les excipients utilisés dans les médicaments sont très nombreux et ont des fonctions très variées. Ils peuvent faciliter l'administration du principe actif, améliorer son efficacité et sa tolérance ou encore assurer la stabilité physique, chimique et microbiologique du médicament. Chaque excipient entrant dans la composition du médicament doit avoir un rôle indispensable et son utilisation doit être justifiée dans le dossier d'AMM notamment en se basant sur les essais associés aux caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients, décrites au niveau de la Pharmacopée.

La fonctionnalité d'un excipient dépend de ses propriétés physiques et chimiques, de la teneur en sous-produits et en additifs et des interactions entre les constituants de la formulation et des contraintes liées au procédé. Son évaluation fait souvent appel à un ensemble de méthodes analytiques.

Cette thèse d'exercice n'a pas pour objet la rédaction d'une liste exhaustive des différentes fonctions des excipients car elles sont également dépendantes des formes galéniques. A titre d'exemple, nous allons voir ici les plus grandes classes d'excipients présents dans les comprimés puis dans les solutions buvables.

### Les diluants : quantité variable

Ils complètent le volume du principe actif, généralement insuffisant pour réaliser la forme galénique voulue. Ils sont choisis en fonction de leur solubilité dans l'eau, leur pouvoir adsorbant et absorbant et leur qualité mécanique.

*Exemple : amidon, cellulose microcristalline, lactose, sorbitol...*

### Les lubrifiants : 0,5 – 2%

Ils peuvent être d'écoulement ou antifriction. Le premier améliore la fluidité de la poudre, son écoulement et son tassement lors de la compression. Le deuxième évite l'adhérence des comprimés sur les machines de production et diminue les frictions entre les particules afin d'obtenir des comprimés brillants et non poussiéreux.

*Exemple : benzoate de sodium, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc...*

### Les liants : 2 – 20%

Ils améliorent la cohésion des particules entre elles et diminuent les forces de compression nécessaire. La quantité utilisée sera plus importante en cas de compression directe (5 – 20%) par rapport à la granulation (2 – 5%).

*Exemple : amidons, celluloses, gommes, polyvidone...*

### Les agents de désagrégation : 2 – 5%

Ils permettent d'augmenter la vitesse de désagrégation du comprimé et d'améliorer ainsi la biodisponibilité de la substance active. Il en existe deux types différents : des agents gonflants ou des agents très rapidement hydrosolubles.

*Exemple : amidons, celluloses, polyvidone réticulée...*

D'autres excipients peuvent être utilisés comme des mouillants, des solutions tampons, des colorants ou des aromatisants par exemple.

Dans les solutions buvables, nous trouverons :

### Les solvants : quantité variable

Ils ont la capacité à dissoudre ou diluer d'autres substances sans les modifier chimiquement. Ils doivent être dépourvus de toxicité, bien tolérés et doivent répondre aux exigences de la Pharmacopée.

*Exemple : eau, alcool...*

### Les agents de solubilisation : quantité variable

Les co-solvants et les tensioactifs sont fréquemment utilisés. Les tensioactifs sont des composés amphiphiles, c'est-à-dire avec une partie hydrophile et une partie hydrophobe. Dans les solutions où ils doivent garantir la solubilisation des substances actives peu solubles, ils sont utilisés pour former des micelles, douées de propriétés solvantes au-delà de leur concentration micellaire critique. Les tensioactifs peuvent aussi être utilisés pour leurs propriétés émulsifiantes (facilitent la formation d'une émulsion entre deux liquides non miscibles), détergentes (permettent d'enlever les salissures sur un support solide grâce à leurs pouvoirs solubilisant et dispersant), moussantes (favorisent la formation et la persistance de la mousse) et mouillantes (permettent un plus grand étalement des liquides sur un support solide).

*Exemple : cocamidopropyl bétaine, sodium laureth sulfate...*

### Les agents modificateurs de viscosité : < 10%

Ils modulent la viscosité du produit galénique. Ils peuvent le gélifier, l'épaissir ou moduler sa consistance. Les cires et les gommes sont des modificateurs de viscosité.

*Exemple : agar-agar, gomme xanthane...*

### Les agents conservateurs : <1%

Ce sont soit des antibactériens, des antioxydants ou des agents chélateurs. L'addition d'antibactériens ou d'antifongiques est nécessaire en cas de forme galénique contenant une phase aqueuse et donc présentant un risque de contamination microbienne. Les antioxydants

sont ajoutés pour protéger les médicaments de la chaleur, de l'oxydation de l'air ou encore de la photooxydation. Les médicaments nécessitant l'ajout d'antioxydants sont ceux contenant des huiles, beurres ou cires. Enfin, les agents chélateurs sont ajoutés pour neutraliser certains cations divalents susceptibles de catalyser des réactions d'hydrolyses.

*Exemple : parabènes, tocophérol...*

Comme pour les comprimés, d'autres excipients peuvent être également utilisés comme des ajusteurs de pH, des édulcorants, des aromatisants ou encore des colorants.

### *Qualité et sécurité des excipients*

En France, la qualité des excipients pharmaceutiques est encadrée par la Pharmacopée Européenne et Française. Un certain nombre d'excipients possède une monographie dans la Pharmacopée expliquant les contrôles à effectuer pour garantir leur identité et leur qualité. L'aspect et la solubilité des excipients sont décrits mais aussi les différentes techniques pour identifier la substance ainsi que les caractéristiques liées à la fonctionnalité (annexe 1).

Un fournisseur de Matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP) a l'obligation d'être conforme aux spécifications de la Pharmacopée.

D'après le CSP (Art. L.5138-3) :

« Les matières premières à usage pharmaceutique répondent aux spécifications de la Pharmacopée quand elles existent <sup>(22)</sup>. »

Néanmoins, un médicament composé de MPUP non décrites dans la Pharmacopée peut être commercialisé. Le fabricant devra transmettre au laboratoire pharmaceutique les certificats d'analyse des MPUP, qui devront être conformes aux recommandations du guide IPEC 2013 « *Certificate of analysis for excipients* ». Le fabricant de médicaments a la responsabilité d'établir des spécifications qualité pour les MPUP. C'est donc aux industriels du médicament de définir au moyen d'une analyse de risques, le niveau de BPF applicable aux excipients qu'ils vont utiliser dans leur formule <sup>(23)</sup>. Le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC : *International Pharmaceutical Excipients Council*) est une association de producteurs, distributeurs et utilisateurs d'excipients pharmaceutiques. Elle propose une version allégée des BPF, adaptée à un site industriel non exclusivement dédié au domaine pharmaceutique, permettant à chaque producteur de s'y conformer.

Bien que les excipients doivent être inertes vis-à-vis de l'organisme, comme nous l'avons vu précédemment, certains excipients couramment utilisés ont des effets propres défavorables. En effet, chez certains patients, ils peuvent induire des allergies ou des troubles digestifs par

exemple. Actuellement, une liste de 47 excipients à effet notoire est disponible sur le site de l'ANSM<sup>(24)</sup>. Cette liste est régulièrement mise à jour. Leur présence, les mises en garde et les précautions d'emploi doivent être mentionnées sur la notice et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

D'après le CSP (Art. R.5121-1) :

« Excipient à effet notoire, tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients<sup>(25)</sup>. »

## 1.2. Les produits cosmétiques

### 1.2.1. Définition des produits cosmétiques

Le mot cosmétique provient du grec *kosmeo* qui veut dire « parer » ou « orner ».

D'après le CSP (art. L.5131-1) et le règlement européen CE n°1223/2009 (art. 2) :  
« 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, 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

Un produit cosmétique ne doit pas nuire à la santé humaine et ne doit pas pénétrer dans l'hypoderme et passer dans la circulation sanguine.

Les produits cosmétiques sont soumis à la réglementation européenne, transposée en droit français :

- Le règlement cosmétique : le règlement CE n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009, relatif aux produits cosmétiques <sup>(27)</sup>. Les annexes de ce règlement sont régulièrement mises à jour par la Commission Européenne.
- Le Code de la Santé Publique : différents articles de loi portent sur les cosmétiques et l'adaptation au droit de l'Union Européenne, notamment les articles L.5131-1 à L.5131-8 et L.5431-1 à L.5431-9 issus de la loi n°2014-201 du 24 février 2014 portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union Européenne dans le domaine de la santé.

### 1.2.2. Instances réglementaires des produits cosmétiques

#### *En France*

En France, la surveillance du marché des produits cosmétiques est assurée conjointement par l'ANSM, la Direction Générale de la Santé (DGS) et par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

## AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM)

Comme pour les médicaments, l'ANSM a autorité sur les produits cosmétiques. L'objectif est de garantir leur qualité et leur sécurité d'emploi tout au long de leur cycle de vie. L'ANSM a des activités de veille, d'évaluation, de vigilance, d'inspection et de contrôles des laboratoires.

## DIRECTION GENERALE DE LA SANTE (DGS)

Créée en 1956, la DGS est une des directions générales du ministère des solidarités et de la santé. Elle est chargée de préparer la politique de santé publique et de sa mise en œuvre. Cette direction possède quatre objectifs <sup>(28)</sup> :

- Préserver et améliorer l'état de santé des citoyens
- Protéger la population des menaces sanitaires
- Garantir la qualité, la sécurité et l'égalité dans l'accès au système de santé
- Mobiliser et coordonner les partenaires (agences sanitaires)

## DIRECTION GENERALE DE LA CONCURRENCE, DE LA CONSOMMATION ET DE LA REPRESSION DES FRAUDES (DGCCRF)

La DGCCRF (figure 9) est une administration française relevant du ministère de l'économie. Elle assure trois missions principales : la régulation concurrentielle des marchés, la protection économique et la sécurité physique des consommateurs.



*Figure 9 : Logo de la DGCCRF <sup>(29)</sup>*

La DGCCRF contrôle les produits à tous les niveaux (production, importation, distribution) et dans un grand nombre de domaines dont la cosmétologie. En cas de danger grave, un dispositif d'alerte permet d'interdire la commercialisation de produits dangereux, d'en assurer le retrait ou d'imposer aux professionnels des modifications de fabrication.

### *En Europe*

En Europe, les produits cosmétiques sont réglementés par le Parlement Européen et le conseil qui sont à l'origine du règlement (CE) n°1223/2009 avec un comité d'expert sur les produits cosmétiques et par la Commission Européenne.

La Commission Européenne modifie les annexes du règlement (CE) n°1223/2009. Elle est à l'origine du règlement 655/2013 du 10 juillet 2013 établissant les critères auxquels les

allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées<sup>(30)</sup>; et de la Décision d'exécution du 25 novembre 2013 concernant les lignes directrices pour l'application de l'annexe 1 du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatifs aux produits cosmétiques<sup>(31)</sup>. Enfin, la Commission Européenne publie des recommandations et des lignes directrices à l'attention des opérateurs cosmétiques et des autorités compétentes. Elle est aidée par deux comités : le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) et le Comité Permanent pour les Produits Cosmétiques (COMCOS).

### **COMITE SCIENTIFIQUE POUR LA SECURITE DES CONSOMMATEURS (CSSC)**

Le CSSC (ou SCCS Scientific Committee on Consumer Safety) est un comité indépendant de la Commission Européenne, composé de 17 membres experts en toxicologie et en chimie. Avant 2009, ce comité se nommait Comité Scientifique des Produits de Consommation (CSPC).

Le CSSC est un comité qui fournit à la Commission Européenne un avis sur les risques en matière de santé et de sécurité pour la santé et la sécurité des produits de consommation non alimentaire. Les risques peuvent être chimiques, biologiques, mécaniques ou physiques. Le CSSC donne un avis scientifique sur les substances destinées à un usage cosmétique afin de les réglementer et sur les thématiques scientifiques ayant trait aux cosmétiques<sup>(32)</sup>.

### **COMITE PERMANENT POUR LES PRODUITS COSMETIQUES (COMCOS)**

Le COMCOS est un comité composé de représentants des Etats membres de l'Union Européenne. Il a pour objectif de faciliter la mise en œuvre des mesures nécessaires à l'évolution technique des textes législatifs. Après consultation du CSSC, il donne un avis sur les modifications nécessaires pour adapter au progrès technique les annexes du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques<sup>(32)</sup>.

### 1.2.3. Cycle de vie des produits cosmétiques

Le cycle de vie des produits cosmétiques comprend de nombreuses étapes (figure 10).

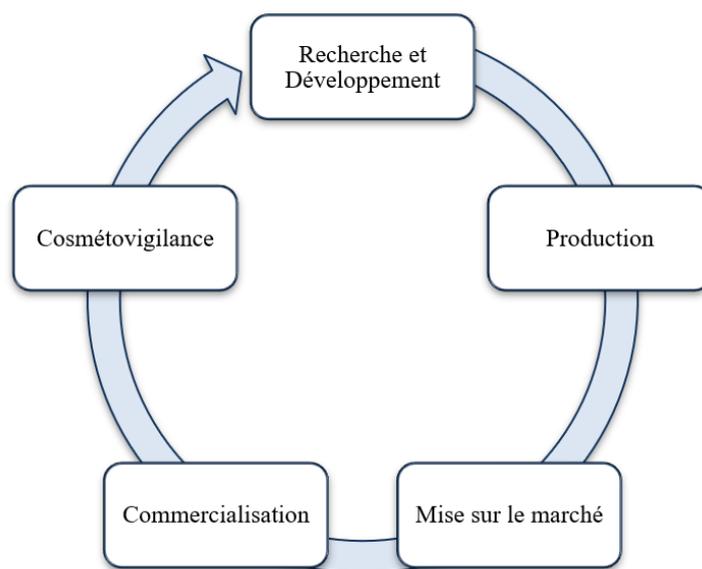


Figure 10 : Cycle de vie des produits cosmétiques

#### RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Les produits cosmétiques font tout d'abord l'objet d'une étude de marché et d'études de marketing. Puis la formule du produit cosmétique va être créée afin de répondre aux exigences d'un cahier des charges qui a pour objectif de plaire aux consommateurs. Le département recherche et développement propose des innovations : nouveaux conditionnements, nouveaux excipients, nouvelles formules... Différents tests sont ensuite réalisés afin de garantir la sécurité du produit cosmétique comme par exemple des tests de stabilité ou de microbiologie.

#### MISE SUR LE MARCHE

A l'inverse d'un médicament, un produit cosmétique ne nécessite pas d'AMM. Cependant, il existe des exigences préalables à la mise sur le marché d'un produit cosmétique :

- Désignation d'une personne responsable
- La fabrication réalisée en conformité avec les BPF
- La constitution du Dossier d'Information du Produit (DIP)
- Les règles d'étiquetage sur le récipient et l'emballage
- La déclaration d'établissement auprès de l'ANSM
- La notification à la Commission Européenne de la commercialisation sur un portail dédié : *Cosmetic Products Notification Portal*

Le DIP doit pouvoir être mis à disposition des autorités à leur demande. Ce dossier est conservé pour une durée de 10 ans à partir de la date à laquelle le dernier lot du produit cosmétique a été mis sur le marché. Il comprend une description du produit cosmétique, le rapport sur la sécurité du produit cosmétique, la méthode de fabrication et déclaration de conformité aux BPF, des preuves de l'effet revendiqué et des données relatives aux expérimentations animales. Dans le rapport sur la sécurité du produit cosmétique, la formule quantitative et qualitative y est décrite, ainsi que l'identité chimique des substances.

## **PRODUCTION**

La production d'un produit cosmétique doit respecter les BPF qui garantissent la qualité du processus de fabrication. Le contrôle qualité intervient durant tout le processus de fabrication : contrôles microbiologiques, physico-chimique, couleur, odeur, texture, étiquetage... Les produits cosmétiques peuvent aussi être contrôlés par les autorités à tout moment.

## **COMMERCIALISATION**

Après production, les produits cosmétiques sont commercialisés dans les grandes surfaces, les parfumeries, les parapharmacies ou les pharmacies. Les produits cosmétiques peuvent faire l'objet de publicités contrôlées par l'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité (ARPP).

## **COSMETOVIGILANCE**

La cosmétovigilance est l'activité consistant à surveiller les effets indésirables des produits cosmétiques après leur commercialisation, sur la santé humaine.

La cosmétovigilance s'appuie sur la déclaration des effets indésirables et le recueil des informations les concernant ; l'enregistrement et l'évaluation des informations ; la réalisation de toutes les études concernant la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et la réalisation et le suivi d'actions correctives si besoin.

Comme pour les médicaments, les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer sans délai, auprès de l'ANSM, les effets indésirables graves.

#### 1.2.4. Formulation galénique des produits cosmétiques

Le métier de formateur est sensiblement le même que celui du galéniste, mais le choix de la voie d'administration est moins large puisque la voie cutanée est principalement utilisée. Pour quelques formes galéniques, les procédés de fabrication peuvent être les mêmes que pour les médicaments. Le formateur doit se référer au règlement cosmétique, le règlement n°1223/2009 du parlement Européen et du Conseil du 20 novembre 2009, relatif aux produits cosmétiques.

##### LES FORMES GALENIQUES

Contrairement aux médicaments pour lesquels la voie orale est privilégiée, les formes galéniques prépondérantes associées aux produits cosmétiques sont destinés à la voie cutanée. Ce sont donc essentiellement des formes pâteuses, semi-pâteuses ou liquides. Les produits cosmétiques peuvent être sous trois formes différentes : les formes anhydres, les formes aqueuses et les dispersions <sup>(33)</sup>.

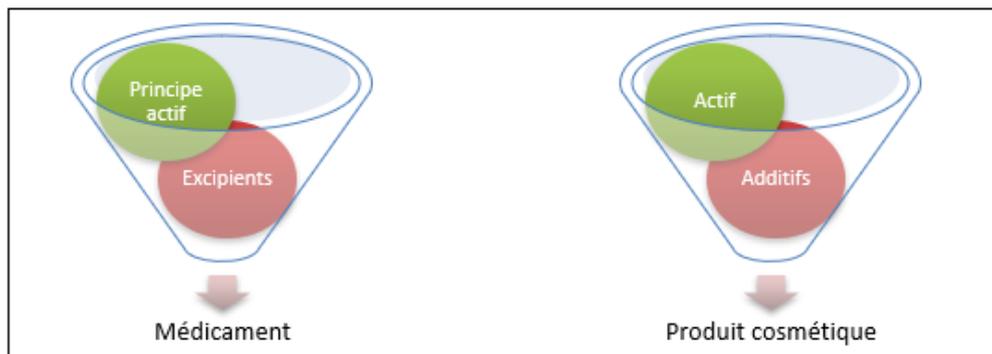
*Les formes anhydres* : ces formes sont généralement composées d'une phase grasse contenant des huiles, des cires et des corps gras par exemple. Les formes galéniques peuvent être des sticks, des baumes, des poudres, des pommades ou encore des huiles.

*Les formes aqueuses* : ces formes sont composées essentiellement d'eau et sont donc propices au développement microbien. Les formes galéniques peuvent être des lotions, des gels ou encore des solutions micellaires.

*Les dispersions* : ces formes sont composées de phases non miscibles et donc instables. Les formes galéniques peuvent être des émulsions, des suspensions ou encore des mousses. Dans les produits cosmétiques, ce sont les émulsions plus ou moins épaissies qui sont essentiellement utilisées. De fait, il peut s'agir de laits, de crèmes ou de baumes particulièrement riches en phase grasse.

## LES ADDITIFS

Les produits cosmétiques contiennent un ou des actifs et des additifs. Le parallèle peut se faire avec la composition des médicaments (figure 11).



*Figure 11 : Comparaison entre la formule d'un médicament et celle d'un produit cosmétique*

Lors de la formulation d'un produit cosmétique, des excipients, appelés additifs, sont ajoutés afin de permettre la réalisation technique de la forme galénique, de donner l'effet escompté au produit ou encore de le conserver, de le parfumer et de le colorer.

Le choix des additifs est l'une des principales tâches d'un formateur. En effet, ce choix permettra au produit fini d'être à la fois efficace, stable et inoffensif, d'avoir la texture désirée et de plaire aux consommateurs. A l'inverse des médicaments, les produits cosmétiques sont composés d'un grand nombre d'excipients. Cela s'explique par le fait que la nécessité de chaque excipient ne doit pas être justifiée au niveau réglementaire. De plus, l'ajout d'un certain nombre d'excipients permet de plaire aux consommateurs, avec des produits cosmétiques colorés, parfumés et une bonne texture. Le choix et le nombre d'excipients à disposition du formateur est beaucoup plus large que pour le galéniste.

Les additifs, seuls ou en association, sont recherchés pour leurs propriétés solvantes, émoullientes, hydratantes, occlusives, organoleptiques, stabilisatrices ou conservatrices.

### *Dénomination des additifs*

Les excipients utilisés dans les médicaments et dans les produits cosmétiques peuvent être les mêmes. Ils possèdent donc un numéro CE, un numéro de CAS et des dénominations chimiques. Cependant, une nouvelle appellation est utilisée uniquement pour les excipients contenus dans les produits cosmétiques et les colorants possèdent leur propre dénomination.

## THE INTERNATIONAL NOMENCLATURE COSMETICS INGREDIENT (INCI)

Le nom INCI est une appellation pour les excipients utilisés dans l'industrie cosmétique. Il s'agit d'une nomenclature créée par une association américaine regroupant des fabricants de produits cosmétiques. En Europe son utilisation est obligatoire pour les produits cosmétiques depuis 1998. En effet, sur l'emballage des cosmétiques, doit apparaître la liste des excipients utilisés, dans l'ordre décroissant de leur quantité et sous la dénomination INCI. Les extraits de plantes sont donnés sous le nom latin et les autres molécules, sont donnés sous le nom anglais.

Pour les colorants, une appellation spécifique est utilisée : il s'agit d'un *Color Index* (CI) comprenant cinq chiffres.

### *Réglementation des additifs*

Les excipients contenus dans les produits cosmétiques doivent être conformes aux annexes II, III, IV, V et VI du règlement européen des cosmétiques n°1223/2009 <sup>(27)</sup>. Les annexes sont régulièrement mises à jour afin d'ajouter de nouveaux excipients ou de modifier les conditions d'utilisation par exemple. La dernière version en date est celle du 18 décembre 2019 <sup>(34)</sup>.

L'annexe II est la liste des substances interdites. Dans cette annexe, toutes les substances chimiques dangereuses, en raison de leurs effets ou de leurs caractères toxiques, sont listées. Ces substances ne peuvent rentrer dans la composition d'un produit cosmétique. Si un état membre juge un excipient suspect, un groupe d'experts européens déterminera sa sécurité d'emploi. Il y avait 1641 substances sur cette liste en décembre 2019.

L'annexe III est la liste des substances soumises à restriction. Il s'agit de substances chimiques pouvant être utilisées dans des produits cosmétiques mais soumis à des restrictions de concentrations, d'emplois ou d'utilisations sur les parties du corps humain. Il y avait 312 substances sur cette liste en décembre 2019.

L'annexe IV est la liste des substances autorisées en tant que colorants. Il s'agit de substances colorant par absorption et réflexion et non par photoluminescence, interférence ou réaction chimique. Il y avait 153 substances sur cette liste en décembre 2019.

L'annexe V est la liste des substances autorisées en tant qu'agents conservateurs. Il y avait 60 substances sur cette liste en décembre 2019.

Enfin, l'annexe VI est la liste des substances autorisées en tant que filtres UV. Il y avait 31 substances sur cette liste en décembre 2019.

De plus, depuis 2007, toutes substances chimiques fabriquées, importées et mises sur le marché en quantité supérieure à 1 tonne par an dans l'Union Européenne doit être soumises à une notification au préalable auprès de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA : *European Chemicals Agency*). Il s'agit du règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques (REACH : *Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals*). L'ECHA reçoit des données sur les propriétés et les dangers des substances chimiques et déterminent si les risques des substances peuvent être gérés ou s'il est nécessaire de les interdire ou de restreindre leurs utilisations <sup>(35)</sup>.

## 1.3. Les dispositifs médicaux

### 1.3.1. Définition et instances réglementaires

La définition des dispositifs médicaux (DM) est commune pour l'ensemble de l'Union Européenne.

D'après le règlement européen 2017/745 :

« Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, réactif ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

- diagnostic, prévention, contrôle, prévision, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation ou compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- étude, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,
- communication d'informations au moyen d'un examen *in vitro* d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais

Cette définition est transposée dans chaque Etat membre au niveau national. En France, les dispositifs médicaux sont définis dans le Code de la Santé Publique.

D'après le CSP (Art. L5211-1) :

« On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. »<sup>(37)</sup>

Les dispositifs médicaux sont divisés en quatre classes selon le niveau de risque de leur utilisation pour la santé<sup>(38)</sup> :

- Classe I : risque le plus faible (béquilles, lunettes correctrices...)
- Classe IIa : risque potentiel modéré/mesuré (lentilles de contact, couronnes dentaires...)
- Classe IIb : risque potentiel élevé/important (préservatifs, scanner...)
- Classe III : risque le plus élevé (implants mammaires, prothèses de hanche...)

Les DM sont soumis à la réglementation européenne, transposée en droit français :

- Le règlement des dispositifs médicaux : le règlement CE 2017/745 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017, relatif aux dispositifs médicaux et applicable au 26 mai 2020
- Le Code de la Santé Publique : différents articles de loi portent sur les dispositifs médicaux et l'adaptation au droit de l'Union Européenne

En France, la surveillance du marché des dispositifs médicaux est assurée par l'ANSM.

#### **AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM)**

Comme pour les médicaments et les produits cosmétiques, l'ANSM a autorité sur les DM. Elle réalise une surveillance active du marché à plusieurs niveaux<sup>(39)</sup> :

- Le contrôle du marché par des contrôles ponctuels ou des campagnes d'évaluation par gammes de produits
- L'inspection des sites de fabrication
- Le contrôle du fonctionnement de l'organisme notifié français
- Le contrôle en laboratoire de la qualité des dispositifs médicaux
- Le contrôle de la publicité
- La surveillance des incidents (matéiovigilance)

### 1.3.2. Cycle de vie des dispositifs médicaux

Le cycle de vie des dispositifs médicaux comprend de nombreuses étapes (figure 12).

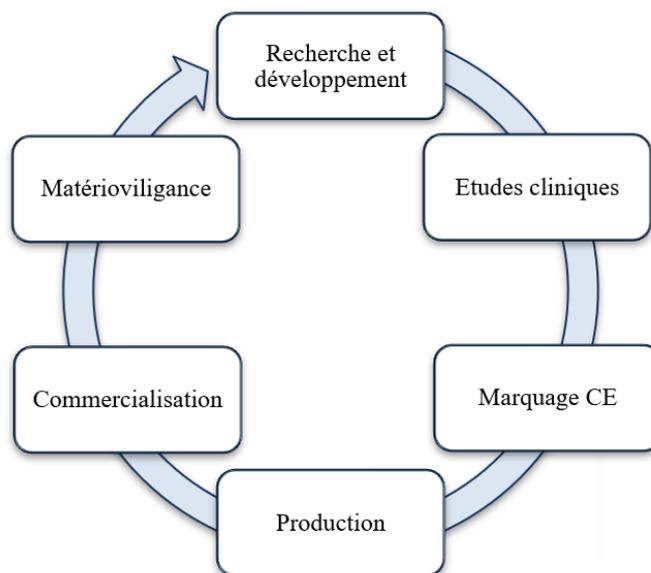


Figure 12 : Cycle de vie des dispositifs médicaux

#### RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

La conception d'un dispositif médical peut faire intervenir des acteurs très différents comme des ingénieurs ou des informaticiens. Le DM fait l'objet d'un cahier des charges très précis afin d'obtenir la certification CE. Les risques liés à l'utilisation du DM doivent être analysés et maîtrisés.

#### ETUDES CLINIQUES

L'évaluation clinique des dispositifs médicaux est demandée pour tous les dispositifs médicaux excepté ceux de classe I non stériles. Les études cliniques ont plusieurs objectifs :

- Démontrer la sécurité pour chaque indication revendiquée par le fabricant
- Démontrer les performances pour chaque indication revendiquée par le fabricant
- Assurer une analyse critique des données cliniques

#### MARQUAGE CE

Pour être mis sur le marché européen, un dispositif médical doit être conforme aux exigences en matière de sécurité et de performances qui lui sont applicables. Ces exigences dépendent de la classe de risque du DM. Le fabricant du DM choisit un organisme notifié afin de contrôler cette conformité. Une fois la conformité du DM démontrée, le fabricant doit apposer un marquage CE (figure 13).

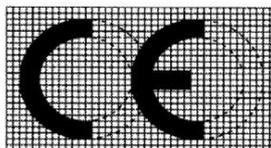


Figure 13 : Symbole du marquage CE <sup>(36)</sup>

Le marquage CE est valable durant 5 ans et peut être renouvelable. Le fabricant tient à la disposition de l'ANSM les déclarations de conformité et les documentations techniques durant 5 ans après la fabrication du dernier exemplaire du produit, ou durant 15 ans pour les DM implantables. La documentation technique doit contenir l'identification du fabricant, une description du DM, sa classification, des données de construction, une description du processus de fabrication et des contrôles effectués, l'étiquetage, la notice d'utilisation, une analyse de risque et les données cliniques <sup>(40)</sup>.

## PRODUCTION

La production d'un dispositif médical doit se faire selon le même processus décrit dans la documentation technique. La production doit se faire en accord avec la certification CE.

## COMMERCIALISATION

La plupart des DM accessibles au grand public sont en vente libre chez des prestataires spécialisés, des prestataires de santé à domicile, en pharmacie, en grande surface, auprès de distributeurs ou directement chez les fabricants. Cependant, certains DM ont une vente réglementée <sup>(41)</sup> :

- Les lentilles et verres correcteurs : vendus exclusivement par des opticiens-lunetiers
- Les audioprothèses : délivrées sur prescription médicale par un audioprothésiste
- Certaines prothèses et orthèses : ventes réservées aux prothésistes, orthopédistes et orthésistes

## MATERIOVIGILANCE

La matériovigilance s'effectue sur les DM après leur mise sur le marché. Elle a pour objectif d'éviter que ne se produisent ou reproduisent des incidents ou des risques d'incidents graves mettant en cause des DM, en prenant des mesures préventives et/ou correctives. La matériovigilance est pilotée par l'ANSM au niveau national et au niveau local par des correspondants de matériovigilance situés dans des établissements de santé publics ou privés, des professionnels de santé et des fabricants, tous tenus de signaler les incidents ou les risques d'incidents dont ils ont connaissance <sup>(42)</sup>.

## 1.4. Les produits alimentaires

### 1.4.1. Définition et instances réglementaires

Les produits alimentaires incluent les boissons, les fruits, les légumes, les bonbons mais aussi toute substance intégrée intentionnellement dans les produits alimentaires au cours de sa fabrication.

D'après le règlement (CE) n°178/2002 :

« Toute substance ou produit, transformé, partiellement transformé ou non transformé, destiné à être ingéré ou raisonnablement susceptible d'être ingéré par l'être humain »<sup>(43)</sup>.

Les produits alimentaires doivent respecter un ensemble de normes et de directives inscrites dans le *Codex Alimentarius*. Ce codex est appliqué par plus de 200 pays à travers le monde. Son objectif est de protéger les consommateurs, les travailleurs et l'environnement.

Les produits alimentaires sont encadrés par différentes autorités au niveau national et européen.

#### **AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL (ANSES)**

L'ANSES intervient à toutes les étapes de la chaîne alimentaire et évalue les risques sanitaires. L'ANSES évalue les risques et les bénéfices nutritionnels des aliments et leurs constituants et la qualité des eaux destinées à la consommation humaine<sup>(44)</sup>.

#### **EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA)**

L'EFSA (figure 14), appelée en France l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments, est une agence de l'Union Européenne, créée en 2002. Cette agence est indépendante de la Commission Européenne, du Parlement Européen et des Etats membres de l'Union Européenne. Il s'agit d'une source impartiale de conseils scientifiques et de communication sur les risques associés à la chaîne alimentaire<sup>(45)</sup>.



Figure 14 : Logo de l'EFSA<sup>(45)</sup>

La mission de l'EFSA couvre la sécurité de l'alimentation humaine et animale ; la nutrition ; la santé et le bien-être des animaux et enfin, la santé et la protection des plantes.

#### 1.4.2. Cycle de vie des produits alimentaires

Le cycle de vie des produits alimentaires comprend de plusieurs étapes (figure 15).

