

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2015**

**THESE 2015 TOU3 2099**

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
par

MONTEIRO Sara

**LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS :  
DES INGREDIENTS CONTESTES DANS LES PRODUITS COSMETIQUES**

Date de soutenance  
18 Novembre 2015

Directeur de thèse : GIROD-FULLANA Sophie

**JURY**

Président : Dr. GIROD-FULLANA Sophie  
1er assesseur : CHACORNAC Frédérique  
2ème assesseur : LOGEAIS Claire

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1<sup>er</sup>**  
**octobre 2015**

**Professeurs Émérites**

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES -GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU -SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER -STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitolo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD -CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY	
-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD	
-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme GIROD	
-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA	
-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE	
-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PHILIBERT C	Toxicologie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER	
-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(\*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie Thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(\*\*) Nomination au 1er novembre 2015

## **Serment de Galien**

*Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

### **A Yoan,**

Pour ton amour fidèle et sincère,  
Pour ta patience et ton soutien,  
Pour tout ce que tu m'apportes et tout ce que tu fais pour moi.

### **A mes parents,**

Pour votre soutien et votre présence,  
Pour m'avoir transmis l'intérêt pour les Sciences Pharmaceutiques,  
Pour vos précieux conseils et pour tout ce que vous m'offrez.

### **A mon petit frère,**

Pour ta bonne humeur et tes moments de complicité.

### **A ma famille,**

Pour avoir toujours cru en moi,  
Pour votre soutien et votre amour malgré la distance qui nous sépare.

### **A Shaneze,**

Pour ton amitié depuis la deuxième année de Pharmacie,  
Pour ta présence à mes côtés, tout au long de ces années d'études,  
Pour ton aide à l'aboutissement de cette thèse.

### **A mes amis,**

Pour votre fidèle amitié et pour tous les bons moments passés à vos côtés,  
Pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces années d'études,  
Pour votre présence dans les moments marquants,  
Pour m'avoir donné confiance en moi.

### **A mes collègues,**

Pour vos conseils et votre disponibilité,  
Pour votre motivation au quotidien et vos encouragements,  
Pour votre bonne humeur et complicité.

**A mon Président de Thèse,**

**Madame le Docteur Sophie GIROD-FULLANA,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger et de juger cette thèse,  
Pour votre aide à la rédaction de la thèse, pour vos conseils et votre disponibilité,  
Pour vos enseignements au sein de la Faculté de Pharmacie de Toulouse,  
Je vous adresse l'expression de mes plus sincères remerciements.

**A mes juges,**

**Madame Frédérique CHACORNAC,**

Pour m'avoir accueillie en stage,  
Pour votre disponibilité et votre confiance en mon travail,  
Pour avoir accepté de lire et de juger cette thèse,  
Je vous adresse toute ma gratitude et mes plus sincères remerciements.

**Madame Claire LOGEAIS,**

Pour votre disponibilité et votre confiance en mon travail,  
Pour avoir accepté de lire et de juger cette thèse,  
Je vous adresse toute ma gratitude et mes plus sincères remerciements.

## Table des matières

Liste des tableaux .....	10
Liste des figures .....	11
Liste des abréviations .....	12
Introduction .....	13
PREMIERE PARTIE : LES COSMETIQUES : GENERALITES ET ASPECTS REGLEMENTAIRES .....	15
I. Généralités sur les produits cosmétiques .....	16
A. Le produit cosmétique .....	16
1. Définition.....	16
2. Les différents produits cosmétiques.....	16
3. Ingrédients les plus contestés actuellement en formulation cosmétique .....	17
II. Réglementation des produits cosmétiques .....	23
A. Les autorités compétentes .....	23
1. La directive européenne 76/768/CEE .....	23
2. Les Autorités en France.....	24
B. Encadrement de la fabrication et de la formulation d'un cosmétique .....	27
1. Généralités .....	27
2. Réglementation des ingrédients dans les produits cosmétiques .....	28
3. Réglementation du récipient des produits cosmétiques .....	37
4. Cosmétovigilance .....	39
DEUXIEME PARTIE : LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS .....	44
I. Les perturbateurs endocriniens et leurs origines.....	45
A. Les hormones naturelles ou de synthèse .....	45
B. Les composés anthropiques.....	45
II. Perturbateurs endocriniens retrouvés dans les cosmétiques .....	46
A. Les parabens .....	46
1. Généralités sur les parabens .....	46
2. Effet perturbateur endocrinien et possible toxicité.....	52
3. Evaluation de l'ANSM et conclusion générale.....	61
B. Le triclosan.....	64
1. Généralités sur le triclosan .....	64
2. Effet perturbateur endocrinien et possible toxicité.....	65
3. Evaluation de l'ANSM et conclusion générale.....	69
C. Les phthalates.....	71
1. Généralités sur les phthalates.....	71
2. Effet perturbateur endocrinien et possible toxicité.....	74
3. Evaluation de l'ANSM et conclusion générale.....	77
D. Les filtres ultraviolets.....	78
1. Généralités sur les filtres ultraviolets.....	78

2.	Effet perturbateur endocrinien et possible toxicité .....	82
3.	Evaluation de l'ANSM et conclusion générale .....	89
	TROISIEME PARTIE : QUELLES ALTERNATIVES POSSIBLES ? .....	92
I.	Les solutions proposées par la cosmétique conventionnelle .....	93
A.	Les conservateurs synthétiques utilisés dans les produits « sans parabens » .....	93
1.	Méthylchloroisothiazolinone / Méthylisothiazolinone .....	93
2.	Phénoxyéthanol .....	98
B.	Les filtres UV minéraux .....	103
1.	Propriétés physico-chimiques .....	103
2.	Généralités et usages .....	103
3.	Evaluation par l'ANSM et réglementation .....	104
C.	Des solutions au niveau du packaging .....	105
1.	Les flacons à système « <i>airless</i> » .....	105
2.	Le conditionnement unidose .....	106
3.	La technologie D.E.F.I. : Dispositif Exclusif Formule Intacte .....	106
II.	Les solutions proposées par la cosmétique BIO .....	108
A.	Généralités .....	108
1.	Le produit cosmétique BIO .....	108
2.	Le produit cosmétique naturel .....	108
3.	Les conditions de production .....	109
B.	Certification et les labels BIO .....	109
1.	Organisme de contrôle et de certification .....	110
2.	Label COSMEBIO® .....	111
C.	Les ingrédients interdits dans le BIO .....	113
D.	Les ingrédients proposés comme alternatives .....	114
1.	Conservateurs chimiques d'origine naturelle .....	114
2.	L'éthanol BIO .....	119
3.	Les huiles essentielles .....	120
E.	Quels sont les avantages et inconvénients de la cosmétique BIO ? .....	123
1.	Les avantages .....	123
2.	Les inconvénients .....	124
F.	Conclusion sur la cosmétique BIO .....	126
	Conclusion .....	127
	Annexes .....	129
	Bibliographie .....	134

## Liste des tableaux

---

- Tableau A - Propriétés physico-chimiques des 4 principaux parabens
- Tableau B - Propriétés physico-chimiques du triclosan
- Tableau C - Résultats de l'étude de Cullinan
- Tableau D- Propriétés physico-chimiques des principaux phthalates
- Tableau E - propriétés physico-chimiques de la benzophénone-3
- Tableau F- Propriétés physico-chimiques du 3-(4-méthylbenzylidène)camphor
- Tableau G - Propriétés physico-chimiques de l'éthylhexyl méthoxycinnamate
- Tableau H- Propriétés physico-chimiques du couple MCI/MI
- Tableau I - Propriétés physico-chimiques du phénoxyéthanol
- Tableau J - Propriétés physico-chimiques des filtres UV minéraux
- Tableau K - Propriétés chimiques de l'acide salicylique
- Tableau L - Propriétés chimiques de l'acide benzoïque et son sel
- Tableau M - Propriétés chimiques de l'acide sorbique et son sel
- Tableau N - Propriétés chimiques de l'alcool benzylique
- Tableau O - Quelques HE antibactériennes
- Tableau P - Résultats de l'étude de P. Darbre
- Tableau Q - Concentrations minimales et maximales utilisées dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans, inspectés par la DIE de l'ANSM
- Tableau R - Doses d'exposition systémique
- Tableau S - Calcul des marges de sécurité
- Tableau T - Conservateurs autorisés par label

## Liste des figures

---

- Figure 1 - Symbole de la période après ouverture
- Figure 2 - Structure chimique d'un paraben
- Figure 3 - Activité antimicrobienne et antifongique des parabens
- Figure 4 – Taux de parabens retenus par la peau 8h après l'application des crèmes
- Figure 5 - Pourcentage de methyl, ethyl et propylparaben retenus dans la peau 8h après l'application
- Figure 6 - Concentrations moyennes (ng/g) de parabens sur les 20 échantillons de tissus mammaires tumoraux
- Figure 7 - Structure chimique du triclosan
- Figure 8 - Effets d'une exposition de 31 jours au triclosan sur la testostérone
- Figure 9 - Structure chimique du diethylphthalate
- Figure 10 - Structure chimique du diisobutylphthalate
- Figure 11 - Structure chimique de la benzophénone-3
- Figure 12 - Structure chimique du 3-(4-methylbenzylidene) camphor
- Figure 13 - Structure chimique de l'ethylhexyl methoxycinnamate
- Figure 14 - Taux sériques de testostérone et oestradiol chez les hommes, entre la semaine contrôle (ronds blancs) et la semaine de traitement (ronds noirs)
- Figure 15 - Taux sériques de testostérone et oestradiol chez les femmes, entre la semaine contrôle (ronds blancs) et la semaine de traitement (ronds noirs)
- Figure 16 - Structure chimique de la MCI
- Figure 17 - Structure chimique de la MI
- Figure 18 - Structure chimique du phénoxyéthanol
- Figure 19 - Système D.E.F.I
- Figure 20 - Label BIO
- Figure 21 - Label ECO
- Figure 22 - Structure chimique de l'acide salicylique
- Figure 23 - Structure chimique de l'acide benzoïque
- Figure 24 - Structure chimique du benzoate de sodium
- Figure 25 - Structure chimique de l'acide sorbique
- Figure 26 - Structure chimique du sorbate de potassium
- Figure 27 - Structure chimique de l'alcool benzylique
- Figure 28 - Spectre d'activité des parabens

## Liste des abréviations

---

4-MBC : 3-(4-méthylbenzylidène) camphor

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BP-3 : Benzophénone-3

BzBP : Benzylbutyl phthalate

CAS : Chemical Abstracts Service

CE : Commission Européenne

CIR : Cosmetic Ingredient Review

CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxique

CSSC : Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs

DBP : Dibutyl phthalate

DCI : Dénomination Commune Internationale

DEHP : DiéthylHexyl phthalate

DEP : Diéthyl phthalate

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

DGS : Direction Générale de la Santé

DMP : Diméthyl phthalate

ECHA : European Chemicals Agency

FDA : Food and Drug Administration

H/E : Huile dans eau

HE : Huiles essentielles

INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

MCI : Méthylchloroisothiazolinone

MI : Méthylisothiazolinone

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

OMC : Octyl methoxycinnamate

PBT : Persistantes, Bioaccumulables et Toxiques

PE : Perturbateurs Endocriniens

REACH : Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals

SCCP : Scientific Committee of Consumer Products

UV : Ultraviolets

## Introduction

---

Dès les années 1990, avec les préoccupations liées à l'exposition de l'homme aux substances nocives présentes dans l'environnement, des doutes ont également été soulevés concernant certaines substances usuellement utilisées dans les produits de grande consommation et notamment les produits cosmétiques.

Parmi ces substances à l'origine de perturbations biologiques, certaines ont été classées sous le terme de « perturbateurs endocriniens ». Il existe plusieurs définitions des perturbateurs endocriniens, mais celle de l'Organisation Mondiale de la Santé est la plus communément admise :

"Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)-populations. Cette catégorie est divisée en deux sous-catégories : la catégorie 2a pour les perturbateurs endocriniens suspectés et la catégorie 2b pour les perturbateurs endocriniens pour les substances possédant des indications de propriétés de perturbation endocrinienne." [1]

Un perturbateur endocrinien peut être d'origine naturelle ou synthétique, il peut interférer avec le fonctionnement du système endocrinien, système composé de plusieurs glandes endocrines (organes responsables de la sécrétion des hormones), dont certaines sont contrôlées par l'axe hypothalamo-hypophysaire. [2]

Les perturbateurs endocriniens agissent de différentes manières :

- ✓ Ils peuvent agir par effet agoniste en mimant l'action d'une hormone naturelle, entraînant ainsi la réponse due à cette hormone
- ✓ Ils peuvent agir par effet antagoniste en se fixant sur le récepteur hormonal, bloquant ainsi la transmission du signal
- ✓ Ils peuvent influencer sur la synthèse, le stockage, le transport, et la dégradation des hormones naturelles [1]

Cependant la définition du terme «perturbateur endocrinien » est actuellement controversée. La polémique concerne l'amplitude de cette définition. Le terme s'applique-t-il à des substances qui interagissent avec le système endocrinien, mais qui n'engendrent pas nécessairement d'effets indésirables, ou bien est-il restreint à des composés qui produisent des effets indésirables à la suite de leur interaction sur le système endocrinien ?

Au jour d'aujourd'hui, la polémique sur les perturbateurs endocriniens provoque de nombreuses inquiétudes auprès des consommateurs, qui sont largement reprises par les médias. Cette dernière suscite également des réactions chez les scientifiques. En 2004 l'étude de Darbre avait lancé la controverse à propos des parabens, évoquant ainsi leurs propriétés oestrogéniques et leur possible implication dans le cancer du sein.

Du fait de leur médiatisation, les interrogations à propos des perturbateurs endocriniens sont devenues un fait de société, ce qui a amené les autorités de santé à se pencher sur le sujet. En effet, les consommateurs qui se sentent concernés cherchent de plus en plus à fuir ces substances et se tournent vers des alternatives. Ces interrogations sont toujours d'actualité, ce qui nous amène à nous poser la question de savoir si la problématique sur les perturbateurs endocriniens est réellement justifiée ? Qu'en est-il des produits cosmétiques ?

Après une première partie généraliste sur les produits cosmétiques où nous aborderons la réglementation, nous décrivons dans une deuxième partie les perturbateurs endocriniens en précisant dans quelle catégorie fonctionnelle d'ingrédients ils figurent, leurs effets indésirables potentiels puis la position de l'ANSM sur le sujet.

Enfin la dernière partie sera consacrée aux alternatives possibles à ces substances où seront évoquées les solutions proposées par la cosmétique conventionnelle et celles proposées par la cosmétique biologique.