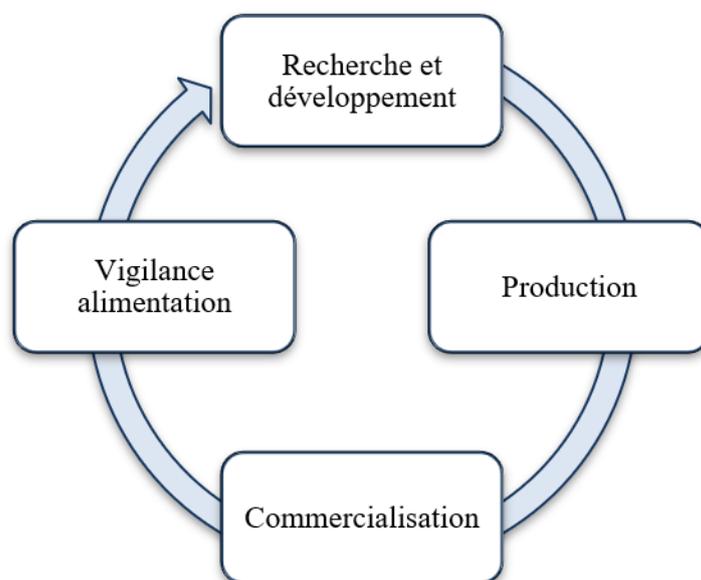


Figure 15 : Cycle de vie des produits alimentaires

#### **RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT**

La conception d'un produit alimentaire peut nécessiter des étapes de développement en cas de produits transformés. C'est le cas des gâteaux, des bonbons ou des yaourts par exemple. Une recette est créée et des additifs peuvent être ajoutés : colorants, antioxydants, émulsifiants, gélifiants, conservateurs ou édulcorants. Sur l'étiquette du produit alimentaire, les additifs sont identifiés par un numéro commençant par « E ».

#### **PRODUCTION**

La production des produits alimentaires doit se faire selon des règles très précises d'hygiène et de sécurité.

#### **COMMERCIALISATION**

La commercialisation d'un produit alimentaire se fait dans les commerces et les grandes surfaces. Les produits alimentaires peuvent faire l'objet de publicité auprès du grand public.

## VIGILANCE ALIMENTATION

La direction générale de l'alimentation est chargée de la gestion des alertes, urgences et crises sanitaires dans le domaine alimentaire. Les alertes peuvent avoir pour origine des contrôles effectués par les autorités sanitaires, les autocontrôles effectués par les professionnels, les examens réalisés par les vétérinaires et les plaintes des consommateurs <sup>(46)</sup>.

## 2. Les différents acteurs de la controverse des excipients

### 2.1. La population

#### 2.1.1. Une méfiance grandissante envers les industries

Une controverse est une discussion ou une opinion sur une question. Dans la suite de cette thèse d'exercice, nous allons parler de la controverse des excipients. Il s'agit d'une discussion sur les différentes opinions de la population suite à des études scientifiques. La controverse des excipients est née à travers les nombreuses crises cosmétologiques. Portées par les médias, ces crises ont remis en question la causalité entre excipients et apparition de cancers ou encore la présence de perturbateurs endocriniens dans des produits cosmétiques. Depuis 2005, une réelle défiance des consommateurs à l'égard des industries cosmétiques s'est installée.

En mars 2005, l'émission « Les cosmétiques en question » d'Envoyé Spécial, sur France 2 a mis en lumière la composition des produits cosmétiques conventionnels. Regardé par plus de 4 millions de Français, ce reportage dénonce la forte présence de conservateurs et notamment de parabènes et de phenoxyéthanol, substances potentiellement dangereuses.

Un mois plus tard, l'association UFC-Que Choisir publie une revue appelée « Trop de substances indésirables » qui démontre selon eux que 95% des gels douches contiennent des conservateurs, des substances cancérigènes ou des perturbateurs endocriniens.

En mai 2005, l'association Greenpeace édite la première édition de son guide Cosmetox. L'objectif de ce guide est d'informer le consommateur sur la présence de substances chimiques potentiellement dangereuses pour la santé et pour l'environnement, dans leurs produits cosmétiques. Ce guide a eu également pour effet d'accélérer la substitution des substances préoccupantes par les entreprises cosmétiques. En effet, le guide liste les principales marques de cosmétique disponibles en France et les classe en vert, orange ou rouge, selon les réponses données par les fabricants<sup>(47)</sup>.

Plus récemment, en 2016, l'association UFC-Que Choisir a publié une base de données sur la composition de 185 produits cosmétiques contenant des substances controversées : toxique, allergisant, irritant, perturbateur endocrinien<sup>(48)</sup>. Cette base de données s'est largement agrandie en passant à 400 produits en 2017<sup>(49)</sup>, pour atteindre près de 200 000 produits décrits début décembre 2019.

En 2017, le magazine 60 millions de consommateurs a publié un guide sur les cosmétiques pour aider à déchiffrer la composition des produits et présenter une liste positive de produits conseillés<sup>(50)</sup>.

### 2.1.2. Naissance des consom'acteurs

La méfiance des consommateurs envers les industries cosmétiques s'est accentuée au fil des années. Puis, petit à petit, la population a pris conscience de son pouvoir sur le marché et de son influence afin d'inverser la tendance. Aujourd'hui, la population veut pouvoir acheter des produits sûrs pour la santé mais aussi pour l'environnement. C'est ainsi qu'est né le consom'acteur. Cherchant une logique plus éthique de la consommation, il a besoin de s'informer et de donner son avis sur les produits. Cet engouement n'est pas seulement ciblé sur les produits cosmétiques, mais sur tous les produits de consommation.

La population française, mais aussi plus largement, la population mondiale, s'intéresse de plus en plus à la composition des produits cosmétiques. L'attente des consommateurs, vis-à-vis de ces produits, est en train de changer, et de tendre vers une industrie plus « propre » et transparente<sup>(51)</sup>.

Cet effet s'est intensifié avec l'arrivée des applications mobiles qui permettent d'analyser la composition des produits très simplement. Après l'apparition de Yuka, UFC-Que Choisir a aussi sorti son application QuelCosmetic ! (figure 16) avec plus de 120 000 références de produits cosmétiques<sup>(52)</sup>. Cependant, en fonction des applications, un même produit peut être classé vert ou rouge, c'est-à-dire bon ou mauvais. Cela s'explique par la différence de critères de classement par ces applications. Certaines prennent en compte l'impact des cosmétiques sur l'environnement alors que d'autres se concentrent uniquement sur la santé du consommateur ; quelques-uns basent leurs arguments sur des études scientifiques « solides », alors que d'autres préfèrent appliquer le principe de précaution. Il s'agit des limites de ces applications souvent critiquées.



Figure 16 : Logos des applications mobiles Yuka et QuelCosmetic!<sup>(52)</sup><sup>(53)</sup>

Cette exigence de la part de la société, concernant des excipients plus sains dans les produits cosmétiques, pourrait un jour être exigée pour les médicaments, et notamment pour les médicaments en vente libre.

### 2.1.3. Apparition du « *Do It Yourself* »

Face à des produits cosmétiques aux ingrédients controversés et à la méfiance des consommateurs vis-à-vis des industries, une nouvelle tendance est apparue : le « *Do It Yourself* » (DIY). Il s'agit de cosmétiques « fait maison » qui rassurent ses adeptes par sa simplicité en termes d'excipients. Le DIY permet de contrôler la composition de ses produits.

Cette pratique, faisant suite aux controverses sur les perturbateurs endocriniens et sur les conservateurs, a rapidement gagné du terrain auprès du grand public, relayée par les médias et les réseaux sociaux. Le régime végétarien a aussi permis d'accélérer cette pratique par la nécessité de consommer des produits sans ingrédients provenant d'animaux, comme la cire d'abeille par exemple. Aroma Zone fait partie des pionniers du marché du DIY, en proposant un large choix d'excipients, de conditionnements et de recettes de produits cosmétiques. Petit à petit, les kits de cosmétiques ont aussi fait leur apparition.

Mais le DIY a lui aussi ces limites en termes de qualité et de sécurité. En effet, les excipients peuvent être achetés sur internet et ne possèdent pas tous des certificats d'analyse, une origine précisée et une vérification de leur qualité. De plus, la quantité des excipients dans une formule est souvent imprécise (ex : cuillère à soupe...) et les contrôles physico-chimiques ne sont pas réalisés. Ces contrôles sont pourtant nécessaires que cela soit pour le dosage de certains excipients ou pour déterminer le pH du produit créé. A la suite d'un certain nombre de cas d'apparition d'eczéma de contact, la Fédération des Entreprises de la Beauté (FEBEA) recommande aux adeptes, de vérifier l'origine des excipients, de manipuler les huiles essentielles avec précaution et de respecter des règles d'hygiène strict lors de la fabrication

(54)

## 2.2. Les industries et les fournisseurs

### 2.2.1. Adaptation des industries

Avec les nouvelles réglementations, les nouvelles études scientifiques et l'implication de la population concernant la composition des produits cosmétiques, les laboratoires et les fournisseurs d'excipients sont en train de s'adapter.

Que cela soit dans le domaine de la cosmétique ou de la pharmacie, et afin de faire face à ces changements significatifs, de nombreux fournisseurs d'excipients ont réagi en proposant des alternatives à certains excipients controversés ; des excipients certifiés bio ; la mise en place de certifications pour un développement durable ; en développant des nouveaux conditionnements ou en garantissant des excipients sans pesticides ou sans conservateurs.

Dans la suite de cette thèse d'exercice, nous développerons les alternatives qu'ont trouvés les laboratoires afin d'enlever ou de mieux encadrer ces excipients controversés.

### 2.2.2. Les labels bio

Avec la médiatisation de la controverse de certains excipients en 2005, un grand nombre de consommateurs s'est tourné vers les cosmétiques bio. Ce secteur est depuis en pleine croissance, avec une augmentation du chiffre d'affaires de 5,6% par an depuis 2011. Selon l'Agence Bio, 57% des Français auraient acheté au moins un produit cosmétique bio au cours de l'année 2018 <sup>(55)</sup>.

Les cosmétiques bio n'ont pas de réglementation officielle en France. Seuls des labels certifiés apportent des garanties précises pour les consommateurs, en répondant à des règles strictes d'un organisme certificateur. Être certifié est une démarche volontaire de la part des laboratoires de cosmétiques.

#### LES CERTIFICATEURS

En France, il existe trois organismes de certification : ECOCERT, COSMECERT et Qualité France (figure 17). Ces organismes sont agréés par les pouvoirs publics et agissent en tant qu'organismes de contrôle indépendants.



Figure 17 : Logos des trois organismes de certification en France <sup>(56)</sup>

La mission des certificateurs est de vérifier que les produits cosmétiques répondent aux exigences du cahier des charges du label voulu. Après contrôle, les certificateurs délivrent un certificat pour le produit cosmétique en question <sup>(56)</sup>.

## LE NOUVEAU LABEL : COSMOS

COSMOS, COSMetic Organic Standard, a été initié par cinq associations et organismes de certification européens : COSMEBIO, BDIH, ECOCERT, ICEA et Soil Association. L'objectif de ce nouveau label est d'harmoniser les exigences des produits cosmétiques bio commercialisés en Europe et ainsi offrir les mêmes garanties pour les consommateurs Européens <sup>(57)</sup>. Depuis 2017, les produits cosmétiques commercialisés par les adhérents ou certifiés par les membres fondateurs doivent porter l'étiquette « COSMOS ».

Le principe de ce label est de promouvoir l'utilisation d'ingrédients issus de l'agriculture biologique, une production et une transformation respectueuse de l'environnement. COSMOS interdit les ingrédients d'origine animale sauf s'ils sont produits naturellement par eux, l'utilisation d'OGM, de nanomatériaux, de silicones et l'irradiation par les rayons gamma et X. De plus, les emballages doivent être recyclables ou biodégradables.

Il existe deux référentiels différents :

- COSMOS ORGANIC

Afin de pouvoir apposer le logo « COSMOS ORGANIC » sur un produit cosmétique (figure 18), celui-ci doit remplir un certain nombre de contraintes :

- Au minimum, 95% des ingrédients doivent être d'origine naturelle sur le total du produit (5% maximum des ingrédients peuvent être synthétiques s'ils figurent sur une liste approuvée restrictive)
- Au minimum, 95% des ingrédients doivent être biologiques sur l'ensemble des ingrédients pouvant l'être
- Au minimum, 20% des ingrédients doivent être biologiques sur le total du produit (ou 10% pour les produits à rincer)



Figure 18 : Logo du label COSMOS ORGANIC <sup>(57)</sup>

Les produits doivent comporter sur leur étiquette le pourcentage d'ingrédients d'origine biologique sous la forme « x % biologique du total », ainsi que le pourcentage d'ingrédients d'origine naturelle sous la forme « x % d'origine naturelle du total ».

- **COSMOS NATURAL**

Afin de pouvoir apposer le logo « COSMOS NATURAL » sur un produit cosmétique (figure 19), celui-ci doit remplir la contrainte suivante : au minimum 95% des ingrédients doivent être d'origine naturelle sur le total du produit. Comme pour les produits COSMOS ORGANIC, l'étiquette doit comporter la mention « x % d'origine naturelle du total ».



*Figure 19 : Logo du label COSMOS NATURAL <sup>(57)</sup>*

#### **AUTRES LABELS BIO**

Bien que le label COSMOS est le plus connu et le plus largement utilisé à travers le monde, il existe un certain nombre d'autres labels français. Nous allons en voir deux, qui semblent être parmi les plus importants et stricts.

- **COSMEBIO**

COSMEBIO est une association regroupant des industries cosmétiques bio françaises. Pour obtenir le label COSMEBIO (figure 20), le produit cosmétique doit remplir les conditions suivantes :

- Au minimum, 95% des ingrédients doivent être d'origine naturelle sur le total du produit
- Au minimum, 95% des ingrédients doivent être biologiques sur l'ensemble des végétaux
- Au minimum, 10% des ingrédients doivent être biologiques sur le total du produit



Figure 20 : Logo du label COSMEBIO <sup>(57)</sup>

De plus, les produits cosmétiques doivent indiquer sur leur étiquette, le pourcentage des ingrédients d'origine biologique et le pourcentage d'ingrédients d'origine naturelle. Les exigences de ce label sont similaires aux exigences de COSMOS.

- Nature & Progrès

Le label Nature & progrès garantit des produits cosmétiques respectueux de l'environnement, des Hommes et des animaux. Les produits sous mention Nature & Progrès sont des produits respectueux du vivant, des cycles naturels ainsi que des produits éthiques et équitables. Ce label (figure 21) assure que :

- 100% des ingrédients sont biologiques
- 0% de produits de synthèse

De plus, comme COSMOS et COSMEBIO, les emballages doivent être recyclables ou biodégradables, les produits cosmétiques ne doivent pas contenir d'OGM. Enfin, les conservateurs doivent être d'origine naturelle et il ne doit pas y avoir d'ingrédients chimiques de synthèse <sup>(58)</sup>.



Figure 21 : Logo du label Nature & Progrès <sup>(59)</sup>

### 2.2.3. Le *greenwashing* et les allégations « sans »

A la suite de cet engouement, certaines industries ont préféré miser sur l'apparence et non sur un changement de formulation, trompant ainsi les consommateurs. Il s'agit de l'apparition du *greenwashing*, procédé de marketing utilisé par une entreprise dans le but de se donner une fausse image de responsabilité écologique. Différentes stratégies de *greenwashing* se sont mises en place :

## EMBALLAGE VERT

Afin de faire penser à des cosmétiques naturels, différents produits ont maintenant un emballage de couleur verte. En effet, le vert est dans l'imaginaire de tous, la couleur de la nature.

## VEGETAUX REPRESENTES

Certains produits font apparaître des végétaux ou d'autres signes évocateurs de la nature sur les emballages. Cependant, il arrive que le produit représenté n'apparaisse qu'à la fin de la liste des ingrédients. C'est-à-dire qu'il est présent mais en très faible proportion.

## UN SLOGAN PARLANT

Quelques produits affichent sur leur emballage un slogan faisant référence à la nature. Cela peut induire le consommateur à penser que les composants du produit sont tous naturels.

## LA PRESENCE D'UNE MENTION « SANS... » OU « 0%... »

Avec l'arrivée des nombreuses controverses sur certains excipients, un grand nombre de produits ont vu apparaître des allégations certifiant qu'ils ne possèdent pas cet excipient en question. Cependant, il arrive parfois que l'excipient controversé soit remplacé par un autre excipient, pas forcément meilleur pour la santé ou l'environnement. De plus, cette mention existe aussi pour des produits qui n'utilisent jamais cet excipient. Par exemple, la mention « sans conservateur » pour un parfum qui n'en contient jamais.

Il arrive donc parfois que ces allégations soient trompeuses pour les consommateurs. C'est pourquoi, une nouvelle réglementation a été créée, afin de les protéger. Le 1<sup>er</sup> juillet 2019 sont entrés en application deux textes de lois afin de mieux encadrer les allégations cosmétiques : le document technique européen sur les allégations cosmétiques et la 8<sup>ème</sup> recommandation produits cosmétiques de l'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité française. Cette nouvelle réglementation est applicable pour les nouveaux produits mis sur le marché. Par exemple, il est dorénavant interdit de mentionner « sans... » suivi d'un excipient qui n'est jamais utilisé pour ce produit ; suivi d'un excipient interdit dans les cosmétiques ; ou encore suivi d'un excipient qui sous-entend un message dénigrant, basé sur une perception présumée négative de la sécurité de l'excipient en question (par exemple « sans parabène » ou « sans dioxyde de titane »). En revanche, il est autorisé d'inscrire la mention « sans » dans le but de permettre un choix éclairé pour des groupes ciblés de consommateurs : famille, personnes végétan<sup>(60)</sup>...

## Partie 2 : Des excipients controversés pour l'Homme

# 1. Le dioxyde de titane et ses nanoparticules

## 1.1. Les nanoparticules

### 1.1.1. Définition

Les nanomatériaux sont des éléments insolubles dont la taille ou la structure comporte au moins une dimension comprise entre 1 et 100 nanomètres (nm). Cette très faible taille leur permet d'acquérir des nouvelles propriétés physico-chimiques intéressantes.

Il existe deux grandes familles parmi les nanomatériaux : les nano-objets qui possèdent une, deux ou trois dimensions externes à l'échelle nanométrique ; et les matériaux nanostructurés qui possèdent une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique (figure 22). Les nanoparticules font partie des nano-objets et ont la particularité d'avoir ses trois dimensions externes à l'échelle nanométrique. Du fait de cette surface spécifique, ils offrent des propriétés particulièrement intéressantes.

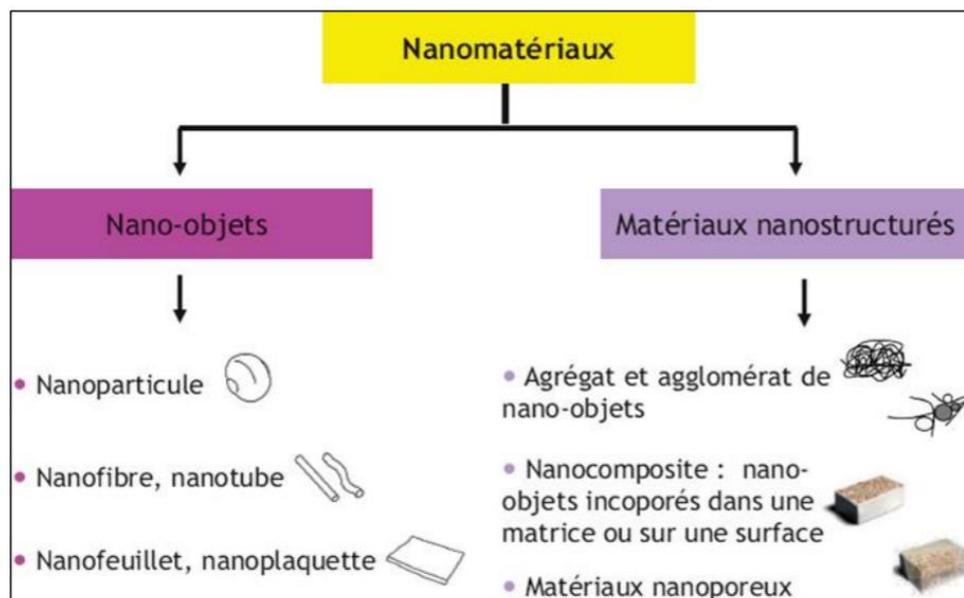


Figure 22 : Classification des nanomatériaux <sup>(61)</sup>

Les nanomatériaux sont utilisés dans un grand nombre de domaines différents comme l'automobile (matériaux renforcés, plus légers...), l'énergie (cellules photovoltaïques de nouvelle génération, matériaux isolants plus efficaces...), l'écologie (diminution des émissions de dioxyde de carbone, production d'eau ultrapure à partir d'eau de mer...), l'agroalimentaire (additifs, colorants...) mais aussi la médecine et la cosmétique. En thérapeutique, les nanomatériaux sont présents sous forme de nanomédicaments, nanoparticules ou liposomes par exemple. L'objectif peut être de faciliter l'absorption d'une substance active, de la délivrer uniquement à un organe précis ou encore d'améliorer le

diagnostic d'une pathologie. Les nanomatériaux font partis des formes galéniques innovantes, sont formulés à partir d'excipients biocompatibles et avec une cinétique d'élimination maîtrisée. En cosmétique, ils peuvent aider à la coloration ou à la meilleure tenue du maquillage par exemple.

Les nanomatériaux sont donc utilisés dans de nombreux domaines avec des utilisations différentes. Il s'agit d'une famille particulièrement vaste, c'est pourquoi donner une définition exacte et précise est compliqué.

L'Organisation Internationale de Normalisation définit les nanomatériaux et les nanoparticules de la façon suivante (norme ISO/TS 80004-1) :

« Un nanomatériau est un matériau dont au moins une dimension externe est à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire comprise approximativement entre 1 et 100 nm, ou qui possède une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique. Dans ce cadre, les nanoparticules sont catégorisées comme des nanomatériaux dont les trois dimensions externes sont à l'échelle nanométrique. »<sup>(62)</sup>

Le 18 octobre 2011, la Commission Européenne a proposé la définition suivante :

« Un nanomatériau est un matériel naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50% des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm. »<sup>(63)</sup>

Enfin, les nanomatériaux contenus dans les produits cosmétiques possèdent une définition qui leur est propre. D'après le règlement des cosmétiques :

Cette définition est différente de celle proposée par la Commission Européenne car elle ne comporte pas la nécessité d'avoir 50% de nanoparticules et le matériau doit être insoluble ou bio-persistant.

« Un nanomatériau est un matériau insoluble ou bio-persistant, fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm<sup>(27)</sup>. »

### 1.1.2. Réglementation en France

Depuis le 11 juillet 2013, la présence de nanomatériaux dans les produits cosmétiques est soumise à une obligation d'étiquetage. Cette réglementation s'est étendue aux produits biocides, le 1<sup>er</sup> septembre 2013 et aux denrées alimentaires le 13 décembre 2014. La mention

« nano » doit suivre le nom de l'excipient en question et être apposée entre crochets : [nano]<sup>(27)</sup>. Cette réglementation permet d'avertir les consommateurs sur la présence de nanomatériaux. Cependant, plusieurs secteurs n'ont pas cette obligation, comme par exemple le secteur pharmaceutique.

La France est le premier pays européen à avoir instauré une réglementation particulière afin de pouvoir mieux connaître et contrôler le flux du commerce des nanomatériaux. En effet, la loi Grenelle II a rendu obligatoire la déclaration des industriels basés en France qui importent, fabriquent ou distribuent plus de 100 grammes de substances à l'état de nanomatériaux. En application à cette loi, le registre R-Nano a été mis en place le 1<sup>er</sup> janvier 2013. Ce registre est sous la forme d'un site internet géré par l'ANSES. Les entreprises doivent transmettre toutes les informations qu'ils possèdent concernant les risques et les problèmes de toxicité des nanomatériaux utilisés<sup>(64)</sup>. Cette démarche a trois principaux objectifs :

- Avoir une meilleure connaissance des nanomatériaux (identité, quantité manipulée, usages)
- Permettre une traçabilité : depuis le fabricant ou l'importateur jusqu'au distributeur
- Obtenir un rassemblement de connaissances sur les nanomatériaux en vue de l'évaluation des risques et de l'information au public

### 1.1.3. Utilisation dans notre quotidien

Depuis les années 1990, les nanotechnologies connaissent un essor grandissant, et les nanomatériaux sont de plus en plus présents dans notre quotidien. En 2017 selon R-Nano, 424 323 tonnes de nanomatériaux ont été produites et importées en France<sup>(65)</sup>. Ils sont utilisés dans de nombreux domaines : énergie, bâtiment, technologies de l'information et de la communication, automobile, alimentation, santé et cosmétologie. Les produits ayant le plus de nanomatériaux sont : les produits phytopharmaceutiques, les revêtements/peintures/solvants/diluants et les produits cosmétiques en 3<sup>ème</sup> position.

Les nanomatériaux apparaissent aujourd'hui comme un enjeu économique et sociétal majeur. Cependant, le caractère récent de leur développement conduit à une méconnaissance des risques éventuels pour l'Homme et pour l'environnement. Parmi ces nanomatériaux, nous nous concentrerons plus particulièrement sur le dioxyde de titane, substance omniprésente dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique.

## 1.2. Présentation du dioxyde de titane

### 1.2.1. Généralités sur le dioxyde de titane

Le dioxyde de titane ( $\text{TiO}_2$ ) est connu sous le nom INCI de titanium dioxide, mais il possède de nombreuses autres appellations (tableau 1).

Tableau 1 : Identité du dioxyde de titane

<b>Nom français</b>	Dioxyde de titane
<b>Nom INCI</b>	Titanium dioxide
<b>N°CAS</b>	13463-67-7
<b>N°CE</b>	236-675-5
<b>CI</b>	77891

Le dioxyde de titane est composé d'un atome de titane et de deux atomes d'oxygène. Le titane est le neuvième élément le plus abondant dans la croûte terrestre. On peut le retrouver dans un grand nombre de minerais, comme l'ilménite ( $\text{FeTiO}_3$ ) ou encore la titanite ( $\text{CaTiSiO}_5$ ). Le  $\text{TiO}_2$  pur existe aussi dans la nature sous trois formes cristallines : anatase, rutil et brookite. Il peut être extrait des minerais par extraction chimique grâce à des procédés au sulfate ou au chlore<sup>(66)</sup>. Les principaux gisements de ces minerais se situent en Australie, en Afrique du Sud et au Canada<sup>(67)</sup>.

Le dioxyde de titane est un composé inorganique et chimiquement inerte. Il est présent sous forme de poudre cristalline blanche, inodore et insoluble dans tous les liquides à l'exception de l'acide sulfurique et de l'acide fluorhydrique<sup>(68)</sup>. Il possède un indice de réfraction extrêmement élevé et une capacité à absorber les rayons UV.

Le dioxyde de titane commercialisé existe sous deux principaux grades, de granulométrie différente :

- Le dioxyde de titane fin : il s'agit de la forme micrométrique. Le dioxyde de titane est constitué de particules primaires dont le diamètre est compris entre 0,1 et 0,4  $\mu\text{m}$ .
- Le dioxyde de titane ultra-fin : il s'agit de la forme nanométrique. Le dioxyde de titane est constitué de particules primaires de taille inférieure à 100 nm.

Sous sa forme micrométrique, le  $\text{TiO}_2$  est principalement utilisé en tant que pigment car il permet d'avoir une couleur blanche éclatante, opacifiante et résistante à la décoloration. A l'inverse, sa forme nanométrique est transparente<sup>(69)</sup>. L'utilisation du dioxyde de titane sous

forme micrométrique date du début du XX<sup>ème</sup> siècle. Mais l'utilisation de la forme nanométrique est plus récente puisqu'elle date des années 1990. Le TiO<sub>2</sub> fait partie des quatre nanomatériaux les plus produits et importés en France. En 2017, entre 10 000 et 100 000 tonnes de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> ont été produites, importées ou distribuées<sup>(65)</sup>.

Le dioxyde de titane possède de nombreuses propriétés. Son blanc éclatant permet un fort pouvoir colorant, opacifiant et brillant. C'est un composé résistant, stable à la chaleur et à la lumière, permettant ainsi d'éviter la fragilisation des plastiques et la dégradation des peintures. Le TiO<sub>2</sub> est aussi un composé protecteur par sa capacité à diffuser et à absorber les rayonnements UV. C'est pourquoi, il est utilisé dans un grand nombre de domaines, sous forme nano et micrométrique : agroalimentaire (alimentation, emballage), travaux publics (béton, ciment, peinture), énergie (panneaux photovoltaïques) et textile. Mais surtout, il est omniprésent dans l'industrie cosmétique et pharmaceutique, comme nous le verrons par la suite.

### 1.2.2. Emploi du dioxyde de titane dans l'industrie cosmétique

Dans l'industrie cosmétique, le dioxyde de titane, sous forme nanométrique et micrométrique, est employé dans de nombreux produits grâce à ces différentes fonctions. Il est utilisé comme pigment blanc et opacifiant dans les colorations capillaires, les crèmes de soin, le maquillage et les dentifrices ; et comme antibactérien dans les déodorants<sup>(70)</sup>. En ajoutant le TiO<sub>2</sub> à d'autres pigments, l'intensité et la luminosité des produits augmentent. Son opacité permet également de créer des formules conçues pour camoufler les imperfections. Sa forme nanoparticulaire a aussi l'avantage de donner des formules beaucoup plus lisses, translucides et plus facile à étaler. Le dioxyde de titane est inscrit sur la liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques, de l'annexe IV du règlement des cosmétiques (annexe 2).

Cependant, c'est grâce à son effet anti-UV qu'il est le plus présent. En effet, il a la capacité à réfléchir les rayons UV, c'est pourquoi on le retrouve dans les crèmes solaires et dans les produits de soins avec un facteur de protection solaire (SPF : *Sunburn Protection Factor*)<sup>(71)</sup>. Le dioxyde de titane et sa forme nanométrique sont inscrits sur la liste des filtres UV admis dans les produits cosmétiques, de l'annexe VI du règlement des cosmétiques (annexe 3). La forme micrométrique du TiO<sub>2</sub> conduit à la formation d'un film blanc inesthétique sur la peau. A l'inverse, la forme nanométrique du TiO<sub>2</sub> permet de rendre les crèmes solaires plus transparentes, moins visqueuses et plus adhérentes à la peau.

L'atténuation des UV B et des UV A est fonction de la taille des particules de TiO<sub>2</sub>. La forme micrométrique assure une protection solaire par réflexion ( $I_{rf}$ ) totale des photons incidents ( $I_i$ )

(figure 23). La forme nanométrique permet la réflexion ( $I_{rf}$ ) d'une petite partie des rayons UV et la réfraction des photons ( $I_r$ ) de la majeure partie. Ces photons sont ensuite absorbés ( $I_a$ ) puis diffusés ( $I_d$ ), et une petite partie est transmise ( $I_t$ ) à la peau.

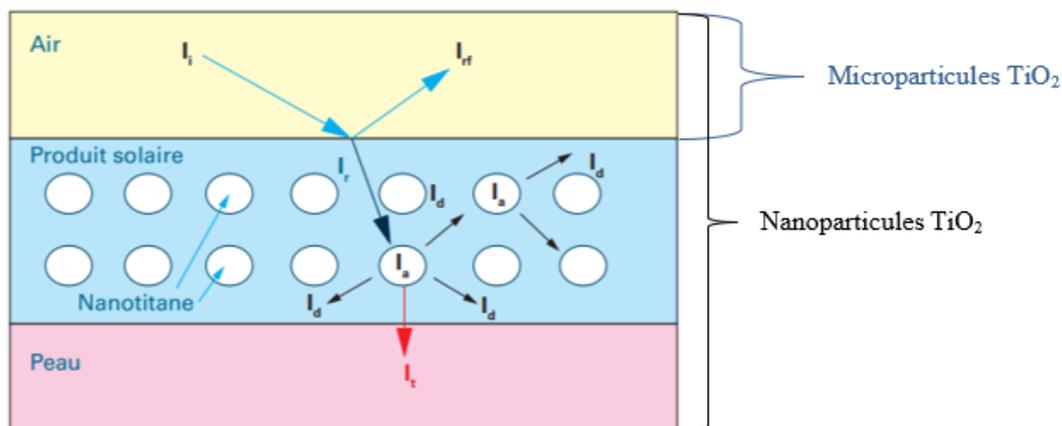


Figure 23 : Interaction de la lumière avec les nanoparticules et les microparticules de  $TiO_2$  d'une crème solaire <sup>(72)</sup>

Depuis juillet 2016, l'utilisation du dioxyde de titane est réglementée afin de ne pas dépasser la concentration de 25% dans la formule du produit et il est interdit d'utilisation sous forme nanoparticulaire dans les sprays <sup>(73)</sup>. Nous verrons par la suite pourquoi son utilisation est soumise à cette nouvelle réglementation.

### 1.2.3. Emploi du dioxyde de titane dans l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique utilise le  $TiO_2$  comme opacifiant mais aussi en association avec un colorant afin d'avoir un meilleur pouvoir couvrant et une meilleure répartition de la couleur. C'est pourquoi il est régulièrement inséré dans la formule des comprimés pelliculés. Le pelliculage d'un comprimé avec un colorant peut avoir plusieurs intérêts, notamment marketing (pour le design) mais aussi pour l'observance du patient. En effet, cela permet aux patients de reconnaître leurs médicaments et de les différencier. Le dioxyde de titane est également présent dans l'enveloppe des gélules, grâce à son pouvoir opacifiant. En 2017, le dioxyde de titane était présent dans près de 4000 médicaments en France, selon UFC-Que Choisir <sup>(74)</sup>. En revanche, la proportion de nanoparticules est inconnue.

### 1.3. Historique de la controverse sur le dioxyde de titane

#### 1.3.1. Evolution de la controverse au sein des autorités de santé

L'histoire de la controverse du dioxyde de titane remonte à plus de 10 ans. La figure 24 illustre les grandes étapes et les acteurs de la mise en question de son emploi.

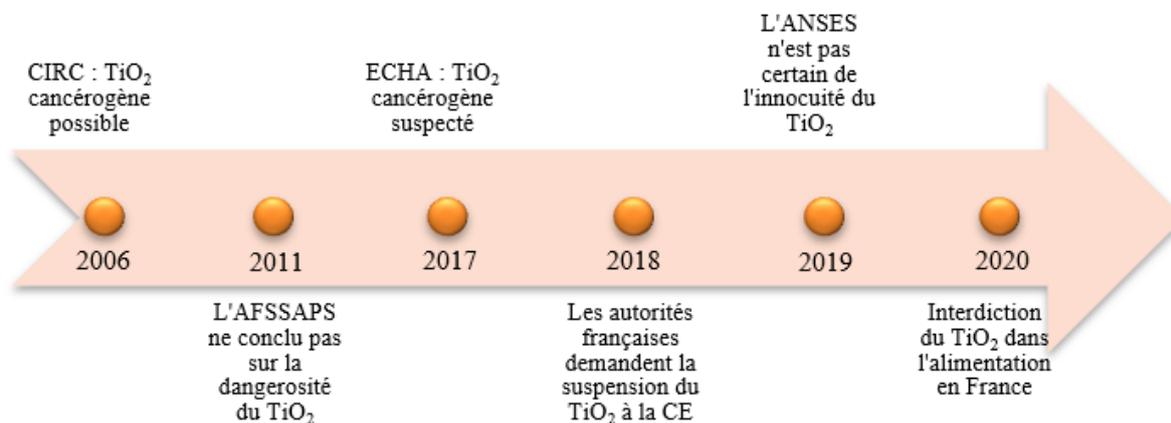


Figure 24 : Historique de la controverse du TiO<sub>2</sub>

#### **CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER : CANCEROGENE POSSIBLE**

En 2006, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le dioxyde de titane, toutes tailles confondues dans la catégorie 2B : cancérogène possible sur les voies respiratoires en cas d'exposition aérienne<sup>(75)</sup>. Pour prendre cette décision, le CIRC s'est basé sur un certain nombre d'études.

Trois études de cohorte ont été examinées afin d'évaluer le potentiel cancérogène du dioxyde de titane sur une population de travailleurs dans des usines de production de TiO<sub>2</sub>. L'étude de cohorte de Boffetta *et al* (2004) a été réalisée sur plus de 15 000 travailleurs provenant de onze usines de six pays Européens. Cette étude montre une légère augmentation du risque de cancer du poumon comparé à la population générale mais pas d'augmentation de la mortalité. Cette légère augmentation peut s'expliquer par une prévalence de fumeurs dans la cohorte plus élevée que dans la population<sup>(76)</sup>. Les études de cohorte réalisées par Chen et Fayerweather (1988) et Fryzek *et al* (2003), sur des travailleurs aux Etats-Unis, n'ont pas prouvé une augmentation du risque de cancer du poumon<sup>(77) (78)</sup>. Il est important de constater qu'aucune de ces études n'avait pour objectif d'évaluer l'impact de la taille des particules (fines ou ultrafines). Le dioxyde de titane présent lors de ces expositions n'a donc pas pu être caractérisé.

De nombreuses études sur l'animal ont été revues par le CIRC. Deux études chez le rat réalisées par Lee *et al.* (1985) et Heinrich *et al.* (1995), ont montré une augmentation de

l'incidence des tumeurs du poumon lors de l'inhalation de TiO<sub>2</sub> <sup>(79)</sup> <sup>(80)</sup>. L'étude de Pott & Roller (2005) montre une augmentation de l'incidence de tumeurs du poumon chez le rat lors de l'exposition de TiO<sub>2</sub> hydrophile (nanométrique et micrométrique) par voie intratrachéale <sup>(81)</sup>. A l'inverse, d'autres études réalisées chez la souris et le hamster n'ont pas démontré cette augmentation (Koizumi *et al*, 1993 ; Stenbäck *et al*, 1976). Cependant, le CIRC note que la taille du TiO<sub>2</sub> n'est pas spécifiée pour l'étude chez les souris et la dose administrée est faible. En effet, 0,5 mg de TiO<sub>2</sub> est donné en une fois aux souris, contre cinq fois 3 mg au minimum dans l'étude chez le rat.

D'après les études examinées par le groupe de travail du CIRC, l'exposition du dioxyde de titane par voie orale et voie dermique ne semblent pas avoir d'effets indésirables prouvés sur l'Homme. En effet, les différentes études réalisées sur la voie dermique ont montré que les nanoparticules de TiO<sub>2</sub> sont présentes seulement dans le *stratum corneum*, la couche superficielle de la peau. Le CIRC en conclut que celle-ci joue bien son rôle de barrière. Cependant, ces études n'ont pas été réalisées sur le long terme et sur des peaux lésées.

#### **AFSSAPS : PAS DE CONCLUSION POSSIBLE**

En 2011, à la suite de la nouvelle classification du dioxyde de titane par le CIRC, l'AFSSAPS a été saisi par la DGS. L'objectif est de faire un état des lieux des connaissances scientifiques afin de connaître le potentiel de pénétration cutanée des nanoparticules contenues dans le TiO<sub>2</sub> <sup>(82)</sup>.

Une étude est remarquée par l'AFSSAPS pour sa pertinence. Il s'agit d'une étude de la FDA, réalisée par Sadrieh *et al* (2010), et menée *in vivo* sur des mini-porcs <sup>(83)</sup>. La peau des mini-porcs est similaire à celle des humains en termes de perméabilité et de structures cutanées. L'étude est relativement longue, 22 jours, avec des applications régulières afin de mimer la réalité de l'utilisation de produits cosmétiques par exemple. L'étude conclut à la présence de TiO<sub>2</sub> dans le *stratum corneum*, mais aussi dans le derme (couche la plus profonde de la peau). Enfin, des nanoparticules de TiO<sub>2</sub> non enrobées et des particules de TiO<sub>2</sub> submicroniques (300-500 nm) ont été retrouvées dans les ganglions inguinaux. Cette découverte ne permet pas d'exclure le passage du TiO<sub>2</sub> dans la circulation systémique. Enfin, cette étude est réalisée sur peau saine, il est donc probable que sur peau lésée, l'absorption du dioxyde de titane soit facilitée.

Au niveau de la génotoxicité, l'AFSSAPS a comparé des études montrant des résultats opposés. Pour certaines, les nanoparticules de TiO<sub>2</sub> permettraient la génération d'espèces réactives de l'oxygène, capables d'endommager l'ADN. A l'inverse, l'étude de Landsiedel *et*

al (2010) ne montre pas d'effets génotoxique pour les nanoparticules utilisées dans les produits cosmétiques<sup>(84)</sup>.

Globalement, l'AFSSAPS n'a pas conclu sur l'innocuité des nanoparticules de dioxyde de titane dans les produits cosmétiques et a estimé nécessaire la réalisation d'études complémentaires.

#### **ECHA : CANCEROGENE SUSPECTE**

En 2017, le Comité d'Evaluation des Risques de l'ECHA a conclu que le dioxyde de titane sous toutes ces formes, devrait être classé dans la catégorie 2 : cancérigène suspecté par inhalation. L'ECHA refuse de classer la substance en catégorie 1B (substance dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé), comme le demandait l'ANSES en France, car les preuves sont insuffisantes<sup>(85)</sup>.

Cette même année, l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) en France, publie une étude sur l'absorption de dioxyde de titane (Bettini *et al.*, 2017). Dans cette étude, des rats ont été exposés à du TiO<sub>2</sub>, soit durant 7 jours par gavage ou durant 100 jours par administration dans l'eau de boisson. Les doses d'exposition sont les mêmes que celles observées pour l'exposition humaine au niveau de l'alimentation. Cette étude montre que le TiO<sub>2</sub> passe la barrière intestinale et il est retrouvé dans la circulation sanguine et dans le foie des rongeurs. De plus, les résultats indiquent qu'il aurait un effet initiateur et promoteur sur les stades précoces de la cancérogénèse colorectale chez le rat<sup>(86)</sup>.

#### **AUTORITES FRANÇAISES : DEMANDE DE SUSPENSION**

En 2018, les autorités françaises demandent à la Commission Européenne la suspension du dioxyde de titane dans l'alimentation. L'EFSA est alors saisie par la Commission Européenne afin de donner un avis, en prenant en compte quatre nouvelles études, et notamment l'étude de Bettini *et al* (2017). Cependant, d'après l'EFSA, cette étude n'apporte pas assez de preuve, et plus généralement, les quatre études examinées comportent des incertitudes et nécessitent des recherches supplémentaires. C'est pourquoi, l'EFSA rejette l'idée d'ouvrir à nouveau le dossier d'évaluation de la sécurité du dioxyde de titane<sup>(87)</sup>.

#### **ANSES : PAS DE CONCLUSION POSSIBLE**

Le 12 avril 2019, l'ANSES publie un rapport sur une revue des nouvelles données scientifiques, depuis son dernier avis en 2017. Pour donner un nouvel avis pertinent, l'ANSES a regardé les études réalisées *in vivo*, par voie orale, avec du dioxyde de titane caractérisé d'un point de vue physico-chimique. Ces analyses excluent donc les voies d'expositions

respiratoires ou cutanées. L'ANSES explique que certaines études montrent des modifications des histones pouvant être à la base de modifications épigénétiques (Proquin *et al*, 2018)<sup>(88)</sup>, des anomalies de développement chez les invertébrés (Jovanovic *et al*, 2018)<sup>(89)</sup> ainsi que des effets génotoxiques *in vitro* via le stress oxydant (Charles *et al*, 2018)<sup>(90)</sup>. Cependant, aucune étude ne permet de confirmer ou d'infirmer l'effet promoteur de la cancérogénèse comme l'affirme l'étude de Bettini *et al*. Cette revue de la littérature ne permet pas à l'ANSES d'être certain sur l'innocuité du TiO<sub>2</sub>. C'est pourquoi l'ANSES recommande de favoriser des « produits sûrs et équivalents en termes de fonction et d'efficacité, dépourvus de nanomatériaux »<sup>(91)</sup>.

Après la publication et l'opinion de l'ANSES en France, la Commission Européenne a chargé l'EFSA de donner un avis scientifique en urgence. Après révision des nouvelles études publiées entre 2017 et 2019 et des anciens avis de l'ANSES et de l'EFSA, l'agence européenne n'identifie pas de nouveaux résultats qui permettraient de remettre en question la sécurité du dioxyde de titane dans l'alimentation.

## FRANCE : SUSPENSION DANS L'ALIMENTATION

En France, à la suite de l'avis de l'ANSES, le Ministre de l'économie et des finances, Bruno Le Maire, et le Ministre de la transition écologique et solidaire, François de Rugy, décident d'appliquer le principe de précaution et rédigent un arrêté. Le 17 avril 2019, l'arrêté prévoit la suspension de la mise sur le marché des denrées alimentaires contenant du dioxyde de titane pour une durée d'un an à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2020<sup>(92)</sup>. Cependant, cet arrêté ne prévoit pas de suspension du dioxyde de titane, sous forme de nanoparticules, dans les produits de santé (médicaments ou produits cosmétiques).

### 1.3.2. Influence de la population

C'est cette non-suspension dans les produits cosmétiques et dans les médicaments qui fait débat aujourd'hui. Concernant les médicaments, aucune mesure n'est prise par le gouvernement car la proportion de dioxyde de titane y est très faible. Il n'existe donc pas de risque sur une ingestion à forte dose. De plus, le gouvernement met en avant la balance bénéfice/risque : les bienfaits des médicaments sont supérieurs aux éventuels effets indésirables. Cependant, ces arguments ne sont pas recevables d'après le délégué général de l'association Agir Pour l'Environnement. En effet, le dioxyde de titane est en grande partie utilisé dans un but marketing dans les médicaments, rôle de colorant. C'est pourquoi la balance bénéfice/risque n'est pas un argument fiable puisque, dans ce cas, il ne s'agit pas d'un excipient indispensable. En juin 2018 a été lancée une pétition en ligne « Stop au dioxyde de

titane cancérigène dans nos médicaments ! » <sup>(93)</sup>. Début décembre 2019, cette pétition a recueilli près de 20 000 signatures.

Enfin, dans les produits cosmétiques, le dioxyde de titane est très souvent employé et à des proportions beaucoup plus grandes. De plus, le TiO<sub>2</sub> contenu dans les dentifrices peut être source d'ingestion très importante pour les enfants <sup>(94)</sup>. Environ deux tiers des dentifrices en contiendraient. C'est pourquoi, le dioxyde de titane est très controversé et décrié par la population.

### 1.3.3. Un danger potentiel pour l'environnement

En raison de l'utilisation du dioxyde de titane dans les protections UV en cosmétique, la question du danger sur l'environnement peut se poser. En effet, l'utilisation de crème solaire sur la peau, suivie d'une baignade en mer des usagers, permet la dispersion d'une partie du dioxyde de titane dans le milieu aquatique.

Le rejet de dioxyde de titane dans l'environnement aquatique est estimé de 36 à 56 tonnes par an (Danovaro *et al.*, 2008). Cette étude montre que les nanoparticules de TiO<sub>2</sub>, contenues dans les crèmes solaires, détruisent la zooxanthelle, une microalgue nécessaire au développement des coraux. Après exposition, les coraux blanchissent, et ainsi fragilisés, deviennent la proie aux virus <sup>(95)</sup>.

En 2010, l'étude de Zhu *et al.* a prouvé que les nanoparticules de dioxyde de titane peuvent être transmises aux daphnies (crustacés) et aux poissons-zèbre par exposition alimentaire. Ainsi, la chaîne alimentaire peut être une voie importante d'exposition aux nanoparticules, pour les êtres aquatiques, mais aussi pour l'Homme <sup>(96)</sup>.

## 1.4. Les alternatives au dioxyde de titane

### 1.4.1. Une inquiétude sur un changement de réglementation

La récente interdiction du dioxyde de titane dans l'alimentation a entraîné une certaine inquiétude de la part des laboratoires cosmétiques et pharmaceutiques. Beaucoup d'industries cosmétiques ont aussitôt cherché des alternatives au TiO<sub>2</sub>. Cet empressement est aussi marketing puisque le marché dépend des consommateurs. Pour l'industrie pharmaceutique, trouver des alternatives permet de montrer une meilleure image. Enfin, de nombreux fournisseurs d'excipients pharmaceutiques et cosmétiques ont créé des produits alternatifs au TiO<sub>2</sub> afin de répondre à ce nouveau besoin.

### 1.4.2. Reformulation des produits cosmétiques

Le dioxyde de titane contenu dans les dentifrices fait l'objet d'un essor médiatique important. C'est pourquoi de nombreux laboratoires ont déjà commencé à l'enlever afin d'en faire un argument de vente. Le dioxyde de titane est alors substitué par un autre colorant ou tout simplement supprimé. C'est le cas par exemple de la marque Signal qui commercialise désormais une gamme de dentifrices « plus naturels ». Dans cette gamme, le dioxyde de titane est remplacé par d'autres colorants : CI42051 (bleu), CI47005 (jaune), CI73360 (rouge) et CI77499 (noir). Chez les marques certifiées BIO comme Lavera ou encore Weleda, certains dentifrices sont formulés sans colorant. Cela est vrai aussi pour les crèmes de soin.

L'allégation « sans dioxyde de titane » est en train d'apparaître petit à petit dans les rayons de dentifrices et cosmétiques. En réponse à cette controverse, le label COSMEBIO recommande à ces adhérents de supprimer le dioxyde de titane ou de le remplacer par une alternative si celle-ci existe<sup>(97)</sup>.

Concernant les produits solaires, il existe un certain nombre d'alternatives au dioxyde de titane car 31 filtres UV sont autorisés dans le règlement des cosmétiques. En revanche, la cosmétique bio n'autorise que deux filtres : le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc. En effet, le bio autorise seulement les filtres UV minéraux et n'autorise pas les filtres UV chimiques. Même s'ils font l'objet d'expertises régulières par le CSSC, les filtres chimiques sont des substances très controversées. En effet, au vu des données scientifiques sans cesse remises à jour, certains filtres chimiques pourraient s'avérer toxiques pour l'environnement et pour la santé humaine, avec des substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens.

Enfin, quelques industries cosmétiques ont pris le parti d'assumer l'utilisation du dioxyde de titane dans leurs produits en expliquant qu'il n'existe pas d'études scientifiques qui

démontrent la pénétration du dioxyde de titane à travers la peau. C'est le cas, par exemple, de L'Oréal et du laboratoire Ducray, qui ont créé une section sur leurs sites internet afin de justifier l'utilisation d'excipients controversés dans leurs produits. Concernant le TiO<sub>2</sub>, L'Oréal assure ne pas en utiliser sous forme nanométrique dans les produits pouvant être avalés, comme les rouges à lèvres ou les baumes à lèvres<sup>(98)</sup>. Quant au laboratoire Ducray, il rassure les consommateurs en expliquant que les filtres UV utilisés dans leurs soins ne pénètrent pas significativement la peau<sup>(99)</sup>.

### 1.4.3. Reformulation des médicaments

Concernant l'utilisation du dioxyde de titane dans le pelliculage des comprimés, plusieurs fournisseurs d'excipients ont déjà trouvé des solutions.

A titre d'illustration, le laboratoire KERRY propose désormais un nouvel excipient pour le pelliculage des comprimés, sans dioxyde de titane : SheffCoat<sup>TM</sup>TF. Cet excipient peut être utilisé comme colorant blanc mais permet aussi une meilleure répartition du pigment si la couleur voulue n'est pas le blanc. Dans le cas d'une pigmentation avec un autre colorant, la couleur obtenue sera pâle, contrairement au dioxyde de titane, qui permet des couleurs vives (annexe 4).

Le laboratoire SEPPIC a complété sa gamme de produits avec deux nouveaux excipients sans dioxyde de titane. SEPIFILM<sup>TM</sup> White TF est un excipient pour le pelliculage des comprimés. Il permettrait une coloration blanche, comme le TiO<sub>2</sub> et des propriétés opacifiantes<sup>(100)</sup>. SEPIFILM<sup>TM</sup> Naturally Colored est une gamme d'agents d'enrobage de comprimés, qui offre des couleurs vives, stables et naturelles<sup>(101)</sup>.

Il existe un intérêt à communiquer et à reformuler les médicaments OTC contenant du dioxyde de titane. En effet, de nombreux médicaments ont été remis en question, vis-à-vis de la présence de TiO<sub>2</sub>, par une partie de la population. C'est le cas du Doliprane®, commercialisé par le laboratoire Sanofi. A la suite de la controverse, qui s'est intensifiée récemment, le directeur de la stratégie d'innovation technologique du laboratoire Sanofi a déclaré lors du Forum NanoResp, le 20 mai 2019, que le laboratoire était en train de réfléchir afin de substituer le dioxyde de titane de ses médicaments<sup>(102)</sup>.

## 1.5. Conclusion sur la controverse du dioxyde de titane et ses alternatives

La controverse du dioxyde de titane est née avec sa classification par le CIRC de substance cancérogène possible, en 2006. Depuis, de nombreuses autorités de santé ou alimentaire, françaises ou européennes se sont penchées sur la question. Des quantités d'études scientifiques ont été réalisées afin de connaître l'action du dioxyde de titane sur la santé humaine et ses conséquences. Cependant, ces études ne vont pas dans le même sens. Quand quelques études montrent des effets néfastes sur la santé humaine et animale, d'autres montrent une absence d'effet. C'est pourquoi, il est difficile pour les autorités de donner un avis clair. Devant cette controverse et cette incertitude, le gouvernement français a décidé d'interdire l'utilisation du dioxyde de titane dans les produits alimentaires. Il s'agit d'appliquer le principe de précaution. Seulement, cette décision n'est pas comprise par la population, qui voit du dioxyde de titane dans un grand nombre de ses cosmétiques et médicaments, utilisés et pris au quotidien. Afin de satisfaire la population, les laboratoires cosmétiques et pharmaceutiques cherchent à substituer ou à enlever le dioxyde de titane de leurs formules. En revanche, le remplacement du dioxyde de titane dans les produits solaires est problématique. En effet, même si des études montrent une certaine toxicité de ce filtre minéral pour l'environnement et potentiellement pour la santé, il reste l'un des agents anti-UV le moins nocif sur le marché. Enfin, même si l'utilisation de dioxyde de titane dans les produits cosmétiques ne semble pas nécessaire, notamment lors de son utilisation comme pigment blanc, ses nombreuses qualités et propriétés ne permettent pas de le substituer aussi facilement. Un grand travail de recherche et développement est donc à prévoir pour les industries cosmétiques et pharmaceutiques qui souhaitent ne plus l'utiliser.

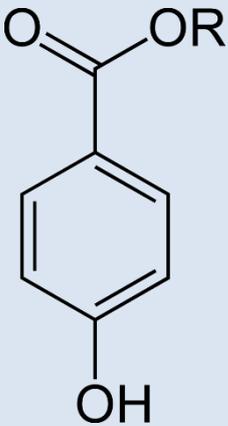
## 2. Les parabènes

### 2.1. Présentation des parabènes

#### 2.1.1. Généralités sur les parabènes

Les parabènes sont des composés organiques constituant une famille d'esters de l'acide parahydroxybenzoïque. Ils sont issus de l'estérification de cet acide avec un alcool. Il existe un certain nombre de parabènes qui se différencient par la longueur et la nature de leurs chaînes alkyles (tableau 2).

Tableau 2 : Structure chimique et noms des parabènes

	Nom chimique	Chaîne alkyle R
	Méthylparabène	-CH <sub>3</sub>
	Ethylparabène	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
	Propylparabène	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
	Isopropylparabène	-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	Butylparabène	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
	Isobutylparabène	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	Benzylparabène	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Les parabènes utilisés dans les industries sont issus de synthèse, cependant, il existe des parabènes présents à l'état naturel. En effet, on peut les retrouver dans certains aliments tels que les mûres, la vanille ou la carotte, mais aussi dans les produits issus de l'abeille comme dans la propolis. De plus, les parabènes sont aussi présents naturellement dans le corps humain, notamment dans celui de la femme car il s'agit de précurseurs de la Coenzyme Q10<sup>(103)</sup>.

Les parabènes sont des composés très peu solubles dans l'eau et d'autant plus lorsque leur chaîne alkyle est longue. En effet, l'acide parahydroxybenzoïque est beaucoup plus soluble que ses esters. En revanche, ils sont très solubles dans les solvants comme l'alcool ou l'acétone. Les parabènes ont la forme d'une poudre cristalline blanche et inodore. Ils possèdent une forte stabilité chimique à pH compris entre 4,5 et 7,5. Enfin, ils sont aussi très stables à haute température. Les parabènes existent aussi sous forme de sels sodiques, potassiques et calciques<sup>(104)</sup>.

Depuis les années 1920, les parabènes sont utilisés en tant qu'agents conservateurs, que ce soit dans les produits cosmétiques, les médicaments et les produits alimentaires. Leur activité antimicrobienne est plus forte lorsque la chaîne alkyle est longue. Les parabènes possèdent aussi des propriétés antifongiques. Ils sont efficaces à de faibles concentrations et un mélange de parabènes permet d'obtenir un effet synergique. Le mécanisme d'action de l'effet bactéricide est encore mal décrit dans la littérature, mais ils provoqueraient des altérations protéiques en dénaturant les membranes microbiennes.

Parmi les parabènes du tableau 2, quatre d'entre eux sont principalement utilisés dans les produits cosmétiques et les médicaments. Voici ci-dessous le tableau 3 récapitulant leurs différentes appellations.

*Tableau 3 : Identités des parabènes les plus fréquemment utilisés*

<b>Nom français</b>	Méthylparabène	Ethylparabène	Butylparabène	Propylparabène
<b>Nom INCI</b>	Methylparaben	Ethylparaben	Butylparaben	Propylparaben
<b>N°CAS</b>	99-76-3	120-47-8	94-26-8	94-13-3
<b>N°CE</b>	202-785-7	204-399-4	202-318-7	202-307-7

### 2.1.2. Emploi des parabènes dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique

Les nombreux avantages des parabènes font d'eux des agents conservateurs de premier choix dans l'industrie cosmétique et pharmaceutique. Ils sont inscrits sur la liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques, de l'annexe V du règlement des cosmétiques (annexe 5). Ils possèdent une activité antimicrobienne avec un large spectre sur les bactéries Gram + et Gram -. Ils agissent également sur les moisissures et les levures. En revanche, ils ont une faible activité sur les spores et aucune activité sur les virus et les prions. En cosmétique, 20% des produits sont aqueux et 60% des produits sont des émulsions. La part d'eau dans les produits cosmétiques est importante et est à l'origine d'une possible contamination du produit par des micro-organismes. C'est pourquoi les parabènes sont extrêmement utilisés depuis de nombreuses années. Ils évitent la dégradation des produits cosmétiques ou des médicaments et ainsi la perte de leur efficacité.

La synthèse des parabènes est facile et peu coûteuse. De plus, leur forte stabilité chimique et leurs propriétés organoleptiques particulières (inodores, incolores) sont des avantages conséquents. Ils sont présents dans beaucoup de formes galéniques pouvant entrer en contact avec la peau, les muqueuses, les ongles et les cheveux. Ils peuvent aussi être ingérés dans le

cas des médicaments. Le méthylparabène peut être utilisé en tant qu'agent plastifiant dans certains médicaments afin de diminuer la température vitreuse et ainsi ramollir les excipients pour faciliter leur extrusion ou d'une façon plus générale, leur déformabilité.

Les parabènes sont classés comme « excipients à effet notoire » dans le domaine pharmaceutique car ils comportent un risque allergisant (annexe 6). Cependant, le rapport bénéfique/risque n'est pas remis en question. Globalement, les parabènes les plus utilisés, seuls ou en association, sont le méthylparabène et le propylparabène. En 2004, l'AFSSAPS a estimé que 80% des produits cosmétiques sur le marché comportaient des parabènes. Puis en 2011, l'ANSM a annoncé la présence de parabènes dans 400 médicaments <sup>(105)</sup>. Il s'agit donc d'une famille d'agents conservateurs omniprésents dans les produits cosmétiques et dans de nombreux médicaments.

### 2.1.3. Exposition de la population

Les parabènes sont présents dans les produits du quotidien comme dans l'alimentation, les produits cosmétiques ou les médicaments. La population est donc exposée régulièrement aux parabènes, que cela soit par la voie orale ou par la voie topique.

Lors de l'étude de Calafat *et al* (2010), 2 548 échantillons d'urines ont été analysés afin d'évaluer la présence des parabènes dans la population générale aux Etats-Unis. Le méthylparabène est détecté dans 99,1% des échantillons, le propylparabène dans 92,7%, l'éthylparabène dans 42,4% et le butylparabène dans 47%. Il s'agit d'une forte imprégnation de la population aux parabènes, avec des concentrations plus importantes chez les adolescentes et les femmes adultes <sup>(106)</sup>.

Bien que les parabènes aient une réglementation assez stricte en Europe, les consommateurs sont exposés à cette famille de composés, à faible dose mais quotidiennement. Cela pose la question du devenir des parabènes dans l'organisme et de ses effets sur la santé humaine. Largement décriés depuis plusieurs années, les parabènes sont soupçonnés d'être des perturbateurs endocriniens.

## 2.2. Les parabènes : des perturbateurs endocriniens ?

### 2.2.1. Généralités sur les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui dérèglent le fonctionnement hormonal des êtres vivants, entraînant ainsi des effets néfastes sur la santé et sur l'environnement. Le système endocrinien est composé de nombreuses glandes qui sécrètent des hormones dans le corps humain, à destination d'organes cibles afin d'y exercer des fonctions spécifiques. Il est donc indispensable au maintien des équilibres biologiques nécessaire à la vie.

D'après l'OMS, 2002 :

« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations »<sup>(107)</sup>.

Les perturbateurs endocriniens peuvent entraîner des effets délétères sur la reproduction, nuire à la fertilité et perturber le développement du fœtus.

Ils agissent grâce à plusieurs mécanismes d'actions :

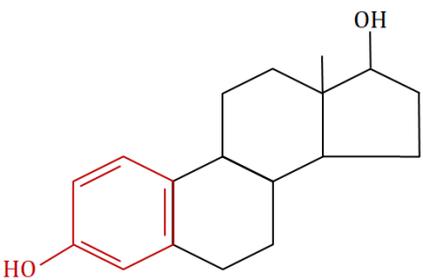
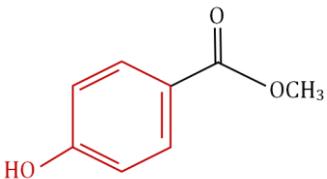
- Par effet agoniste : en imitant l'action d'une hormone naturelle et entraînant ainsi la réponse due à cette hormone
- Par effet antagoniste : en empêchant une hormone de se fixer sur son récepteur et empêchant ainsi la transmission du signal hormonal
- En perturbant la production, dégradation ou la régulation des hormones et des récepteurs
- En perturbant le transport d'une hormone dans l'organisme

Les effets toxiques des perturbateurs endocriniens sont clairement établis à forte dose d'exposition, cependant cette relation dose/effet est plus complexe. En effet, à l'inverse d'un grand nombre de substances, les perturbateurs endocriniens n'ont pas de dose seuil à partir de laquelle ils deviennent toxiques et néfastes pour la santé. Des effets sont possibles même à faible dose. La sensibilité aux perturbateurs endocriniens peut varier selon les périodes de la vie. Celle-ci est plus importante lors du développement embryonnaire, de l'enfance et de l'adolescence<sup>(107)</sup>.

### 2.2.2. Parabènes et effet œstrogénique

La structure des parabènes montre une similitude avec l'œstradiol (17-béta-œstradiol), hormone sexuelle féminine, comme le montre le tableau 4 ci-après. Grâce à cette similitude, les parabènes ont la capacité à agir de façon agoniste, c'est-à-dire, d'imiter l'œstradiol, de se fixer au domaine  $\alpha$  des récepteurs et de les activer.

Tableau 4 : Comparaison de la structure chimique entre le méthylparabène et l'œstradiol

Structure chimique de l'œstradiol	Structure chimique du méthylparabène
 <p>Structure chimique de l'œstradiol (17-béta-œstradiol) : un stéroïde à quatre anneaux (trois six-membres et un cinq-membres) avec un groupe hydroxyle (OH) en position 17 et un groupe hydroxyle (HO) en position 3.</p>	 <p>Structure chimique du méthylparabène : un benzène substitué avec un groupe hydroxyle (HO) en position 4 et un groupe méthyle ester (-COOCH<sub>3</sub>) en position 1.</p>

Les études *in vitro*, réalisées sur des cultures de cellules, ont montré que les parabènes sont capables de se lier aux récepteurs œstrogéniques, d'activer les gènes, de stimuler la croissance cellulaire et d'augmenter la sensibilité de la protéine du récepteur œstrogénique.

Cette activité est proportionnelle à la longueur de la chaîne alkyle. Plus la chaîne est longue, plus la fixation peut être possible. Cependant, tous les parabènes possèdent une affinité inférieure pour les récepteurs œstrogénique par rapport à l'œstradiol, comme l'a démontré l'étude de Routledge *et al* (1998). Les effets du méthylparabène, de l'éthylparabène, du propylparabène et du butylparabène sont estimés approximativement et respectivement à 2 500 000, 150 000, 30 000 et 10 000 fois moins importants que l'œstradiol <sup>(108)</sup>. Des études ont aussi démontré que le butylparabène et l'isobutylparabène augmentent l'expression du gène du récepteur à la progestérone <sup>(109)</sup>. Enfin, le métabolite commun des parabènes, l'acide parahydroxybenzoïque, apparaît comme inactif dans différentes études. Cependant, une étude comparant l'activité œstrogénique intrinsèque de cette molécule par rapport au méthylparabène a démontré qu'elle avait une activité similaire à celle du méthylparabène en termes de liaison au récepteur, mais avec une prolifération cellulaire plus faible <sup>(110)</sup>.