## **PREMIERE PARTIE**

# **LES COSMETIQUES : GENERALITES ET ASPECTS REGLEMENTAIRES**

## **I. Généralités sur les produits cosmétiques**

---

### **A. Le produit cosmétique**

#### **1. Définition**

Selon la définition donnée par le *Code de la Santé Publique*, dans l'article L. 5131-1 :

« On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles». [3]

#### **2. Les différents produits cosmétiques**

D'après l'ANSM, la liste officielle des produits cosmétiques comprend :

- Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau
- Masques de beauté, à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique
- Fonds de teint (liquides, pâtes, poudres)
- Poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle et autres poudres
- Savons de toilette, savons déodorants et autres savons
- Parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne
- Préparations pour le bain et la douche (sels, mousses, huiles, gel et autres préparations)
- Dépilatoires
- Déodorants et antisudoraux

- Produits de soins capillaires
- Teintures capillaires et décolorants
- Produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation
- Produits de mise en plis
- Produits de nettoyage (lotions, poudres, shampooings)
- Produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles)
- Produits de coiffage (lotions, laques, brillantines)
- Produits pour le rasage (savons, mousses, lotions et autres produits)
- Produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux
- Produits destinés à être appliqués sur les lèvres
- Produits pour soins dentaires et buccaux
- Produits pour les soins et le maquillage des ongles
- Produits pour les soins intimes externes
- Produits solaires
- Produits de bronzage sans soleil
- Produits permettant de blanchir la peau
- Produits antirides [4]

### **3. Ingrédients les plus contestés actuellement en formulation cosmétique**

La formulation est une préparation résultant d'un mélange de différentes matières premières, qui conduit à l'obtention d'un produit « formulé » stable et homogène, et dont les propriétés correspondent à un cahier des charges établi par le client. [5]

### **3.1 Critères à prendre en compte dans l'évaluation du « risque » représenté par certains ingrédients présents dans les formulations cosmétiques**

Au regard des éléments collectés dans le cadre du présent travail, nous pourrions classer les produits cosmétiques en différentes catégories en fonction de leur impact et de leur fonctionnalité, permettant ainsi de les distinguer par rapport à leur niveau de contestation. Ainsi, les produits cosmétiques pourraient être considérés selon plusieurs critères :

- **En fonction de la nature des ingrédients**

Les cosmétiques qui comprennent des ingrédients d'origine synthétique, à savoir les ingrédients cités dans la deuxième partie de ce travail (parabens, triclosan, phthalates ou encore filtres UV chimiques), seront davantage contestés par rapport aux cosmétiques qui contiennent des ingrédients d'origine naturelle. Cette suspicion du grand public vis-à-vis des ingrédients synthétiques ou héli-synthétiques n'est pas forcément fondée, et contrairement aux idées reçues, produit naturel n'est pas synonyme de non toxique. Ce sujet sera davantage développé dans la troisième partie, notamment avec les alternatives proposées par la cosmétique biologique.

- **En fonction de leur niveau de pénétration cutanée**

Les produits cosmétiques ne présentent pas tous le même risque en fonction de leur forme et de leur niveau d'action. En plus de leur composition, la forme sous laquelle les cosmétiques se trouvent va pouvoir influencer l'état d'hydratation de la peau et sa capacité à absorber des ingrédients actifs comme toxiques. A titre d'exemple, les émulsions H/E sont censées permettre une pénétration cutanée supérieure à celle des pommades hydrophobes. Il est essentiel de prendre en compte cette notion lors de la formulation des produits cosmétiques et de leur évaluation, car la sécurité des ingrédients cosmétiques est fortement liée à leur potentielle absorption cutanée. Ainsi, les produits anti-transpirants à base d'aluminium et les filtres solaires chimiques sont les plus réputés vis-à-vis de ce type de risque.

En effet les produits cosmétiques de protection solaire contiennent des filtres UV d'origine chimique, dont certains sont fortement suspectés d'être des perturbateurs endocriniens. Leur présence, mais aussi la forme sous laquelle ils sont appliqués sur la peau, doivent être prises en compte. Mais les produits de protection solaire « stricts » ne sont pas les seuls produits cosmétiques qui nécessitent une attention particulière. La vigilance doit s'étendre aux produits cosmétiques notamment destinés à être appliqués sur la peau du visage puisque nombre d'entre eux présentent aujourd'hui un facteur de protection solaire, alors que l'action de protection solaire n'est pas leur principale fonction.

- **En fonction de la surface d'application**

La quantité de produit que l'on applique sur la peau ne sera pas la même en fonction du type de surface d'application. Afin d'illustrer ce propos, nous pouvons prendre l'exemple du visage qui présente une surface moins importante que la surface totale du corps. Une application sur la totalité de la surface corporelle est synonyme d'une plus grande dose d'ingrédients potentiellement absorbés par l'épiderme.

Ainsi les crèmes corporelles ou les produits de protection solaire seront davantage pointés du doigt et feront plus facilement l'objet d'études scientifiques.

Les produits cosmétiques destinés à être appliqués sur les cheveux ou les ongles ne présentent pas les mêmes caractéristiques de formulation que les produits destinés à être appliqués sur la peau. A titre d'exemple, les phthalates sont typiquement retrouvés dans les vernis à ongles, contrairement aux crèmes corporelles.

- **S'ils sont destinés à être rincés ou non**

Les produits cosmétiques destinés à être rincés ont des caractéristiques différentes par rapport aux produits non rincés. Le temps de résidence sur la peau (durée d'exposition), sera important dans le cas des produits non rincés (crèmes, huiles, laits corporels...), tandis que pour les produits destinés à être rincés (gels douche, shampooings...) il sera significativement plus faible.

- **En fonction de l'âge de l'utilisateur et de l'état de la peau**

A l'évidence, les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans seront plus surveillés que les produits cosmétiques destinés aux adultes, notamment sur leur composition.

En effet la peau du nourrisson est plus fine et plus sensible que celle d'un adulte. Elle est aussi plus fragile et réagit davantage aux agressions externes. La peau d'un adulte est en moyenne cinq fois plus épaisse que celle d'un nourrisson. Chez le nourrisson, la couche cornée est plus fine et la densité des cellules est plus faible que celles d'une peau d'adulte. Le film hydrolipidique et le manteau acide protecteur sont aussi relativement fragiles chez le nourrisson, par conséquent la fonction de barrière protectrice est limitée. [6]

La peau d'un nourrisson est donc plus sensible aux agressions que la peau de l'adulte. Les substances qui entrent en contact avec la peau d'un nourrisson sont plus facilement absorbées et pénètrent plus dans les couches plus profondes de la peau. Ce n'est qu'à l'âge d'environ 6 ans que la structure de la peau de l'enfant arrive à pleine maturité et est similaire à celle d'un adulte. [6]

A ce titre l'ANSM a émis en 2009 un rapport d'évaluation sur les ingrédients dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans. Ce rapport d'évaluation sera commenté dans la partie « cosmétovigilance ».

### **3.2 Les ingrédients contestés**

L'ensemble des critères vus ci-dessus permet de mettre à jour des ingrédients dont la présence et le mode d'utilisation sur la peau sont susceptibles d'induire une certaine toxicité. Parmi eux nous avons fait le choix, dans le présent travail, de développer plus particulièrement ceux qui sont les plus décriés actuellement.

### **3.2.1 Les conservateurs**

Suite à la polémique des parabens, les conservateurs sont de plus en plus pointés du doigt. En effet, certains d'entre eux auraient un effet de perturbateur endocrinien sur notre organisme.

Un conservateur est défini comme étant une « substance d'origine naturelle ou synthétique incorporée aux cosmétiques dans le but d'éviter les altérations d'ordre chimique (oxydation) ou microbiologique ». [7]

Le choix d'un agent de conservation en vue de pouvoir éviter la prolifération microbienne est fondamental pour la formulation d'un produit cosmétique et pour l'extension de sa durée de vie. [8]

Les ingrédients constituant un produit cosmétique peuvent soit avoir eux-mêmes une activité antimicrobienne, ou ils peuvent interférer avec la force du système de conservation. Les cosmétiques sont donc sujets à une contamination microbienne, ce qui peut engendrer des menaces vis-à-vis de la santé du consommateur. [9]

Les conservateurs sont essentiellement présents dans la partie hydrophile d'un cosmétique, partie la plus sujette à la contamination microbienne et fongique. Parmi les conservateurs les plus suspectés en ce moment on peut citer les parabens, le phénoxyéthanol, le triclosan ou encore le couple méthylchloroisothiazolinone / méthylisothiazolinone.

### **3.2.2 Les phthalates**

Les phthalates sont des additifs utilisés dans les produits cosmétiques, en tant qu'agents fixateurs. On les retrouve dans les parfums, lotions, laques, vernis et dans les produits de soin.

De nombreux phthalates sont interdits dans les produits cosmétiques, en effet le phthalate le plus utilisé dans les produits cosmétiques est à ce jour le diéthylphthalate (DEP).

### 3.2.3 Les filtres UV

Les filtres UV sont divisés en deux catégories de molécules : les filtres organiques (ou chimiques) et les filtres minéraux. Les filtres UV doivent être déclarés dans les cosmétiques, mais ne sont pas essentiellement identifiés dans les produits techniques. [10]

Ils figurent à l'annexe VI « Liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques » du règlement (CE) n°1223/2009.

Certains filtres chimiques peuvent provoquer allergies, irritations ou encore réactions photo allergiques. Le présent travail s'intéressera donc uniquement aux filtres chimiques, en particulier à la benzophénone-3, au 3-(4-méthylbenzylidène) camphor et à l'éthylhexyl methoxycinnamate.

## **II. Réglementation des produits cosmétiques**

---

### **A. Les autorités compétentes**

#### **1. La directive européenne 76/768/CEE [11]**

Les produits cosmétiques sont réglementés en amont par la directive européenne 76/768/CEE du Conseil, directive cadre plusieurs fois modifiée. La présente directive a été remplacée par le règlement (CE) n° 1223/2009 le 11 juillet 2013.

L'objectif de ce règlement est d'établir des règles auxquelles les produits cosmétiques mis sur le marché, doivent satisfaire, afin de garantir le bon fonctionnement du marché intérieur et d'assurer la protection de la santé humaine à un niveau élevé. Dans ce règlement, le caractère inoffensif d'un cosmétique est clairement défini.

En effet, l'article 3 intitulé « Sécurité », du chapitre II « Sécurité, responsabilité et libre circulation », stipule que le « produit cosmétique mis à disposition sur le marché est sûr pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles, compte tenu notamment des éléments suivants :

- a) présentation, y compris la conformité avec la directive 87/357/CEE;
- b) étiquetage;
- c) instructions concernant l'utilisation et l'élimination;
- d) toute autre indication ou information émanant de la personne responsable (...) »

De ce fait, la sûreté d'un produit cosmétique et de ses ingrédients relève de la responsabilité de la personne dite responsable, qui peut s'avérer être, dans certains cas, le fabricant lui-même.

De plus, d'après l'article 10 « Evaluation de la sécurité », du chapitre III « Evaluation de la sécurité, dossier d'information sur le produit et notification », il est aussi démontré que le produit cosmétique doit être inoffensif pour permettre sa commercialisation :

« Avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique, la personne responsable veille, afin de démontrer que ce produit est conforme à l'article 3, à ce que sa sécurité soit évaluée sur la base des informations appropriées et à ce qu'un rapport sur la sécurité du produit cosmétique soit établi conformément à l'annexe I ».

Les produits cosmétiques ne font pas l'objet d'une autorisation préalable à leur mise sur le marché, il appartient donc à la personne responsable du produit cosmétique de garantir que les produits satisfont aux exigences du règlement (CE) n°1223/2009.  
[4]

## **2. Les Autorités en France [12]**

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

- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en matière de sécurité sanitaire.
- La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) compétente en matière de fraude.
- La Direction Générale de la Santé (DGS) en charge de la réglementation de cette catégorie de produits.

### **2.1 L'ANSM [3][4]**

D'après l'article *L5311-1 du Code de la Santé Publique*, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé « est un établissement public de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. »

« L'agence procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique. Elle surveille le risque lié à ces produits et effectue des réévaluations des bénéfices et des risques. »

« L'agence participe à l'application des lois et règlements et prend (...) des décisions relatives à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, (...) à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique ».

L'ANSM est donc responsable de l'évaluation de la qualité et de la sécurité d'emploi des produits cosmétiques, cela au travers de son expertise interne, des inspections et des contrôles en laboratoire. L'agence peut prendre des mesures de police sanitaire s'il existe un risque pour la santé publique, et organise un système de cosmétovigilance afin de surveiller les effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques.

## **2.2 La DGCCRF [13]**

La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes garantit une mission autour de 3 axes :

- ✓ La régulation concurrentielle des marchés : la direction assure les conditions d'un fonctionnement équilibré et transparent des marchés.
- ✓ La protection économique des consommateurs : il s'agit d'informer de façon loyale les consommateurs et de contribuer ainsi à donner confiance dans l'acte d'achat.
- ✓ La sécurité des consommateurs : préserver la sécurité physique et la santé des consommateurs. En effet, la DGCCRF suit au niveau européen les indices de dangerosité des produits qui lui sont transmis par les États membres de l'Union Européenne.

## 2.3 La DGS [14][15]

La Direction Générale de la Santé (DGS) a pour objectif de préparer la politique de santé publique et de contribuer à sa mise en œuvre.

Son action se poursuit à travers 4 axes :

- ✓ préserver et améliorer l'état de santé de la population
- ✓ 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

La DGS « propose les objectifs et les priorités de la politique de santé publique, fixe le cadre législatif et réglementaire, élabore les plans de santé publique ainsi que les programmes nationaux de santé et en assure la mise en œuvre ».

La DGS « assume la responsabilité de la sécurité sanitaire, en garantissant la capacité du système de santé à détecter, analyser et gérer les alertes et les situations sanitaires exceptionnelles ».

Sur le site de la DGS, le rapport sur les « propositions pour une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens » est mentionné.

Ce rapport est le résultat d'une concertation menée pendant 6 mois au sein d'un groupe de travail qui a réuni des élus des Parlements Européens et Français, des organismes publics de recherche et d'expertise, mais aussi des organisations non gouvernementales, des fédérations d'entreprises et des personnalités qualifiées.

Le rapport propose de renforcer la recherche, notamment sur les effets sanitaires, les effets sur la biodiversité et les solutions de remplacement. Il propose aussi d'expertiser au moins 5 substances par an pour évaluer leur effet de perturbateur endocrinien et pour ainsi mieux gérer les risques qu'elles présentent.

La future stratégie nationale nécessite de permettre l'innovation. Les industries ont un rôle important, notamment de participer de manière active à la recherche et de proposer des alternatives aux perturbateurs endocriniens.

La stratégie nationale a aussi pour but de venir en aide aux consommateurs par rapport aux risques liés à ces substances, d'où le besoin d'une meilleure information du public. [14]

D'après le rapport, « il sera mis à la disposition du public de manière centralisée, pédagogique et accessible, les principaux avis et études existants produits par les organismes publics (dont l'ANSES et l'ANSM) sur (...) les perturbateurs endocriniens ».

« La problématique de la perturbation endocrinienne sera intégrée dans les plans déjà existants (Programme National Nutrition Santé, Plan Obésité, Plan Cancer,...) qui ont déjà leurs propres plans de communication intégrés pour élargir efficacement le champ de l'information ». [15]

## **B. Encadrement de la fabrication et de la formulation d'un cosmétique**

### **1. Généralités [11]**

D'après l'article 8 « Bonnes Pratiques de Fabrication » du chapitre II « Sécurité, responsabilité et libre circulation » présent dans le règlement (CE) n° 1223/2009 :

« La fabrication des produits cosmétiques respecte les bonnes pratiques de fabrication en vue de garantir les objectifs de l'article 1<sup>er</sup> ».

« Le respect des bonnes pratiques de fabrication est présumé lorsque la fabrication est effectuée conformément aux normes harmonisées applicables dont les références ont été publiées au *Journal officiel de l'Union Européenne* ».

## **2. Règlementation des ingrédients dans les produits cosmétiques [3][11][16]**

Les ingrédients d'un produit cosmétique (c'est-à-dire les composés qui rentrent ou qui sont susceptibles d'entrer dans sa composition), sont réglementés par la Directive Européenne 76/768/CEE, devenue le règlement (CE) n° 1223/2009. Il est important de noter que certaines substances ne peuvent pas être considérées comme ingrédients.

En effet, d'après l'article *R5131-6* du *Code de la Santé Publique* :

« Ne sont pas considérées comme ingrédients :

- 1° Les impuretés contenues dans les matières premières utilisées ;
- 2° Les substances techniques subsidiaires utilisées lors de la fabrication mais ne se retrouvant pas dans la composition du produit fini ;
- 3° Les substances lorsqu'elles sont utilisées dans des quantités indispensables en tant que solvants ou vecteurs de parfums et compositions parfumantes et aromatiques. »

Dans le règlement (CE) n° 1223/2009 figurent plusieurs annexes, dont certaines concernent directement les ingrédients contenus dans un produit cosmétique. Certaines de ces annexes sont citées dans l'article *R5131-3* du *Code de la Santé Publique* :

« Sont fixées, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté des ministres chargés de la consommation, de l'industrie et de la santé :

- 1° La liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques ;
- 2° La liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste ;
- 3° La liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques ;

- 4° La liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques ;
- 5° La liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques.