Les études *in vivo* sont réalisées sur des rats ou des souris femelles immatures ou ovariectomisées, et donc dépourvues d'exposition endogène aux œstrogènes. Les résultats sont contradictoires en fonction de la voie d'administration. L'étude de Routledge *et al* (1998) montre que les parabènes administrés chez le rat par la voie orale n'exercent pas d'activité utérotrrophe, c'est-à-dire qu'ils n'augmentent pas la taille et le poids de l'utérus. Cependant,

l'administration du butylparabène par la voie sous-cutanée a démontré une activité utérotrrophique positive, bien qu'elle soit environ 100 000 fois moins puissante que l'œstradiol<sup>(108)</sup>. En revanche, l'étude de Hossaini *et al* (2000) ne démontre pas d'activité utérotrrophique du méthylparabène, éthylparabène, propylparabène et butylparabène, qu'ils soient administrés par voie orale ou par voie sous-cutanée chez la souris et pour des doses allant de 100 mg/kg à 1000 mg/kg à la fréquence d'une dose par jour, durant trois jours. A noter que l'administration de 600mg/kg de butylparabène par voie sous-cutanée chez le rat a entraîné une réponse positive utérotrrophique<sup>(111)</sup>. Enfin, l'étude de Lemini *et al* (2004), réalisée sur des souris, a démontré que le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène et le butylparabène possèdent une activité œstrogénique lorsqu'ils sont administrés par voie sous-cutanée. Dans cette étude, chaque parabène est administré à des souris ovariectomisées, avec la fréquence de deux doses par jour, durant trois jours. Deux doses sont étudiées : 362 et 1086  $\mu\text{mol/kg}$ . Cette étude a montré que les doses importantes de parabènes entraînent des effets utérotrrophes chez 38 à 76% des souris, selon le parabène étudié. Par comparaison, une dose de 0,036  $\mu\text{mol/kg}$  d'œstradiol exerce un effet utérotrrophe dans 100% des cas<sup>(112)</sup>.

De nombreuses études réalisées *in vivo* ou *in vitro* ont montré que les parabènes exercent une activité œstrogénique faible, environ 1 000 à 100 000 fois plus faible que l'œstradiol. Cependant, un phénomène d'accumulation reste envisageable. L'intensité d'activité des parabènes varie en fonction de la longueur des chaînes alkyles, plus la chaîne est longue, plus l'action est importante (Terasaka et coll., 2006)<sup>(113)</sup>.

### 2.2.3. Parabènes et trouble de la reproduction masculine

Considérés comme des perturbateurs endocriniens, les parabènes sont soupçonnés d'induire des troubles de la reproduction masculine. L'étude de Meeker *et al* (2010) s'est intéressée aux taux urinaires de méthylparabène, propylparabène, et de butylparabène chez une centaine d'hommes consultants pour infertilité. Une analyse a été réalisée afin de connaître la relation entre les taux sériques d'hormones, les paramètres du sperme et les dommages de l'ADN des spermatozoïdes. Les résultats ont montré que 100% des échantillons d'urines comportaient du méthylparabène, 92% du propylparabène et 32% du butylparabène. Cependant, aucune relation n'est observée entre le méthylparabène ou le propylparabène et les paramètres testés.

L'étude démontre aussi que la présence de butylparabène dans les urines est significativement associée aux dommages de l'ADN et une relation dose dépendante est observée avec la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes<sup>(114)</sup>.

## 2.3. Historique de la controverse des parabènes

### 2.3.1. Historique de la controverse et évolution de la réglementation

La controverse des parabènes au sein de la population a débuté en 2004. Cette controverse a entraîné un certain nombre de réactions au sein des autorités de santé et une évolution de la réglementation (figure 25).

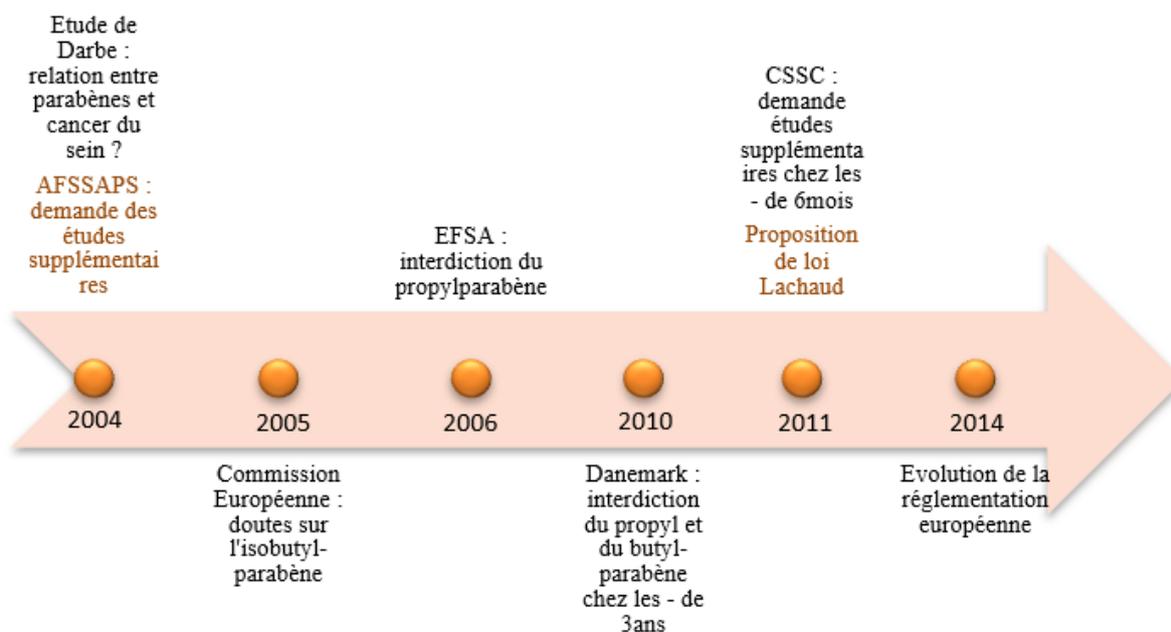


Figure 25 : Historique de la controverse des parabènes

#### PRISE DE CONSCIENCE PAR L'AFSAPPS

En 2004, l'AFSSAPS s'intéresse aux parabènes après la publication d'une étude britannique de Philippa Dabre (2004). Cette étude émet l'hypothèse d'une corrélation entre l'apparition du cancer du sein et la présence de parabènes dans le tissu mammaire<sup>(115)</sup>. Dans cette étude, 20 échantillons de tumeurs de sein ont été analysés et les résultats ont montré la présence de parabènes dans 18 de ces échantillons. Les parabènes détectés sont sous forme d'esters, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas été métabolisés en acide parahydroxybenzoïque. Parmi eux, le méthylparabène est présent à 63%. Ce fort taux peut s'expliquer par différentes hypothèses :

- Il s'agit du parabène le plus fréquent dans les produits du quotidien
- Il possède une plus grande capacité à être absorbé dans les tissus et résiste à l'hydrolyse des estérases de la peau

Cependant, cette étude est contestée pour ses insuffisances méthodologiques. En effet, il n'existe pas d'échantillons témoins. Sans cette comparaison, il n'est pas possible de savoir si cette même quantité de parabènes est présente chez toutes les femmes, ayant un cancer du

sein ou non. De plus, l'étude est réalisée sur un petit échantillon, pas forcément représentatif, et les échantillons ne sont pas identifiés comme étant issus de tumeurs bénignes ou malignes. Il est donc impossible de conclure sur le potentiel cancérigène des parabènes.

Après la revue de cette étude, l'AFSAPPS a contacté les titulaires des AMM afin de les inciter à mettre en place une étude *ad hoc* chez l'animal<sup>(105)</sup>.

## **PREMIERE EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION**

En 2005, le CSSC émet son premier avis sur les parabènes contenus dans les produits cosmétiques. Le Comité précise que le méthylparabène et l'éthylparabène sont sûrs d'emploi, cependant il est impossible de rendre un avis définitif sur le propylparabène et le butylparabène à cause de leur potentiel effet de perturbateur endocrinien<sup>(116)</sup>.

Après connaissance de cet avis, la Commission Européenne est favorable à la poursuite de l'utilisation du méthylparabène, de l'éthylparabène, du propylparabène et du butylparabène. En revanche, concernant l'isobutylparabène, la Commission Européenne souhaite que des études complémentaires soient réalisées, afin de prouver l'absence de risque pour la santé. L'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009 limite l'autorisation de l'utilisation des parabènes comme agent conservateur à 0,4% du produit fini lorsqu'ils sont utilisés seuls et à 0,8% du produit fini lorsqu'ils sont utilisés en association.

## **EFSA : INTERDICTION DU PROPYLPARABENE DANS L'ALIMENTATION**

En 2006, l'EFSA décide de supprimer le propylparabène, et son sel sodique, de la liste des conservateurs autorisés dans l'alimentation (Directive 2006/52/CE)<sup>(117)</sup>. Cette décision est prise à cause des différentes études parues, démontrant l'impact du propylparabène sur la fertilité masculine. L'étude d'Oishi (2002) a montré une diminution de la production spermatique journalière dans les testicules de jeunes rats mâles lors de l'ingestion par voie orale de propylparabène<sup>(118)</sup>. Cette étude a été réalisée durant 4 semaines, avec différentes concentrations de propylparabène : 0%, 0,01%, 0,1% et 1%. Dans le même temps, d'autres parabènes ont été évalués. Le méthylparabène et l'éthylparabène n'ont pas montré d'effets sur les hormones sexuelles et les organes reproducteurs mâles. A l'inverse, le butylparabène semble avoir le même effet que le propylparabène sur la diminution de la production de spermatozoïdes.

Mais l'étude d'Oishi est critiquée par l'AFSAPPS car elle intègre un faible nombre de rats : 8 rats dans chaque groupe, et n'est pas réalisée selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). C'est pourquoi, même si le propylparabène est le parabène le plus présent dans les

médicaments, aucune mesure n'est prise et l'AFSAPPS recommande une étude complémentaire effectuée selon les BPL. L'AFSAPPS a identifié 400 spécialités de médicaments contenant des parabènes, dont 306 contenaient du propylparabène<sup>(105)</sup>.

### **DANEMARK : INTERDICTION DU PROPYLPARABENE ET DU BUTYLPARABENE DANS LES PRODUITS COSMETIQUES**

En décembre 2010, le Danemark décide d'interdire le butylparabène et le propylparabène dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. En effet, le Danemark considère ces deux substances comme ayant une potentielle activité endocrinienne et que les enfants sont plus vulnérables aux effets des hormones<sup>(119)</sup>.

Après cette interdiction par le Danemark, le CSSC publie un rapport d'évaluation en 2011. Dans ce rapport, il est expliqué que l'éventuelle sensibilité accrue des enfants était déjà prise en compte et ne considère pas qu'il existe un risque pour la santé des enfants lors de l'utilisation de produits cosmétiques. Cependant, le comité émet un doute concernant l'utilisation de certains parabènes sur la zone du siège des enfants de moins de 6 mois. En effet, il s'agit d'une zone qui s'irrite facilement et peut laisser passer davantage de substances à travers la peau. De plus, il est possible que le métabolisme des jeunes enfants ne soit pas suffisamment développé pour éliminer rapidement et efficacement les parabènes. C'est pourquoi, le Comité reste sur sa position concernant l'utilisation des parabènes, mais demande des études supplémentaires pour évaluer plus précisément le risque potentiel pour les jeunes enfants.

### **EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION DES PARABENES DANS LES COSMETIQUES**

En 2014, cinq parabènes sont interdits dans les produits cosmétiques par la Commission Européenne, après avis du CSSC. Il s'agit de : l'isobutylparabène, l'isopropylparabène, le benzylparabène, le pentylparabène et le phénylparabène ainsi que leurs sels. Ces parabènes ne figurent donc plus dans l'annexe V du règlement des cosmétiques, annexe regroupant les agents conservateurs autorisés, mais figurent désormais dans l'annexe II, annexe regroupant les substances interdites dans les produits cosmétiques (annexe 7). La raison de leur interdiction est la faible, voire l'absence, d'informations de la part des industries afin d'évaluer leur innocuité. De plus, il s'agit de composés ayant une longue chaîne alkyle et donc une lipophilie importante. Ils possèderaient une forte affinité avec les tissus graisseux et pourraient s'accumuler dans les cellules adipeuses du corps humain. Par conséquent, le CSSC n'a pas pu évaluer les risques de ces composés sur la santé humaine<sup>(120)</sup>. De plus, la Commission Européenne a décidé d'abaisser la concentration maximale autorisée du

butylparabène et du propylparabène à 0,14%, qu'ils soient seuls ou en mélange. Enfin, ils sont désormais interdits dans les produits sans rinçage et destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de 3 ans, à cause du risque de pénétration percutanée. Cette décision fait suite aux études démontrant que ces parabènes seraient des perturbateurs endocriniens<sup>(121)</sup>.

### 2.3.2. Les parabènes vus par les médias et la population

En 2004, la publication de l'étude scientifique de Philipa Varbre a été l'élément déclencheur de la controverse des parabènes. Cette étude montre un lien entre le cancer du sein et les parabènes, cependant il n'est pas clairement établi et la communauté scientifique appelle à la prudence quant à cette conclusion. Cette étude aurait pu être oubliée et ignorée par le grand public, mais la publication d'un livre et la diffusion d'un reportage ont permis un rappel auprès de la population<sup>(122)</sup>.

Début 2005 est née la controverse des parabènes chez le grand public, à la suite de la publication en France, du livre «La Vérité Sur Les Cosmétiques», de la journaliste Allemande Rita Stiens (figure 26). Ce livre s'interroge sur la sécurité toxicologique d'un certain nombre d'excipients cosmétiques, dont les parabènes. Il connaît un large succès auprès de la population française et provoque une première vague d'inquiétude chez celle-ci.



Figure 26 : Couverture du livre "La vérité sur les cosmétiques" de Rita Stiens<sup>(123)</sup>

Le 3 mars 2005 est diffusé sur France 2, un reportage d'Envoyé Spécial sur les cosmétiques et la dangerosité de certains excipients. Parmi ces excipients, l'accent est mis sur les parabènes, présentés comme étant dangereux pour la santé humaine, et les produits qui en contiennent. Dans ce reportage, l'étude de Philipa Varbre y est décrite et il en est conclu un lien possible entre l'apparition de cancer du sein et les parabènes<sup>(124)</sup>.

La diffusion de ce reportage génère l'inquiétude et la méfiance des consommateurs. Les conservateurs connaissent alors une vague de rejet. De nombreux blogs et de forums apparaissent sur le sujet, dans le but d'éviter les produits contenant des parabènes. Mais les

consommateurs et de nombreux médias ne différencient pas les différents parabènes. Tous les parabènes sont considérés comme étant des perturbateurs endocriniens et cela amplifie la crainte des consommateurs.

Lors de la naissance de la controverse des parabènes au sein de la population française en 2005, il y a eu très peu de communication de la part des industries à ce sujet. La peur et la méfiance des consommateurs ont été exacerbées car il n'y a pas eu de message positif de la part des industriels afin de les rassurer. De plus, certaines industries cosmétiques ont réagi rapidement à cette controverse, en développant des formules sans parabènes. Le marketing a été très important et la nouvelle allégation « sans paraben » est apparue sur le packaging d'un grand nombre de produits cosmétiques (figure 27). Cette réaction a conduit les consommateurs à être de plus en plus méfiant face aux industries et aux autorités de santé, puisque le discours des autorités est contradictoire avec les actions des industriels.



Figure 27 : Exemple d'allégations "sans paraben"

En 2008, FEBEA communique sur le sujet des parabènes. Selon la fédération, le méthylparabène et l'éthylparabène ne sont pas des perturbateurs endocriniens et concernant le butylparabène et le propylparabène, des données récentes montrent qu'ils n'ont pas d'effets sur les hormones ni sur les organes de reproduction mâles. Cette communication se veut rassurante pour la population mais reste insuffisante.

Le 3 mai 2011, la proposition de loi Lachaud (figure 28) est adoptée par l'Assemblée Nationale en première lecture, contre l'avis du gouvernement. Cette loi vise à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols en France<sup>(125)</sup>. Cette interdiction serait effective dans de nombreux domaines tels que les produits alimentaires, les emballages plastiques, les médicaments et les produits cosmétiques. Cependant, cette proposition de loi a été rejetée par le Sénat. Cette loi fut très médiatisée et a contribué elle aussi à augmenter l'inquiétude des consommateurs et à amplifier leur méfiance envers les industries cosmétiques et pharmaceutiques.

## **Proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkyphénols**

Mesdames, messieurs,

(...) Autre composant à risque, les parabènes sont des conservateurs chimiques largement utilisés : ils entreraient dans la composition de plus de 80% des cosmétiques (shampooings, crèmes, mousse à raser...) et on les trouve aussi dans l'alimentation et même dans les médicaments. Les plus couramment utilisés sont le méthyl-, l'éthyl, le propyl- et le butylparabène.

Les parabènes sont suspectés de provoquer chez les femmes des cancers du sein et d'être néfastes à la fertilité masculine. Des expériences ont en effet montré qu'à long terme les parabènes perturbent le système endocrinien, notamment les hormones sexuelles.

Pour des produits aussi largement utilisés, le principe de précaution est la règle, même si aucune étude scientifiquement fondée n'a encore démontré un vrai danger. Il est de fait que nous n'avons aucun recul sur les effets des parabènes à long terme.

Or des produits de substitution existent sur les parabènes : des conservateurs naturels, utilisés notamment dans les cosmétiques « bio ».

(...) Certes pour ces trois types de composants, les industriels affirment leur totale innocuité aux doses présentes dans les produits. Mais ce n'est pas la dose de parabène ou de phtalates dans une crème hydratante qui est en cause, c'est en réalité son accumulation dans l'organisme.

Il apparaît donc nécessaire de réduire l'exposition de la population à ces molécules, au nom du principe de précaution, dès aujourd'hui, sans attendre les résultats des études à venir.

Ainsi cette proposition de loi vise-t-elle, au nom du principe de précaution, à interdire les phtalates, les parabènes et les alkyphénols.

### **Article unique**

La fabrication, l'importation, la vente ou l'offre de produits contenant des phtalates, des parabènes ou des alkyphénols sont interdites.

*Figure 28 : Proposition de loi Lachaud <sup>(125)</sup>*

En 2011, COSMED, l'association des petites et moyennes entreprises de la filière des cosmétiques, publie un communiqué à la suite de la présentation de la loi Lachaud. COSMED ne nie pas l'existence d'un risque de certaines substances sur le système endocrinien et juge nécessaire d'entamer un dialogue avec les consommateurs, afin de chercher des alternatives.

Enfin en 2013, l'Académie nationale de pharmacie a publié des recommandations pour inciter les industries pharmaceutiques à développer des formulations alternatives ou des formes à usages uniques afin d'éviter l'ajout d'agents conservateurs. Mais cette recommandation est effective seulement si le rapport bénéfice/risque est pris en compte et si le médicament n'est pas altéré par l'absence de conservateurs <sup>(126)</sup>.

## 2.4. Les alternatives aux parabènes

Face à la polémique des parabènes, les industries ont entrepris de trouver des solutions afin d'enlever ou de remplacer ces agents conservateurs, tout en garantissant la qualité des produits. Différentes solutions ont été trouvées par les industries, comme nous allons le voir par la suite. Certains industriels ont remplacé les parabènes par d'autres agents conservateurs chimiques, mais qui peuvent cependant provoquer des effets indésirables chez les consommateurs. D'autres industries se sont tournées vers des produits plus sains et naturels. Enfin, le développement de nouveaux packagings a aussi permis d'enlever entièrement des agents conservateurs des formules.

### 2.4.1. Une substitution toute aussi controversée

Dans la course au marché, certaines industries cosmétiques ont rapidement remplacé les parabènes par d'autres substances chimiques, notamment pour pouvoir inscrire l'allégation « sans paraben » sur leur packaging. La substitution est réalisée afin d'enlever un produit ayant potentiellement un effet sur la santé humaine. Cependant, cette substitution est parfois faite avec des produits ayant des effets sur la santé, potentiels ou avérés.

#### **METHYLISOTHIAZOLINONE (MIT)**

Le méthylisothiazolinone est un agent conservateur qui a connu un fort succès lors de l'apparition de la controverse des parabènes. En effet, de nombreuses industries ont substitué les parabènes avec le MIT. Cependant, le MIT est un allergène de contact avéré. En 2012, la Société Française de Dermatologie appelle à la prudence concernant cette substance en précisant que les dermatologues constatent des réactions de plus en plus fréquentes, et principalement sous forme d'eczéma de contact <sup>(127)</sup>. En 2016, la Commission Européenne décide d'interdire cette substance dans les produits sans rinçage. Il s'agit d'une substance hautement controversée et avec un fort potentiel allergisant.

#### **PHENOXYETHANOL**

Le phenoxyéthanol est un agent conservateur appartenant à la famille des éthers de glycol et utilisé dans de nombreux produits cosmétiques. Cependant, en 2012, l'ANSM recommande de ne plus utiliser cette substance dans les produits cosmétiques destinés au siège des enfants de moins de 3 ans, et pour cette population, une restriction de la teneur maximale à 0,4% au lieu de 1% dans tous les autres produits. Le phenoxyéthanol est suspecté d'être toxique pour la reproduction et le développement chez l'animal, à forte dose. Mais cette recommandation n'est plus en vigueur depuis le 4 décembre 2019, après décision du Conseil d'Etat <sup>(128)</sup>.

L'ANSM souhaite également que de faire figurer sur l'étiquetage des produits non rincé contenant du phenoxyéthanol, l'interdiction d'utilisation sur le siège des enfants de moins de 3 ans <sup>(129)</sup>. Mais cette décision est contestée par FEBEA qui demande son annulation <sup>(130)</sup>. Le phenoxyéthanol est une substance actuellement très controversée et est l'objet d'un désaccord entre l'ANSM et FEBEA.

#### 2.4.2. Remplacement par d'autres agents conservateurs plus naturels

De nombreux laboratoires cosmétiques ont préféré trouver des alternatives plus naturelles pour suivre la tendance actuelle chez les consommateurs.

#### **ETHANOL**

L'éthanol peut être une alternative car il possède des effets antimicrobiens. Il s'agit de l'alcool le plus utilisé dans les produits cosmétiques pour ses qualités conservatrices. Cependant, l'éthanol ne peut pas être utilisé chez toute la population, comme chez les enfants ou chez les personnes avec des peaux sensibles par exemple. De plus l'éthanol ne fait pas l'unanimité au sein de la population car il est asséchant et irritant pour la peau.

#### **CONSERVATEURS BIOLOGIQUES**

Les marques de cosmétiques biologiques utilisent des conservateurs autorisés par les labels. Parmi eux, il y a l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide formique, l'acide propionique, l'acide sorbique et leurs sels. Ces composés sont retrouvés dans la nature dans de nombreuses plantes comme les orties, la reine des prés ou dans les fleurs d'Ylang Ylang par exemple. Ils sont utilisés dans les produits cosmétiques mais aussi dans les médicaments.

#### **HUILES ESSENTIELLES**

Les huiles essentielles sont des liquides odorants, concentrés en substances végétales extraits de plantes. Ce sont des mélanges complexes regroupant principalement des hydrocarbures terpéniques, des alcools, des cétones et des aldéhydes. Les molécules responsables de l'activité antimicrobienne sont les hydrocarbures et les alcools. Les huiles essentielles ont deux modes d'action différents. Elles peuvent inhiber la multiplication cellulaire microbienne et avoir un effet microbiostatique, ou alors, elles peuvent entraîner la mort des micro-organismes et avoir un effet microbicide. Ces actions sont principalement exercées par les composés phénoliques présents dans les huiles essentielles, comme par exemple dans l'huile essentielle de thym. Mais les huiles essentielles ont aussi des désavantages : une odeur marquée et la présence d'allergènes pouvant entraîner de l'eczéma ou des allergies de contact. Enfin, les huiles essentielles comportant des terpènes augmentent le risque de convulsion chez

l'enfant et chez la femme enceinte. Les huiles essentielles ne sont donc pas adaptées dans tous les produits cosmétiques et médicaments.

### 2.4.3. Développement de nouveaux conditionnements

Afin d'enlever totalement les conservateurs des formules des produits cosmétiques ou des médicaments, les laboratoires se sont tournés vers de nouveaux conditionnements. En effet, le conditionnement joue un rôle important dans la conservation des produits car moins le produit a de contact avec l'extérieur et moins il sera contaminé lors de son utilisation.

#### LES FLACONS AIRLESS

Des conditionnements spécifiques ont été conçus afin de répondre à cette problématique. Parmi eux figure les pompes « *airless* ». Il s'agit d'une pompe qui bloque l'entrée d'oxygène et d'eau dans le contenant où se trouve le produit et limite ainsi les contacts directs entre le consommateur et le produit lors de son utilisation. Ces pompes possèdent une valve de non-retour du produit. La limite de son utilisation par les industries est son coût, beaucoup plus élevé qu'un conditionnement classique.

Les laboratoires Théa ont développé un flacon multidose qui assure la conservation et la stérilité des collyres, grâce à une membrane filtrante qui empêche toute contamination. Il s'agit du flacon ABAK<sup>®</sup>. Etant le laboratoire pharmaceutique pionnier dans le domaine des médicaments ophtalmiques sans conservateurs, les laboratoires Théa ont aussi développé le tube Steri-Free<sup>®(131)</sup>.

#### LES MONODOSES

Une autre solution apportée par les industriels est de modifier le conditionnement de leur produit pour en faire des flacons monodoses. Il s'agit d'un conditionnement stérile et ne nécessite pas l'ajout d'un agent conservateur dans la formule. Il est conseillé d'utiliser le produit en une seule fois et de le jeter ensuite. Cependant, il s'agit d'une solution peu écologique.

## 2.5. Conclusion sur les parabènes et ses alternatives

La controverse des parabènes est née au sein de la population française en 2004, à la suite de la publication d'une étude très médiatisée de Philippa Dabre. Cette étude est suivie par la publication du livre de Rita Stiens en 2005 et par le reportage d'envoyé spécial, questionnant sur les dangers des excipients dans les produits cosmétiques. La méfiance de la population envers les parabènes s'est rapidement propagée, et notamment à l'aide des réseaux sociaux. Très vite, les parabènes sont accusés d'être des perturbateurs endocriniens. Pourtant, ces agents conservateurs sont utilisés depuis plus d'un siècle et sont très présents dans notre quotidien : alimentation, médicaments, produits cosmétiques... Cette controverse s'explique par l'apparition d'études scientifiques démontrant la similitude des structures chimiques entre les parabènes et l'œstradiol mais aussi par la tendance à généraliser les parabènes alors qu'il s'agit d'une famille regroupant de nombreuses substances. Parmi celles-ci, certaines sont considérées comme des perturbateurs endocriniens. Au fil du temps, la réglementation des parabènes dans les produits cosmétiques a évolué afin d'en interdire un certain nombre ou de restreindre leur utilisation. Cependant, les agents conservateurs sont nécessaires dans les produits cosmétiques et dans les médicaments afin d'éviter leur dégradation et leur perte d'efficacité. Avec cette controverse, de nombreux laboratoires ont choisi de substituer les parabènes. Différentes alternatives ont vu le jour comme la création de nouveaux conditionnements tandis que d'autres laboratoires prenaient exemple sur les alternatives qui existent déjà dans les produits cosmétiques bio. Mais certaines substitutions n'ont pas eu un effet positif puisque parfois les parabènes ont été substitués par des substances elles aussi controversées. Le remplacement des parabènes peut être difficile en fonction des produits et celui-ci ne doit pas se faire au détriment de la santé humaine et de l'environnement.

## Partie 3 : Des excipients controversés pour l'environnement

# 1. L'huile de palme

## 1.1. Présentation de l'huile de palme

### 1.1.1. Le palmier à huile

L'huile de palme est connue sous le nom INCI d'*alaeis guineensis oil*. Il s'agit d'une huile végétale extraite de la pulpe des fruits du palmier à huile.

Le palmier à huile, autrement appelé *elaeis guineensis* Jacq est originaire d'Afrique de l'Ouest et plus particulièrement du Golfe de Guinée. Son nom provient du grec Elaiêeis qui signifie huileux, guineensis qui fait référence à son origine géographique et Jacq, qui fait référence au botaniste Jacquin qui a décrit cette espèce pour la première fois en 1763 <sup>(132)</sup>.

Cette espèce de palmier est présente en bord de mer et dans les pays tropicaux, car elle affectionne les régions chaudes et humides. En effet, les palmiers nécessitent 2 000 heures d'ensoleillement annuel et de 1 800 mm de pluie bien répartie sur toute l'année. L'humidité moyenne doit être supérieure à 75% et la température la plus favorable est de 26°C. Autrefois présent seulement en Afrique de l'Ouest, le palmier à huile est désormais en Amérique Centrale et en Asie.

Les palmiers à huile mesurent entre 20 et 25 mètres de haut, avec des palmes mesurant entre 5 et 7 mètres de long. Il s'agit d'une espèce monoïque, c'est-à-dire qu'il produit des fleurs mâles et femelles, par cycle d'inflorescences alternés. Les inflorescences mâles produisent du pollen avec une forte odeur anisée. Les inflorescences femelles quant à elles, sont enduites d'un liquide gluant, permettant de fixer le pollen déposé par les insectes. Après fécondation, les fleurs mâles se flétrissent et les ovaires fécondés des fleurs femelles grossissent pour devenir des fruits, regroupés en régime fructifère (figure 29). Un régime comporte entre 600 et 4000 fruits avec une moyenne de 1500 fruits <sup>(133)</sup>.



Figure 29 : Régime fructifère du palmier *alaeis guineensis* <sup>(134)</sup>

Le fruit du palmier à huile est charnu, ovoïde, comporte un noyau et mesure entre 3 et 5 cm de long (figure 30). L'exocarpe, enveloppe externe du fruit, est riche en carotènes. En dessous se trouve le mésocarpe, la pulpe du fruit. Elle est de couleur jaune orangé car elle est riche en caroténoïdes et referme 45 à 60% de son poids en huile de palme. Enfin au centre, se trouve le noyau, aussi appelé endocarpe, constitué d'une amande riche en lipides et fournissant l'huile de palmiste.



Figure 30 : Fruit du palmier à huile <sup>(135)</sup>

La colonisation européenne a permis l'introduction du palmier à huile en Asie, notamment par les hollandais qui l'introduisirent en 1848 en Indonésie. En 1911 se sont développés les premières plantations industrielles sur l'île de Sumatra, puis en Indonésie, en Malaisie et en Amérique du Sud. Depuis 30 ans, le palmier à huile est cultivé dans des plantations industrielles appelées palmeraies. Ces palmeraies se situent exclusivement dans les zones tropicales, pour un développement optimal. L'Indonésie et la Malaisie en sont les principaux producteurs mondiaux avec 85% de la production mondiale. Mais cette production est aussi réalisée dans 42 autres pays à travers le monde (figure 31) <sup>(136)</sup>.

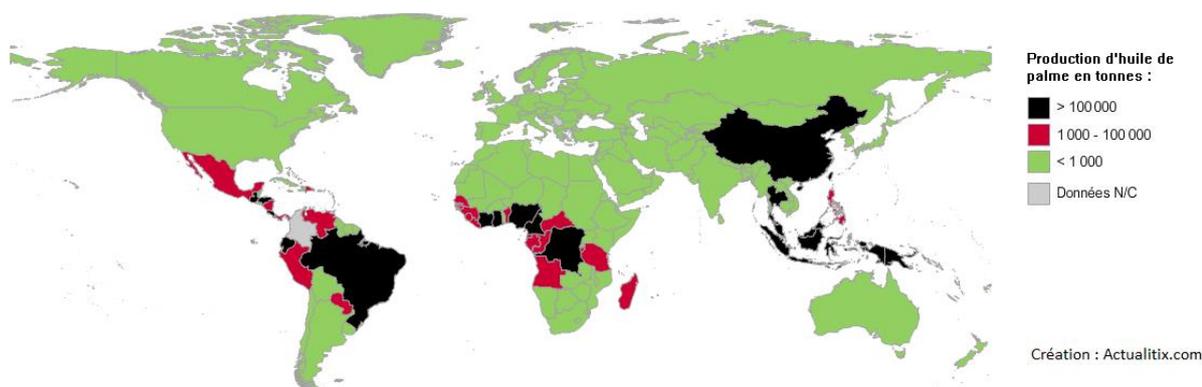


Figure 31 : Pays producteurs d'huile de palme dans le monde <sup>(137)</sup>

### 1.1.2. Généralités sur l'huile de palme

Afin de faciliter l'identification de l'huile de palme, voici dans le tableau 5 ci-dessous, ses différentes appellations.

Tableau 5 : Identité de l'huile de palme

<b>Nom français</b>	Huile de palme
<b>Nom INCI</b>	Alaeis guineensis oil
<b>N°CAS</b>	8002-75-3
<b>N°CE</b>	283-316-1

L'huile de palme est une huile végétale extraite à chaud de la pulpe du fruit du palmier à huile dans les 24 heures après sa récolte. L'huile de palme est une graisse végétale à température ambiante, d'aspect solide grâce à sa richesse en acides gras saturés. Sa température de fusion se situe entre 35°C et 42°C. Elle est stable à la cuisson et ne s'oxyde pas. L'huile de palme est composée majoritairement d'acides gras : environ 50% d'acides gras saturés et environ 50% d'acides gras insaturés, de configuration *cis*. Parmi eux, on retrouve de l'acide palmitique (44%), de l'acide oléique (39%) et de l'acide linoléique (10,2%).