Les listes mentionnées aux 3°, 4° et 5° précisent, le cas échéant, les restrictions d'utilisation et les conditions dans lesquelles chaque substance peut être employée. »

Voici les annexes :

➤ ***ANNEXE I : Rapport sur la sécurité du produit cosmétique***

L'annexe I ne concerne pas directement les ingrédients, mais le produit cosmétique lui-même. Elle décrit le contenu d'un rapport sur la sécurité du produit cosmétique. Le rapport sur la sécurité devra contenir une partie A « Informations sur la sécurité du produit cosmétique » et une partie B « Évaluation de la sécurité du produit cosmétique ».

La partie A contient :

- Formule quantitative et qualitative du produit cosmétique
- Caractéristiques physiques/chimiques et stabilité du produit cosmétique
- Qualité microbiologique
- Impuretés, traces, informations concernant le matériau d'emballage
- Utilisation normale et raisonnablement prévisible
- Exposition au produit cosmétique
- Exposition aux substances
- Profil toxicologique des substances
- Effets indésirables et effets indésirables graves
- Informations sur le produit cosmétique

La partie B contient :

- Conclusion de l'évaluation
- Avertissements et instructions d'utilisation figurant sur l'étiquette
- Raisonnement (explication du raisonnement scientifique)
- Références de la personne chargée de l'évaluation et approbation de la partie B

➤ ***ANNEXE II : Liste des substances interdites dans les produits cosmétiques***

L'annexe II, comme son nom l'indique, fixe une liste des substances qui ne sont pas autorisées dans les produits cosmétiques. La liste est très exhaustive puisque dans celle-ci y figurent près de 1300 substances.

➤ ***ANNEXE III : Liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues***

L'annexe III fixe la liste des substances soumises à certaines restrictions et conditions, par exemple les substances qui ne doivent pas être utilisées chez les enfants âgés de moins de 3 ans, des substances qui sont réservées à un usage professionnel, des substances dont il faut éviter le contact avec les yeux, ou encore des substances allergisantes.

En effet, certains colorants capillaires figurant à l'annexe III sont suspectés d'avoir une action sur le système endocrinien, c'est le cas de l'acide 2-hydroxyéthylpicramique. Il figure à l'annexe III car il s'agit d'une substance que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues. Bien que suspecté d'avoir une action sur le système endocrinien, ce colorant capillaire ne sera pas traité dans le présent travail car non présent dans les produits cosmétiques dits « de tous les jours ».

➤ ***ANNEXE IV : Liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques***

L'annexe IV fixe la liste des colorants qui sont autorisés à rentrer dans la composition des produits cosmétiques.

➤ ***ANNEXE V : Liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques***

L'annexe V fixe la liste des agents conservateurs autorisés dans la composition des produits cosmétiques. Une cinquantaine de conservateurs compose cette liste.

Pour chaque conservateur seront associés les éléments suivants :

- Nom chimique/DCI
- Dénomination commune du glossaire des ingrédients
- Numéro CAS
- Numéro CE
- Type de produit
- Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi
- Libellé des conditions d'emploi et des avertissements

➤ ***ANNEXE VI : Liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques***

L'annexe VI fixe la liste des filtres ultraviolets autorisés dans les produits cosmétiques.

Enfin, l'annexe VII contient quant à elle les symboles utilisés sur l'emballage ou le récipient, l'annexe VIII présente la liste des méthodes validées alternatives à l'expérimentation animale, et les annexes IX et X présentent respectivement les modifications de la directive et un tableau de correspondance entre la directive 76/768/CEE et le règlement (CE) n°1223/2009.

Dans l'Union Européenne, le processus d'approbation inclut la soumission d'un dossier au Comité Scientifique des Produits de Consommation (« *Scientific Committee of Consumer Products* », SCCP). Cependant, la décision d'inclure un ingrédient dans une respective Annexe est prise par le groupe de travail comprenant les Etats membres de l'Union Européenne.

En 1976, le « *Personal Care Products Council* » (PCPC, anciennement CTFA « *Cosmetics, Toiletry, and Fragrance Association* ») a élaboré le « *Cosmetic Ingredient Review* » (CIR), qui fournit des données sur les ingrédients présents dans les produits cosmétiques. [16]

Un minimum de données est requis pour une fiche dans le CIR, à savoir :

- La concentration autorisée
- Les données relatives à la structure chimique (synthèse et impuretés)
- Son pouvoir sensibilisant ou irritant vis-à-vis de la peau
- Les données relatives à l'absorption cutanée
- La génotoxicité de la substance [16]

### **2.1 La nomenclature INCI [17][18][19] :**

INCI désigne la *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*, il s'agit donc d'une nomenclature international des ingrédients des cosmétiques. Elle représente la liste de tous les ingrédients qui sont contenus dans un produit cosmétique.

Ce système de nomenclature a été établi en 1973 par la *Personal Care Products Council* (anciennement connue sous le nom de CTFA, *Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association*). Elle est utilisée dans l'Union-Européenne, aux Etats-Unis, en Chine, au Japon, et dans plusieurs autres pays. [17]

Les composés botaniques sont écrits en latin, et les autres molécules sont désignées par leurs noms usuels ou en anglais. Les colorants identifiés par l'abréviation « CI » pour « Colour Index » qui est suivie par des chiffres. [18]

Les mentions « parfum » ou « aroma » indiquent la présence d'ingrédients ayant pour rôle de parfumer le produit. Dans le cas d'une des 26 substances allergènes, la présence de celles-ci doit être détaillée dans la liste des ingrédients. [19]

De plus, les ingrédients présents sous la forme de nanomatériaux doivent être obligatoirement indiqués dans la liste des ingrédients depuis le 11 juillet 2013. Le nom de l'ingrédient est suivi de la mention [nano]. La liste des ingrédients qui composent le produit cosmétique est établie par ordre décroissant de leur importance en termes de poids ou de volume. [19]

Les ingrédients dont la concentration est inférieure à 1% peuvent être inscrits à la fin de la liste dans le désordre, après ceux dont la concentration est supérieure à 1%. [19]

La barrière du 1% est une astuce qui est fréquemment employée par les fabricants afin de préserver le secret de la formule, mais aussi pour prétendre que certains ingrédients sont présents en plus grandes quantités que d'autres.

La plupart du temps, le premier ingrédient de la liste est l'eau, désignée par le terme *aqua*. En règle générale, les 4 premiers ingrédients de la liste INCI sont souvent ceux qui constituent en majorité le produit.

## 2.2 REACH [20] :

L'Union Européenne a pris une initiative sur la réglementation des perturbateurs endocriniens, notamment à travers le règlement CE n°1907/2006 du parlement européen et du conseil du 18 décembre 2006, concernant « l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances » (*REACH* : « *Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals* »).

REACH signifie donc enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques. Il est entré en vigueur le 1er Juin 2007. Cette réglementation a pour objectif d'améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement vis-à-vis des risques qui peuvent provenir de certains produits chimiques, tout en permettant aux industries chimiques européennes de maintenir leur compétitivité et de renforcer leur esprit d'innovation.

REACH s'applique à toutes les substances chimiques : celles utilisées dans les procédés industriels mais aussi dans la vie de tous les jours. Pour pouvoir se conformer à la réglementation, les entreprises doivent identifier et gérer les risques liés aux composés qu'ils fabriquent et commercialisent au sein de l'UE.

La preuve de la sécurité des substances chimiques appartient à l'industrie qui les commercialise. Ce système établit des procédures pour la collecte et l'évaluation des informations sur les propriétés et les risques des substances chimiques. Les entreprises doivent enregistrer leurs substances, pour cela ils travaillent en collaboration avec des entreprises qui enregistrent la même substance.

L'Agence Européenne des Produits Chimiques, l'ECHA (« European Chemicals Agency ») est responsable de la réception et de l'évaluation de la conformité des inscriptions individuelles. Les autorités et les comités scientifiques de l'ECHA évaluent la possibilité de gérer les risques des substances. Dans le cas d'un risque important et qui ne peut être géré, les autorités sont en mesure d'interdire les substances dangereuses ou de limiter leur utilisation.

Cette réglementation est donc basée sur 4 principes :

### ➤ **Enregistrement**

Les industriels doivent récolter les informations sur les propriétés, l'usage et les risques des substances qu'ils fabriquent ou font importer, pour une quantité supérieure à une tonne par an. Ces informations seront transmises sous forme d'un dossier d'enregistrement, à l'ECHA.

L'enregistrement des substances est obligatoire depuis juin 2008, et celles qui ne suivent pas cette règle ne pourront pas être mises sur le marché. Le principe repose sur un enregistrement par substance. Les fabricants ou importateurs d'une même substance peuvent donc avoir un dossier d'enregistrement commun.

Cependant les substances chimiques qui sont déjà sujettes à une législation propre, telles que les médicaments, les substances radioactives, sont partiellement ou entièrement exemptées du REACH.

### ➤ **Evaluation**

L'ECHA et les Etats membres vérifient la qualité de l'information fournie par l'industrie lors du dossier d'enregistrement.

L'évaluation est basée sur trois axes :

- ✓ L'évaluation des propositions d'essais soumis par les fabricants
- ✓ L'évaluation de la conformité des dossiers soumis par les fabricants
- ✓ L'évaluation de la substance

Quand l'évaluation est terminée, les fabricants peuvent être tenus de soumettre des informations supplémentaires sur la substance chimique.

## ➤ **Autorisation**

Le principe d'autorisation concerne les substances chimiques qui sont considérées « très préoccupantes ». L'objectif de cette étape est d'assurer que les risques, émanant de cette catégorie de substances, sont maîtrisés, et que ces substances sont progressivement remplacées par des alternatives appropriées.

Peuvent être considérées comme « très préoccupantes les substances possédant les propriétés suivantes » :

- ✓ Les substances CMR : cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction
- ✓ Les substances PBT : persistantes, bioaccumulables et toxiques
- ✓ Les substances vPvB : très persistantes et très bioaccumulables
- ✓ Les substances identifiées au cas par cas et qui induisent un niveau de préoccupation équivalent à ceux des substances CMR, PBT / vPvB

Ces substances ne peuvent pas être mises sur le marché ou utilisées après une date donnée, sauf si une autorisation est admise pour leur utilisation spécifique, ou bien si leur utilisation est exemptée d'une autorisation.

## ➤ **Restriction**

Cette étape est un outil qui a pour objectif de protéger la santé humaine et l'environnement contre des risques inacceptables induits par les substances chimiques. Les restrictions peuvent donc limiter ou interdire la fabrication, la mise sur le marché ou encore l'utilisation d'une substance chimique présentant des risques.

L'ECHA travaille en collaboration avec des experts des États membres afin de fournir des avis scientifiques sur les restrictions proposées, ce qui aidera à la fois la Commission européenne et les États membres lors de la prise d'une décision finale.

### **3. Règlementation du récipient des produits cosmétiques [11]**

Les récipients et emballages des produits cosmétiques sont également soumis au règlement (CE) n°1223/2009. En effet, les règles d'étiquetage du récipient et de l'emballage figurent à l'article 19 « Étiquetage », du Chapitre 6 « information des consommateurs » du présent règlement cosmétique :

« Sans préjudice des autres dispositions du présent article, les produits cosmétiques ne sont mis à disposition sur le marché que si le récipient et l'emballage des produits cosmétiques portent en caractères indélébiles, facilement lisibles et visibles, les mentions suivantes :

a) Le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable. Ces mentions peuvent être abrégées dans la mesure où l'abréviation permet d'identifier cette personne et son adresse. Si plusieurs adresses sont indiquées, celle où la personne responsable tient à disposition le dossier d'information sur le produit est mise en évidence. Le pays d'origine est spécifié pour les produits cosmétiques importés ;

b) Le contenu nominal au moment du conditionnement, indiqué en poids ou en volume, sauf pour les emballages contenant moins de cinq grammes ou moins de cinq millilitres, les échantillons gratuits et les unidoses (...) cette mention n'est pas nécessaire lorsque le nombre de pièces est facile à déterminer de l'extérieur ou si le produit n'est habituellement commercialisé qu'à l'unité ;

c) La date jusqu'à laquelle le produit cosmétique, conservé dans des conditions appropriées, continue à remplir sa fonction initiale et reste notamment conforme à l'article 3 (ci-après dénommée «la date de durabilité minimale»). La date elle-même ou l'indication de l'endroit où elle figure sur l'emballage est précédée du symbole (...) ou de la mention «à utiliser de préférence avant fin» (...) L'indication de la date de durabilité minimale n'est pas obligatoire pour les produits cosmétiques dont la durabilité minimale excède trente mois. Ces produits portent l'indication de la durée pendant laquelle le produit est sûr après son ouverture et peut être utilisé sans dommages pour le consommateur.

Cette information est indiquée, sauf si le concept de durabilité après ouverture n'est pas pertinent, par le symbole figurant à l'annexe VII, point 2, suivi de la durée d'utilisation (exprimée en mois et/ou années) ;



**Figure 1 - Symbole de la période après ouverture**

d) Les précautions particulières d'emploi (...) ainsi que d'éventuelles indications concernant des précautions particulières à observer pour les produits cosmétiques à usage professionnel ;

e) Le numéro de lot de fabrication ou la référence permettant l'identification du produit cosmétique. En cas d'impossibilité pratique due aux dimensions réduites des produits cosmétiques, une telle mention ne doit figurer que sur l'emballage ;

f) La fonction du produit cosmétique, sauf si cela ressort clairement de sa présentation;

g) La liste des ingrédients. Ces informations peuvent figurer uniquement sur l'emballage. »

Le texte qui compose cet article 19 est également retrouvé l'article *R. 5131-4* dans le *Code de la Santé Publique*.

## **4. Cosmétovigilance**

### **4.1 Introduction [21]**

La cosmétovigilance est un système qui permet de surveiller le marché des cosmétiques, étant donné le manque d'un mécanisme d'autorisation préalable de l'évaluation des cosmétiques. Elle s'exerce donc sur l'ensemble des produits cosmétiques après leur mise sur le marché.

La cosmétovigilance représente également un outil important pour aider à l'élaboration des programmes concernant l'évaluation des dossiers de produits finis, par l'intermédiaire d'une analyse de risque. Cette activité a pour but de renforcer la sécurité des produits cosmétiques, à un niveau national mais aussi européen.

### **4.2 La cosmétovigilance en France [21][11][3]**

En France, la création du système de cosmétovigilance a été officialisée par la publication de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique. L'ANSM a le rôle de cosmétovigilance en France puisque les effets indésirables liés à l'utilisation d'un produit cosmétique lui doivent être communiqués.

Selon l'ANSM, le système de cosmétovigilance actuel comprend :

- ✓ La déclaration de tous les effets indésirables et le recueil des informations les concernant
- ✓ L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations relatives à ces effets dans un but de prévention
- ✓ La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des produits cosmétiques
- ✓ La réalisation et le suivi d'actions correctives, en cas de nécessité [21]

En fonction des données évaluées, la prise de décision peut conduire à une inspection, à des contrôles en laboratoire, à des recommandations, à un rappel de lot, voire une décision de police sanitaire. [21]

Lorsque les consommateurs ou les professionnels de santé déclarent les effets indésirables graves à l'ANSM, l'agence transmet les informations aux autorités compétentes des autres Etats membres ainsi qu'à la personne responsable du produit concerné. L'intégralité des informations peut être utilisée par les autorités compétentes à des fins de surveillance et d'analyse, mais aussi pour informer l'utilisateur final. [21]

De plus, l'article 23 « Communication des effets indésirables graves » du Chapitre 7 « Surveillance du marché », présent dans le règlement (CE) n° 1223/2009, incorpore la notion de cosmétovigilance :

« En cas d'effets indésirables graves, la personne responsable et les distributeurs notifient sans délai les renseignements suivants à l'autorité compétente de l'État membre où l'effet indésirable grave a été constaté :

- a) tous les effets indésirables graves dont ils ont connaissance ou dont on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'ils aient connaissance
- b) le nom du produit cosmétique concerné, permettant son identification spécifique
- c) les mesures correctives qu'ils ont prises, le cas échéant » [11]

L'article L. 5131-5 du *Code de la Santé Publique* prévoit également que :

« Tout professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable grave (...) susceptible de résulter de l'utilisation d'un produit cosmétique le déclare, sans délai, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Il peut déclarer, en outre, les autres effets indésirables dont il a connaissance. Il peut, d'autre part, déclarer les effets susceptibles de résulter d'un mésusage ». [3]

### 4.3 Cosmétovigilance et effets indésirables [21][3][4]

L'ANSM a un système de recueil des signalements et alertes qui sont émises par les patients, les professionnels et les industriels. Lors de la déclaration d'un effet indésirable, l'agence analyse les signalements et prend, si nécessaire, les mesures adéquates pour renforcer la sécurité des patients. [4]

Les effets indésirables sont déclarés via un formulaire de déclaration, disponible sur le site de l'agence. Cette fiche de déclaration permet de recueillir de manière rapide et standardisée les effets indésirables survenus suite à l'utilisation de produits cosmétiques et regroupe les informations nécessaires à une première évaluation. [4]

Depuis l'instauration de la cosmétovigilance en France, la déclaration d'effets indésirables à l'autorité de santé, suite à l'utilisation de produits cosmétiques, ne cesse d'augmenter.

D'après le bilan des effets indésirables déclarés à l'ANSM (anciennement AFSSAPS) en 2010, 219 effets indésirables liés à l'utilisation des cosmétiques ont été déclarés à l'autorité compétente cette même année, dont 13% consistaient en des effets indésirables « graves » [21], selon la définition donnée par l'article L. 5131-9 du *Code de la Santé Publique* :

« On entend par effet indésirable grave une réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi d'un produit cosmétique chez l'homme ou résultant d'un mésusage qui, soit justifierait une hospitalisation, soit entraînerait une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale ». [3]

Les effets indésirables proviennent principalement des produits cosmétiques solaires, des produits à usage corporel, des démaquillants et des produits de maquillage.

D'après le bilan de 2010, 57% de ces effets indésirables portaient sur des réactions allergiques retardées, 19% sur des photo-allergies retardées, 11% sur des réactions d'irritation cutanée, 5% sur des réactions allergiques immédiates et 1% sur une réaction phototoxique.

Certains tests ont permis de démontrer que des substances pouvaient être liées à ces effets indésirables, dont certains conservateurs, mais aussi des perturbateurs endocriniens retrouvés dans les filtres solaires, comme la benzophénone-3 [oxybenzone], la benzophénone-4, le 4-méthylbenzylidène camphor. [21]

#### **4.4 Conclusion sur la cosmétovigilance [22]**

Lorsqu'un effet indésirable est déclaré à l'ANSM il est enregistré et évalué. En fonction des données analysées, les décisions prises pourront conduire à différentes actions comme celles vues plus haut.

L'ANSM peut donc choisir d'évaluer le produit incriminé ainsi que les ingrédients qui le composent. Pour illustrer ce fait, en 2009 l'ANSM a émis un rapport d'évaluation sur les ingrédients dans les produits cosmétiques incriminés par le *Comité pour le développement durable en santé*, et qui sont utilisés dans des produits destinés aux enfants de moins de trois ans.

L'autorité de santé avait demandé aux représentants de l'industrie cosmétique, des informations concernant les ingrédients et les conservateurs utilisés, les doses sans effet retenues, les concentrations utilisées, les données d'exposition et les marges de sécurité.

Ce rapport se présente en 3 parties :

- La première consiste à comparer les concentrations maximales utilisées dans les cosmétiques. Il s'agit de comparer celles qui sont déclarées par l'industrie avec les concentrations qui sont autorisées au niveau européen.

- La deuxième porte sur l'analyse comparative des concentrations utilisées dans les dossiers des produits cosmétiques, par rapport aux concentrations réglementaires autorisées.

- La troisième partie porte sur l'évaluation du risque des ingrédients dits « incriminés », dans les produits destinés aux enfants de moins de trois ans.

De façon générale, c'est à la suite d'un tel rapport que l'agence conclut sur la sécurité des ingrédients « incriminés », et statue sur le risque pour le consommateur, ainsi que sur la nécessité d'actualiser l'évaluation du risque de la substance étudiée.

**DEUXIEME PARTIE**

**LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**

## **I. Les perturbateurs endocriniens et leurs origines**

---

Les substances ayant un effet perturbateur sur le système endocrinien peuvent avoir deux origines : naturelle (hormones) ou anthropique. [23]

### **A. Les hormones naturelles ou de synthèse**

Les hormones naturelles sont présentes dans l'organisme humain et animal, telles que les œstrogènes, la progestérone, et la testostérone. Parmi le règne végétal, notamment dans le soja et les germes de luzerne, on retrouve les phyto-œstrogènes qui imitent l'effet des œstrogènes endogènes, le plus souvent, en se liant aux récepteurs oestrogéniques. [24]

Les hormones de synthèse, dont la structure chimique est identique ou voisine des hormones naturelles, sont utilisées en thérapeutique pour pallier une carence hormonale en modulant le système endocrinien. Elles comprennent les contraceptifs oraux tels que les œstrogènes de synthèse, les progestatifs, et des stéroïdes utilisés dans les traitements hormonaux de substitution lors de la ménopause. [25]

### **B. Les composés anthropiques**

Certains perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques anthropiques et représentent une grande variété de produits. Ils sont utilisés dans l'industrie (produits d'entretien), dans l'agriculture (pesticides), dans les biens de consommation (additifs dans les plastiques), dans les médicaments (conservateurs) et dans les produits cosmétiques (ingrédients). [26]

## II. Perturbateurs endocriniens retrouvés dans les cosmétiques

---

### A. Les parabens

#### 1. Généralités sur les parabens

La structure chimique des parabens correspond à des esters de l'acide parahydroxybenzoïque (le terme « paraben » provient de la compression du nom parahydroxybenzoate).

Dans leur forme pure, ils se présentent sous la forme de cristaux incolores sans odeur et sans goût, ou d'une poudre cristalline incolore et inodore.

Les parabens sont préparés synthétiquement, par réaction d'estérification de l'acide parahydroxybenzoïque avec l'alcool correspondant, en présence d'un catalyseur acide.

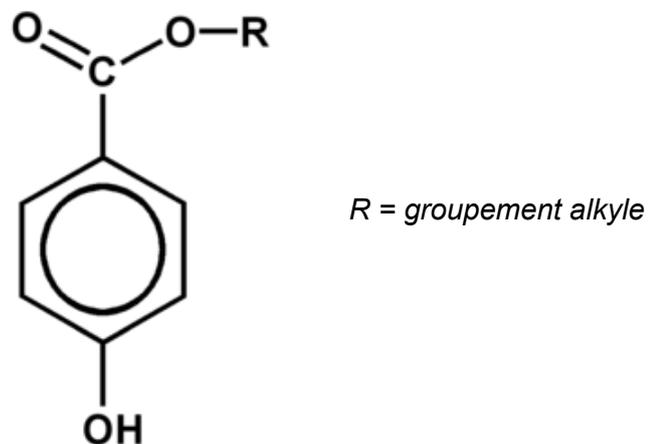


Figure 2 - Structure chimique d'un paraben

Ils résistent à l'hydrolyse, sont stables en fonction du pH (leur efficacité se situe entre 4,5-7,5) et peuvent résister à de fortes températures (leur point d'ébullition étant supérieur à 270°C), ce qui permet aux produits qui contiennent des parabens de pouvoir être autoclavés en toute sécurité car ils gardent leur pouvoir antimicrobien. [27]

<b>R</b>	<b>methyl</b>	<b>ethyl</b>	<b>propyl</b>	<b>butyl</b>
<b>N° CAS</b>	99-76-3	120-47-8	94-13-3	94-26-8
<b>Formule</b>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	152,15 g/mol	166,17 g/mol	180,20 g/mol	194,23 g/mol
<b>Point de fusion</b>	125 - 128°C	116 - 118°C	95 - 98°C	67 - 72°C
<b>Densité relative</b>	1,38 g/cm <sup>3</sup> à 20°C	1,291 g/cm <sup>3</sup>	1,287 g/cm <sup>3</sup> à 20°C	non disponible
<b>Hydrosolubilité</b>	1,88 g/l à 20°C	0,885 g/l à 25°C	env. 0,5 g/l à 25°C	non disponible

**Tableau A - Propriétés physico-chimiques des 4 principaux parabens [28]**

Les parabens sont des conservateurs essentiellement utilisés pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques dans les produits cosmétiques qui sont en général présentés comme non stériles. [29]

Les parabens ont d'abord été utilisés en tant que conservateurs dans les produits pharmaceutiques dans le milieu des années 1920 et ont été utilisés dans les denrées alimentaires et les cosmétiques peu de temps après. En 1981, la FDA (Food and Drug Administration) a signalé l'utilisation du methylparaben, de l'ethylparaben, du propylparaben et du butylparaben, dans plus de 13 200 formulations. [30]

La popularité de ces conservateurs dans les produits cosmétiques et produits de toilette est due à leur faible toxicité, leur large spectre d'activité (*cf* figure 28 en annexe), leur acceptation internationale au vue de la législation, leur biodégradabilité, leur faible coût et leur toxicité (de nos jours contestée). [30]

### Minimum Inhibitory Concentration of Parabens (%)

Microorganism		MIC			
		MP	EP	PP	BP
Molds	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 10254	0.1	0.04	0.02	0.02
	<i>Penicillium digitatum</i> ATCC 10030	0.05	0.025	0.0063	0.0032
Yeasts	<i>Candida albicans</i> ATCC 10331	0.1	0.1	0.0125	0.0125
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9763	0.1	0.05	0.0125	0.0063
Bacteria	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.2	0.1	0.025	0.0125
	<i>Bacillus cereus var. mycoides</i> ATCC 6462	0.2	0.1	0.0125	0.0063

MP: Methylparaben

EP: Ethylparaben

PP: Propylparaben

BP: Butylparaben

Aalto, T.R., Firman, M.C., Rigler, N.E.,  
p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives. I,  
*J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed.*, **42**, 449-457 (1953)

**Figure 3 - Activité antimicrobienne et antifongique des parabens [31]**

Les parabens les plus fréquemment retrouvés dans les produits cosmétiques sont le methylparaben, l'ethylparaben, le propylparaben et le butylparaben. Il est à noter que le methylparaben et l'ethylparaben sont le plus typiquement utilisés. [32]

Les produits qui contiennent des parabens peuvent être appliqués sur la peau, les cheveux, le cuir chevelu, les lèvres, les muqueuses et les ongles, occasionnellement ou quotidiennement, et leur utilisation peut s'étendre sur une période de plusieurs années. Ainsi, la fréquence et la durée d'application (et donc l'exposition aux parabens) peuvent être continues. [30]

Ils sont utilisés individuellement, associés entre eux, ou en combinaison avec d'autres types de conservateurs afin de protéger la formulation contre une large variété de micro-organismes. [27]

L'activité antimicrobienne des parabens augmente proportionnellement à la longueur de leur chaîne alkyle, tandis que leur solubilité dans l'eau décroît en fonction de celle-ci. [30]

Comme la réplication microbienne a lieu de manière générale dans la phase aqueuse de bases huile/eau, la quantité de parabens dissous dans la phase aqueuse détermine leur pouvoir de conservation. [30]

Pour cette raison, les parabens dont la chaîne alkyle est petite sont préférés dans les formulations. Cependant, il est courant de trouver des combinaisons de deux ou plus de deux parabens (ayant des solubilités différentes) au sein d'un seul et même produit, afin d'accroître la capacité de résistance de la formulation vis-à-vis des contaminations microbiennes. [30]

Toutefois, de nombreux fabricants réduisent l'utilisation des parabens en raison des craintes sur leur activité oestrogénique. L'industrie des produits cosmétiques destinés à l'usage topique s'est encore plus opposée à l'utilisation de parabens suite à la publication de *Darbre et al.*, en 2004, sur le fait que des parabens étaient présents dans les tissus mammaires atteints de cancer. [33]

L'homme est exposé aux parabens par différentes voies : digestive, respiratoire et cutanée. La voie cutanée est la plus commune en ce qui concerne les produits cosmétiques. [30]

La capacité des parabens à traverser la couche cornée, augmente avec la longueur de leur chaîne ester. Le métabolisme de la peau (activité estérase) contribue à accroître la diffusion passive des parabens. Cependant, le potentiel d'absorption percutanée de parabens est également influencé par leur distribution relative dans les phases huile / eau de formulations. Celles-ci sont souvent modifiées par l'addition d'agents tensio-actifs (agents solubilisants) ou par leur piégeage dans des micelles et des liposomes. [30]

Certains agents de solubilisation peuvent réduire l'absorption cutanée des parabens. Toutefois, si les parabens ont des faibles taux de pénétration, des quantités considérables peuvent rentrer dans le corps car ils sont présents dans des produits cosmétiques qui sont souvent appliqués sur grandes surfaces de peau. L'exposition topique de l'homme aux parabens dépendra de la formulation du produit et de son mode d'utilisation. [30]

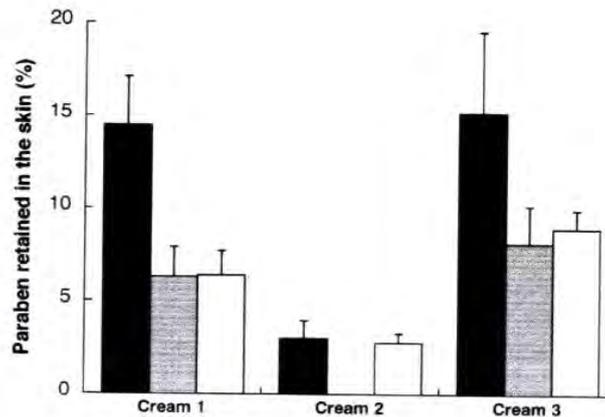
La perméation et la rétention cutanée du methyl, de l'ethyl et du propylparaben, à partir de trois crèmes cosmétiques a été déterminée dans une étude *in vitro* utilisant la peau de l'oreille de lapin. Le degré de pénétration dépend davantage des propriétés physico-chimiques des parabens (solubilité, lipophilie) que de la composition de la formulation. [34]

Le pouvoir de pénétration des parabens diminue dans l'ordre methyl>ethyl>propylparaben, en parallèle avec la diminution de la solubilité des molécules. Après 8 heures de contact entre la crème et la peau, 60% de methyl-, 40% d'ethyl- et 20% de propylparaben ont pénétré à travers la peau. [34]

Formulation	Paraben retained ( $\mu\text{g g}^{-1}$ )					
	MP		EP		PP	
	Epidermis	Dermis	Epidermis	Dermis	Epidermis	Dermis
Cream 1	253.0 $\pm$ 19.9	19.3 $\pm$ 2.3	14.6 $\pm$ 3.2	0	14.0 $\pm$ 3.6	0.4 $\pm$ 0.2
Cream 2	76.2 $\pm$ 13.1	5.8 $\pm$ 2.4	–	–	109.0 $\pm$ 21.9	1.8 $\pm$ 0.6
Cream 3	167.6 $\pm$ 46.7	12.6 $\pm$ 3.8	39.9 $\pm$ 8.4	4.8 $\pm$ 1.3	39.4 $\pm$ 7.1	4.0 $\pm$ 0.8

Figure 4 – Taux de parabens retenus par la peau 8h après l'application des crèmes [34]

En ce qui concerne la rétention par la peau, le pourcentage résiduel après 8 heures dépend des caractéristiques des parabens et de la composition de la formulation.