Avant d'être raffinée et traitée, cette huile est rouge car très riche en caroténoïdes. L'huile de palme brute possède des propriétés nutritives intéressantes. En effet, elle est riche en vitamine E, dont les propriétés antioxydantes jouent un rôle dans le vieillissement et dans la prévention des maladies cardiovasculaires et les cancers. Elle possède aussi des caroténoïdes, qui agissent comme les précurseurs de la vitamine A pouvant ainsi protéger contre les maladies cardiovasculaires<sup>(138)</sup>.

L'huile de palme est l'huile végétale la plus utilisée dans le monde, avec une production de près de 63 millions de tonnes en 2017<sup>(139)</sup>. Cette forte production s'explique par des coûts peu importants et un rendement très élevé.

En effet, un palmier donne des fruits deux fois par mois et durant toute l'année. Au total, un palmier produit entre 45 et 50 L d'huile par an durant 25 à 30 ans<sup>(140)</sup>. Une plantation de palmiers possède un rendement moyen de 3,5 tonnes d'huile de palme par hectare et par an. Le palmier à huile réalise à lui seul 39% de la production mondiale d'huile végétale, avec seulement 7% des surfaces agricoles consacrées aux oléagineux, soit 18,7 millions hectares en 2017<sup>(141)</sup>.

Pour comparaison, en 2012, 54 millions de tonnes d'huile de palme ont été produites, contre presque 3 millions pour l'huile d'olive. Le rendement des plantations de palmiers à huile est donc beaucoup plus important que les autres cultures oléagineuses (figure 32).

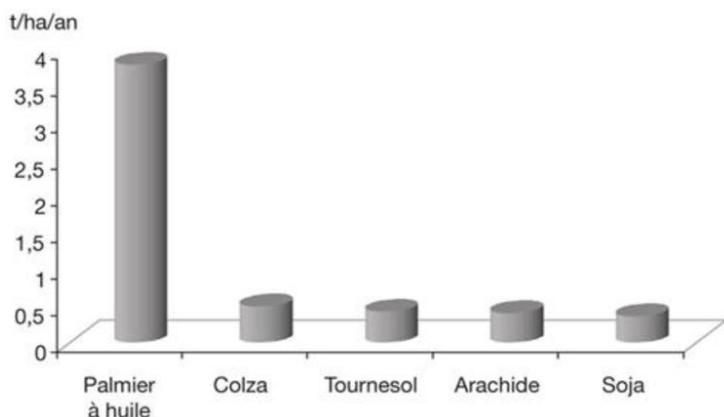


Figure 32 : Rendement en huile des principales cultures oléagineuses <sup>(142)</sup>

### 1.1.3. Emploi de l'huile de palme

L'huile de palme est traditionnellement utilisée comme huile de cuisson mais elle est aujourd'hui présente dans des milliers de produits. L'huile de palme est principalement utilisée dans l'alimentation (80%), dans les cosmétiques (19%) et en tant que biocarburant (1%) <sup>(143)</sup>. En 2011, l'huile de palme était utilisée dans un produit alimentaire transformé sur deux. Grâce à ses propriétés physico-chimique et à son faible coût, l'huile de palme est une huile de choix pour les industries alimentaires.

Les industries pharmaceutiques et cosmétiques emploient l'huile de palme dans la formulation de savons, shampoings, baumes, pommades et crèmes. L'huile de palme possède de nombreuses fonctions différentes : émollient, hydratant, agent modificateur de la viscosité, tensioactif...

L'huile de palme est utilisée sous le nom d'*alaeis guineensis oil*, cependant, il existe un grand nombre d'excipients dérivés. Certains possèdent le mot « palm » dans leur nom INCI, cependant cela n'est pas valable pour tous. En voici quelques exemples dans le tableau 6 ci-dessous. Il est important de noter que les dérivés peuvent être issus de l'huile de palme, mais aussi d'autres huiles.

Tableau 6 : Exemples de dérivés de l'huile de palme

Nom Français	Nom INCI	Fonctions
Acide stéarique	Stearic acid	Agent nettoyant Tensioactif
Alcool cétéarylique	Cetearyl alcohol	Agent modificateur de viscosité Emollient Tensioactif
Ester triple de glycérol et des acides caprylique et caprique	Caprylic Capric Triglyceride	Emollient Hydratant Solvant
Glycérine	Glycerin	Hydratant Humectant Agent viscosant Solvant
Lauryl glucoside	Lauryl glucoside	Agent nettoyant Tensioactif
Laurylsulfate de sodium	Sodium Lauryl Sulfate	Agent nettoyant Tensioactif
Octyldodécanol	Octyldodecanol	Emollient Solvant
Oléate de décyle	Decyl Oleate	Emollient

Avec ces nombreuses propriétés, l'huile de palme et ses dérivés, peuvent être présents dans n'importe quelle formule de la forme galénique pâteuse et semi-pâteuse dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques.

## 1.2. Les raisons de la controverse

La controverse de l'huile de palme est née il y a plusieurs années au sein de la population française et a suscité quelques changements réglementaires (figure 33). Les principales craintes des consommateurs sont : des potentiels effets néfastes sur la santé humaine et l'effet négatif sur l'environnement.

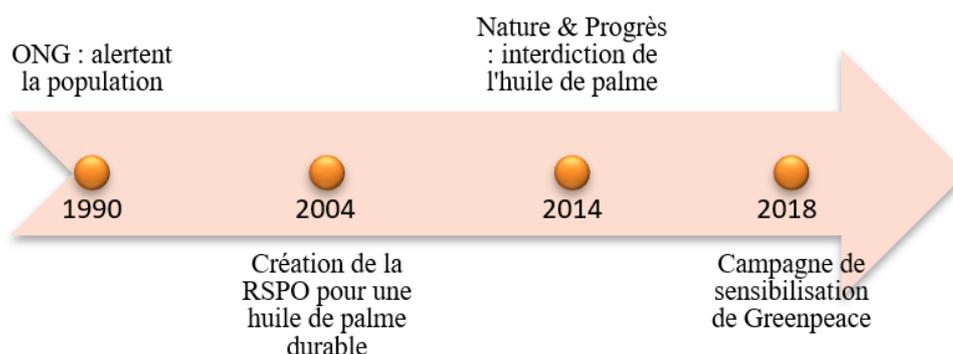


Figure 33 : Historique de la controverse de l'huile de palme

### 1.2.1. L'huile de palme : un danger pour la santé humaine ?

L'huile de palme est riche en acides gras saturés et notamment en acide palmitique, à hauteur de 40%. Cet acide est également présent dans d'autres huiles végétales, dans le lait, le beurre et la viande par exemple. Il s'agit d'un acide gras à chaîne moyenne hypercholestérolémiant. A cause de sa richesse en acides gras saturés, comme l'acide palmitique, l'huile de palme élève le taux de cholestérol de lipoprotéine à basse densité (LDL : Low Density Lipoprotein) et plus modérément, le taux de cholestérol de lipoprotéine à haute densité (HDL : High Density Lipoprotein) <sup>(133)</sup>.

Un taux de cholestérol de plus de 2,2 g/L est un facteur de risque cardiovasculaire <sup>(133)</sup>. En effet, à taux élevé, le cholestérol s'accumule dans les artères, jusqu'à former une plaque d'athérome qui réduit ainsi le diamètre des artères. Lorsqu'une plaque d'athérome se rompt, une thrombose apparaît alors et entraîne la formation d'un caillot sanguin. Si ce caillot finit par obstruer une artère, cela peut conduire à un infarctus ou à un accident vasculaire cérébral. C'est pourquoi, les acides gras saturés peuvent être impliqués dans les pathologies cardiovasculaires lors de fortes consommations quotidiennes.

En 2010, une méta-analyse (Siri-Tarino *et al.*, 2010) sur les études prospectives n'a pas mis en évidence de relation significative entre les acides gras saturés et le risque de maladies cardiovasculaires <sup>(143)</sup>. En 2012, l'étude de De Oliveria *et al.*, a suivi 5 209 personnes durant 10 ans en cherchant un lien entre leurs apports alimentaires et la survenue d'accident

cardiovasculaire. Les résultats de l'étude ne montrent pas de lien entre l'apport d'acides gras saturés et l'augmentation du risque cardiovasculaire<sup>(144)</sup>.

Du fait de la composition de l'huile de palme, il est possible qu'elle puisse augmenter légèrement le taux de cholestérol HDL et LDL dans le sang, à forte concentration. Cependant, les études ne prouvent pas de lien entre l'huile de palme, les acides gras saturés et l'augmentation du risque cardiovasculaire.

### 1.2.2. L'huile de palme : une menace pour l'environnement ?

Depuis les années 2000, la demande croissante d'huile de palme par les industries a entraîné une production massive de cette huile. La consommation mondiale d'huile de palme est passée de 15 millions de tonnes en 1995 à 75 millions de tonnes en 2019. Afin d'honorer la demande, les producteurs Malaisiens et Indonésiens se sont lancés dans des monocultures intensives, et ont opéré de vastes campagnes de déforestation afin d'obtenir de l'espace pour de nouvelles palmeraies.

Entre 1970 et 2012, les palmerais sont passées de 0,5 à 5 millions d'hectares en Malaisie et de 0,2 à 8 millions d'hectares en Indonésie<sup>(133)</sup>. Par comparaison, les plantations de palmiers à huile en Malaisie couvrent l'équivalent de la superficie de la Croatie.

Chaque jour, des milliers d'hectares de forêts sont brûlés afin de faire pousser des palmiers en Asie du Sud-Est et en Afrique. Des feux sont allumés afin de mieux préparer les terrains à planter. Malheureusement, cela entraîne l'érosion des sols et la mort de nombreux animaux.

## UNE DEFORESTATION MASSIVE

La déforestation est très importante en Indonésie et en Malaisie car ce sont les deux plus grands producteurs mondiaux d'huile de palme. Selon le ministère Indonésien, plus de 25% de la déforestation indonésienne est due à l'exploitation de l'huile de palme entre 2009 et 2011 <sup>(145)</sup>. En Malaisie, la culture du palmier à huile est responsable de 80% de la déforestation. Enfin, à Bornéo, 30% des forêts primaires abattues ont été converties en palmiers à huile de 1989 à 2008<sup>(139)</sup> (figure 34).

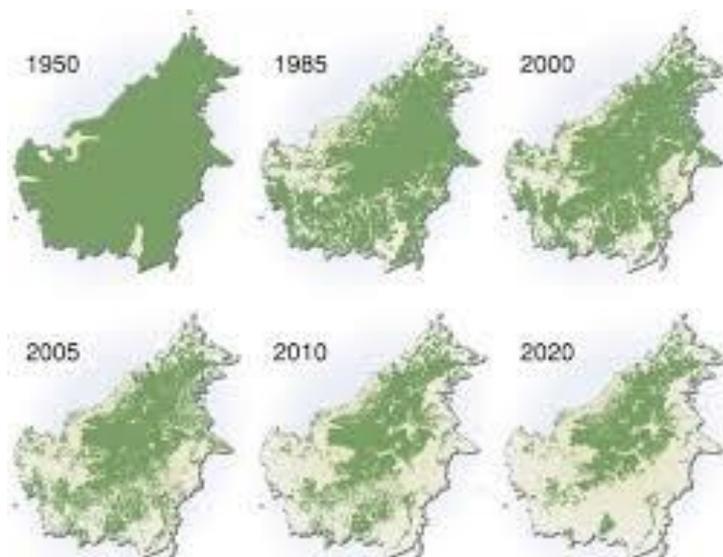


Figure 34 : Déforestation sur l'île de Bornéo entre 1950 et 2005 et prévision jusqu'à 2020<sup>(134)</sup>

La déforestation massive n'est pas seulement imputable à l'huile de palme, cependant cette culture y contribue largement. Il est estimé que 90% des forêts d'Indonésie, de Malaisie, de Bornéo et de Sumatra ont été décimées aujourd'hui.

## DES ESPECES ANIMALES MENACEES

La déforestation des forêts primaires, forêts n'ayant jamais subi une activité humaine, entraîne la perte de l'habitat de nombreuses espèces animales. La destruction de cet habitat provoque la disparition des espèces animales, par manque de place, de nourriture et de protection, notamment vis-à-vis des braconnages et du trafic animalier. Environ 193 espèces animales sont menacées par la culture des palmiers à huile et certaines espèces sont classées « en danger critique d'extinction » ou « en danger d'extinction » par l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature <sup>(146)</sup>. Parmi ses espèces, l'orang-outan de Bornéo et de Sumatra est particulièrement en danger, ainsi que les tigres, les éléphants et les rhinocéros. Les monocultures de palmiers à huile ont affecté l'habitat des grands mammifères dont la diversité aurait diminué entre 65 et 90% <sup>(139)</sup>.

## LA CONTRIBUTION AU RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE

Les plantations de palmiers à huile sont responsables d'une grande part d'émission de gaz à effet de serre. En effet, la déforestation induite par ces plantations permettrait d'augmenter les émissions de gaz à effet de serre à hauteur de 15 à 20%. Lors de la déforestation, les forêts ne peuvent plus exercer leur fonction de stockage de carbone et les gaz à effet de serre, jusqu'alors absorbés par les arbres, sont relâchés dans l'atmosphère. Une forêt stocke entre 170 et 250 tonnes de carbone par hectare alors que les palmiers à huile n'en stockent seulement que 40 tonnes de carbone par hectare <sup>(132)</sup>. La déforestation est donc une source importante de pollution et participe activement au réchauffement climatique. Par exemple, la déforestation en Indonésie représente 80% des émissions en CO<sub>2</sub> de ce pays.

La plantation des palmiers à huile s'est également faite au détriment des tourbières, écosystèmes stockant d'importantes quantités de carbone supplémentaires. En effet, 27% des plantations seraient sur des anciennes forêts de tourbe. Il s'agit de forêts marécageuses, stockant plus de carbone que les forêts tropicales car elles sont composées de tourbe, c'est-à-dire d'un sol organique issu de la dégradation incomplète de débris végétaux dans un milieu riche en eau <sup>(147)</sup>. Lors des plantations de palmiers à huile, les tourbières sont drainées pour être asséchées ou brûlées afin de libérer de l'espace. La tourbe est oxydée au contact de l'air et d'importantes quantités de CO<sub>2</sub> sont libérées.

### 1.2.3. Une prise de conscience par la population

Depuis les années 1990, plusieurs Organisations Non Gouvernementales (ONG) alertent la population sur les méfaits du développement de la culture des palmiers à huile. L'objectif est de sensibiliser la population au réchauffement climatique, à la disparition de nombreuses espèces animales et à la déforestation massive que les plantations de palmiers à huile induisent dans certaines régions du monde. Pour se faire, les ONG organisent des actions dans les supermarchés, publient des photos chocs de la déforestation ou encore demandent le boycott de certaines marques. Dans un même temps, les blogs sur internet se multiplient afin de lutter contre l'huile de palme ou encore pour apprendre à repérer l'huile de palme dans les produits cosmétiques (annexe 8).

L'huile de palme connaît aujourd'hui une controverse de grande ampleur, qu'elle soit utilisée dans l'alimentation, les produits cosmétiques ou le biocarburant. Cet excipient controversé est très connu désormais dans l'alimentaire, mais beaucoup moins de consommateurs savent qu'il est également présent dans les produits cosmétiques. C'est pourquoi, en 2018, l'ONG Greenpeace a réalisé un court-métrage afin de sensibiliser la population à l'utilisation d'huile

de palme dans les produits cosmétiques. Cette vidéo met en scène un orang-outan dans la chambre d'une petite fille (figure 35). Celui-ci explique que pour fabriquer son shampoing, les Hommes ont dû détruire sa forêt, sa maison. Avec cette vidéo, Greenpeace souhaite montrer la présence d'huile de palme dans les cosmétiques, son influence sur la déforestation et ses conséquences sur une espèce menacée<sup>(148)</sup>.



*Figure 35 : Campagne de sensibilisation de Greenpeace<sup>(148)</sup>*

### 1.3. Les alternatives possibles

Afin de ne pas contribuer à cette déforestation massive et à ce désastre écologique important, les consommateurs ont influencé un changement auprès des industries. Différentes alternatives se sont développées afin de répondre à cette nouvelle demande. La première solution est d'obtenir une huile de palme responsable et durable, ne contribuant pas à la déforestation. La deuxième solution pour les industries est de substituer l'huile de palme par d'autres huiles, en changeant la formule des produits.

#### 1.3.1. L'huile de palme responsable et durable

L'une des alternatives possibles à cette controverse, est un approvisionnement responsable et durable en huile de palme. C'est dans cette optique-là, qu'a été créée en 2004 une organisation internationale sans but lucratif : la table ronde sur l'huile de palme durable (RSPO : *Roundtable on Sustainable Palm Oil*). Il s'agit d'une table ronde regroupant les 7 secteurs de l'industrie de l'huile de palme : planteurs, transformateurs, producteurs, détaillants, investisseurs, banques et ONG. Le RSPO compte plus de 4 600 membres dans le monde, représentant toute la chaîne d'approvisionnement de l'huile de palme. L'objectif est d'élaborer et de mettre en œuvre des normes mondiales pour une huile de palme durable <sup>(149)</sup>.

Le RSPO a développé une certification comprenant un ensemble de critères environnementaux et sociaux. Il s'agit de la certification sur l'huile de palme durable (CSPO : *Certified Sustainable Palm Oil*). Elle permet d'assurer la production d'huile de palme respectant les droits de l'Homme, la biodiversité et ne provenant pas de la déforestation. Elle permet d'attester que l'huile de palme a été produite de manière responsable et durable, mais aussi que les volumes sont traçables tout au long de la chaîne d'approvisionnement. Ainsi, l'huile de palme doit avoir une origine connue, être traçable, respecter l'environnement et ne doit pas provenir de forêts primaires. Il existe trois niveaux d'exigence RSPO, expliqués ci-dessous.

#### **SEGREGATED**

Il s'agit du niveau d'exigence le plus élevé. L'huile de palme utilisée pour un produit doit être tracée et séparée des huiles non vérifiées durant toute la chaîne d'approvisionnement. Ce niveau d'exigence n'est disponible que pour l'huile de palme 100% durable.

## *MASS BALANCE*

L'huile de palme est majoritairement durable, mais sans séparation stricte le long de la chaîne d'approvisionnement. Ainsi, le produit final contient un mélange d'huile de palme durable et non durable.

## *BOOK AND CLAIM*

L'utilisateur achète des certificats qui équivalent à la quantité d'huile de palme non durable utilisée et qui aident financièrement les producteurs d'huile de palme. L'huile de palme présente dans le produit n'est pas issue d'une culture durable. Cette certification ne donne pas le droit d'apposer le logo CSPO (figure 36) mais seulement l'indication « participe à la lutte contre la déforestation »<sup>(150)</sup>.



Figure 36 : Logo de la certification CSPO<sup>(151)</sup>

En février 2019, 19% de l'huile de palme mondiale était certifiée CSPO, soit un peu plus de 15 millions de tonnes. L'huile de palme certifiée provient essentiellement d'Indonésie à 51% et de Malaisie à 42%<sup>(149)</sup>.

De plus en plus de fournisseurs d'excipients pharmaceutiques et cosmétiques franchissent le pas et obtiennent la certification CSPO. En effet, il s'agit d'un enjeu majeur aujourd'hui, car de nombreuses industries cosmétiques exigent cette certification, afin de répondre à la demande du consommateur. En revanche, cette exigence n'apparaît pas encore pour les médicaments.

Parmi ces fournisseurs, SEPPIC s'est engagé à réduire son impact sur les forêts, la biodiversité et le climat en déployant la certification CSPO *Mass Balance*. Cela concernera 100% du *sourcing* des dérivés de l'huile de palme d'ici 2025. SEPPIC compte actuellement 42 ingrédients certifiés<sup>(152)</sup>.

Le fournisseur OLEON, membre RSPO depuis 2007, propose des excipients certifiés *Mass Balance* ou *Segregated*<sup>(153)</sup>.

BASF quant à lui, possède 23 sites de production certifiés CSPO, et le groupe s'est engagé à ne s'approvisionner qu'en huile de palme durable certifiée CSPO d'ici fin 2020<sup>(154)</sup>.

Enfin, le fournisseur d'excipients Gattefossé propose des excipients certifiés CSPO. Par exemple, Lipocire™A SG (C10-18 Triglycerides) est certifié *Segregated*, en revanche, le mélange Emulium® Delta MB est certifié *Mass Balance*<sup>(155)</sup>.

Concernant les industries cosmétiques, L'Oréal joue la carte de la transparence avec ses consommateurs. Sur son site internet, L'Oréal publie sa liste de fournisseurs d'huile de palme et de dérivés de palme afin de prouver qu'ils respectent la certification CSPO<sup>(156)</sup>. La Savonnerie de l'Atlantique propose des savons de Marseille certifiés CSPO *Segregated* depuis 2015<sup>(157)</sup>.

Enfin, les labels bio se sont eux aussi penchés sur le problème. Désormais pour avoir le label COSMOS, il faut que l'huile de palme et ses dérivés, soient d'origine biologique ou certifiées durables en utilisant au minimum le niveau *Mass Balance*<sup>(158)</sup>.

### 1.3.2. La substitution de l'huile de palme

Face à cette controverse très importante sur l'huile de palme, de nombreuses industries cosmétiques se sont lancées dans son remplacement afin d'obtenir une meilleure image auprès de la population, et de nombreuses allégations « sans huile de palme » sont apparues.

Les produits cosmétiques ont fait l'objet d'une reformulation afin de substituer l'huile de palme par une autre huile. La difficulté de cette substitution est d'obtenir un produit similaire, sans perdre les atouts de l'huile de palme. Les industries cosmétiques ont utilisé différentes huiles comme par exemple l'huile de tournesol, l'huile de colza ou encore l'huile de coco. Mais cette substitution constitue un coût supplémentaire pour les industries, qui peut se répercuter sur le prix des produits pour le consommateur.

Pour répondre à cette nouvelle demande, les fournisseurs d'excipients ont diversifié leurs sources afin d'obtenir des excipients ne provenant pas de l'huile de palme. Par exemple, le fournisseur CRODA propose désormais son excipient Caprylic/Capric Triglycéride, issu non plus de l'huile de palme mais de l'huile de noix de coco<sup>(159)</sup>.

Plusieurs marques de cosmétique mettent en avant des produits sans huile de palme. Le laboratoire LEA NATURE a supprimé totalement l'huile de palme (et ses dérivés) de ses gels douches et de ses shampoings, en la remplaçant par de l'huile de coco. Cette huile est plus qualitative et sa culture n'implique pas une déforestation massive<sup>(160)</sup>. La marque oOclusion a, elle aussi, banni l'huile de palme et ses dérivés dans tous ses produits cosmétiques. Dans cette démarche, oOclusion a conçu des formules avec des excipients provenant du colza, du lantanus ou encore du blé, tout en veillant à ne pas utiliser des ingrédients provenant

exclusivement d'une seule origine végétale, pour ne pas faire d'un végétal « une nouvelle huile de palme »<sup>(161)</sup>.

Enfin, le cahier des charges du label Nature & Progrès a interdit l'utilisation de l'huile de palme et ses dérivés pour tous ses adhérents, depuis 2015. En effet, il s'agit d'un label qui privilégie la santé humaine ainsi que celle de la terre. Pour cela, l'association Nature & Progrès et ses adhérents s'engagent notamment à la préservation des sols et des écosystèmes. Pour cette association, ces engagements semblent en incohérence avec la culture de l'huile de palme<sup>(162)</sup>.

### 1.3.3. Avantages et inconvénients des alternatives

Chaque solution apportée par les industries comporte des avantages mais aussi des inconvénients et aucune proposition ne fait l'unanimité.

La substitution de l'huile de palme est sans doute considérée comme la meilleure solution par les consommateurs. Cependant, qu'en est-il vraiment pour l'environnement ? La culture de l'huile de palme a l'avantage d'avoir un rendement très important sur très peu d'hectares. En effet, les rendements à l'hectare sont 8 fois plus importants que le soja et 6 fois plus important que le colza par exemple. Si l'huile de palme était remplacée entièrement par une autre huile végétale, il faudrait augmenter la production de cette huile, et donc augmenter la surface de culture de façon importante. Cela entraînerait probablement une déforestation massive. Si d'autres cultures oléagineuses remplaçaient l'huile de palme, les dommages pourraient se déplacer vers des écosystèmes comme les forêts tropicales d'Amérique du Sud, ou la Savane.

L'huile de palme semble être incontournable, et une solution pour éviter la déforestation massive, est d'utiliser de l'huile de palme durable, exempte de déforestation. La certification CSPO semble être une bonne alternative, cependant, des axes d'améliorations semblent être nécessaires pour de nombreuses ONG. En effet, le label RSPO est souvent décrié pour le non-respect de ses propres critères, un système de sanction inefficace et un manque d'ambition dans ses directives. Par exemple, la déforestation secondaire n'est pas prise en compte dans les critères pour avoir de l'huile de palme certifiée et il est simplement recommandé de ne pas détruire les tourbières.

## 1.4. Conclusion sur l'huile de palme et ses alternatives

La controverse de l'huile de palme a commencé il y a une trentaine d'années. Il s'agit d'une huile provenant du fruit du palmier à huile *alaeis guineesis oil*. Sa culture se fait principalement en Indonésie et en Malaisie. L'huile de palme est utilisée dans trois grands domaines : l'agroalimentaire, la cosmétique et le carburant. Il s'agit d'un excipient utilisé dans les produits cosmétiques comme émollient, hydratant ou encore tensioactif. Il possède beaucoup de dérivés, ce qui fait de lui un excipient pratiquement indispensable et omniprésent. Cependant, depuis une trentaine d'années, cet excipient est controversé pour deux raisons : il serait dangereux pour la santé humaine et il serait nocif pour l'environnement. Longtemps accusée d'augmenter le taux de cholestérol dans le sang et de favoriser les maladies cardio-vasculaires, l'huile de palme raffinée est pourtant neutre pour le système cardio-vasculaire selon les études scientifiques réalisées. En revanche, l'huile de palme a un impact très marqué sur l'environnement. Il est responsable d'une grande partie de la déforestation en Indonésie et en Malaisie et menace 192 espèces animales dont l'orang-outan, l'espèce la plus médiatisée. A cause de cette déforestation, l'huile de palme participe au réchauffement climatique, en libérant des grandes quantités de CO<sub>2</sub>. Depuis plusieurs années, il existe une véritable volonté de la part de la population de trouver des solutions afin de ne pas participer à ce drame écologique. C'est pour répondre à cette attente qu'a été créée la certification CSPO, afin d'obtenir une huile de palme durable et ne provenant pas de la déforestation. De plus, certaines industries ont réalisé des substitutions par d'autres huiles végétales. Mais cette substitution est délicate et il faut faire attention à ne pas remplacer l'huile de palme par une unique autre source végétale, au risque d'obtenir le même effet que la culture des palmiers à huile.

## 2. Les silicones et les cyclosiloxanes

### 2.1. Présentation des silicones

#### 2.1.1. Généralités sur les silicones

Les silicones forment une grande famille de composés inorganiques. La structure commune des silicones comporte alternativement des atomes d'oxygène et de silicium, répétés  $n$  fois (figure 37). Chaque silicium possède deux groupements R qui lui sont attachés et qui peuvent être des groupements organiques.

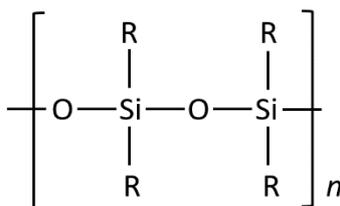


Figure 37 : Structure chimique commune des silicones

La combinaison de ces atomes forme des polymères de grandes dimensions. C'est pourquoi les silicones peuvent aussi être appelés polysiloxane, c'est-à-dire des polymères ayant un grand nombre de liaisons Si-O-Si. En fonction de la nature du groupement organique et des conditions de polymérisation, les silicones peuvent être de structures et de textures différentes. Il s'agit d'une vaste famille de composés synthétiques très flexible. Il existe 5 types de silicones : les résines, les élastomères, les gommes, les silicones fluides et les silicones volatils.

Le nom silicone est composé du latin « *siliceus* » qui veut dire silex et du suffixe -one, provenant du mot « cétone », en raison d'une idée faussement attribuée à ce type de composé<sup>(163)</sup>. Il existe un grand nombre de silicones différents mais ils sont facilement reconnaissables car leurs noms se terminent souvent par « xane », « ane », « thicone » ou « thiconol ».

Utilisés depuis les années 1950, les silicones sont présents dans un grand nombre de domaines : agroalimentaire (les moules à gâteaux), travaux publics (colle, joints, mastic) mais aussi dans le domaine médical, pharmaceutique et cosmétique.

### 2.1.2. Emploi des silicones dans l'industrie cosmétique

Les silicones sont largement employés dans les produits cosmétiques. Il existe trois grandes familles de silicones lipophiles utilisées : les diméthicones, les phénylméthicones et les cyclosiloxanes. Parmi eux, le diméthicone, le cyclopentasiloxane et le cyclométhicone sont les plus employés.

Dans les années 1950, les silicones sont apparus dans les produits cosmétiques pour les cheveux<sup>(163)</sup>. Depuis, leur emploi s'est généralisé, et ils sont présents dans de nombreux produits cosmétiques comme les déodorants, les fonds de teint, les anticernes et les crèmes par exemple. Les silicones possèdent de nombreuses propriétés différentes : solvants, émoullissants, humectant, agents anti-mousse, agents de protection et d'entretien de la peau, agents antistatique, agents de contrôle de la viscosité ou encore conditionneurs capillaires.

Les silicones améliorent la texture des produits cosmétiques pour un toucher plus doux et souple et un aspect soyeux et brillant. Ils possèdent une sensorialité importante, qui plait aux consommateurs car les produits en contenant paraissent veloutés et non gras.

Chimiquement inertes, les silicones sont des excipients de choix car ils sont très stables, faciles à intégrer dans les formules et peu coûteux.

Les silicones produisent un film de surface sur la peau ou les cheveux. Sur la peau, ce film permet de combler les microreliefs de la peau, comme par exemple les pores, les imperfections ou encore les ridules. Ils procurent au produit cosmétique des propriétés lissantes. Sur les cheveux, le film créé permet de les rendre doux et facilement démêlable. La qualité hydrophobe et filmogène des silicones permet d'apporter un effet occlusif et anti-déshydratant.

Les silicones sont présents dans un grand nombre de rouges à lèvres, afin d'augmenter son temps de tenue sur les lèvres en facilitant l'adhésion des pigments de couleur. Enfin, les silicones sont utilisés pour l'encapsulation des écrans minéraux dans les produits solaires, notamment pour le dioxyde de titane. Ils permettent également aux produits solaires de résister à l'eau<sup>(164)</sup>.

### 2.1.3. Emploi des silicones dans le secteur médical

Les silicones sont aussi employés dans le secteur médical, c'est-à-dire dans les médicaments mais aussi dans des dispositifs médicaux. Ils peuvent être utilisés comme simple excipient, mais aussi avoir un intérêt thérapeutique.

Les silicones ont de nombreux avantages pour le secteur médical. Tout d'abord, les silicones peuvent être stérilisés. Cela peut être important lorsque les silicones sont intégrés dans des dispositifs médicaux. Les silicones sont hydrofuges, c'est-à-dire qu'ils préservent de l'eau et de l'humidité, ils résistent à l'eau. Enfin, les silicones sont biocompatibles et atoxiques. En effet, ils ne dégradent pas et n'interfèrent pas avec le milieu biologique dans lequel ils sont intégrés. Chimiquement inerte, les silicones possèdent aussi des propriétés lubrifiantes et antiadhérentes.

## **LES DISPOSITIFS MEDICAUX**

Les silicones sont présents dans un certain nombre de dispositifs médicaux. On les retrouve dans les implants mammaires. En effet, les implants mammaires les plus utilisés sont composés d'une enveloppe de 3 couches de silicone médical et rempli de gel de silicone. L'avantage d'utiliser ces implants mammaires est l'obtention d'un rendu plus naturel par modelage du silicone et d'éviter les risques d'écoulement s'il y a rupture de l'implant car il s'agit d'un gel de silicone qui va rester cohésif<sup>(165)</sup>.

Le silicone est le composant principal des coupes menstruelles et des diaphragmes. La coupe menstruelle, aussi appelée cup, n'est pas un dispositif médical d'un point de vue réglementaire. Cependant, le silicone utilisé pour sa fabrication est du silicone médical. La cup s'insère dans le vagin lors des menstruations afin de recueillir le sang. Il s'agit d'une protection plus écologique que les autres protections hygiéniques puisqu'elle est réutilisable pendant plusieurs années. Le diaphragme est un dispositif médical en silicone, utilisé comme contraceptif mécanique chez la femme. Il s'insère dans le vagin avant un rapport sexuel et agit comme barrière en bloquant l'entrée des spermatozoïdes dans l'utérus. Il s'agit d'un dispositif réutilisable. Dans les deux cas, l'intérêt du silicone est la possibilité de stériliser le dispositif, conférer de la souplesse au dispositif afin qu'il s'ajuste au col de l'utérus ou au vagin, et enfin, le silicone ne provoque pas d'allergie de contact.