**Figure 4** Percentage of methyl- (black bars), ethyl- (grey bars) and propyl- (white bars) paraben retained in the skin after 8 h. Mean values  $\pm$  SEM.

**Figure 5 - Pourcentage de methyl, ethyl et propylparaben retenus dans la peau 8h après l'application [34]**

En conclusion, le type de paraben et en particulier sa solubilité dans l'eau, influence la pénétration cutanée tandis que la composition de l'émulsion, qui influence la rétention, joue un rôle secondaire. [34]

Concernant la métabolisation des parabens, ils sont convertis en acide parahydroxybenzoïque par les estérases présentes dans la peau (métabolisme de phase I). [35]

Ils sont rapidement absorbés, métabolisés et excrétés par l'organisme, mais la présence dans l'urine, de parabens à l'état « non métabolisé », suggère que de faibles taux de parabens « non métabolisés » peuvent rester en circulation dans le corps pendant des longues périodes de temps. [30]

Après l'application cutanée, la présence, à une concentration importante, de parabens « natifs » dans le plasma évoque le besoin d'examiner les concentrations des parabens plasmatiques dans la population, et d'évaluer les risques potentiels pour la santé. [35]

Une étude menée par *Sandanger et al.* a eu pour objectif d'évaluer les taux de la forme « native » du méthyl, de l'éthyl et du propylparaben dans le plasma de femmes (moyenne d'âge : 55 ans), et d'essayer de faire un possible lien avec l'utilisation de produits cosmétiques. [35]

25% des femmes qui ont participé à l'étude utilisaient une crème corporelle au moins une fois par jour. 24% ont appliqué de la crème pour les mains une fois par jour, et 32% en ont appliqué deux fois par jour. [35]

Les concentrations en parabens ont été corrélées à l'utilisation de produits cosmétiques et de soin, et ce fait plus marqué pour le méthylparaben. Ce composé sous sa forme « native » a été détecté chez 63% des participantes. [35]

En effet, le taux important de parabens sous forme « native » trouvés dans le plasma de l'échantillon de cette étude, est un motif de préoccupation. En conclusion de l'étude menée par *Sandanger et al.*, l'utilisation répétitive de produits cosmétiques ou de soin induit une augmentation de l'exposition aux parabens. [35]

## **2. Effet perturbateur endocrinien et possible toxicité**

### **2.1. Introduction**

Les récentes problématiques de santé liées aux parabens proviennent d'une étude publiée en 2004, où des parabens avaient été détectés dans des tissus mammaires provenant de patientes ayant un cancer du sein. [36]

La grande majorité des études qui existent sur les parabens, ont été réalisées *in vitro* ou sur des animaux. Il est à noter, surtout pour les études *in vitro*, que les parabens sont rapidement métabolisés par l'organisme. Leurs métabolites sont donc susceptibles de jouer un rôle dans la perturbation du système endocrinien, et que les données épidémiologiques chez l'homme sont encore très limitées... [37]

## **2.2. Mécanismes de perturbation endocrinienne**

### **2.2.1 Activité oestrogénique**

L'activité oestrogénique des parabens a été observée pour la première fois en 1998 et a été depuis confirmée *in vitro* et *in vivo*. Certains composés synthétiques peuvent mimer les effets de l'œstrogène naturel, le 17 $\beta$ -œstradiol, car ils sont capables de se lier au récepteur hormonal et d'influer sur l'expression des gènes œstrogènes-dépendants. [36]

Les parabens se lient aux récepteurs oestrogéniques chez l'homme, mais avec une affinité dix mille à un million de fois plus petite que l'œstradiol. Le butylparaben et le propylparaben ont une activité oestrogénique plus importante que le méthyl et l'éthylparaben mais le butyl et le propylparaben sont détectés à des concentrations 10 à 1000 fois plus petites que le méthylparaben chez l'homme. [36]

Des études effectuées sur les récepteurs hormonaux ont démontré que les parabens avaient des propriétés œstrogéniques *in vitro*, et que ces propriétés augmentent proportionnellement à la taille du groupement alkyle ou de sa position. [37]

### **2.2.2 Parabens et cancer du sein**

Les préjugés à propos de l'activité oestrogénique des parabens et un possible lien avec le cancer du sein ont fleuri depuis la publication de l'étude de *Darbre et al.* en 2004. Puisque les parabens sont présents dans des produits cosmétiques qui peuvent être appliqués sur la zone des aisselles et de la poitrine, des hypothèses ont été établies quant à l'application régulière de ces conservateurs qui pourrait influencer sur le développement du cancer du sein.

Dans l'étude menée par l'équipe de *Darbre et al.* en 2004, les concentrations moyennes de chacun des parabens présents dans les échantillons d'environ 20 tumeurs mammaires, ont été mesurées (*cf* résultats sur le tableau P en annexe).

Les valeurs des parabens totaux présents dans chaque échantillon allaient de 0 à 54,5 nanogrammes par gramme de tissu. La valeur moyenne globale en parabens pour les 20 échantillons était de 20,6 ng/g de tissu. [38]

Table 3—Confidence limits of mean concentrations (ng g<sup>-1</sup>) of parabens in the 20 human breast tumours of Table 2

Tumour minus blank	Mean	Confidence limit
Benzylparaben	0.0	0.0–0.0 (95%)
Isobutylparaben	0.9	0.1–1.7 (90%)
<i>n</i> -Butylparaben	2.3	0.3–4.3 (95%)
<i>n</i> -Propylparaben	2.6	0.7–4.5 (95%)
Ethylparaben	2.0	1.0–3.0 (95%)
Methylparaben	12.8	8.2–17.4 (95%)
Total paraben	20.6	11.8–29.4 (95%)

**Figure 6 - Concentrations moyennes (ng/g) de parabens sur les 20 échantillons de tissus mammaires tumoraux**

La comparaison individuelle des parabens a montré que le methylparaben était présent avec le taux le plus élevé (12,8 +/- 2,2 ng par gramme de tissu) et représentait 62 % des parabens totaux récupérés. Le benzylparaben n'a été détecté dans aucun extrait de tumeur. [38]

Dans cette étude les concentrations de parabens mesurées dans les tumeurs concernaient les esters eux-mêmes. Selon *Darbre et al.*, cela démontre qu'une partie des parabens présents dans les produits cosmétiques peut être absorbée et retenue par les tissus du corps sans l'hydrolyse, au préalable, en acide parahydroxybenzoïque (le métabolite le plus commun) par les estérases des tissus. [38]

Cependant, l'étude de *Darbre et al.* n'a pas permis d'identifier ni la source des parabens ni la voie par laquelle ils ont pénétré dans l'organisme. De plus, le faible taux de parabens retrouvés dans les tissus (de l'ordre du nanogramme), associé à un manque de tissus de contrôle lors des mesures, a suscité des critiques de la part de la communauté scientifique car aucun lien de causalité n'a pu être démontré rigoureusement. [39]

D'autre part, comme cette étude n'a utilisé que 20 échantillons de tumeurs du sein, il sera important par la suite, de mesurer les niveaux dans un tissu mammaire normal, afin de déterminer s'il existe une différence entre les tissus normaux et cancéreux. [39]

L'équipe de *Darbre et al.* n'a pas comparé les résultats obtenus dans les tissus tumoraux, avec des tissus mammaires sains. Dans un tissu mammaire normal, les taux de parabens pourraient être comparables à ceux retrouvés dans les tissus atteints de cancer. Si tel était le cas, cela dénierai le possible lien entre parabens et cancer du sein. [39]

De plus, l'équipe de *Darbre et al.* n'a pas pu prouver que les parabens détectés dans le tissu mammaire provenaient réellement de produits cosmétiques, étant donné les autres sources possibles dans lesquelles ils sont présents. Des études plus importantes s'avèrent nécessaires pour pouvoir fournir des valeurs plus représentatives de la population humaine. [39]

En 2011, une étude a été menée par *Barr et al.* afin d'analyser une plus grande série d'échantillons issus de tissu mammaire et pour pouvoir investiguer sur les niveaux et la répartition des parabens dans le sein. Dans l'étude de *Barr et al.*, contrairement à l'étude *Darbre et al.*, le nombre d'échantillons tissu mammaire recueilli à partir de 40 mastectomies est plus grand (160 échantillons) et plus récent. [40]

Dans les résultats obtenus, les parabens ont été détectés dans 99% des échantillons de tissu. Les valeurs moyennes globales des 160 échantillons, en ng par gramme de tissu, étaient de 16,6 pour le methylparaben, 3,4 pour l'ethylparaben, 16,8 pour le n-propylparaben, 5,8 pour le n-butylparaben, 2,1 pour l'isobutylparaben, et 85,5 pour le total de ces cinq parabens. Ces résultats confirment que les parabens peuvent être détectés dans le tissu mammaire. [40]

Dans l'étude de *Darbre et al.* de 2004, une moyenne de 20,6 ng de parabens par gramme de tissu avait été constatée, alors que la valeur moyenne obtenue dans l'étude de *Barr et al.* est plus élevée, soit 85,5 ng/ g. [40]

Etant donné que les parabens ont été détectés dans 99% des échantillons, ceci démontre que, dans la population étudiée, les parabens ont diffusé à la fois dans le sein et entre les deux seins. Cependant la distribution ne s'est pas montrée homogène et les concentrations individuelles de chaque paraben étaient très variées entre les 160 échantillons mais aussi entre des régions similaires de différents seins. [40]

A la différence de l'étude de *Darbre et al.* de 2004 où le méthylparaben représentait 62% des parabens mesurés, le n-propylparaben a été présent à des niveaux équivalents au méthylparaben dans l'étude de *Barr et al.* Les deux études mettent en évidence que le méthylparaben et le n-propylparaben sont les deux esters détectés aux plus forts niveaux. [40]

L'étude de *Barr et al.* présente cependant des lacunes. En effet, la source des parabens mesurés dans cette étude n'a pas pu être identifiée et il n'a pas été possible de savoir si les parabens mesurés provenaient d'une accumulation à long terme, d'une exposition actuelle ou des deux. [40]

Chez les femmes qui utilisaient régulièrement des cosmétiques au niveau des aisselles, les concentrations en parabens dans les tissus mammaires ont été semblables à celles des femmes qui n'en utilisaient pas, ce qui suggère que les parabens peuvent provenir d'une source autre que l'application de cosmétiques au niveau des aisselles. [40]

Les auteurs considèrent donc que la présence d'un produit chimique dans le sein ne peut pas impliquer la causalité en soi, mais est à prendre en considération pour toute implication fonctionnelle dans les processus pathologiques. [40]

Ils considèrent également qu'avec une épidémiologie complexe et des manifestations cliniques diverses, les maladies du sein, bénignes et malignes, doivent être considérées comme ayant des origines multifactorielles et il est peu probable qu'une substance chimique puisse jouer un rôle dominant. [40]

De plus, bien que l'œstrogène soit connu comme un facteur dans le développement du cancer du sein, il reste à démontrer que les substances chimiques ayant des propriétés œstrogéniques puissent contribuer au processus de la maladie. [40]

### **2.2.3 Parabens et appareil reproducteur mâle**

Un autre grand périmètre d'études concerne l'effet des parabens sur le système reproducteur mâle. Une étude *in vitro* a montré que le sperme humain n'était pas viable après avoir été exposé aux parabens à une concentration de 1mg/mL. [36]

Des études *in vivo* chez la souris n'ont pas réussi à démontrer ce résultat puisqu'aucun effet spermatotoxique n'a été observé pour une exposition aux parabens à une concentration de 1%. [36]

Chez des rats adultes, l'administration de parabens a montré une diminution « dose-dépendante » du taux de testostérone et de la production de spermatozoïdes. Une augmentation du poids de la prostate a également été rapportée. Certaines études au sujet de l'exposition pré et périnatale ont rapporté des effets indésirables irréversibles sur le développement des sujets mâles, y compris la diminution du nombre de spermatozoïdes et la diminution du poids des testicules et de la prostate. [37]

L'exposition des rongeurs au propylparaben et au butylparaben a affecté défavorablement la synthèse de testostérone ainsi que la fonction de reproduction masculine. Des études montrent que le methylparaben et l'ethylparaben ont une activité oestrogénique moins puissante *in vitro* et *in vivo* que le propylparaben et le butylparaben, ce qui confirme que leur toxicité est liée à la longueur de leur chaîne. [41]

Une étude a été menée par *Tavares et al.*, afin de voir l'implication des parabens dans l'infertilité chez l'homme, et envisager l'implication du dysfonctionnement des mitochondries dans ce phénomène. [41]

Au niveau cellulaire, les parabens sont capables de perturber la fonction cellulaire en inhibant la sécrétion lysosomale des enzymes et provoquant ainsi un dysfonctionnement des mitochondries. Les effets inhibiteurs des parabens sur les mitochondries ont été démontrés pour la première fois en 1998. [41]

Les mitochondries sont à l'origine de la majeure partie de production d'ATP, utilisée par les processus cellulaires. La toxicité des parabens sur les mitochondries pourrait de même expliquer l'effet des parabens sur la fonction de reproduction mâle. En raison du rôle essentiel des mitochondries vis-à-vis de la production d'énergie (ATP) dans les cellules et vis-à-vis du calcium cytosolique, il est important de considérer que les fonctions cellulaires puissent être affectées suite à une interaction négative de plusieurs molécules avec les mitochondries. [41]

Les parabens causent la mort cellulaire d'hépatocytes en culture, et cette toxicité peut être corrélée à une fonction mitochondriale défectueuse. En effet, la chaîne respiratoire mitochondriale et le système de la phosphorylation ont été identifiés comme cible des parabens. [41]

Il a été démontré que le butylparaben et l'isobutylparaben étaient plus toxiques que le propyl et l'isopropylparaben, et que l'ethyl et le methylparaben étaient moins toxiques que le propylparaben, tout en considérant les mitochondries comme le site de l'effet toxique. En raison de l'importance du rôle des mitochondries dans le fonctionnement énergétique cellulaire et au niveau des fonctions testiculaires, il est donc logique de penser que les parabens puissent interférer avec les mitochondries et ainsi perturber la fonctionnalité des spermatozoïdes. [41]

Bien qu'aucune donnée n'existe sur les effets directs des parabens sur les mitochondries des testicules, il semble possible que l'accumulation de ces composés dans les tissus pourrait conduire à une perturbation bioénergétique mitochondriale. [41]

*Oishi et al* ont réalisé une série d'études concernant les effets des parabens sur l'appareil reproducteur mâle des rongeurs. Les essais avaient été conduits sur des rongeurs mâles âgés de 3 à 4 semaines. [39]

Plusieurs paramètres liés à la fonction reproductrice mâle, tels que l'analyse de la production de sperme, le taux de testostérone sérique, ou encore, le poids des organes sexuels, ont été mesurés. [39]

Les résultats observés ont indiqué que l'exposition aux parabens à courte chaîne, n'avait pas induit d'effets dose-dépendants chez les rats, mais que les effets toxiques sur la reproduction (réduction du taux de testostérone sérique) étaient liés à l'exposition par voie orale, au propyl et butylparaben chez les rats. [39]

Cependant la conclusion selon laquelle les effets observés résultent du pouvoir oestrogénique des parabens ayant une chaîne alkyle plus longue, n'est pas démontrée dans les publications scientifiques ni dans la littérature. Dans l'étude d'*Oishi et al.*, les rats ayant été exposés à des concentrations de butylparaben de 100 mg / kg / j et 1000 mg / kg / j, ont présenté une diminution dans le taux de testostérone sérique. [39]

Ceci démontre qu'il est difficile d'interpréter des résultats expérimentaux lorsque des doses élevées ont été utilisées, d'autant plus que des résultats contradictoires sont souvent observés dans d'autres études scientifiques existantes. [39]

#### **2.2.4 Action sur les sulfotransférases [33]**

Chez l'homme un lien a été démontré entre les parabens et la sulfatation des œstrogènes dans des fractions cytosoliques de la peau. La transduction du signal œstrogénique joue une multitude de rôles dans la physiologie de la peau. Des études menées chez des femmes post-ménopausées ont permis de démontrer que les œstrogènes de l'épiderme aidaient à la rétention du collagène, de la teneur en eau, de l'élasticité, de l'épaisseur et aidaient à la cicatrisation des plaies.

Les sulfotransférases (SULT) sont des enzymes qui sont présentes dans la peau et qui métabolisent les œstrogènes. Une étude a été réalisée sur une relation « activité-structure » des parabens en tant qu'inhibiteurs de la sulfatation des œstrogènes dans la peau et le foie. Le pouvoir d'inhibition des SULT par les parabens a augmenté proportionnellement à la longueur de leur chaîne ester.

Les parabens ont inhibé l'activité des SULT dans un système cellulaire avec des kératinocytes épidermiques (NHEK) normaux, provenant de l'homme. Ainsi, une application topique et chronique de parabens peut conduire à un effet œstrogénique prolongé au niveau de la peau, grâce à l'inhibition de l'activité des SULT des œstrogènes.

Les SULT agissent comme un rétrocontrôle négatif sur les niveaux de l'œstradiol actif. Les parabens agissent en tant que des inhibiteurs des SULT, l'activité œstrogénique des parabens peut donc provenir de cette inhibition.

L'étude de la relation « structure-activité » a montré que les parabens agissaient en tant qu'inhibiteurs de la sulfatation de l'œstrogène dans la peau humaine et des fractions sub-cellulaires du foie, contrairement à l'acide parahydroxybenzoïque. Le butylparaben s'est révélé être le paraben dont le pouvoir d'inhibition était le plus important.

La peau et le foie sont tous deux capables d'hydrolyser les parabens, ce qui pourrait mettre en tort les résultats. Cependant aucune hydrolyse significative du butylparaben n'a été observée sous les conditions de l'essai SULT.

La spécificité de l'inhibition des SULT suggère que les parabens exerceraient une régulation positive sur la signalisation des œstrogènes, mais n'interféreraient pas avec la voie des androgènes et ne bloqueraient pas sa sulfatation.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent qu'une application chronique des parabens sur la peau pourrait conduire à des effets œstrogéniques prolongés au niveau cutané à la suite de l'inhibition de l'activité œstrogène sulfotransférase.

### **2.2.5 Conclusion sur les études [40]**

En 2004, la mesure d'esters intacts dans les tissus tumoraux du sein, à une concentration moyenne de 20,6 ng par gramme de tissu, a suscité un débat international. En effet, bien que les parabens soient connus pour leur faible toxicité, les études à partir de 1998 avaient commencé à montrer les parabens comme possédant des propriétés œstrogéniques.

Or l'œstrogène est connu pour jouer un rôle central dans le développement, la croissance et la progression du cancer du sein.

Bien que la source des parabens ne puisse pas être identifiée dans le tissu mammaire, il a été suggéré que l'application à long terme de produits cosmétiques sur la poitrine pourrait avoir contribué à ce fait.

### **3. Evaluation de l'ANSM et conclusion générale**

Pour rappel, les parabens sont autorisés à une concentration maximale de 0,4% pour un ester, et à 0,8% pour un mélange d'esters, selon l'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009.

Dans le tableau Q en annexe, figurent les concentrations minimales et maximales utilisées dans les produits cosmétiques inspectés et qui sont destinés aux enfants de moins de 3 ans. Ces concentrations ont été comparées aux limites réglementaires autorisées. [22]

L'analyse a été réalisée sur 57 produits :

- 75% des produits cosmétiques inspectés contenaient de 0 à 3 conservateurs
- Tous les conservateurs « incriminés » ont été utilisés à des concentrations inférieures aux normes réglementaires

- Pour le methylparaben et le propylparaben, la concentration maximale utilisée a été de 0,2% (soit 50% du maximum autorisé). Lorsqu'utilisés en mélange, la concentration maximale utilisée a été de 0,4% (soit 50% du maximum autorisé).

Les tableaux R et S représentent respectivement les doses d'exposition systémique et le calcul des marges de sécurité. [22]

Il a été conclu pour le methylparaben et l'ethylparaben, que la marge de sécurité est acceptable chez les enfants de moins de trois ans. Cependant, concernant deux parabens (le butylparaben et le propylparaben), des études sont nécessaires aux niveaux national et communautaire pour obtenir les informations attendues en vue de finaliser l'évaluation du risque pour le consommateur. La conclusion de ce rapport a démontré que les limites et les restrictions réglementaires étaient respectées dans les dossiers qui avaient été l'objet de cette inspection. [22]

En termes d'évaluation au niveau européen, le règlement (UE) n°1004/2014 de la commission du 18 septembre 2014 a modifié l'annexe V.

- « L'isopropylparaben, l'isobutylparaben, le phénylparaben, le benzylparaben et le pentyparaben ont été interdits par le règlement (UE) n°358/2014 de la Commission ».

- « La Commission considère que la poursuite de l'utilisation du butylparaben et du propylparaben dans les conditions actuelles peut constituer un risque pour la santé humaine. Elle estime dès lors que les conditions auxquelles leur utilisation est subordonnée devraient être alignées sur les recommandations du CSSC ».

- « À la lumière des préoccupations soulevées par le CSSC en ce qui concerne l'utilisation de parabènes dans les produits cosmétiques sans rinçage destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de six mois, et pour des raisons pratiques liées au fait que les produits pour nourrissons sont généralement commercialisés à destination des enfants de moins de trois ans, il y a lieu d'interdire l'utilisation de butylparaben et de propylparaben dans les produits cosmétiques sans

rinçage destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de trois ans ». [22]

Pour conclure, des études *in vivo* ont montré que les parabens pouvaient avoir une activité oestrogénique, sembleraient impliqués à la fois dans le cancer du sein et l'appareil reproducteur mâle, et pouvaient aussi avoir une action sur les sulfotransférases.

Pourtant, ces études *in vivo* sur les effets de parabens sont très peu nombreuses au jour d'aujourd'hui. De plus, les concentrations nécessaires en vue d'obtenir quelconque effet des parabens sur le système endocrinien apparaissent beaucoup trop élevées. [37]

L'ANSM a déjà pris quelques décisions concernant ces substances, même si pour l'instant, rien n'a été prouvé chez l'homme.

Dans l'ensemble, notre connaissance de l'effet perturbateur endocrinien des parabens est insuffisante et beaucoup plus de travail est nécessaire afin de déterminer si ces conservateurs mettent réellement en danger la santé humaine. [37]

## B. Le triclosan

### 1. Généralités sur le triclosan

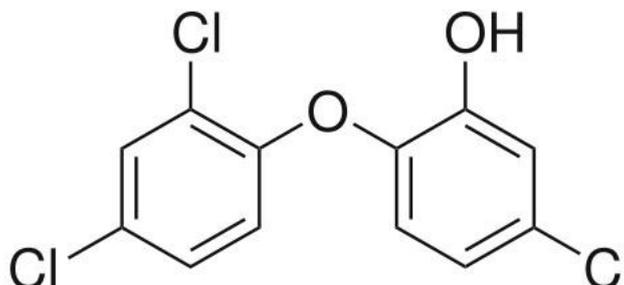


Figure 7 - Structure chimique du triclosan

<b>Nom</b>	<b>Triclosan</b>
<b>N° CAS</b>	3380-34-5
<b>Formule</b>	$C_{12}H_7Cl_3O_2$
<b>Poids moléculaire</b>	289,5 g/mol
<b>Point de fusion</b>	56,4 °C

Tableau B - Propriétés physico-chimiques du triclosan [28]

Le triclosan aussi appelé 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy) phénol est un biocide (pesticide organochloré proche des chlorophénols). [42]

Il s'agit d'un composé chloré biphénolique, sa structure chimique est similaire à celle du bisphénol A et des dioxines, et il est dégradé par la chaleur ou les irradiations UV en dibenzo-p-dioxins chlorées. [43]

De plus, le triclosan possède une structure chimique semblable à celle des hormones thyroïdiennes. [44]

Le triclosan est un composé aux propriétés antibactériennes, fréquemment utilisée depuis la fin des années 1960, dans les savons, dentifrices, déodorants et cosmétiques. [43]

Le triclosan est surtout actif contre les bactéries à Gram positif comme le staphylocoque, il n'est que très modérément actif contre les bacilles à Gram négatif, les champignons et les virus. [45]

Il est donc utilisé en tant que conservateur, et figure à l'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009. Son utilisation est autorisée à une concentration de 0,3% dans les produits cosmétiques. [11]

L'homme est exposé au triclosan par le biais de sources à potentiel d'exposition comme les produits de consommation traités avec des composés contenant du triclosan, dont les produits cosmétiques, mais aussi par l'ingestion d'eau potable contaminée par le triclosan. L'homme y est donc surtout exposé par la voie cutanée, et la voie orale. [46]

Une étude menée en 2007-2008 par le « National Health And Nutrition Examination Surveys » (NHANES) a consisté en une série d'enquêtes américaines sur les conditions de santé et d'alimentation de la population. [46]

Dans les résultats obtenus, environ 82 % des échantillons d'urine (provenant de la population ayant plus de 6 ans) présentaient des niveaux détectables de triclosan, ce qui indique qu'une majeure partie de la population américaine était exposée à ce composé antimicrobien. [46]

## **2. Effet perturbateur endocrinien et possible toxicité**

### **2.1. Introduction**

Le triclosan a longtemps été utilisé dans une grande multitude de produits antibactériens et cosmétiques, à savoir dans les savons, les dentifrices et les déodorants. En raison des inquiétudes quant à sa contamination de l'environnement et à son effet de perturbation endocrinienne chez l'homme, ce composé est aujourd'hui remis en cause par de nombreuses études scientifiques. [47]

## **2.2. Mécanismes de perturbation endocrinienne**

D'après une étude menée par *Zorrilla et al* en 2008, le triclosan a un pouvoir de bioaccumulation et des effets endocriniens chez les poissons et les amphibiens. Dans le poisson medaka (*Oryzias latipes*), des changements dans la longueur des nageoires, et des tendances dans le sexe-ratio, ont porté à croire que le triclosan pourrait être un androgène faible. [43]

Des études menées chez le rat, examinant l'exposition *in vivo* du triclosan, ont dénoncé qu'il induisait une diminution de la T4 sérique, mais sans aucun autre changement cohérent au niveau de paramètres liés à la fonction thyroïdienne. En effet, les preuves proposées pour expliquer l'hypothyroïxémie chez le rat ne sont pas concluantes. [48]

### **2.2.1 Effets sur la reproduction chez le sujet mâle**

Dans l'étude menée en 2008 par *Zorrilla et al*, le système reproducteur mâle chez le rat a été étudié *in vivo*, à l'égard du triclosan. Le triclosan n'a pas eu d'effet sur la puberté, et aucun effet n'a été rapporté vis-à-vis du développement du système reproducteur mâle. [43]

Cependant, pour une dose de triclosan de 200 mg / kg / jour, le taux de testostérone sérique a diminué de 60%, mais cet effet n'a pas été observé pour les doses de 100 et 300 mg / kg / jour :

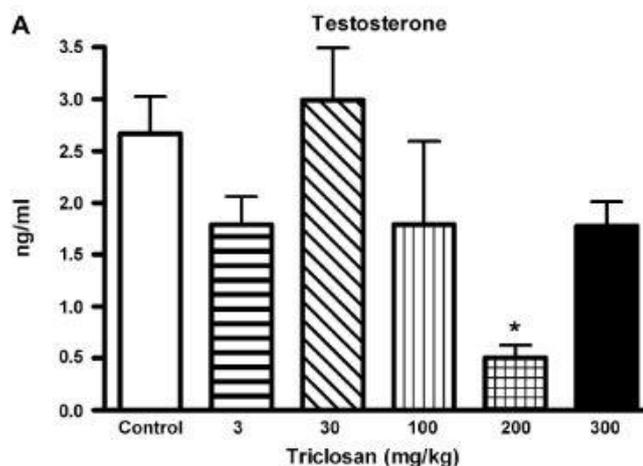


Figure 8 - Effets d'une exposition de 31 jours au triclosan sur la testostérone [43]

Enfin d'après *Zorrilla et al*, les effets de l'exposition au triclosan pendant la période de développement pubertaire ne sont pas connus et peu d'études ont examiné les effets de ce composé sur le système endocrinien chez les mammifères. [43]

Dans l'étude de *Kumar et al* réalisée en 2008, l'effet du triclosan dans les cellules de Leydig a été exploré *in vitro*, ainsi que sur la stéroïdogenèse. Le triclosan a inhibé de manière dose-dépendante la synthèse de cellules T induite par la LH. Ces mêmes auteurs ont aussi étudié *in vivo*, l'effet du triclosan sur la fonction testiculaire. [48]

Une diminution dans le poids des testicules, dose-dépendante, a été observée à des doses de 10 et 20 mg / kg / jour. La dose de 20 mg / kg / jour a induit une diminution importante du taux de testostérone, de la LH sérique et de la FSH. [48]

En conclusion, les données disponibles ne sont pas convaincantes en ce qui concerne les effets du triclosan sur la reproduction masculine. La suppression de la production de testostérone par le triclosan, dans les cellules de Leydig, doit être considérée avec prudence, compte tenu de la limite des systèmes *in vitro* ainsi que des concentrations de triclosan utilisées dans les études. [48]

## 2.2.2 Effets sur la fonction thyroïdienne

Actuellement, il n'existe pas d'études à long terme portant sur les effets du triclosan sur la fonction thyroïdienne chez l'homme. Par conséquent, une étude a été réalisée

par *Cullinan et al* dans le but d'évaluer la fonction thyroïdienne, sur une période de 5 ans chez des sujets ayant une maladie cardiaque. L'équipe a voulu déterminer si l'utilisation à long terme d'un dentifrice contenant du triclosan induisait un effet sur la fonction thyroïdienne. [44]

L'étude de *Cullinan et al* met en évidence que l'utilisation régulière de dentifrice au triclosan sur une période de 5 ans n'avait aucun effet sur la fonction thyroïdienne. Les sujets ont été divisés en deux groupes, l'un a utilisé un dentifrice avec du triclosan, et l'autre un dentifrice avec du placebo. [48]

**Table 2**  
Mean  $\pm$  SD serum concentrations of thyroid function variables at year 1 and adjusted year 5 means (95% CI).

Variable	Year 1			Year 5		
	Triclosan (n = 64)	Placebo (n = 68)	p-value (t-test)	Triclosan (n = 64)	Placebo (n = 68)	p-value (ANCOVA)
TSH (mU/L)	1.4 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.9	0.09	1.7 (1.5, 1.8)	1.6 (1.4, 1.8)	0.54
fT4 (pmol/L)	15.8 $\pm$ 2.2	15.2 $\pm$ 2.1	0.12	15.6 (15.1, 16.1)	14.7 (14.2, 15.1)	0.01
fT3 (pmol/L)	4.8 $\pm$ 0.5	4.8 $\pm$ 0.5	0.47	4.7 (4.6, 4.8)	4.6 (4.6, 4.7)	0.89
anti-TGAb (U/mL) <sup>a</sup>	38 (34, 42)	37 (30, 42)	0.90 <sup>b</sup>	32.6 (30.1, 33.8)	31.5 (29.2, 34.0)	0.56
anti-TPOAb (U/mL) <sup>a</sup>	15 (10, 22)	18 (10, 24)	0.38 <sup>b</sup>	22.2 (19.8, 24.9)	22.5 (20.1, 25.2)	0.88

CI, confidence interval.