Plus généralement, les huiles de silicones sont utilisées comme lubrifiant d'aiguilles, de seringues et d'instruments chirurgicaux, et en imprégnation des tissus (gants) afin de les rendre non mouillables. En raison des nombreux avantages qu'ils présentent, les silicones sont aussi utilisés dans la fabrication des valves cardiaques et des articulations artificielles.

## **EFFET THERAPEUTIQUE**

Les silicones sont aussi considérés comme des principes actifs pour certaines occasions car ils peuvent avoir un effet thérapeutique.

Les silicones sont utilisés dans les pansements et dans des gels cicatrisants. Les pansements siliconés assurent une parfaite adhérence à la peau et un retrait du pansement sans douleur. De plus, les silicones auraient un effet cicatrisant, permettant lors de son application, d'obtenir une cicatrice plus lisse et souple ainsi qu'une diminution des démangeaisons, de l'aspect rouge et boursoufflé. C'est pourquoi, les silicones sont indiqués pour prévenir ou pour traiter une cicatrice déjà existante. Le mécanisme d'action n'est pas encore évident, mais le côté occlusif des silicones pourrait permettre une meilleure cicatrisation en apportant plus d'humidité sur la cicatrice <sup>(166)</sup>. Les silicones ont une place de choix dans les recommandations internationales pour le traitement des cicatrices <sup>(167)</sup>.

La seconde génération de produits anti-poux est formulée à base de diméthicone. Les silicones tuent les poux par une action physique, en les recouvrant d'un film qui les asphyxie et bouchent leurs canaux excréteurs et les orifices respiratoires. Le diméthicone a l'avantage d'être incolore mais surtout inodore. De plus, les résistances au produit sont peu probables <sup>(168)</sup>.

Les silicones peuvent être utilisés en thérapeutique pour lutter contre le météorisme et l'aérophagie. Il s'agit de pansements digestifs qui soulagent les ballonnements. En effet, le siméticone et le diméthicone modifient la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur coalescence <sup>(169)</sup>. Les silicones créent aussi un film qui permet d'isoler le tube digestif de son contenu.

Enfin, les silicones sont utilisés comme principe actif pour le traitement des brûlures oculopalpébrales, thermiques, caustiques et phototraumatiques. Les silicones et notamment le diméthicone, forment un tapis de polarisation dirigé qui constitue un pansement protecteur et lubrifiant de l'œil <sup>(170)</sup>.

## **EXCIPIENTS DANS LES MEDICAMENTS**

Les silicones sont présents comme excipients dans les médicaments pour la voie topique (comme vu précédemment pour les cosmétiques) mais aussi pour la voie orale. Les comprimés et les gélules peuvent donc en contenir.

Les silicones sont utilisés comme lubrifiant hydrophobe. Généralement ajoutés après la granulation, ils permettent la fluidité des grains lors du remplissage des gélules ou de la chambre à compression pour les comprimés.

Enfin, les silicones sont aussi présents dans les comprimés comme agent d'enrobage ou de pelliculage, grâce à leurs propriétés filmogènes.

## 2.2. Présentation des cyclosiloxanes

### 2.2.1. Généralités sur les cyclosiloxanes

Les cyclosiloxanes sont une famille de silicone extrêmement volatiles, aussi appelées Methyl Siloxanes cyclique Volatils (cVMS). Le mot cyclosiloxane est dérivé de sa structure chimique qui forme un cycle avec un certain nombre de liaisons Si-O-Si. Les plus communs sont le cyclotétrasiloxane (D4), le cyclopentasiloxane (D5) et le cyclohexasiloxane (D6), contenant respectivement 4, 5 et 6 atomes de silice et d'oxygène (tableau 7). Le cyclométhicone est aussi très utilisé dans l'industrie cosmétique. Il s'agit d'un mélange de D4, D5 et D6.

Tableau 7 : Identités des cyclosiloxanes

Nom français	Cyclométhicone (D4, D5, D6)	Cyclotétrasiloxane (D4)	Cyclopentasiloxane (D5)	Cyclohexasiloxane (D6)
Nom INCI	Cyclomethicone	Cyclotetrasiloxane	Cyclopentasiloxane	Cyclohexasiloxane
N°CAS	69430-24-6	556-67-2	541-02-6	540-97-6
N°CE		209-136-7	208-764-9	208-762-8

Les cyclosiloxanes ne sont jamais purs, le cyclopentasiloxane comporte des impuretés de cyclotétrasiloxane et inversement. Les polymères de silicones possèdent des traces de D4, D5 et D6, utilisés pour leur synthèse.

### 2.2.2. Emploi des cyclosiloxanes dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique

Les cyclosiloxanes ont trois fonctions principales dans les produits cosmétiques : agents conditionneurs capillaires, émollients et solvant/diluant. Ils sont très utilisés dans l'industrie cosmétique pour leurs nombreuses propriétés. Ce sont des composés chimiquement et thermiquement stables. Ils permettent un aspect soyeux et un toucher doux à l'application, non gras et non collant. Grâce à leur tension superficielle basse, les cyclosiloxanes possèdent une grande facilité d'étalement. Le caractère volatil des cyclosiloxanes les rend non occlusifs pour la peau, et leur utilisation dans les produits cosmétiques entraîne un séchage rapide du produit. Il s'agit d'une propriété bénéfique pour les déodorants et les produits de soin pour la peau par exemple.

Les cyclosiloxanes sont présents dans toutes sortes de produits cosmétiques comme les écrans solaires, les shampoings, les déodorants, les crèmes de soin, le maquillage ou encore les conditionneurs capillaires. Les concentrations sont très diverses selon les produits. Par

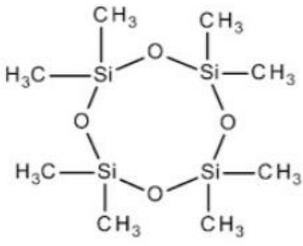
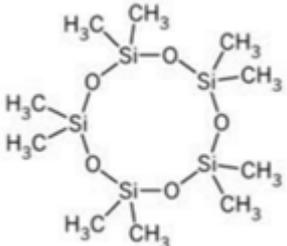
exemple, d'après l'ECHA, les déodorants contiennent en moyenne 10% de D5, mais la concentration maximale de D5 trouvée dans un déodorant est de 60%.

Dans l'industrie pharmaceutique, les cyclosiloxanes sont peu présents. En effet, la majorité des silicones présents dans les médicaments ou dans les dispositifs médicaux sont le diméthicone et le siméthicone. En revanche, un médicament contient du cyclotétrasiloxane dans sa formule, afin d'obtenir un effet anti-mousse<sup>(171)</sup>.

### 2.2.3. Focus sur le cyclotétrasiloxane et le cyclopentasiloxane

Parmi les cyclosiloxanes, le cyclotétrasiloxane et le cyclopentasiloxane ont été les premiers controversés par la population et la communauté scientifique pour des raisons que nous allons voir ci-après (voir 2.3). Il s'agit de substances très utilisées en Europe dans de multiples domaines. D'après l'ECHA en 2018, entre 100 000 et 1 000 000 de tonnes de D4 sont utilisés par an et entre 10 000 et 100 000 tonnes de D5 sont utilisés par an. D4 et D5 sont aussi connu sous le nom d'octaméthylcyclotétrasiloxane et de decaméthylcyclopentasiloxane respectivement (tableau 8).

Tableau 8 : Présentation du cyclotétrasiloxane et du cyclopentasiloxane<sup>(172) (173)</sup>

Nom INCI	Cyclotétrasiloxane (D4)	Cyclopentasiloxane (D5)
Nom chimique	Octaméthylcyclotétrasiloxane	Decaméthylcyclopentasiloxane
Formule moléculaire	$C_8H_{24}O_4Si_4$	$C_{10}H_{30}O_5Si_5$
Formule structurelle		

Concernant la classification et l'étiquetage, D4 est considéré comme substance susceptible de nuire à la fertilité (toxique pour la reproduction, catégorie 2) et pouvant être nocif à long terme pour les organismes aquatiques (danger pour le milieu aquatique, catégorie 4). Cependant, cette dernière classification est sur le point de changer et de passer en danger pour le milieu aquatique de catégorie 1, toxicité à long terme.

De plus, D4 est classé comme substance *Persistent, Bioaccumulative, Toxic* (PBT) et *very Persistent very Bioaccumulative* (vPvB). D5 en revanche est seulement classé comme substance vPvB.

## 2.3. Les raisons de la controverse des cyclosiloxanes

Comme nous l'avons vu précédemment, les silicones sont présents dans de nombreux produits cosmétiques et médicaments. Ayant une origine synthétique, les silicones sont devenus la cible des consommateurs et leur utilisation est devenue controversée. Dans l'esprit d'une partie de la population française, les silicones peuvent avoir un effet négatif sur le corps et la santé. Cependant, c'est pour l'environnement que la controverse est la plus importante. Nous allons nous intéresser plus particulièrement à deux silicones, de la famille des cyclosiloxanes : le cyclotétrasiloxane et le cyclopentasiloxane. En effet, il s'agit des silicones les plus controversés.

### 2.3.1. Les cyclosiloxanes : un danger pour la santé ?

Les silicones contenus dans les produits cosmétiques se déposent sur la peau et les cheveux en fine couche qui agit comme une protection. Cela peut avoir un effet conditionneur recherché pour faciliter le coiffage des cheveux ou encore un effet occlusif, recherché ou non. En effet, les silicones résistent à l'eau, il peut donc être difficile de les faire disparaître et une accumulation de silicones entraînant un effet occlusif est possible. C'est cet effet occlusif, s'il n'est pas recherché, qui alimente la controverse de l'utilisation de silicones dans les cosmétiques. En revanche, les cyclosiloxanes ne sont pas occlusifs en raison de leurs propriétés volatiles.

Les silicones sont sans danger pour la peau car ils ont une bonne tolérance cutanée et n'ont pas d'effet irritant pour la peau ou pour les yeux<sup>(174)</sup>. La pénétration cutanée est limitée du fait de la grande dimension moléculaire des silicones. Cependant, l'étude de Jovanovic *et al.* (2007) a démontré que 0,5% du D4 et 0,04% du D5 sont absorbés par la peau<sup>(175)</sup>. La valeur retenue pour l'absorption cutanée des cyclométhicones est de 0,5%.

Les cyclosiloxanes ne font pas l'objet d'une toxicité par ingestion, ni par inhalation.

En revanche, le cyclotétrasiloxane est classé dans la catégorie 2 des substances suspectées d'être toxique pour la reproduction humaine. D4 est toxique, après exposition à fortes concentrations, pour la fertilité des rats femelles mais pas pour les mâles. Cependant il ne modifie pas le développement des fœtus et n'est pas tératogène. L'étude de Meeks *et al.* (2007) a montré que D4 à forte concentration pouvait induire une augmentation du cycle ovarien et une baisse du nombre de corps jaunes<sup>(176)</sup>. L'étude de Quinn *et al.* (2007) montre que les effets sur la fertilité se manifestent uniquement si les femelles sont exposées durant toute la période de fertilisation. En revanche cette diminution de la fertilité est réversible à

l'arrêt de l'exposition. Cette diminution serait due à une diminution d'amplitude ou à un décalage du pic de l'hormone lutéinisante (LH) diminuant le taux d'ovulation. Les animaux qui n'ont pas pu produire ce pic de LH non pas ovulé<sup>(177)</sup>. Ainsi, les effets sur la reproduction observés chez l'animal après exposition au D4 ne peuvent pas être exclus chez la femme<sup>(178)</sup>.

Cependant, un avis du CSSC datant de 2010 a conclu à l'absence de risque pour la santé humaine lié à l'utilisation de ces substances dans les cosmétiques, aux concentrations habituellement mises en œuvre<sup>(174)</sup>.

### 2.3.2. Les cyclosiloxanes : un danger pour l'environnement ?

Les silicones sont chimiquement inertes, très stables et insolubles dans l'eau. C'est pourquoi, il s'agit de substances réputées accumulatives pour l'environnement et non biodégradables. Certains silicones peuvent mettre plusieurs siècles pour se dégrader dans la nature. Les silicones peuvent être rejetés dans l'environnement par les industries qui les utilisent et par les consommateurs. Sur tous les silicones existants, les cyclosiloxanes semblent avoir un impact important sur l'environnement. Il s'agit de silicones volatils accumulatifs dans l'environnement et difficilement biodégradables à cause de leurs importantes stabilités.

D4 et D5 sont des substances peu solubles dans l'eau, extrêmement volatiles et s'adsorbant fortement dans les matières organiques, les sédiments et les sols. Ces substances ne se dégradent pas rapidement et ont une demi-vie élevée. En effet, la demi-vie de D4 et de D5 dans les sédiments est, respectivement de 242 jours et supérieur à 1 200 jours. Dans une eau à 12°C et pH 7, D4 peut rester jusqu'à 16,7 jours et D5 jusqu'à 315 jours. D'après l'étude de Xu et Wania (2013), ces substances peuvent être transportées loin dans l'atmosphère, cependant elles ont peu de potentiel de dépôt dans l'eau ou les sols<sup>(179)</sup>. L'étude de McLachlan et al. (2010) va aussi dans ce sens, en précisant que D5 est éliminé de l'atmosphère par photo transformation et que ce dépôt n'a que peu d'influence dans l'atmosphère<sup>(180)</sup>. Des études ont aussi démontré qu'il peut y avoir une accumulation de ces substances chez les animaux : poissons, oiseaux, mammifères prédateurs, avec des niveaux plus élevés chez les animaux proches des sources d'émission. Chez les poissons, des concentrations de 0,1 à 0,9 mg/kg de D4 ont été rapportées, contre 1 à 3 mg/kg de D5.

A l'inverse de D5, D4 s'hydrolyse facilement dans l'eau et possède une demi-vie courte. C'est pourquoi, D4 est une substance répondant aux critères de substance persistante et très persistante dans les sédiments alors que D5 répond aux critères de substance persistante et très persistante dans les sédiments et dans l'eau. D4 et D5 possèdent un facteur de

bioconcentration mesuré chez le poisson, supérieur à 10 000 L/kg, ce qui répond aux critères de bioaccumulation et de substance très bioaccumulable.

L'agence de santé du Royaume-Uni, *Health and Safety Executive* (HSE) a estimé les rejets de ces substances dans l'environnement aquatique et la proportion issue des produits cosmétiques à rincer. 63% des rejets de D4 sont issus des produits cosmétiques à rincer, soit 3 tonnes par an, et 95% des rejets de D5 sont issus des produits cosmétiques à rincer, ce qui correspond à 195 tonnes par an. Les produits cosmétiques à rincer sont donc la principale cause de pollution des eaux et des environnements aquatiques<sup>(181)</sup>.

Cependant, dans un nouveau dossier de l'ECHA, D6 qui contient des résidus de D4 et de D5 peut lui aussi contaminer l'environnement aquatique lorsqu'il est présent dans les produits cosmétiques à rincer. Enfin, lorsque D4, D5 et D6 sont contenus dans les produits cosmétiques non rinçables, ils peuvent aussi contaminer l'eau de différentes manières<sup>(182)</sup> :

- Lors de la prise d'une douche après application du produit cosmétique
- Lorsque le produit cosmétique est enlevé avec de l'eau
- Lorsque le produit cosmétique est enlevé avec un coton, ensuite jeté dans les toilettes
- Lorsque le packaging du produit cosmétique est jeté

Il s'agit selon l'ECHA de sources de contamination possible de l'environnement aquatique possiblement importantes et évitables comme nous allons le voir par la suite.

### 2.3.3. Evolution de la réglementation

Au fil des années, les silicones sont devenus des substances controversées, pour leur potentiel effet sur la santé, mais surtout pour leur effet sur l'environnement. Afin de répondre à cette controverse et grâce aux nouvelles études scientifiques, la réglementation des silicones a pu évoluer à travers le temps (figure 38).

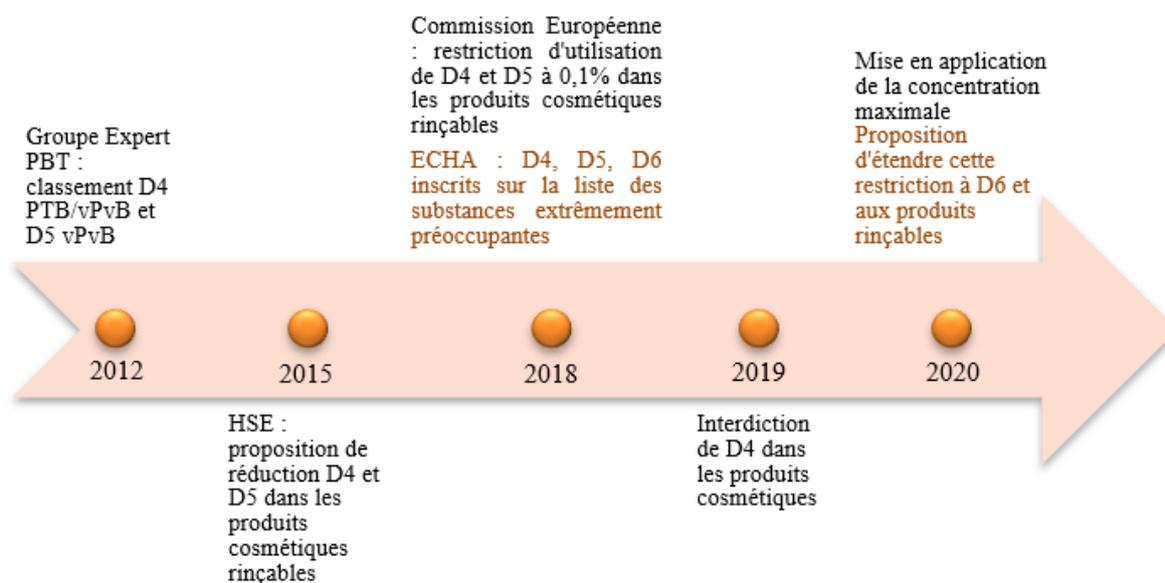


Figure 38 : Historique de la controverse des cyclosiloxanes

En novembre 2012, le groupe d'experts PBT a classé la D4 comme substance PBT et vPvB<sup>(183)</sup> et la D5 comme substance vPvB<sup>(184)</sup>. Ce groupe d'experts est coordonné par l'ECHA.

Le 17 avril 2015, à la suite de la nouvelle classification des deux silicones, le Royaume-Uni, *via* l'HSE, présente à l'ECHA un dossier proposant de limiter l'usage du D4 et du D5 à 0,1% maximum, dans les produits cosmétiques à rincer. La réduction proposée par l'HSE permettrait de réduire les émissions de D4 et de D5 dans les eaux de surface d'environ 78% et 97% respectivement.

Le 10 janvier 2018, la Commission Européenne décide de réduire la concentration de D4 et de D5 dans les produits cosmétiques à rincer à hauteur de 1% maximum. Cette décision tient compte du dossier de l'HSE. Cette mesure est inscrite dans le règlement européen 2018/25<sup>(185)</sup>. La teneur maximale de 1% garantit que toute utilisation intentionnelle de D4 et de D5 cessera, dans la mesure où ces substances doivent être présentes, dans les produits cosmétiques à rincer à l'eau, dans une concentration beaucoup plus importante pour exercer leur fonction prévue. Cependant, cette mesure n'est effective que depuis le 1<sup>er</sup> février 2020<sup>(186)</sup>.

Le 27 juin 2018, D4, D5 et D6 sont ajoutés à la liste des substances extrêmement préoccupantes de l'ECHA. Cette inscription entraîne des obligations de communication pour les fournisseurs de ces substances, si leur concentration est supérieure à 0,1% <sup>(187)</sup>.

En mai 2019, l'annexe II du règlement des cosmétiques est modifiée afin d'y inscrire D4 (annexe 9). L'utilisation de D4 est désormais interdite dans les produits cosmétiques, avec effet immédiat <sup>(188)</sup>.

Enfin, en mars 2020 est publié un rapport de l'ECHA préconisant une concentration maximale de 0,1% de D6 dans les produits cosmétiques à rincer et une concentration maximale de 0,1% de D4, D5 et D6 dans les produits cosmétiques non rinçables <sup>(182)</sup>.

## 2.4. Les alternatives aux cyclosiloxanes

Avec les nouvelles restrictions d'utilisation concernant le cyclotétrasiloxane et le cyclopentasiloxane, les industries cosmétiques ont dû s'adapter et trouver des excipients de substitution. De plus, préserver l'environnement est aujourd'hui une demande forte de la part de la population. C'est pourquoi, un grand nombre de laboratoires et de fournisseurs ont développé des alternatives naturelles aux silicones. D'autres laboratoires et fournisseurs d'excipients ont à l'inverse décidé de remplacer les cyclosiloxanes par d'autres silicones non controversés. Ainsi, petit à petit est apparue l'allégation « sans silicone » sur le packaging des produits cosmétiques (figure 39).



Figure 39 : Shampooing Garnier sans silicone <sup>(189)</sup>

### 2.4.1. Remplacement des cyclosiloxanes par d'autres silicones

Avec la limite de 0,1% de D4 et de D5 dans les produits cosmétiques à rincer, les fournisseurs d'excipients ont cherché des alternatives afin d'obtenir les mêmes propriétés.

L'industrie BRB, spécialisé dans les silicones, propose dans son catalogue de produits le BRB DM 55 et le BRB DM 66. Il s'agit dans les deux cas d'un diméthicone à basse viscosité. BRB DM 55 peut être utilisé comme alternative à D5 dans les produits de soin de la peau et des cheveux, les produits antitranspirants, les déodorants, et produits solaires par exemple. Il possède un profil sensoriel similaire à D5, avec un excellent étalement et une sensation non grasse <sup>(190)</sup>. BRB DM 66 quant à lui peut être utilisé pour remplacer D5 et D6 <sup>(191)</sup>.

Le fournisseur Innospec propose désormais différents excipients alternatifs. Volasil 8100 est un mélange de diméthicone et de trisiloxane. Cet excipient garanti un temps de séchage rapide grâce à une volatilité similaire à D4, un bon étalement et un pouvoir lubrifiant important. Il est recommandé pour les produits antitranspirants et les sprays capillaires. Volasil DM-1.5

comporte seulement du diméthicone, légèrement plus volatile que D5 ce qui permet une application sèche et lisse aux produits capillaires et cutanés <sup>(192)</sup>.

Cependant ces alternatives ne sont pas privilégiées par les industries cosmétiques car les consommateurs préfèrent des alternatives plus naturelles. En effet, même si les silicones ne sont pas interdits ou réglementés comme D4 et D5, ils possèdent un impact écologique important.

#### 2.4.2. Remplacement des cyclosiloxanes par d'autres émoullients

Plusieurs fournisseurs d'excipients, conscients de l'enjeu écologique et économique qui gravite autour des silicones, ont décidé de proposer des alternatives aux silicones plus naturelles, biodégradables et remplissant les fonctions d'émoullients.

C'est le cas du fournisseur SEPPIC qui propose deux gammes de produits pouvant remplacer les silicones. Il s'agit des gammes EMOSMART<sup>TM</sup> et EMOGREEN<sup>TM</sup>, des émoullients biodégradables. Ce sont des alcanes neutres, non sensibles aux fluctuations de pH ou à l'oxydation. Il existe différents grades dans chaque gamme, permettant des aspects sensoriels et texturants différents. Comme les silicones, ces excipients permettent un meilleur étalement du produit cosmétique et diminuent l'effet collant à l'application. D'après le fournisseur, le profil sensoriel d'EMOGREEN<sup>TM</sup> est comparable aux huiles de silicones volatiles <sup>(193)</sup>.

Le fournisseur d'excipients INOLEX propose un grand nombre d'excipients en alternative aux silicones. Il s'agit d'un fournisseur engagé pour l'environnement et pour des excipients durables. INOLEX compte dans sa gamme d'excipients LexFeel D4 et LexFeel D5, mélanges d'émoullients qui offrent des propriétés et des performances similaires au cyclotétrasiloxane et au cyclopentasiloxane. LexFeel D4 et LexFeel D5 sont composés de Neopentyl Glycol Diheptanoate et d'Isododecane. Ils peuvent être utilisés dans les lotions, les produits capillaires, les produits solaires, le maquillage et les produits antitranspirants par exemple. INOLEX propose aussi d'autres mélanges pouvant remplacer D4 et D5 dans les produits cosmétiques : LexFeel<sup>TM</sup> WOW-A (Triheptanoïne et C13-15 alkane), LexFeel<sup>TM</sup> WOW-A DT (Heptyl Undecylénoate et C13-15 alkane), substances naturelles et à base de plantes <sup>(194)</sup>.

Le fournisseur BASF propose une gamme de produits Cetiol<sup>®</sup>, composée d'émoullients naturels et biodégradables. Parmi eux, Cetiol<sup>®</sup> C5 est un excipient composé de coco-caprylate et possède un profil sensoriel similaire aux cyclométhicones. Cetiol<sup>®</sup> Ultimate quant à lui, est composé d'undécane et de tridécanoïne et semble être une alternative de choix, par rapport à la cyclométhicone, pour la stabilité et la performance des produits solaires <sup>(195)</sup>.

### 2.4.3. Autres alternatives aux cyclosiloxanes

Il existe un grand nombre d'alternatives naturelles aux cyclosiloxanes lorsqu'ils sont utilisés en tant qu'émollients. Cependant, quelques alternatives existent aussi pour remplacer les silicones pour ses propriétés d'agents conditionneurs capillaires ou d'agents brillants par exemple. Les produits cosmétiques bio ne contiennent pas de silicones puisqu'ils sont issus de la pétrochimie. Des alternatives ont alors été trouvées pour obtenir des cosmétiques avec des propriétés similaires à ceux contenant des silicones.

La marque de cosmétiques Yves Rocher a supprimé depuis 2010, tous les silicones de ses produits capillaires. Pour les autres produits cosmétiques, Yves Rocher cherche à substituer les silicones par des huiles végétales volatiles comme l'huile de coprah ou l'huile de colza par exemple. Yves Rocher va plus loin en souhaitant sensibiliser ses consommateurs à l'usage des silicones dans les produits cosmétiques rinçables en leur expliquant l'effet sur l'environnement (figure 40).

## Sans silicones : la planète nous dit merci !



Figure 40 : Suppression des silicones dans les produits rinçables chez Yves Rocher<sup>(196)</sup>

Alban Muller est un laboratoire bio qui propose comme alternative Lipolami<sup>®</sup> ER. Il s'agit du Silybum Marianum Ethyl Ester, obtenu à partir d'une plante : le chardon Marie. Cet excipient est sous la forme d'une huile fluide au toucher sec. Il agit comme barrière pour la peau et comme agent texturant avec une sensation de douceur<sup>(197)</sup>.

Les protéines de soie, *hydrolyzed silk*, proviennent de la soie fabriquée par la chenille du Bombyx du mûrier. Elles sont utilisées dans les produits capillaires pour leurs propriétés gainantes et lissantes, apportant ainsi de la douceur et de la brillance aux cheveux. Elles permettent également d'hydrater et d'adoucir la peau en favorisant la rétention d'eau<sup>(198)</sup>.

L'extrait de pois, *pisum sativum extract*, est utilisé dans les produits cosmétiques afin d'apporter la quantité d'hydratation optimale au cheveu. Il permet également aux cheveux de devenir soyeux et plus facilement démêlables, comme avec des silicones<sup>(199)</sup>.

L'algue rouge, *Chondrus crispus*, contient de la carraghénane et présente des propriétés hydratantes en préservant le film naturel protecteur de la peau. Elle est considérée comme un silicone naturel apportant un toucher soyeux aux produits cosmétiques et rendant les cheveux lisses et en les gainant<sup>(200)</sup>.

Enfin, les huiles végétales sont aussi utilisées afin d'apporter de la douceur, un toucher agréable, un aspect soyeux et une hydratation. Parmi elles, l'huile de jojoba, l'huile d'olive ou l'huile de noix de coco sont très présentes dans les produits cosmétiques.

## 2.5. Conclusion sur les silicones et ses alternatives

Les silicones sont réunis dans une grande famille de composés inorganiques. Ils sont présents dans notre quotidien, notamment dans nos cosmétiques, dans les médicaments et dans le domaine médical. Dans les produits cosmétiques, les silicones sont principalement utilisées pour leur sensorialité très intéressante et leur pouvoir filmogène. Les cyclosiloxanes font partie de la famille des silicones et sont extrêmement volatiles. Très présente dans les produits cosmétiques, cette famille est pourtant très controversée. En effet, les cyclosiloxanes peuvent avoir un impact sur la santé humaine car ces substances peuvent traverser la peau et sont suspectées d'être reprotoxiques. Mais la controverse la plus importante est envers l'environnement. Les cyclosiloxanes sont très difficilement biodégradables et certaines substances sont classées PBT et vPvB. A travers les années, il y a eu une multiplication des changements de réglementation européenne, afin de réduire le risque pour l'environnement, de son emploi dans les produits cosmétiques. D4 est désormais interdit dans les produits cosmétiques et D5 dans les produits cosmétiques rinçables. A l'avenir, il est prévu d'interdire plus généralement D4, D5 et D6 dans tous les produits cosmétiques, rinçables ou non. La controverse actuelle des cyclosiloxanes et les changements de réglementation poussent les industries à trouver des alternatives. Certaines décident de rester dans la famille des silicones, mais avec des substances moins controversées quand d'autres décident de remplacer les cyclosiloxanes par des substances plus naturelles avec des huiles végétales, des alcanes et des protéines. Il existe une réelle envie d'innovation de la part des industries, afin d'obtenir une substance avec les mêmes propriétés que les silicones. Cependant aujourd'hui, c'est surtout avec des associations d'excipients que les formulateurs se rapprochent le plus du toucher des silicones.

## Conclusion

Cette thèse d'exercice explique la controverse de quatre excipients et montre les alternatives qui ont été trouvées par les industries. Il s'agit de quatre excipients très présents dans les produits cosmétiques mais aussi dans les médicaments. Le dioxyde de titane et les parabènes sont des excipients controversés pour leurs impacts possibles sur la santé des consommateurs. L'huile de palme et les silicones sont quant à eux, des excipients controversés pour leur impact sur l'environnement. Ces excipients sont bien connus auprès des consommateurs car leurs controverses ont été largement médiatisées. Les études scientifiques sont la base de la naissance de la controverse des excipients car il n'est pas rare que les études ne soient pas en accord les unes avec les autres. Les autorités de santé doivent alors prendre des décisions sur la réglementation de ces excipients et une discussion se met en place. Cette discussion peut être plus ou moins bien comprise et interprétée, conduisant à une controverse au sein de la population.

D'année en année, le nombre d'excipients controversés augmente régulièrement. Cela est dû à une augmentation des études scientifiques réalisées mais aussi à une prise de conscience de la part des autorités de santé et de la population. Durant de nombreuses années, la raison de ces controverses était principalement par peur, justifiée ou non, d'une répercussion sur la santé humaine, notamment avec des substances potentiellement cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques. Cependant, la raison des controverses des excipients a évolué plus récemment en prenant en compte leurs répercussions sur l'environnement et les écosystèmes. Cela s'explique par un changement auprès de la population qui s'implique davantage dans l'écologie et souhaite réduire son impact sur la nature. Il y a maintenant une dizaine d'années, est né le mouvement des consom'acteurs. Il s'agit d'une nouvelle manière de consommer, plus réfléchi sur les impacts de ses choix et de sa consommation. Le consom'acteur est un consommateur engagé, éthique et responsable. Pour cette nouvelle consommation, le consom'acteur se tourne vers des produits bio et boycott certains produits ou certaines marques afin de faire entendre sa voix et son désaccord. Le développement du numérique a aussi permis de faire évoluer les pratiques grâce aux applications mobiles, aux réseaux sociaux et aux forums.

Pour profiter de ce marché émergent, plusieurs laboratoires de cosmétique ont voulu remplacer des excipients controversés. Parfois, il s'est avéré que l'excipient de substitution n'était guère mieux que l'excipient controversé. C'est le cas pour le parabène, comme nous l'avons vu dans cette thèse d'exercice. Un grand nombre de produits cosmétiques a été commercialisé avec la mention « sans paraben », mais les excipients de substitution, le MIT ou le phenoxyéthanol, ne sont pas moins controversés ou moins dangereux pour la santé

humaine. De plus, le marketing de certains laboratoires peut permettre à un produit cosmétique de se faire passer pour un produit naturel et vert, alors qu'il n'en n'est rien. Il s'agit du *greenwashing*, une manière de tromper le consommateur par le visuel du packaging.