Reference ranges: TSH: 0.4–4.0 mU/L; fT4: 10–20 pmol/L; fT3: 2.8–6.8 pmol/L; anti-TGAb and anti-TPOAb  $\leq$  60 U/mL.

<sup>a</sup> Median (25th, 75th percentile) year 1, geometric mean (95% CI) year 5.

<sup>b</sup> t-test on log-transformed values.

### Tableau C - Résultats de l'étude de Cullinan [44]

Aucune différence significative n'a été observée entre ces deux groupes au bout de la première année de l'étude, et la seule différence significative a été constatée au bout de la dernière année pour le groupe placebo, soit une diminution de 6% dans le taux sérique en T4 libre. [48]

Cependant selon l'équipe de *Cullinan et al*, une des limites de leur étude consistait en l'âge et le sexe des sujets choisis. En effet, ceux-ci étaient en majorité des hommes plutôt âgés, ce qui n'est pas un réel reflet de la population concernée vis-à-vis d'un dysfonctionnement au niveau des hormones thyroïdiennes.

Dans l'ensemble, les résultats des tests portant sur la fonction thyroïdienne effectués dans cette étude indiquent que l'utilisation à long terme d'un dentifrice contenant du triclosan à la concentration de 0,3%, sur une période de quatre ans, n'a pas conduit à des effets indésirables importants vis-à-vis de la fonction thyroïdienne chez l'homme. [44]

## **2.3 Conclusion sur les études [48]**

Des études *in vivo* ont été menées chez le rat afin d'étudier les effets que pouvait avoir le triclosan vis-à-vis de la reproduction chez le sujet mâle. Concernant les possibles effets du triclosan sur la reproduction, les données sont incohérentes à ce jour. En effet la littérature en vigueur apporte peu de preuves sur le triclosan et son effet vis-à-vis du système de reproduction car les études à ce sujet sont très limitées. [48]

Très peu d'études ont analysé les effets du triclosan sur le système endocrinien chez les mammifères. Par ailleurs, l'étude *in vivo* d'une durée de 5 ans qui a été réalisée chez deux groupes de sujets volontaires porteurs d'une maladie cardiaque, n'a pas permis de mettre en évidence un dysfonctionnement au niveau des hormones thyroïdiennes.

Bien que des études *in vivo* chez le rat aient dénoncé une diminution de la T4 sérique après l'administration du triclosan, les preuves permettant d'expliquer l'hypothyroïdisme observée chez le rat ne sont pas concluantes. De ce fait, en prenant en compte la différence inter espèces entre le rat et l'homme, il est peu probable que l'hypothyroïdisme provoquée chez le rat par le triclosan se produise également chez l'homme. [48]

## **3. Evaluation de l'ANSM et conclusion générale**

Après analyse de quelques études sur le triclosan, en 2006 et en 2010, l'ANSM considère qu'une réévaluation du triclosan doit être conduite. Depuis le 23 août 2012, une consultation publique a été initiée par la Commission européenne au sujet du triclosan. L'ANSM participe activement aux travaux de la Commission européenne en soutenant la modification du cadre réglementaire concernant l'utilisation du triclosan dans les produits cosmétiques, conformément aux avis du SCCS. [49]

Enfin, d'après le règlement (CE) n°1223/2009, modifié en 2014, le triclosan n'est plus autorisé dans les produits de rasage, et est autorisé à une concentration maximale de 0,3% dans les produits suivants : dentifrices, savons pour les mains, savons pour

le corps/gels douche, déodorants (autres que sous forme spray), poudres pour le visage et fonds de teint, produits pour les ongles destinés au nettoyage des ongles des mains et des pieds avant l'application de préparations pour ongles artificiels. Enfin, il est autorisé à une concentration maximale de 0,2% dans les bains de bouche. [11]

A ce jour, les données existantes sur l'homme ne permettent pas de mettre en évidence les effets de l'exposition au triclosan via les produits cosmétiques et le dysfonctionnement du système thyroïdien. [48]

De plus, les doses de triclosan nécessaires pour pouvoir induire une hypothyroïdisme et des effets sur la reproduction sont bien plus importantes que celles auxquelles l'homme est exposé quotidiennement. [48]

Sur la base de l'analyse de la littérature, il est estimé que le triclosan ne présente pas de risque sur la santé humaine, via l'exposition aux produits cosmétiques. [48]

## C. Les phthalates

### 1. Généralités sur les phthalates

A une température de 25°C, les phthalates sont des liquides organiques visqueux et incolores. Leur affinité pour les lipides et les alcools lourds est forte, tandis que leur solubilité dans l'eau est très faible. [50]

Dans leurs conditions usuelles, les phthalates sont semi-volatils, et leur volatilité est influencée par les pressions de vapeur saturante. Leur poids moléculaire varie de 194 g/mol pour le DMP à 390 g/mol pour le DEHP. [50]

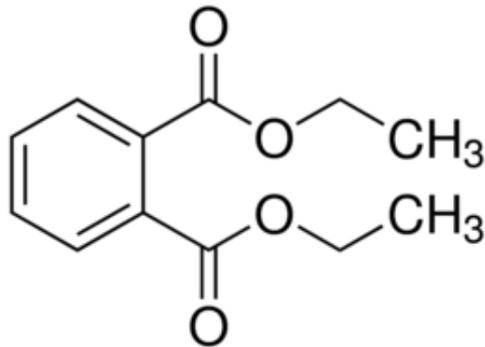


Figure 9 - Structure chimique du diéthylphthalate

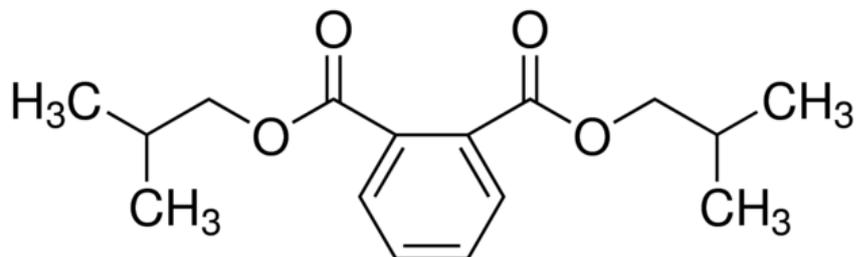


Figure 10 - Structure chimique du diisobutylphthalate

<b>Nom</b>	<b>diethylphthalate</b>	<b>diisobutylphthalate</b>
<b>N° CAS</b>	84-66-2	84-69-5
<b>Formule</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	222,24 g/mol	278,34 g/mol
<b>Point de fusion</b>	- 3°C - lit	-
<b>Densité relative</b>	1,12 g/cm <sup>3</sup> à 25 °C	1.039 g/mL at 25 °C
<b>Hydrosolubilité</b>	0,932 g/l à 20 °C	-

**Tableau D- Propriétés physico-chimiques des principaux phthalates [28]**

Les diesters de l'acide 1,2-benzène dicarboxylique (acide phtalique), plus communément connus sous le nom de phthalates, représentent une grande classe chimique qui comporte des composés à bas poids moléculaire, tels que le diéthylphthalate (DEP), et des composés à haut poids moléculaire tels que le diethylhexyl phthalate (DEHP) et le butylbenzyl phthalate (BBzP). [51][52]

Ils sont utilisés en tant qu'additifs dans les matières plastiques et d'autres matériaux afin de leur apporter souplesse et flexibilité. Les phthalates à bas poids moléculaire, et notamment le DEP, sont ceux qui sont le plus couramment utilisés dans les produits cosmétiques (parfums, lotions, laques, vernis et dans les produits de soin) en tant qu'agents fixateurs. Ceux à haut poids moléculaire le sont dans les plastiques, surtout dans le PVC (polyvinyl chloride). [51][52]

Le DIBP (diisobutylphthalate) et le DMP (diméthylphthalate) font également partie des phthalates qui sont fréquemment utilisés dans les produits cosmétiques. [53]

L'Union Européenne a interdit à ce jour dans les produits cosmétiques, les phthalates suivants :

Phthalate de n-pentyle et d'isopentyle, Phthalate de di-n-pentyle, Phthalate de diisopentyle, Phthalate de butyle benzyle (BBP), Phthalate de dibutyle (DBP), Diéthylhexylphthalate (DEHP), Phthalate de bis(2-méthoxyéthyle). [11]

L'exposition chez l'homme est très répandue en raison de la présence des phthalates dans les produits cosmétiques et dans les produits de consommation. L'utilisation fréquente de produits de soin personnels peut conduire à de fortes expositions aux phthalates de bas poids moléculaire. [54]

En effet, des expositions accrues ont été retrouvées parmi les hommes ayant déclaré avoir récemment utilisé des eaux de Cologne et des lotions après-rasage, et chez les nourrissons dont les mères utilisaient récemment certains produits destinés aux nouveau-nés. [54]

L'homme est exposé aux phthalates via plusieurs voies :

- ✓ La voie orale : par la consommation d'eau ou de liquides
- ✓ La voie cutanée : par l'utilisation de produits cosmétiques
- ✓ La voie respiratoire : par la volatilisation via les vernis et laques à cheveux

Lors de l'exposition, les phthalates sont rapidement métabolisés et excrétés par l'organisme, puisque leur demi-vie est d'environ 24h. [54]

Dans la plupart des études réalisées chez les rongeurs, la voie orale est celle qui est la plus employée. Par conséquent, les études sur les rongeurs ne reflètent probablement pas la toxicité des phthalates vis-à-vis de l'homme, qui lui est exposé par d'autres voies. [54]

A titre d'exemple, l'exposition humaine au DEP est principalement par voie cutanée et, secondairement par inhalation. Le DEP sera métabolisée en MEP (monoéthylphthalate) par l'organisme, et ce métabolite sera principalement retrouvé dans les urines. [54]

## **2. Effet perturbateur endocrinien et possible toxicité**

### **2.1. Introduction**

Au cours des dix dernières années, des études détaillées sur des animaux, et en particulier des rongeurs, ont suscité des préoccupations de santé liées aux phthalates. Ces études animales ont montré que l'exposition à certains phthalates (notamment le DEHP, DBP et BzBP) pouvait induire des effets néfastes sur la santé, y compris des effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin. [55]

### **2.2. Evaluation de l'exposition aux phthalates chez l'Homme**

La mesure de mono esters de phthalates dans les urines est probablement la meilleure approche pour estimer l'exposition de phthalates dans les études épidémiologiques périnatales. En raison de la préoccupation concernant l'exposition in utero aux phthalates et les effets sur la reproduction et le développement, plus d'informations sont nécessaires à propos de l'exposition aux phthalates et des concentrations de leurs métabolites qu'on retrouve au niveau des urines. [54]

Alors que l'exposition durant le développement fœtal est plus susceptible de se traduire par une altération profonde et permanente par rapport à l'exposition postnatale, la conduite de telles études sur des populations humaines est un challenge. La logistique et les difficultés financières expliquent en partie le nombre limité de ces études, et l'absence totale de tout examen des effets de l'exposition prénatale, aux phthalates, chez les adultes. [56]

Deux études, l'une menée en 2006 aux USA par *Hubinger* et *Havery*, et l'autre menée en 2004 Corée du Sud par *Koo* et *Lee*, ont quantifié la distribution de phthalates présents dans des échantillons représentatifs de produits cosmétiques.

50 à 100 produits cosmétiques ont été examinés, tels que des laques, laits corporels, déodorants, parfums et vernis. Dans l'étude américaine, le DEP a été le phthalate le plus retrouvé, soit dans 56% des produits. Dans l'étude de *Koo* et *Lee*, le DEP a été retrouvé dans 26% des produits cosmétiques, la plupart dans les parfums, et l'exposition moyenne a été estimée à 57 µg / kg / jour pour le DEP, donc bien en dessous des limites de sécurité (197 mg / kg / j). [39][57]

Enfin, dans une étude néerlandaise portant sur 100 femmes enceintes, la majorité des métabolites des phthalates retrouvés dans les échantillons d'urine provenaient des produits de soin et des cosmétiques. [53]

### **2.3. Mécanismes de perturbation endocrinienne**

De nombreuses études sur l'animal rapportent que plusieurs phthalates (en particulier le DEHP et le DBP, longtemps utilisés dans les produits cosmétiques avant leur interdiction par l'Union Européenne) induisent une réduction marquée de la testostérone foétale, ce qui entraîne des anomalies reproductives chez les mâles. À ce jour, la plupart des études sur l'homme, étudiant le lien entre reproduction et exposition du fœtus ou du nourrisson aux phthalates, ont été limitées aux sujets masculins. [54]

*Swan et al.* ont mené une étude en 2005 dans laquelle ils ont étudié le possible lien entre exposition pré-natale aux phthalates et la distance anogénitale. Cette étude américaine a donc examiné le lien entre les concentrations de métabolites de phthalates (dont le MEP) présents dans l'urine de 85 femmes et la distance anogénitale de leurs progénitures de sexe masculin, âgés de 2 à 36 mois. L'index anogénital a servi de mesure à la distance anogénitale. [39]

*Swan et al.* ont conclu que les résultats de l'étude permettaient de confirmer l'hypothèse comme quoi l'exposition aux phthalates affecterait le développement de

l'appareil reproducteur chez l'homme, et que leurs résultats étaient en accord avec ceux retrouvés dans les études chez les rongeurs exposés aux phtalates. [39]

Cependant l'étude de *Swan et al.* présenterait quelques incohérences par rapport aux données observées dans les études chez l'animal. En effet, l'association entre le MEP (métabolite du DEP) et l'index anogénital serait incohérente avec les résultats obtenus chez l'animal. La raison à cela, est que le DEP n'a démontré aucun effet sur la synthèse de testostérone foétale dans les études de toxicologie menées chez l'animal. [39]

Dans l'étude menée par *Hauser et Duty*, sur la population américaine, des lésions sur l'ADN du sperme ont été constatées en association avec une forte exposition aux métabolites MEP et MEHP (respectivement métabolites du DEP et du DEHP). [56]

Le métabolisme des phtalates dépend de la taille et de la structure du diester, et peut se produire par l'intermédiaire de deux phases : une phase I (par exemple, hydrolyse, oxydation) suivie par une phase II (conjugaison). Etant donné que le métabolite du monoester pourrait être la forme la plus bioactive du phtalate, les individus qui retiennent plus fortement la forme monoester peuvent donc avoir une sensibilité plus importante à l'exposition aux phtalates. [54]

#### **2.4. Conclusion sur les études [39]**

En résumé, d'après les études *in vivo* les données épidémiologiques sur la qualité du sperme et / ou l'intégrité des spermatozoïdes par rapport à l'exposition aux phtalates demeurent dans l'ensemble limitées et incohérentes.

Les données chez l'animal ont démontré que les quantités de phtalates requises pour induire *in vivo* un effet sur l'appareil reproducteur mâle étaient beaucoup trop élevées par rapport à la dose à laquelle l'être humain est quotidiennement exposé.

De plus, en prenant en compte les données sur la toxicité animale et les données épidémiologiques, l'exposition aux phtalates par les produits cosmétiques ne permet pas de confirmer le risque vis-à-vis du système endocrinien chez l'homme.

Le phthalate le plus répandu dans les produits cosmétiques est le diéthylphthalate. Il n'existe aucune étude démontrant un lien entre le DEP et effets sur le système endocrinien, contrairement aux phthalates à haut poids moléculaire pour lesquels les études chez le rat ont réussi à le démontrer. De plus, la dose quotidienne d'exposition au DEP présent dans les produits cosmétiques, est très faible chez l'homme.

### **3. Evaluation de l'ANSM et conclusion générale**

Les phthalates font l'objet d'une attention particulière de la part de la communauté scientifique et des agences réglementaires en raison de leurs effets endocriniens potentiels. Certaines de ces substances sont classées comme « reprotoxiques 1B ». Elles sont considérées comme reprotoxiques pour l'espèce humaine, par le règlement européen 1272/2008 du 16/12/08 relatif à la « classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges ». [58]

L'utilisation des phthalates dans les cosmétiques est régie par le règlement cosmétique (CE) n°1223/2009 comme vu précédemment. Les phthalates de catégorie « CMR 1B » sont interdits dans les produits cosmétiques.