Les consommateurs, parfois abusés, trompés et de plus en plus méfiant envers les laboratoires, sont aujourd'hui à la recherche de produits cosmétiques naturels et issus du développement durable. Ils ne veulent plus de substances controversées dans leur produits cosmétiques ni de marketing de façade. Les consommateurs recherchent désormais des marques qui s'investissent pleinement dans ces nouvelles problématiques. C'est ainsi qu'est né la Slow Cosmétique. Créé en 2013 par Julien Kaibeck, auteur du livre « Adoptez la Slow Cosmétique », la Slow Cosmétique est devenue une association, un label et un site marchand. Le concept est de récompenser les produits cosmétiques naturels, sans ingrédients controversés, avec un marketing raisonnable, de privilégier les circuits courts et les productions artisanales à taille humaine. Selon un sondage Harris Interactive réalisé fin 2019, 85% des françaises qui la connaissent, pensent que la Slow Cosmétique est l'avenir de la cosmétique.

Concernant l'industrie pharmaceutique, il est beaucoup plus difficile de faire évoluer les choses. En effet, lors du remplacement d'un excipient par un autre, il est demandé dans le dossier d'AMM de justifier ce changement. Cette justification ne peut se faire que si les preuves scientifiques apportées sont importantes. Il faut ensuite s'assurer de l'efficacité du médicament après le changement de formulation et du caractère inerte du nouvel excipient. Cela engendre un coût important que ce soit pour la recherche, le développement mais aussi pour modifier le dossier d'AMM du médicament. C'est pourquoi, le remplacement d'excipients controversés dans les médicaments n'est intéressant que si les preuves scientifiques sont formelles ou dans le cas où la réglementation évolue. Ainsi, le changement de formulation du médicament est justifié. Pour les médicaments OTC, les industries pharmaceutiques sont plus à même de réaliser des reformulations pour un excipient controversé. En effet, comme pour les produits cosmétiques, les clients/patients peuvent choisir la marque du médicament OTC. Les laboratoires se trouvent alors confrontés à la demande des consommateurs/patients, qui peuvent choisir de boycotter un de leur produit.

Globalement, avec les technologies actuelles et la recherche, il est possible de substituer un grand nombre d'excipients controversés. Comme nous l'avons vu, un grand nombre de fournisseurs essayent de trouver des solutions, de plus en plus abouties pour les laboratoires. L'objectif commun est de trouver des excipients sans risque pour la santé et pour l'environnement.

## Bibliographie

- (1) Article L5111-1. Code de la santé publique.
- (2) ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (page consultée le 14/10/19). L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision, [en ligne]. [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
- (3) Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (page consultée le 14/10/19). Présentation de l'Anses, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/content/pr%C3%A9sentation-de-lanses>
- (4) Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. (page consultée le 14/10/19). Les missions de l'Agence, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/content/les-missions-de-lagence>
- (5) FDA – Food and Drug Administration. (page consultée le 14/10/19). What we do, [en ligne]. <http://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
- (6) Union Européenne. (page consultée le 05/04/20). Agence européenne des médicaments (EMA), [en ligne]. [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema\\_fr](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr)
- (7) EMA – European Medicines Agency. (page consultée le 05/04/20). What we do, [en ligne]. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
- (8) EMA – European Medicines Agency. (page consultée le 14/10/19). Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP), [en ligne]. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
- (9) HAS – Haute Autorité de Santé. (page consultée le 30/04/20). La HAS en bref, [en ligne]. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_452559/fr/la-has-en-bref](https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref)
- (10) Leem. Les français et leurs médicaments. Quelles sont les étapes de la vie d'un médicament ? 2012 Jun.
- (11) Inserm. (page consultée le 04/05/20). Médicament – De l'éprouvette à la pharmacie, [en ligne]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>
- (12) ICH – International Council for Harmonisation. (page consultée le 01/05/20). Mission, [en ligne]. <https://www.ich.org/page/mission>
- (13) ICH – International Council for Harmonisation. (page consultée le 14/10/19). M4 : The Common Technical Document, [en ligne]. <https://www.ich.org/page/ctd>

- (14) ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication;2019 May
- (15) Ordre National des Pharmaciens. (page consultée le 04/05/20). Le médicament, [en ligne]. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-medicament>
- (16) WHO – World Health Organisation. (page consultée le 14/10/19). Definitions, [en ligne]. [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf)
- (17) ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (page consultée le 06/06/20). L'AMM et le parcours du médicament, [en ligne]. [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/2)
- (18) Article R5121-152. Code de la santé publique
- (19) Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D, Charrueau C, Crauste-Manciet S, professeurs. Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrications des médicaments. 10<sup>e</sup> ed. Elsevier Masson;2016.
- (20) ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (page consultée le 15/04/20). Glossaire - E, [en ligne]. [https://www.anism.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/E#term\\_25552](https://www.anism.sante.fr/Glossaire/(filter)/E#term_25552)
- (21) Pharmacopée Européenne 8.6. Lactose Monohydraté;2016 Jan.
- (22) Article L5138-3. Code de la santé publique.
- (23) Bonnes pratiques de fabrication et de distribution des MPUP. Compléments d'informations sur les exigences de la réglementation. ANSM;2016 Jul.
- (24) EMA – European Medicines Agency. (page consultée le 04/04/20). Excipients and information for the package leaflet, [en ligne]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf)
- (25) Article R5121-1. Code de la santé publique.
- (26) Article L5131-1. Code de la santé publique.
- (27) Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. Journal officiel de l'Union Européenne;2009 Dec 22.
- (28) Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 14/10/19). DGS (Direction Générale de la Santé), [en ligne]. <https://solidarites->

sante.gouv.fr/ministere/organisation/directions/article/dgs-direction-generale-de-la-sante

- (29) DGCCRF – Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes. (page consultée le 06/05/20). DGCCRF, [en ligne]. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf>
- (30) Règlement (UE) n°655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées. Journal officiel de l'Union Européenne;2013 Jul 11.
- (31) Décision d'exécution de la Commission du 25 novembre 2013 concernant les lignes directrices pour l'application de l'annexe I du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. Journal officiel de l'Union Européenne;2013 Nov 26.
- (32) ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (page consultée le 07/05/20). Les autorités en charges des produits cosmétiques, [en ligne]. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Les-autorites-en-charge-des-produits-cosmetiques/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Les-autorites-en-charge-des-produits-cosmetiques/(offset)/4)
- (33) CosmeticOfficine. (page consultée le 07/05/20). Formes anhydres et aqueuses, [en ligne]. <http://www.cosmeticofficine.com/produits-cosmetiques/les-formes-galeniques/formes-anhydres-et-aqueuses/>
- (34) Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. Journal officiel de l'Union Européenne;2009 Dec 18.
- (35) ECHA – European Chemicals Agency. (page consultée le 14/10/19). A propos de l'Agence, [en ligne]. <https://echa.europa.eu/fr/about-us>
- (36) Règlement UE 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux. Journal officiel de l'Union Européenne;2017 May 5.
- (37) Article L5211-1. Code de la santé publique.
- (38) Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 08/05/20). Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...), [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses>
- (39) ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (page consultée le 08/05/20). La surveillance d'un dispositif médical, [en ligne]. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/La-surveillance-d-un-dispositif-medical/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/La-surveillance-d-un-dispositif-medical/(offset)/2)

- (40) Université de Lille. (page consultée le 08/05/20). Le marquage CE des dispositifs médicaux, [en ligne]. [http://pharmacie.univ-lille.fr/coursenligne/marquagece/co/5\\_2\\_Dossier.html](http://pharmacie.univ-lille.fr/coursenligne/marquagece/co/5_2_Dossier.html)
- (41) Economie.gouv. (page consultée le 08/05/20). Dispositifs médicaux, [en ligne]. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Dispositifs-medicaux>
- (42) ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (page consultée le 08/05/20). Matéiovigilance, [en ligne]. [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Qu-est-ce-que-la-materiovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Qu-est-ce-que-la-materiovigilance/(offset)/0)
- (43) Règlement (CE) n°178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire instituant l’Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant les procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires. Journal officiel de l’Union Européenne;2002 Fev 1.
- (44) Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail. (page consultée le 09/05/20). Alimentation et nutrition humaine, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/thematique/alimentation-et-nutrition-humaine>
- (45) EFSA – European Food Safety Authority. (page consultée le 31/03/20). A propos de l’EFSA, [en ligne]. <http://www.efsa.europa.eu/fr/aboutefsa>
- (46) Ministère de l’agriculture et de l’alimentation. (page consultée le 09/05/20). Surveillance des denrées alimentaires, contrôle et gestion des alertes sanitaires, [en ligne]. <https://agriculture.gouv.fr/surveillance-des-denrees-alimentaires-controle-et-gestion-des-alertes-sanitaires>
- (47) Baures C, Bedda S, Garderes E, Moreau L, Raulot M. Les cosmétiques biologiques à la loupe. [Mastère Management des Industries de Santé]. Toulouse : ESC;2009.
- (48) Que Choisir. (page consultée le 31/03/20). Substances préoccupantes dans 185 produits cosmétiques – Les consommateurs appelés à passer à l’action. 2016 Fev 22, [en ligne]. <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-substances-preoccupantes-dans-185-produits-cosmetiques-les-consommateurs-appelles-a-passer-a-l-action-n11915/>
- (49) Que Choisir. (page consultée le 31/03/20). Cosmétiques – Des substances indésirables dans 400 produits ! 2017 Fev 21, [en ligne]. <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-cosmetiques-des-substances-indesirables-dans-400-produits-n24514/>

- (50) 60 Millions de consommateurs. (page consultée le 01/04/20). Cosmétiques non toxiques. 2017 Jul, [en ligne]. <https://www.60millions-mag.com/kiosque/cosmetiques-non-toxiques>
- (51) Kerbirio L. L'avenir des cosmétiques certifiés bio en France. [Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Bordeaux : UFR des Sciences Pharmaceutiques;2018
- (52) Que Choisir. (page consultée le 01/04/20). Substances indésirables – Plus de 120 000 cosmétiques passés au crible de la nouvelle version de l'appli QuelCosmetic. 2018 Oct 18, [en ligne]. <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-substances-indesirables-plus-de-120-000-cosmetiques-passes-au-crible-de-la-nouvelle-version-de-l-appli-quelcosmetic-n59749/>
- (53) Yuka. (page consultée le 15/04/20). L'application mobile qui scanne votre alimentation, [en ligne]. <https://yuka.io/>
- (54) FEBEA – Fédération des entreprises de la santé. (page consultée le 01/04/20). La cosmétique maison, pas si simple !, [en ligne]. <https://www.febea.fr/fr/vos-produits-cosmetiques/ingredients-cosmetiques/la-cosmetique-maison-pas-si-simple>
- (55) Cosmébio. (page consultée le 05/12/19). La cosmétique bio selon Cosmébio, [en ligne]. <https://www.cosmebio.org/fr/la-cosmetique-bio/>
- (56) Cosmébio. (page consultée le 30/03/20). Cosmébio, Ecocert, COSMOS...Quelles différences entre ces acteurs de la cosmétique bio ?, [en ligne]. <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/2018-02-cosmebio-ecocert-cosmos-cosmetiques-bio/>
- (57) Cosmébio. (page consultée le 30/03/20). Cosmébio, le label des cosmétiques bio et naturels, [en ligne]. <https://www.cosmebio.org/fr/le-label/>
- (58) Nature et Progrès. (page consultée le 01/04/20). La mention c'est quoi ?, [en ligne]. <https://www.natureetprogres.org/la-mention-cest-quoi-2/>
- (59) Infolabel. (page consultée le 15/04/20). Nature et progrès, [en ligne]. <https://www.labelinfo.be/fr/label/g%C3%A9n%C3%A9ral-nature-et-progr%C3%A8s>
- (60) CosmeticOBS – L'Observatoire des Cosmétiques. (page consultée le 06/12/19). Rappel : entrée en application des restrictions pour les allégations « Sans... » et « Hypoallergénique », [en ligne]. <https://cosmeticobs.com/fr/articles/la-reglementation-cosmetique-18/rappel-entree-en-application-des-restrictions-pour-les-allegations-sans-et-hypoallergenique-4860/>
- (61) Chezeau L. Etude au niveau pulmonaire du profile d'expression de gènes et de protéines chez le rat exposé par inhalation à un aérosol de particules nanostructurées

- de dioxyde de titane [Thèse de doctorat d'Université Biologie-Santé-Environnement]. Nancy : Université de Lorraine – Faculté de Pharmacie;2018.
- (62) INRS – Institut National de Recherche et de Sécurité. (page consultée le 15/10/19). Nanomatériaux, nanoparticules – Terminologie et définitions, [en ligne]. <http://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/terminologie-definition.html>
- (63) Recommandation de la Commission du 18 octobre 2011 relative à la définition des nanomatériaux. Journal officiel de l'Union Européenne;2011 Oct 20
- (64) Controverses Mines-ParisTech. (page consultée le 25/11/19). Les nanoparticules dans l'alimentation – Réglementation et transparence, [en ligne]. [http://controverses.mines-paristech.fr/public/promo16/promo16\\_G14/www.controverses-minesparistech-3.fr/\\_groupe14/accueil/en-plus-on-ne-sait-pas-vraiment-ou-est-ce-que-cest/index.html](http://controverses.mines-paristech.fr/public/promo16/promo16_G14/www.controverses-minesparistech-3.fr/_groupe14/accueil/en-plus-on-ne-sait-pas-vraiment-ou-est-ce-que-cest/index.html)
- (65) Direction générale de la prévention des risques – Ministère de la Transition écologique et solidaire. Eléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire. Rapport R-nano;2017 Nov.
- (66) Ministère de la Transition écologique et solidaire. Le dioxyde de titane en 10 points;2018 May.
- (67) Titanium Services. (page consultée le 15/10/19). Le Titane, [en ligne]. <https://www.titane-services.eu/Le-Titane>
- (68) INRS – Institut National de Recherche et de Sécurité. (page consultée le 15/10/19). Dioxyde de titane – Fiche toxicologique n°291, [en ligne]. [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_291](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_291)
- (69) TDMA – Titanium Dioxide Manufacturers Association. (page consultée le 15/10/19). Qu'est-ce que le dioxyde de titane ?, [en ligne]. <https://tdma.info/fr/quest-ce-que-le-dioxyde-de-titane/>
- (70) INRS – Institut National de Recherche et de Sécurité. Aide au repérage des nanomatériaux en entreprise;2014 Jun.
- (71) CosmeticOBS – L'Observatoire des Cosmétiques. (page consultée le 15/10/19). Le dioxyde de titane – Titanium Dioxide. 2016 Jul 15, [en ligne]. <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/le-dioxyde-de-titane-titanium-dioxide-3538/>
- (72) Proust N. Nanoparticules de dioxyde de titane et d'argent – Exposition cutanée. Technique de l'ingénieur. 2017 Jan 10.
- (73) Règlement (UE) 2016/1143 de la Commission du 13 Juillet 2016 modifiant l'annexe VI du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. Journal officiel de l'Union européenne;2016 Jul 14.

- (74) Que Choisir. (page consultée le 15/10/19). Colorant E171 – Les médicaments aussi ! 2017 Fev 4, [en ligne]. <https://www.quechoisir.org/actualite-colorant-e171-les-medicaments-aussi-n24269/>
- (75) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, editors. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans – Volume 93. Carbon black, titanium dioxide, and talc. Lyon;2010.
- (76) Boffetta P, Soutar A, Cherrie JW, Granath F, Andersen A, Anttila A, et al. Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control CCC*. 2004 Sep;15(7):697–706.
- (77) Chen JL, Fayerweather WE. Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc*. 1988 Dec;30(12):937–42.
- (78) Fryzek JP, Chadda B, Marano D, White K, Schweitzer S, McLaughlin JK, et al. A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J Occup Environ Med*. 2003 Apr;45(4):400–9.
- (79) Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF. Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985 Jun 30;79(2):179–92.
- (80) Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W, et al. Chronic Inhalation Exposure of Wistar Rats and two Different Strains of Mice to Diesel Engine Exhaust, Carbon Black, and Titanium Dioxide. *Inhal Toxicol*. 1995 Jan 1;7(4):533–56.
- (81) Pott F, Roller M. Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur J Oncol*. 2005 Dec 1;10:249–81
- (82) AFSSAPS – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Etat des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse;2011 Jun 14.
- (83) Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV, Zheng J, Haines D, Parmiter D, et al. Lack of Significant Dermal Penetration of Titanium Dioxide from Sunscreen Formulations Containing Nano- and Submicron-Size TiO<sub>2</sub> Particles. *Toxicol Sci*. 2010 May;115(1):156–66.
- (84) Landsiedel R, Ma-Hock L, Van Ravenzwaay B, Schulz M, Wiench K, Champ S, et al. Gene toxicity studies on titanium dioxide and zinc oxide nanomaterials used for UV-protection in cosmetic formulations. *Nanotoxicology*. 2010 Dec;4:364–81.

- (85) ECHA - European Chemicals Agency. (page consultée le 15/10/19). Titanium dioxide proposed to be classified as suspected of causing cancer when inhaled, [en ligne]. <https://echa.europa.eu/fr/-/titanium-dioxide-proposed-to-be-classified-as-suspected-of-causing-cancer-when-inhaled>
- (86) Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, Coméra C, Gaultier E, Dupuy J, et al. Food-grade TiO<sub>2</sub> impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Sci Rep.* 2017 Jan 20.
- (87) Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M, et al. Evaluation of four new studies on the potential toxicity of titanium dioxide used as a food additive (E 171). *EFSA J.* 2018;16(7):e05366.
- (88) Proquin H, Rodríguez-Ibarra C, Moonen CGJ, Urrutia Ortega IM, Briedé JJ, de Kok TM, et al. Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions. *Mutagenesis.* 2017;32(1):139–49.
- (89) Jovanović B, Jovanović N, Cvetković VJ, Matić S, Stanić S, Whitley EM, et al. The effects of a human food additive, titanium dioxide nanoparticles E171, on *Drosophila melanogaster* - a 20 generation dietary exposure experiment. *Sci Rep.* 2018 Dec 18;8(1):1–12.
- (90) Charles S, Jomini S, Fessard V, Bigorgne-Vizade E, Rousselle C, Michel C. Assessment of the in vitro genotoxicity of TiO<sub>2</sub> nanoparticles in a regulatory context. *Nanotoxicology.* 2018;12(4):357–74.
- (91) Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à l'ingestion de l'additif alimentaire E171. Maisons-Alfort;2019 Apr 12.
- (92) Arrêté du 17 avril 2019 portant sur la suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane – TiO<sub>2</sub>). *Journal officiel de la République Française*;2019 Apr 25.
- (93) Citizaction. (page consultée le 02/12/19). Stop au dioxyde de titane cancérigène dans nos médicaments ! 2018 Jun 15, [en ligne]. <https://www.citizaction.fr/petition/stop-au-dioxyde-de-titane-cancerigene-dans-nos-medicaments/>
- (94) Berrod N. *Le Parisien*. (page consultée le 11/11/19). Pourquoi le dioxyde de titane ne sera pas interdit dans les médicaments et les dentifrices ? 2019 Apr 18, [en ligne]. <http://www.leparisien.fr/societe/pourquoi-le-dioxyde-de-titane-ne-sera-pas-interdit-dans-les-medicaments-et-les-dentifrices-18-04-2019-8055897.php>

- (95) Danovaro R, Bongiorno L, Corinaldesi C, Giovannelli D, Damiani E, Astolfi P, et al. Sunscreens Cause Coral Bleaching by Promoting Viral Infections. *Environ Health Perspect.* 2008 Apr;116(4):441–7.
- (96) Zhu X, Chang Y, Chen Y. Toxicity and bioaccumulation of TiO<sub>2</sub> nanoparticle aggregates in *Daphnia magna*. *Chemosphere.* 2010 Jan;78(3):209–15.
- (97) Cosmébio. (page consultée le 02/12/19). Je veux comprendre...Le dioxyde de titane dans les cosmétiques bio, [en ligne]. <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/dioxyde-titane-cosmetiques-bio/>
- (98) L'Oréal. (page consultée le 02/12/19). Au cœur de nos produits – Dioxyde de titane, [en ligne]. <https://au-coeur-de-nos-produits.loreal.fr/ingredients/dioxyde-de-titane>
- (99) Ducray – Laboratoire dermatologique. (page consultée le 02/12/19). Pour votre sécurité : des ingrédients sûrs, [en ligne]. <https://www.ducray.com/fr-fr/faq/pour-votre-securite-des-ingredients-surs>
- (100) SEPPIC. (page consultée le 11/11/19). SEPIFILM™ White TF, [en ligne]. <https://www.seppic.com/fr/sepifilm-white-tf-nutrition>
- (101) SEPPIC. (page consultée le 11/11/19). SEPIFILM™ Naturally colored, [en ligne]. <https://www.seppic.com/fr/sepifilm-naturally-colored>
- (102) Forum NanoRESP. Médicaments et vaccins : à quoi servent les nanoparticules ? 2019 May 20.
- (103) Corre C, Dalvai J, Dampfhofer M, Lamberlin M, Terrasson R. Les parabens : quelle problématique pour la santé Publique ? [Mémoire, Ingénieur du Génie Sanitaire]. Rennes : EHESP – Ecoles des Hautes Etudes en Santé Publique;2009 Apr.
- (104) Cohen Y, Gleitz C. Les conservateurs dans les produits cosmétiques : cas des parabens et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétiques « biologiques » ? [Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Grenoble : Université Joseph Fourier Faculté de pharmacie;2009
- (105) ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (page consultée le 10/12/19). Médicaments et Parabènes – Point d'information. 2011 May 23, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information>
- (106) Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Bishop AM, Needham LL. Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect.* 2010 May;118(5):679–85.

- (107) Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. (page consultée le 03/04/20). Les perturbateurs endocriniens, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>
- (108) Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998 Nov;153(1):12–9.
- (109) Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2001 Dec;39(12):1225–32.
- (110) Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol.* 2005 Jul 1;43(7):985–1015.
- (111) Hossaini A, Larsen JJ, Larsen JC. Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2000 Apr;38(4):319–23.
- (112) Lemini C, Hernández A, Jaimez R, Franco Y, Avila ME, Castell A. Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicol Ind Health.* 2004 Sep;20(6–10):123–32.
- (113) Terasaka S, Inoue A, Tanji M, Kiyama R. Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. *Toxicol Lett.* 2006 May 25;163(2):130–41.
- (114) Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2011 Feb;119(2):252–7.
- (115) Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol JAT.* 2004 Feb;24(1):5–13.
- (116) SCCP – Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Parabens;2006 Oct 9.
- (117) 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. *Journal officiel de l'Union européenne*;2006 Jul 26.

- (118) Oishi S. Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2004 Nov;42(11):1845–9.
- (119) GreenFacts – Facts on Health and the Environment. Comités scientifiques de la Commission Européenne. (page consultée le 05/01/20). Les parabènes utilisés dans les cosmétiques, [en ligne]. <https://copublications.greenfacts.org/fr/parabenes/citizen-summary-parabens.pdf>
- (120) Règlement (UE) n°358/2014 de la Commission du 9 avril 2014 modifiant les annexes II et V du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. *Journal officiel de l'Union européenne*;2014 Apr 10.
- (121) Commission Européenne. Communiqué de presse. Consommateurs : la Commission rend les produits cosmétiques plus sûrs;2014 Sept 26.
- (122) CosmeticOBS – L'Observatoire des cosmétiques. (page consultée le 14/01/20). Parabens : pourquoi tant de haine ? 2011 Sept 22, [en ligne]. <https://cosmeticobs.com/fr/articles/lactualite-des-cosmetiques-7/parabens-pourquoi-tant-de-haine-862/>
- (123) Babelio. (page consultée le 17/04/20). La vérité sur les cosmétiques, [en ligne]. <https://www.babelio.com/livres/Stiens-La-verite-sur-les-cosmetiques/34459>
- (124) Le Bihan C. Utilisation des conservateurs en cosmétique : un enjeu de Santé Publique, une résonance médiatique. [Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Rennes : Université de Bretagne Loire – Université de Rennes 1 Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques;2018
- (125) Lachaud Y – Assemblée Nationale. (page consultée le 06/04/20). Proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols. 2010 Jul 13, [en ligne]. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/propositions/pion2738.asp>
- (126) Académie Nationale de Pharmacie. Parabènes et médicaments : un problème de Santé Publique ?;2013 May 27.
- (127) Sénat. (page consultée le 06/04/20). Effets chimiques des substances contenues dans certains produits cosmétiques utilisés sur les bébés, [en ligne]. <https://www.senat.fr/questions/base/2016/qSEQ160320510.html>
- (128) ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (page consultée le 06/04/20). Concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques – Information actualisée. 2019 Dec 12, [en ligne]. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques-Information-actualisee>

- (129) ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (page consultée le 06/04/20). Les produits cosmétiques non rincés contenant du phénoxyéthanol ne doivent pas être utilisés sur les fesses des enfants de 3 ans ou moins – Point d’information. 2019 Mar 20, [en ligne]. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-produits-cosmetiques-non-rinces-contenant-du-phenoxyethanol-ne-doivent-pas-etre-utilises-sur-les-fesses-des-enfants-de-3-ans-ou-moins-Point-d-Information>
- (130) FEBEA - Fédération des entreprises de la beauté. (page consultée le 06/04/20). Phénoxyéthanol : ce que l’ANSM oublie de nous dire, [en ligne]. <https://www.febea.fr/fr/vos-produits-cosmetiques/actualites/phenoxyethanol-ce-que-lansm-oublie-dire>
- (131) Laboratoires Théa. (page consultée le 28/01/20). Le labo du sans conservateur, [en ligne]. <https://www.laboratoires-thea.com/fr/groupe/le-labo-du-sans-conservateur>
- (132) Lefèvre C. L’huile de palme : ses effets sur la santé et l’environnement. Enquête auprès de la population française. [Thèse pour l’obtention du diplôme d’état de docteur en pharmacie]. Poitiers : Université de Poitiers Faculté de Médecine et de Pharmacie;2015.
- (133) Robert H. L’huile de palme. Vrai/Faux sur cet aliment controversé. Edp science;2016
- (134) Notre planète info. (page consultée le 09/04/20). L’huile de palme est-elle si mauvaise pour la santé ?, [en ligne]. <https://www.notre-planete.info/actualites/4077-huile-de-palme-sante>
- (135) Dereuder A.- Process alimentaire. (page consultée le 08/04/20). Huile de palme, Nestlé évincé de la RSPO. 2018 Jul 3, [en ligne]. <https://www.processalimentaire.com/ingredients/huile-de-palme-nestle-evincede-la-rspo-34469>
- (136) WWF – World Wildlife Fund. (page consultée le 18/10/19). Pour une production responsable d’huile de palme, [en ligne]. <https://www.wwf.fr/champs-daction/alimentation/matieres-premieres-agricoles/huile-palme>
- (137) Actualitix. (page consultée le 08/04/20). Producteur huile de palme, [en ligne]. <https://fr.actualitix.com/blog/producteur-huile-de-palme.html>
- (138) Djohan YF. Influence d’un régime riche en huile de palme sur le statut antioxydant, la fonction mitochondriale et les désordres métaboliques associés à l’obésité. [Thèse de doctorat en Biologie Santé]. Montpellier : Université de Montpellier;2017.
- (139) Genetet A – Assemblée Nationale. Les notes scientifiques de l’office. Enjeux sanitaires et environnementaux de l’huile de palme;2018 Nov.

- (140) Alliance française pour une huile de palme durable. (page consultée le 19/10/19). Quelle plante produit l'huile de palme, [en ligne]. <https://www.huiledepalmedurable.org/quelle-plante-produit-lhuile-de-palme/>
- (141) Rival A. Palmier à huile : défis et questions à la recherche. *Ol Corps Gras Lipides*. 2013 May 1;20(3):133–42.
- (142) Rival A, Levang P. Forces et faiblesses d'une oléagineuse d'exception. *Essais*. 2013;11–22.
- (143) Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010 Mar;91(3):502–9.
- (144) De Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR, et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Aug;96(2):397–404.
- (145) Greenpeace. (page consultée le 08/04/20). Huile de palme. 2017, [en ligne]. <https://www.greenpeace.fr/huile-de-palme/>
- (146) IUCN – International Union for Conservation of Nature. (page consultée le 13/02/20). The IUCN red list of threatened species, [en ligne]. <https://www.iucnredlist.org/en>
- (147) Pôle relais tourbière. (page consultée le 13/02/20). Qu'est-ce qu'une tourbière ?, [en ligne]. <http://www.pole-tourbieres.org/a-la-decouverte-des-tourbieres/decouvrez-les-tourbieres-de-votre/>
- (148) Greenpeace. (page consultée le 09/04/20). Déforestation : chaque jour, 25 orang-outans disparaissent. 2018 Aug 21, [en ligne]. <https://www.greenpeace.fr/deforestation-jour-25-orangs-outans-disparaissent/>
- (149) RSPO – Roundtable on Sustainable Palm Oil. (page consultée le 10/10/19). About, [en ligne]. <https://rspo.org/about>
- (150) Combe M – Technique de l'ingénieur. (page consultée le 27/02/20). L'huile de palme durable l'est-elle vraiment ? 2016 Fev 24, [en ligne]. <https://www.techniques-ingenieur.fr/actualite/articles/lhuile-de-palme-durable-lest-elle-vraiment-32134/>
- (151) RSPO – Roundtable on Sustainable Palm Oil. Logo usage and guidelines.
- (152) SEPPIC. (page consultée le 18/10/19). Seppic engagé pour une huile de palme durable, [en ligne]. <https://www.seppic.com/fr/seppic-responsabilite-sociale-lentreprise/seppic-engage-huile-palme-durable>
- (153) Oleon. (page consultée le 19/10/19). Sustainable Palm Policy, [en ligne]. <https://www.oleon.com/sustainable-development/rspo-commitment>



esthetique-3/chirurgie-de-la-poitrine/augmentation-mammaire/augmentation-mammaire-par-implants/composition-des-protheses-mammaires/

- (166) PostOP. (page consultée le 04/03/20). Cicatrisation – Faut-il utiliser les sticks en silicone ?, [en ligne]. <https://www.postop.shop/faut-il-utiliser-les-sticks-silicone/>
- (167) Roques C. La place des silicones dans la prévention et le traitement des cicatrices pathologiques. *Rev Francoph Cicatrisation*. 2017 Jul 1;1(3):55–7.
- (168) Vidal. (page consultée le 05/03/20). Poux. 2019 Jun 11, [en ligne]. <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/poux.html>
- (169) Vidal. (page consultée le 05/03/20). Ballonnement, flatulence et aérophagie. 2019 Dec 12, [en ligne]. <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/ballonement-flatulence-aerophagie.html>
- (170) Académie Nationale de Pharmacie – Le dictionnaire. (page consultée le 03/03/20). Silicone, [en ligne]. <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Silicone>
- (171) EMA – European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit. Inovelon.
- (172) INRS – Institut National de Recherche et de Sécurité. (page consultée le 11/04/20). Octaméthylcyclotétrasiloxane – Fiche toxicologique n°271, [en ligne]. [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_271](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_271)
- (173) INRS – Institut National de Recherche et de Sécurité. (page consultée le 11/04/20). Décaméthylcyclopentasiloxane – Fiche toxicologique n°272, [en ligne]. [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_272](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_272)
- (174) CosmeticOBS – L’Observatoire des cosmétiques. (page consultée le 09/03/20). Les silicones. 2010 Sept 7, [en ligne]. <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/les-silicones-84>
- (175) Jovanovic ML, McMahon JM, McNett DA, Tobin JM, Plotzke KP. In vitro and in vivo percutaneous absorption of 14C-octamethylcyclotetrasiloxane (14C-D4) and 14C-decamethylcyclopentasiloxane (14C-D5). *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. 2008 Mar;50(2):239–48.
- (176) Meeks RG, Stump DG, Siddiqui WH, Holson JF, Plotzke KP, Reynolds VL. An inhalation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in female rats using multiple and single day exposure regimens. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2007 Feb;23(2):192–201.
- (177) Quinn AL, Dalu A, Meeker LS, Jean PA, Meeks RG, Crissman JW, et al. Effects of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) on the luteinizing hormone (LH) surge and levels of various reproductive hormones in female Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2007 Jun;23(4):532–40.

- (178) Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Elaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour l'octaméthylcyclotétrasiloxane. Rapport d'expertise scientifique. Maisons-Alfort;2017 Sept 29
- (179) Xu S, Wania F. Chemical fate, latitudinal distribution and long-range transport of cyclic volatile methylsiloxanes in the global environment: a modeling assessment. *Chemosphere*. 2013 Oct;93(5):835–43.
- (180) McLachlan MS, Kierkegaard A, Hansen KM, van Egmond R, Christensen JH, Skjøth CA. Concentrations and Fate of Decamethylcyclopentasiloxane (D5) in the Atmosphere. *Environ Sci Technol*. 2010 Jul 15;44(14):5365–70.
- (181) ECHA – European Chemicals Agency. Annex XV Restriction Report – Proposal for a restriction. Version 1.1;2015 Jun.
- (182) ECHA – European Chemicals Agency. Annex XV Restriction Report – Proposal for a restriction. Version 1.1;2019 Mar 20.
- (183) ECHA – European Chemicals Agency. Official extract of PBT information for D4.
- (184) ECHA – European Chemicals Agency. Official extract of PBT information for D5.
- (185) Règlement (UE) 2018/35 de la Commission du 10 janvier 2018 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne l'octaméthylcyclotétrasiloxane (« D4 ») et le décaméthylcyclopentasiloxane (« D5 »). *Journal officiel de l'Union européenne*;2018 Jan 11.
- (186) REACH INFO. (page consultée le 16/03/20).Restriction concernant le D4 et le D5 dans les cosmétiques à rincer. 2018 Jan 15, [en ligne]. <https://reach-info.ineris.fr/actualites/restriction-concernant-le-d4-et-d5-dans-les-cosm%C3%A9tiques-%C3%A0-rincer>
- (187) ECHA – European Chemicals Agency. (page consultée le 25/03/20). Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation, [en ligne]. <https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>
- (188) Règlement (UE) 2019/831 de la Commission du 22 mai 2019 modifiant les annexes II, III et V du règlement (UE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. *Journal officiel de l'Union européenne*;2019 May 23.
- (189) Garnier. (page consultée le 11/04/20). Ultra DOUX – Shampoing crème nutrition Richesse d'Argan, [en ligne]. <https://www.garnier.fr/nos-marques/cheveux/ultra-doux/richeesse-d'argan/shampooing-creme-nutrition>

- (190) BRB. Personal care – The power of smart ingredients. BRB DM 55;2017 May.
- (191) BRB. Personal care – The power of smart ingredients. BRB DM 66;2017 May.
- (192) Innospec. (page consultée le 26/03/20). Low Viscosity Silicones, [en ligne]. <https://www.innospecinc.com/our-markets/performance-chemicals/personal-care/silicones/low-viscosity-silicones>
- (193) SEPPIC. (page consultée le 26/03/20). Et s'il était possible de remplacer les silicones..., [en ligne]. <https://www.seppic.com/fr/sil-etait-possible-remplacer-silicones>
- (194) Inolex. (page consultée le 26/03/20). Silicone Alternatives, [en ligne]. <https://inolex.com/pc/Products/Silicone-Alternatives>
- (195) BASF. (page consultée le 26/03/20). Silicone alternatives, [en ligne]. <https://www.carecreations.basf.com/concepts-trends/concepts/silicone-alternatives/>
- (196) Yves Rocher. (page consultée le 11/04/20). Sans silicones : la planète nous dit merci !, [en ligne]. <https://www.yves-rocher.fr/actbeautif/ff/fr/les-silicones-la-planete-nous-dit-merci>
- (197) Alban Muller – L'expert du naturel. (page consultée le 27/03/20). Alternative d'origine naturelle aux silicones, protecteur de la barrière cutanée – Lipolami® ER, [en ligne]. <https://pro.albanmuller.com/offre/ingredient-cosmetique-siliconespour-protection-de-peauet-textures-sensorielles/>
- (198) Serge D'Estel. (page consultée le 27/03/20). Les bienfaits de la protéine de soie. 2019 Nov 27, [en ligne]. <https://www.cosmetiques-sergedestel.com/blog/les-bienfaits-de-la-proteine-de-soie-n61>
- (199) CosmeticOBS – L'Observatoire des cosmétiques. (page consultée le 27/03/20). Extrait de pois, [en ligne]. <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/extrait-de-pois-2052>
- (200) Algotharm. (page consultée le 27/03/20). Chondrus Crispus, [en ligne]. <https://www.algotharm.com/algue/chondrus-crispus/>

## Annexes

Annexe 1 : Monographie du lactose monohydraté

Annexe 2 : Le dioxyde de titane sur la liste des colorants autorisés de l'annexe IV

Annexe 3 : Le dioxyde de titane sur la liste des filtres UV autorisés de l'annexe VI

Annexe 4 : SheffCoat<sup>TM</sup>TF, sans dioxyde de titane

Annexe 5 : Les parabènes sur la liste des agents conservateurs autorisés de l'annexe V

Annexe 6 : Les parabènes sur la liste des excipients à effet notoire de l'EMA

Annexe 7 : Les parabènes sur la liste des substances interdites de l'annexe II

Annexe 8 : Apprendre à repérer l'huile de palme dans les produits cosmétiques

Annexe 9 : Le cyclotétrasiloxane sur la liste des substances interdites de l'annexe II

à la qualité du médicament en améliorant la reproductibilité du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le lactose anhydre utilisé comme matière de remplissage/diluant dans les formes pharmaceutiques solides (comprimés et poudres).

**Distribution de la taille des particules** (2.9.31 ou 2.9.38).

**Masse volumique avant et après tassement** (2.9.34).

Déterminez la masse volumique avant tassement et après tassement. Calculez l'indice de Hausner.

**$\alpha$ -Lactose et  $\beta$ -lactose.** Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

**Réactif de silylation :** diméthylsulfoxyde R, N-triméthylsilylimidazole R, pyridine R (19,5:22,5:8,5 V/V/V).

**Solution à examiner.** Introduisez 10 mg de lactose anhydre dans un flacon à bouchon vissé. Ajoutez 4 mL de réactif de silylation et traitez aux ultrasons pendant 20 min à température ambiante. Laissez refroidir, puis transvasez 400  $\mu$ L dans un flacon d'injection. Ajoutez 1 mL de pyridine R, fermez le flacon et mélangez soigneusement.

**Solution témoin.** Préparez un mélange d' $\alpha$ -lactose monohydraté R et de  $\beta$ -lactose R ayant un ratio anomérique d'environ 1:1 sur la base des teneurs anomériques étiquetées de l' $\alpha$ -lactose monohydraté et du  $\beta$ -lactose. Introduisez 10 mg du mélange dans un flacon à bouchon vissé. Ajoutez 4 mL de réactif de silylation. Traitez aux ultrasons pendant 20 min à température ambiante. Laissez refroidir, transvasez 400  $\mu$ L dans un flacon d'injection. Ajoutez 1 mL de pyridine R, fermez le flacon et mélangez soigneusement.

**Précolonne :**

- matériau : silice fondue désactivée à polarité intermédiaire,
- dimensions : l = 2 m,  $\Phi$  = 0,53 mm.

**Colonne :**

- matériau : silice fondue,
- dimensions : l = 15 m,  $\Phi$  = 0,25 mm,
- phase stationnaire : poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R (épaisseur du film 0,25  $\mu$ m).

**Gaz vecteur :** hélium pour chromatographie R.

**Débit :** 2,8 mL/min.

**Température :**

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	80
	1 - 3	80 → 150
	3 - 15,5	150 → 300
	15,5 - 17,5	300
Chambre à injection		275 ou utilisez un système d'injection cold on-column
Détecteur		325

**Détection :** ionisation de flamme.

**Injection :** 0,5  $\mu$ L sans division ou par système cold on-column.

**Rétention relative** par rapport au  $\beta$ -lactose (temps de rétention = environ 12 min) :  $\alpha$ -lactose = environ 0,9.

**Conformité du système :** solution témoin :

- résolution : au minimum 3,0 entre les pics dus à l' $\alpha$ -lactose et au  $\beta$ -lactose.

Calculez la teneur pour cent en  $\alpha$ -lactose à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{100S_a}{S_a + S_b}$$

Calculez la teneur pour cent en  $\beta$ -lactose à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{100S_b}{S_a + S_b}$$

$S_a$  = surface du pic dû à l' $\alpha$ -lactose,

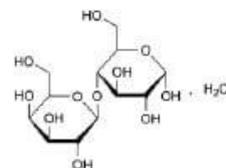
$S_b$  = surface du pic dû au  $\beta$ -lactose.

**Perte à la dessiccation** (2.2.32). Déterminez l'eau adsorbée par dessiccation dans une étuve à 80 °C, pendant 2 h, sur 1,000 g de lactose anhydre.

01/2016:0187

## LACTOSE MONOHYDRATÉ

Lactosum monohydricum



$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

$M_r$  360,3

### DÉFINITION

O- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glucopyranose monohydraté.

### CARACTÈRES

**Aspect :** poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

**Solubilité :** facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

### IDENTIFICATION

**Première identification :** A, D.

**Seconde identification :** B, C, D.

**A.** Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

**Comparaison :** lactose monohydraté SCR.

**B.** Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

**Mélange de solvants :** eau R, méthanol R (40:60 V/V).

**Solution à examiner.** Dissolvez 10 mg de lactose monohydraté dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

**Solution témoin (a).** Dissolvez 10 mg de lactose monohydraté SCR dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

**Solution témoin (b).** Dissolvez 10 mg de fructose R, 10 mg de glucose R, 10 mg de lactose R et 10 mg de saccharose R dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

**Plaque :** plaque au gel de silice pour CCM R.

**Phase mobile :** eau R, méthanol R, acide acétique glacial R, chlorure d'éthylène R (10:15:25:50 V/V/V/V) ; mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution.

**Dépôt :** 2  $\mu$ L ; séchez soigneusement les dépôts.

**Développement A :** sur les 3/4 de la plaque.

**Séchage A :** dans un courant d'air chaud.

**Développement B** : immédiatement, sur les 3/4 de la plaque, après renouvellement de la phase mobile.

**Séchage B** : dans un courant d'air chaud.

**Détection** : pulvérisez une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* ; chauffez à 130 °C pendant 10 min.

**Conformité du système** : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées.

**Résultats** : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,25 g de lactose monohydraté dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*ammoniaque R*. Chauffez dans un bain-marie à 80 °C pendant 10 min. Il se développe une coloration rouge.

D. Eau (voir Essai).

#### ESSAI

**Solution S**. Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'*eau R* bouillante, laissez refroidir, et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

**Aspect de la solution**. La solution S est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB (2.2.2, Procédé II).

**Acidité ou alcalinité**. Dissolvez en chauffant 6,0 g de lactose monohydraté dans 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez et ajoutez 0,3 mL de *solution de phénolphaléine R1*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ou rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

**Pouvoir rotatoire spécifique** (2.2.7) : + 54,4 à + 55,9 (substance anhydre).

Dissolvez 10,0 g de lactose monohydraté dans 80 mL d'*eau R* en chauffant à 50 °C. Laissez refroidir, puis ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

**Absorbance** (2.2.25).

**Solution à examiner (a)**. Solution S.

**Solution à examiner (b)**. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

**Région spectrale** : 400 nm pour la solution à examiner (a) et 210-300 nm pour la solution à examiner (b).

**Résultats** :

- à 400 nm : au maximum 0,04 pour la solution à examiner (a),
- de 210 nm à 220 nm : au maximum 0,25 pour la solution à examiner (b),
- de 270 nm à 300 nm : au maximum 0,07 pour la solution à examiner (b).

**Métaux lourds** (2.4.8) : au maximum 5 ppm.

Dissolvez 4,0 g de lactose monohydraté dans de l'*eau R* en chauffant, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfait à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

**Eau** (2.5.12) : 4,5 pour cent à 5,5 pour cent, déterminé sur 0,50 g de lactose monohydraté. Utilisez un mélange de 1 volume de *formamide R* et de 2 volumes de *méthanol R* comme solvant.

**Cendres sulfuriques** (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lactose monohydraté.

**Contamination microbienne**

DGAT : critère d'acceptation 10<sup>3</sup> UFC/g (2.6.12).

Absence d'*Escherichia coli* (2.6.13).

#### CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Certaines des caractéristiques décrites dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité peuvent également figurer dans la partie obligatoire de la monographie dans la mesure où elles constituent également des critères de qualité obligatoires.

Dans ce cas, une référence aux essais décrits dans la partie obligatoire est incluse dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité. Le contrôle des caractéristiques peut contribuer à la qualité du médicament en améliorant la reproductibilité du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le lactose monohydraté utilisé comme matière de remplissage/diluant dans les formes pharmaceutiques solides (comprimés et poudres).

**Distribution de la taille des particules** (2.9.31 ou 2.9.38).

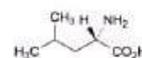
**Masse volumique avant et après tassement** (2.9.34).

Déterminez la masse volumique avant tassement et après tassement. Calculez l'indice de Hausner.

01/2016:0771

## LEUCINE

Leucinum



C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
[61-90-5]

M<sub>r</sub> 131,2

#### DÉFINITION

Acide (2S)-2-amino-4-méthylpentanoïque.

Produit de fermentation, extrait ou hydrolysat de protéine.

**Teneur** : 98,5 à 101,0 pour cent (substance desséchée).

#### CARACTÈRES

**Aspect** : poudre cristalline ou paillettes brillantes, blanches ou sensiblement blanches.

**Solubilité** : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La leucine se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

#### IDENTIFICATION

**Première identification** : A, B.

**Seconde identification** : A, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

**Comparaison** : leucine SCR.

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

**Solution à examiner**. Dissolvez 10 mg de leucine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L et complétez à 50 mL avec la même solution.

**Solution témoin**. Dissolvez 10 mg de *leucine SCR* dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L et complétez à 50 mL avec la même solution.

**Plaque** : plaque au gel de silice pour CCM R.

Numéro d'ordre	Identification des substances					Conditions				Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique	Numéro de la couleur index/Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Coloration	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres		
a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	
140	Diphosphate d'ammonium et de manganèse(3+)	77742			violette					
141	Bis(orthophosphate) de trimanganèse	77745			rouge					
142	Argent	77820		231-131-3	blanche			Critères de pureté spécifiés dans la directive 95/45/CE de la Commission (E 174)		
143	Dioxyde de titane (1)	77891		236-675-5	blanche			Critères de pureté spécifiés dans la directive 95/45/CE de la Commission (E 171)		
144	Oxyde de zinc (2)	77947	1314-13-2	215-222-5	blanche			Ne pas utiliser dans des applications qui peuvent donner lieu à une exposition des poumons de l'utilisateur final par inhalation		
145	Riboflavine	Lactoflavine		201-507-1/ 204-988-6	jaune			Critères de pureté spécifiés dans la directive 95/45/CE de la Commission (E 101)		
146	Caramel	Caramel		232-435-9	brune			Critères de pureté spécifiés dans la directive 95/45/CE de la Commission (E 150 a-d)		

Numéro d'ordre	Identification des substances				Conditions				Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCI/XAN	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres		
a	b	c	d	e	f	g	h	i	
24	Sel sodique de l'acide 2,2'-bis(1,4-phénylène)1 <i>H</i> -benzimidazole-4,6-disulfonique/Bisdiluzole disodium (USAN)	Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate	180898-37-7	429-750-0		10 % (en acide)		— valeur médiane de la taille des particules D50 (50 % du nombre en dessous de ce diamètre) : ≥ 120 nm de répartition de la masse et/ou ≥ 60 nm de répartition numérique par taille des particules.	
25	2,2'-(6-(4-Méthoxyphényl)-1,3,5-triazine-2,4-diylo)bis(5-(2-éthylhexyloxy)phénol) / Bémotrizinol	Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine	187393-00-6			10 %			
26	Dimethicodietylbenzalmalonate	Polysilicone-15	207574-74-1	426-000-4		10 %			
27	Dioxyde de titane (2)	Titanium Dioxide	13463-67-7/ 1317-70-0/ 1317-80-2	236-675-5/ 215-280-1/ 215-282-2		25 % (4)			

Numéro d'ordre	Identification des substances				Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCL/XAN	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
27 bis	Dioxyde de titane (2)	Dioxyde de titane (nano)	13463-67-7/ 1317-70-0/ 1317-80-2	236-675-5/ 215-280-1/ 215-282-2		25 % (4)	<p>Ne pas utiliser dans des applications pouvant conduire à l'exposition des poumons de l'utilisateur final par inhalation.</p> <p>Seuls les nanomatériaux présentant les caractéristiques suivantes sont autorisés:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— pureté <math>\geq 99\%</math>,</li> <li>— forme rutile, ou mélange rutile avec jusqu'à 5 % d'anatase, avec une structure cristalline et un aspect physique d'agrégats de forme sphérique, d'aiguille ou lancéolée,</li> <li>— valeur médiane de la taille des particules <math>\geq 30</math> nm sur la base de la distribution numérique par taille,</li> <li>— facteur de forme de 1 à 4,5 et surface spécifique exprimée en volume <math>\leq 460</math> m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>,</li> <li>— enrobés de silice, de silice hydratée, d'alumine, d'hydroxyde d'aluminium, de stéarate d'aluminium, d'acide stéarique, de triméthoxycaprylsilane, de glycérine, de diméthicone, de diméthicone hydrogénée, de siméthicone,</li> </ul> <p>ou enrobés de l'une des combinaisons suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— silice à une concentration maximale de 16 % et phosphate de cétyle à une concentration maximale de 6 %,</li> </ul>	<p>Pour les produits pour le visage contenant du dioxyde de titane (nano) enrobé de la combinaison d'alumine et de dioxyde de manganèse:</p> <p>Ne pas utiliser sur les lèvres</p>

Numéro d'ordre	Identification des substances					Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCI/XAN	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres		
a	b	c	d	e	f	g	h	i	
28	Acide benzoïque, 2-[-4-(diéthylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexylester	Diéthylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate	302776-68-7	443-860-6		10 %		— alumine à une concentration maximale de 7 % et dioxyde de manganèse à une concentration maximale de 0,7 % (ne pas utiliser dans les produits pour les lèvres), — alumine à une concentration maximale de 3 % et triéthoxyca-prylsilane à une concentration maximale de 9 %, — activité photocatalytique ≤ 10 % par rapport à la référence correspondante non enrobée ou non dopée, — photostabilité des nanoparticules dans la formulation finale.	
29	2,4,6-Tris(1,1'-biphényl-phényl)-4-yl-1,3,5-triazine, y compris en tant que nanomatériau	Tris-biphenyl triazine Tris-biphenyl triazine (nano)	31274-51-8	—		10 %		Ne pas utiliser dans les sprays. Seuls les nanomatériaux présentant les caractéristiques suivantes sont autorisés: — taille médiane des particules primaires > 80 nm, — pureté ≥ 98 %, — non enrobés	
30	Oxyde de zinc	Zinc Oxide	1314-13-2	215-222-5		25 % <sup>(3)</sup>		Ne pas utiliser dans des applications pouvant conduire à l'exposition des poumons de l'utilisateur final par inhalation.	



## SheffCoat™ TF

A new ready-to-use film coating system without the need for Titanium Dioxide

At Kerry, we recognize the need to continually evolve our film coatings to ensure we meet our customer needs who require market appeal, as well as for ease of regulatory compliance. **Introducing SheffCoat™ TF.**

In the global dietary supplement market, consumer demands for cleaner labels continues to drive the development of new and innovative products.

Additionally, regulatory agencies are also increasingly active in ensuring the safety of food additives used in our daily lives. These two factors have put Titanium Dioxide in the spotlight, as safety concerns of this well-known food additive, continue to be at the forefront.

As this ingredient comes under increased consumer and regulatory scrutiny as an additive in food products, it has created a need from a film coating that is free from Titanium Dioxide, for use in dietary & nutritional supplements, as well as pharmaceutical tablets.



## SheffCoat™ TF

SheffCoat™ TF is Kerry's new TiO<sub>2</sub> free coating system. It has been developed to match the pleasing aesthetics of a white or colored tablet, that is normally associated with TiO<sub>2</sub> based film coatings.

SheffCoat™ TF has been specifically designed to be applied using conventional mixing and film coating equipment, with minimal changes to typical process conditions and film coat weights. It can be used as traditional white coating, or customized with synthetic or naturally derived pigments, to create visually appealing colored tablets, without the need for Titanium Dioxide.

SheffCoat™ TF is supplied as ready-to-use powder that is designed to be dispersed in water, using typical mixing times.

All of the components used in SheffCoat™ TF are in compliance for use in dietary & nutritional supplements, as well as pharmaceutical products, in most major markets. However, Kerry's global Regulatory Affairs is available to provide regulatory support at no charge, to ensure your product is in full compliance for its intended use and markets, when formulated with SheffCoat™ TF.

### Tablet Examples



Left: SheffCoat™ TF, applied as a 15% dispersion in water to a 6% weight gain at a tablet bed temperature of 42-44°C

Right: SheffCoat™ White, with titanium dioxide, applied as a 15% dispersion in water to a 3% weight gain at a tablet bed temperature of 42-44°C

\*SheffCoat™ TF can be customized to meet your colored tablet needs. Contact your Account Manager for more information.

Contact your Kerry Account Representative today for a sample.  
[kerry.com](http://kerry.com)

K28

Numéro d'ordre	Identification des substances				Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCI	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
12	Acide 4-hydroxybenzoïque, ses esters de méthyle et d'éthyle ainsi que leurs sels	Acide 4-hydroxybenzoïque méthylparabène potassium éthylparabène potassium parabène sodium méthylparabène sodium éthylparabène éthylparabène sodium parabène potassium méthylparabène calcium parabène	99-96-7 99-76-3 36457-19-9 16782-08-4 5026-62-0 35285-68-8 120-47-8 114-63-6 26112-07-2 69959-44-0	202-804-9 202-785-7 253-048-1 240-830-2 225-714-1 252-487-6 204-399-4 204-051-1 247-464-2 274-235-4		0,4 % (en acide) pour un ester 0,8 % (en acide) pour les mélanges d'esters		
12 bis	4-Hydroxybenzoate de butyle et ses sels 4-Hydroxybenzoate de propyle et ses sels	Butylparabène propylparabène sodium propylparabène sodium butylparabène potassium butylparabène potassium propylparabène	94-26-8 94-13-3 35285-69-9 36457-20-2 38566-94-8 84930-16-5	202-318-7 202-307-7 252-488-1 253-049-7 254-009-1 284-597-5		0,14 % (en acide) pour la somme des concentrations individuelles 0,8 % (en acide) pour les mélanges de substances mentionnés aux numéros d'ordre 12 et 12 bis, la somme des concentrations individuelles en butylparabène et en propylparabène et en leurs sels ne dépassant pas 0,14 %	Ne pas utiliser dans les produits sans rinçage destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de trois ans.	Pour les produits sans rinçage conçus pour les enfants de moins de trois ans: «Ne pas utiliser sur la zone du siège.»

Annexe 6 : Les parabènes sur la liste des excipients à effet notoire de l'EMA

Nom	Mis à jour le	Voie d'administration	Seuil	Information pour la notice	Commentaires
<p><b>Parahydroxy-benzoates et leurs esters</b></p> <p>Par exemple :                      p-hydroxybenzoate d'éthyle (E 214)                      Dérivé sodique de l'ester éthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque (E 215)                      p-hydroxybenzoate de propyle                      Dérivé sodique de l'ester propylique de l'acide p-hydroxybenzoïque                      p-hydroxybenzoate de méthyle (E 218)                      Dérivé sodique de l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque (E 219)</p>		Orale Oculaire Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).	
<p><b>Parahydroxy-benzoates et leurs esters</b></p> <p>Par exemple :                      p-hydroxybenzoate d'éthyle (E 214)                      Dérivé sodique de l'ester éthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque (E 215)                      p-hydroxybenzoate de propyle                      Dérivé sodique de l'ester propylique de l'acide p-hydroxybenzoïque                      p-hydroxybenzoate de méthyle (E 218)                      Dérivé sodique de l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque (E 219)</p>		Parentérale Inhalation	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et exceptionnellement, des bronchospasmes.	

## ▼ M1

Numéro d'ordre	Identification de la substance		
	Nom chimique/DCl	Numéro CAS	Numéro CE
a	b	c	d
1366	5,12-dihydroquino[2,3-b]acridine-7,14-dione (Pigment Violet 19; CI 73900) en cas d'utilisation comme substance dans les teintures capillaires	1047-16-1	213-879-2
1367	[29H,31H-phtalocyaninato(2-)-N <sub>29</sub> ,N <sub>30</sub> ,N <sub>31</sub> ,N <sub>32</sub> ]cuivre (Pigment Blue 15; CI 74160) en cas d'utilisation comme substance dans les teintures capillaires	147-14-8	205-685-1
1368	[29H,31H-phtalocyaninedisulfonato(4-)-N <sub>29</sub> ,N <sub>30</sub> ,N <sub>31</sub> ,N <sub>32</sub> ]cuprate(2-) de disodium (Direct Blue 86; CI 74180) en cas d'utilisation comme substance dans les teintures capillaires	1330-38-7	215-537-8
1369	phtalocyanine contenant du cuivre, polychloro (Pigment Green 7; CI 74260) en cas d'utilisation comme substance dans les teintures capillaires	1328-53-6	215-524-7
1370	Diéthylène glycol (DEG), 2,2'-oxydiéthanol pour le niveau des traces, voir annexe III.	111-46-6	203-872-2
1371	Phytonadione [INCI]/phytomenadione [INN]	84-80-0/ 81818-54-4	201-564-2/ 279-833-9
1372	2-Aminophénol (o-Aminophenol; CI 76520) et ses sels	95-55-6/ 67845-79-8/ 51-19-4	202-431-1/ 267-335-4

## ▼ M3

1373	N-(2-nitro-4-aminophényl)-allylamine (HC Red No. 16) et ses sels	160219-76-1	
------	--	-------------	--

## ▼ M5

1374	4-hydroxybenzoate d'isopropyle (INCI: Isopropylparaben) Sel de sodium ou sels d'isopropylparaben	4191-73-5	224-069-3
1375	4-hydroxybenzoate d'isobutyle (INCI: Isobutylparaben) Sel de sodium ou sels d'isobutylparaben	4247-02-3 84930-15-4	224-208-8 284-595-4
1376	4-hydroxybenzoate de phényle (INCI: Phenylparaben)	17696-62-7	241-698-9
1377	4-hydroxybenzoate de benzyle (INCI: Benzylparaben)	94-18-8	
1378	4-hydroxybenzoate de pentyle (INCI: Pentylparaben)	6521-29-5	229-408-9

## ▼ M10

1379	3-benzylidène camphre	15087-24-8	239-139-9
------	-----------------------	------------	-----------

## ▼ M21

1380	3- et 4-(4-Hydroxy- 4-méthylpentyl)cyclohex-3-ène-1-carbaldéhyde (HICC) (°)	51414-25-6/ 31906-04-4	257-187-9/ 250-863-4
1381	2,6-dihydroxy-4-méthyl-benzaldéhyde (atranol) (°)	526-37-4	—
1382	3-chloro-2,6-dihydroxy-4-méthyl-benzaldéhyde (chloroatranol) (°)	57074-21-2	—

## Comment éviter l'huile de palme dans mes cosmétiques ?



L'huile de palme est impliquée dans :

L'extinction des orangs-outan et de milliers d'espèces



La disparition de **50%** des forêts tropicales

**Le saviez-vous ?**



**23%** de la production d'huile de palme est consommée par l'industrie des cosmétiques

**Découvrez notre guide en infographie !**

[www.oolution.com](http://www.oolution.com)

## ▼ B

Numéro d'ordre	Identification de la substance		
	Nom chimique/DCI	Numéro CAS	Numéro CE
a	b	c	d
▼ M25			
▼ C6			
1383	Extrait de fleurs de <i>Tagetes erecta</i> (*) Huile essentielle de <i>Tagetes erecta</i> (†)	90131-43-4 90131-43-4	290-353-9 290-353-9/-
▼ M28			
1384	2-Chlorobenzène-1,4-diamine (2-Chloro-p-Phenylenediamine) et ses sels sulfates et dichlorhydrates (*) en cas d'utilisation comme substance dans les produits de teintures capillaires, y compris les produits de teintures destinées aux sourcils, et les produits de teintures destinées aux cils	615-66-7 61702-44-1 (sulfate) 615-46-3 (dichlorhydrate)	210-441-2 262-915-3 210-427-6
▼ M30			
1385	Chlorure de <i>cis</i> -1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane ( <i>cis</i> -CTAC)	51229-78-8	426-020-3
1386	Chlorure de <i>cis</i> -1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane ( <i>cis</i> -CTAC), quaternium-15	51229-78-8	426-020-3
1387	2-Chloroacétamide	79-07-2	201-174-2
1388	Octaméthylecyclotétrasiloxane	556-67-2	209-136-7
1389	Dichlorométhane; chlorure de méthylène	75-09-2	200-838-9
1390	2,2'-[(3,3',5,5'-Tétraméthyl-(1,1'-biphényl)-4,4'-diyl)-bis(oxyméthylène)]-bis-oxirane	85954-11-6	413-900-7
1391	Acétaldéhyde; éthanal	75-07-0	200-836-8
1392	Acide 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique	93107-30-3	413-760-7
1393	N-Méthyl-2-pyrrolidone; 1-méthyl-2-pyrrolidone	872-50-4	212-828-1
1394	Trioxyde de dibore; oxyde borique	1303-86-2	215-125-8
1395	Acide borique [1] Acide borique [2]	10043-35-3 [1] 11113-50-1 [2]	233-139-2 [1] 234-343-4 [2]
▼ M34			
▼ C7			
1396	Borates, tétraborates, octaborates, ainsi que sels et esters de l'acide borique, y compris: Octaborate de disodium anhydre [1] Octaborate de disodium tétrahydraté [2] 2-Aminoéthanol, monoester avec l'acide borique [3] Dihydrogénéorthoborate de (2-hydroxypropyl)ammonium [4] Borate de potassium; acide borique, sel de potassium [5] Borate de trioctylodécyle [6] Borate de zinc [7] Borate de sodium, tétraborate de disodium, anhydre; acide borique, sel de sodium [8] Heptaoxyde de tétrabore et de disodium, hydraté [9]	12008-41-2 [1] 12280-03-4 [2] 10377-81-8 [3] 68003-13-4 [4] 12712-38-8 [5] — [6] 1332-07-6 [7] 1330-43-4 [8] 12267-73-1 [9]	234-541-0 [1] 234-541-0 [2] 233-829-3 [3] 268-109-8 [4] 603-184-6 [5] — [6] 215-566-6 [7] 215-540-4 [8] 235-541-3 [9]



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## TITRE

EXCIPIENTS CONTROVERSEES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET COSMETIQUE : QUELLES ALTERNATIVES POSSIBLES ?

---

## Résumé

Depuis une dizaine d'année, la population se questionne sur la composition des médicaments et des produits cosmétiques avant de les acheter. Cet intérêt s'est intensifié avec l'arrivée de nouvelles applications pour téléphone qui permettent de noter les produits et leurs compositions. Un certain nombre d'excipients font l'objet d'une controverse, c'est-à-dire d'une discussion sur les différentes opinions de la population suite à la publication d'études scientifiques. La controverse peut résulter d'une inquiétude de la population face à un excipient potentiellement dangereux pour la santé humaine. Parmi ces excipients figurent le dioxyde de titane et les parabènes. Le dioxyde de titane possède de nombreuses fonctions : colorant, opacifiant, filtre solaire... Il est aujourd'hui suspecté d'être un agent cancérigène. Les parabènes sont utilisés comme agents conservateurs et sont accusés d'être des perturbateurs endocriniens. La controverse vis-à-vis des excipients peut aussi porter sur leur impact environnemental comme l'huile de palme et les silicones. L'huile de palme est utilisée comme émoullient, hydratant ou tensioactif et possède de nombreux dérivés. Mais cette substance est controversée car elle serait responsable de déforestations massives. Enfin, les silicones, utilisés pour leurs qualités sensorielles, sont aujourd'hui remis en question car ils ne seraient pas biodégradables et pollueraient l'environnement aquatique. En raison de toutes ces controverses et afin de répondre aux exigences de la population, les industries pharmaceutiques et cosmétiques cherchent des solutions afin de remplacer ces excipients controversés et des alternatives ont été trouvées.

---

## TITLE

CONTROVERSIAL EXCIPIENT IN PHARMACEUTICAL AND COSMETIC INDUSTRY : WHAT POSSIBLE ALTERNATIVES ?

---

## Summary

Over the last decade, people have been questioning the composition of medicines and cosmetic products before purchasing them. This interest increased with the arrival of new smartphone applications which can mark products and give information about their composition. A number of excipients are known to be controversial, i.e. are subject of a discussion which emerges from the population's different opinions following the publication of scientific studies. The controversy may result from public concern about an excipient which could potentially be hazardous to human health. Such excipients include titanium dioxide and parabens. Titanium dioxide has many functions: colourant, opacifier, sun filter... It is now suspected of being a carcinogenic agent. Parabens are used as preservatives and are accused of being endocrine disruptors. The controversy over excipients can also be related to their environmental impact such as palm oil and silicones. Palm oil is used as an emollient, moisturizer or surfactant and has many derivatives. However, this substance is contentious as it is believed to be responsible for massive deforestation. Finally, silicones, used for their sensory qualities, are now being questioned as they appear to be non-biodegradable and would pollute the aquatic environment. Because of all these controversies and in order to meet the demands of the population, pharmaceutical and cosmetic industries are seeking for solutions to replace these contentious excipients and alternatives have now been found.

---

## Mots-clés

Excipient / controverse / pharmacie / cosmétique / dioxyde de titane / parabènes / huile de palme / silicones

---