Les limites de traces sont fixées à 100 ppm par le CSSC dans l'hypothèse de relargage. Pour les phthalates non réglementés, le responsable de la mise sur le marché du produit, doit démontrer l'absence de risque des concentrations utilisées, pour la santé du consommateur. [58]

Pour conclure, des études supplémentaires *in vivo* chez l'homme, et qui soient plus d'autant plus précises, seraient nécessaires afin de déterminer si l'exposition aux phthalates altère la qualité du sperme, la fonction des spermatozoïdes et la fertilité masculine. [54]

Malgré tout, prendre le soin de choisir d'utiliser des produits cosmétiques sans phthalates, peut nettement contribuer à réduire l'exposition générale à ces substances et permet de rassurer le consommateur.

## D. Les filtres ultraviolets

### 1. Généralités sur les filtres ultraviolets

#### 1.1 La benzophénone-3

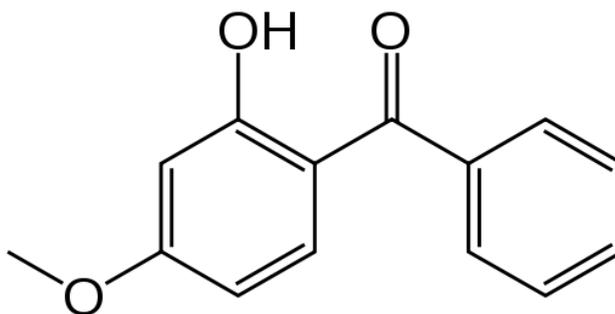


Figure 11 - Structure chimique de la benzophénone-3

<b>Nom</b>	Benzophénone-3
<b>N° CAS</b>	131-57-7
<b>Nom UICPA</b>	(2-hydroxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone
<b>Formule</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	228,25 g/mol
<b>Point de fusion</b>	63 - 65 °C
<b>Hydrosolubilité</b>	0,0037 g/l à 20 °C

Tableau E - propriétés physico-chimiques de la benzophénone-3 [28]

Etant donné sa structure chimique, avec un groupement carbonyle situé entre deux phényles, la benzophénone-3 absorbe fortement la lumière UV. Cette substance est peu soluble dans l'eau mais facilement soluble dans les solvants organiques. Enfin, elle est lipophile avec un coefficient de partage octanol/eau supérieur à 3,7. [59]

## 1.2 Le 3-(4-methylbenzylidene)camphor

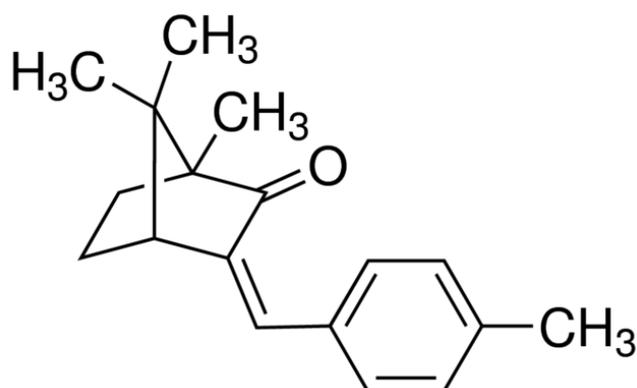


Figure 12 - Structure chimique du 3-(4-methylbenzylidene) camphor

<b>Nom</b>	4-MBC
<b>N° CAS</b>	36861-47-9
<b>Nom UICPA</b>	3-(4-methylbenzylidene) camphor
<b>Formule</b>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O
<b>Poids moléculaire</b>	254.37 g/mol
<b>Point de fusion</b>	66 - 69 °C
<b>Hydrosolubilité</b>	0,00013 g/100 ml à 20°C

Tableau F- Propriétés physico-chimiques du 3-(4-methylbenzylidene)camphor [28]

Le 3-(4-methylbenzylidene)camphor, aussi connu sous l'abréviation de 4-MBC, se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline. Ce filtre est peu soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol et les huiles végétales, et très légèrement soluble dans le chloroforme. [60][61]

### 1.3 L'ethylhexyl methoxycinnamate

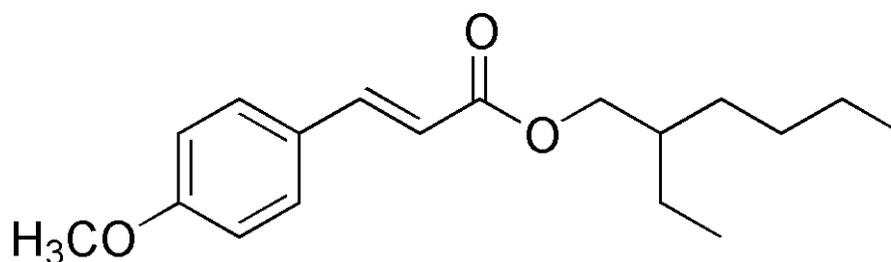


Figure 13 - Structure chimique de l'ethylhexyl methoxycinnamate

<b>Nom</b>	Ethylhexyl methoxycinnamate
<b>N° CAS</b>	5466-77-3
<b>Nom UICPA</b>	4-Méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle
<b>Formule</b>	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	254.37 g/mol
<b>Point de fusion</b>	99,87°C
<b>Densité relative</b>	1,005 - 1,013 g/cm <sup>3</sup> à 25 °C
<b>Hydrosolubilité</b>	0,0002 g/l à 20 °C

Tableau G - Propriétés physico-chimiques de l'ethylhexyl methoxycinnamate [28]

L'ethylhexyl methoxycinnamate se présente sous la forme d'un liquide visqueux de couleur jaune clair. Ce filtre est très peu soluble dans l'eau, miscible dans l'éthanol et dans certains lipides. [28][62]

Les filtres UV sont des substances avec un grand domaine d'utilisation, ils sont utiles en tant qu'écrans solaires, pour aider à la protection de la formule dans un produit, ou encore comme additifs dans les plastiques.

La benzophénone-3 ou oxybenzone, est utilisée dans les produits cosmétiques de protection solaire à une concentration maximale autorisée de 10% au sein de l'UE,

mais qui peut aussi être utilisée dans d'autres types de cosmétiques en tant que protecteur de formule (photoprotection). [63]

Le 3-(4-méthylbenzylidène) camphor (4-MBC) est un utilisé dans les écrans solaires et les produits cosmétiques à des concentrations allant jusqu'à 4% au sein de l'UE. Enfin, l'éthylhexyl methoxycinnamate, ou encore octyl methoxycinnamate (OMC), est utilisé dans les produits cosmétiques de protection solaire à une concentration maximale de 10%. [11]

L'homme est principalement exposé aux filtres ultraviolets par voie cutanée, notamment par l'utilisation de produits cosmétiques solaires. Pour les études sur la toxicité cutanée de ces molécules, c'est donc cette voie qui doit être utilisés afin d'évaluer de manière appropriée les effets indésirables des filtres ultraviolets chez l'homme. [64]

Des études expérimentales ont montré que certains filtres UV, dont la benzophénone-3, le 4-MBC et l'OMC, pouvaient pénétrer rapidement à travers la peau et pouvaient être détectés dans le plasma 1-2 h suite à l'application cutanée. [65]

Concernant la benzophénone-3, elle est absorbée par la peau et peut être accumulée par l'organisme humain et animal. Des études ont démontré que cette substance avait été détectée dans l'urine et le lait maternel, chez l'homme. [63]

Une étude, celle de *Schauer et al.*, s'est focalisée sur la biotransformation et la toxicocinétique du 4-MBC chez le rat et l'homme, suite à son administration cutanée. En effet les concentrations du 4-MBC et de ses deux principaux métabolites ont été déterminées dans le plasma et l'urine de sujets, après l'application cutanée d'une formulation contenant 4% de 4-MBC. [64]

Afin de pouvoir comparer les résultats obtenus, des mesures plasmatiques ont aussi été effectuées chez le rat, à des doses de 400 et 2000 mg / kg de 4-MBC. D'après les résultats obtenus par l'équipe de *Schauer et al.*, il a été constaté que la biotransformation de le 4-MBC était identique chez l'homme et le rat, après

l'application cutanée. Dans le plasma, les concentrations de 4-MBC et de ses métabolites ont été détectées après une application cutanée, mais à de faibles taux. Cela suggère donc que le 4-MBC est faiblement absorbé par la peau. [64]

Chez l'homme, concernant l'élimination urinaire du 4-MBC et de ses deux métabolites, ceux-ci ont été détectés dans l'urine à un taux inférieur à 1%, suite à une application cutanée. Cela confirme que l'absorption cutanée est faible, car seul un très faible pourcentage de 4-MBC a été récupéré. [64]

## **2. Effet perturbateur endocrinien et possible toxicité**

### **2.1 Introduction [65]**

Peu d'études ont examiné les effets des filtres UV chez l'homme. L'équipe de *Janjua et al.*, a étudié les effets de l'application cutanée d'un mélange de BP-3, 4-MBC et l'OMC sur la reproduction et les hormones thyroïdiennes. Une diminution du taux d'hormones thyroïdiennes a été observée, mais n'était pas en relation avec l'utilisation de filtres solaires, et était vraisemblablement liée aux variations biologiques.

Des études *in vitro* ont rapporté que certains filtres UV, dont la BP-3, le 4-MBC, et l'OMC, présentaient des effets oestrogéniques. Cependant les filtres UV présentant cet effet *in vitro*, ne le présentaient pas tous forcément *in vivo*. Ces résultats contradictoires pourraient être expliqués par le fait que l'activité agoniste de nombreux filtres UV est de type partielle.

Si ces mêmes filtres UV ont aussi présenté une activité anti-androgénique *in vitro*, les données individuelles sur chaque composé sont de nature contradictoire. En effet, l'activité anti-androgénique des filtres UV n'a pas encore été étudiée *in vivo*.

## 2.2 Effets sur les organes sexuels et les hormones

### 2.2.1 Cas de la benzophénone-3

Des éléments de preuve fournis à partir d'études menées *in vitro* chez les animaux ont démontré que certains composés, notamment la benzophénone-3, pouvaient avoir des effets perturbateurs endocriniens. [37]

Les filtres UV forment un groupe hétérogène de composés. Administrés par voie orale et à fortes doses chez des rats femelles, certains filtres UV ont induit des effets œstrogéniques irréversibles sur les progénitures. [37]

Une étude d'une durée de 90 jours a porté sur les effets de la BP-3 chez la souris. Les animaux y ont été exposés par voie cutanée, et cette substance a affecté la fertilité des mâles et notamment induit une diminution de la densité des spermatozoïdes de manière dose-dépendante. [65]

Une étude réalisée en 2003, par l'équipe de *Ma et al.* a rapporté que la BP-3 présentait des propriétés d'antagoniste faible à l'égard des récepteurs à l'androgène chez l'homme. Dans une étude réalisée chez l'homme, par *Janjua et al.* en 2004, la BP-3 a été retrouvée dans des échantillons d'urine après que des sujets volontaires aient appliqué cette substance sur leur peau. [63]

Les niveaux d'hormones sexuelles sont restés inchangés, sauf pour le taux en testostérone, mais avec une différence considérée comme non importante. Par conséquent les propriétés anti-androgéniques de la BP-3 restent à être complètement établies. [63]

L'équipe de *Watanabe et al.* ont mené une étude qui a été publiée en 2014, portant sur les activités œstrogéniques et anti-androgéniques de la BP-3 et de ses métabolites. Pour cela, des cellules ovariennes d'hamster ont été utilisées pour les essais. La relation de « structure-activité » des hydroxybenzophénones a également été discutée. [63]

Les résultats observés dans l'étude de *Watanabe et al.* ont permis de constater que la 5-OH BP-3, un métabolite majeur de la BP-3, ne présentait pas d'effets œstrogéniques ni anti-androgéniques. Dans l'essai *Hershberger* réalisé *in vivo* chez le rat, la BP-3 n'a présenté aucune propriété anti-androgénique. [63]

En effet, il est nécessaire de considérer l'activité des métabolites afin d'évaluer de façon correcte la toxicité des composés œstrogéniques. C'est ce qui a donc été fait dans l'étude de *Watanabe et al.* [63]

### **2.2.2 Cas du 3-(4-méthylbenzylidène)camphor**

Il a été démontré que cette substance possédait une faible activité œstrogénique chez le rat après une administration orale à fortes doses de 4-MBC. [64]

L'activité œstrogénique du 4-MBC chez les rongeurs dépend de sa biodisponibilité ainsi que de la formation des métabolites. Suite aux différences au niveau des concentrations plasmatiques des métabolites du 4-MBC en fonction de la voie d'administration, les études sur la toxicité orale de cette substance sont moins pertinentes vis-à-vis de l'évaluation des risques pour la santé humaine. [64]

Une étude menée par l'équipe de *Janjua et al.*, publiée en 2004, a eu pour objectif d'étudier si l'application cutanée de certains filtres UV, dont le 4-MBC, pouvait avoir un quelconque effet vis-à-vis des hormones sexuelles chez l'homme. 32 sujets ont participé à l'étude, des hommes, et des femmes post-ménopausées. [66]

L'étude a duré deux semaines, une semaine de « contrôle », et une semaine de traitement avec les filtres UV, et les hormones sexuelles, entre autres FSH, LH, testostérone et œstradiol, ont été mesurées. [66]

Le 4-MBC a été retrouvé dans les excréments urinaires et les échantillons de plasma des sujets volontaires, indiquant que cette substance est absorbée par la peau et excrétée par l'organisme au niveau des urines. [66]

Aucun effet biologique significatif n'a été constaté sur les taux hormonaux, ce qui indique que la quantité de 4-MBC appliqué sur la peau n'a eu aucune conséquence sur l'homéostasie des hormones sexuelles chez les sujets étudiés. [66]

Toutefois une différence significative, bien que considérée comme mineure, a été observée entre les concentrations de testostérone et œstradiol de la semaine « contrôle » et la semaine de traitement. [66]

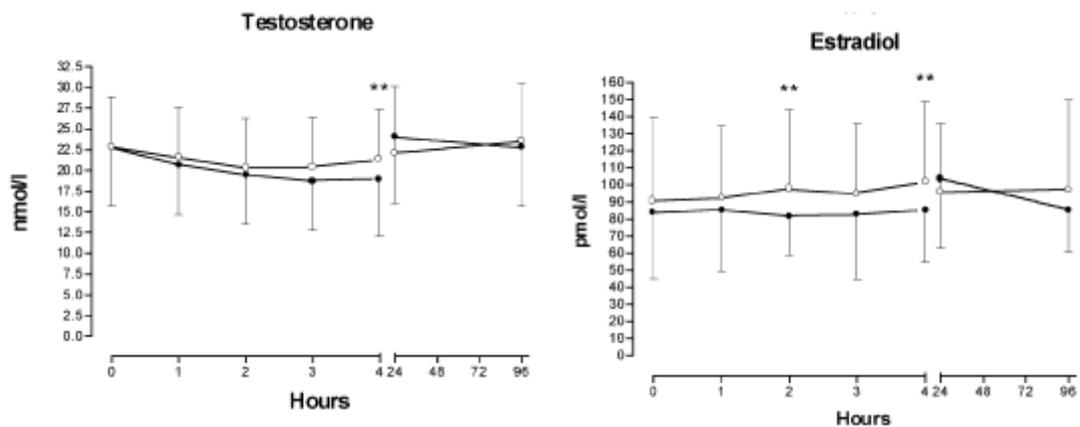


Figure 14- Taux sériques de testostérone et œstradiol chez les hommes, entre la semaine contrôle (ronds blancs) et la semaine de traitement (ronds noirs) [66]

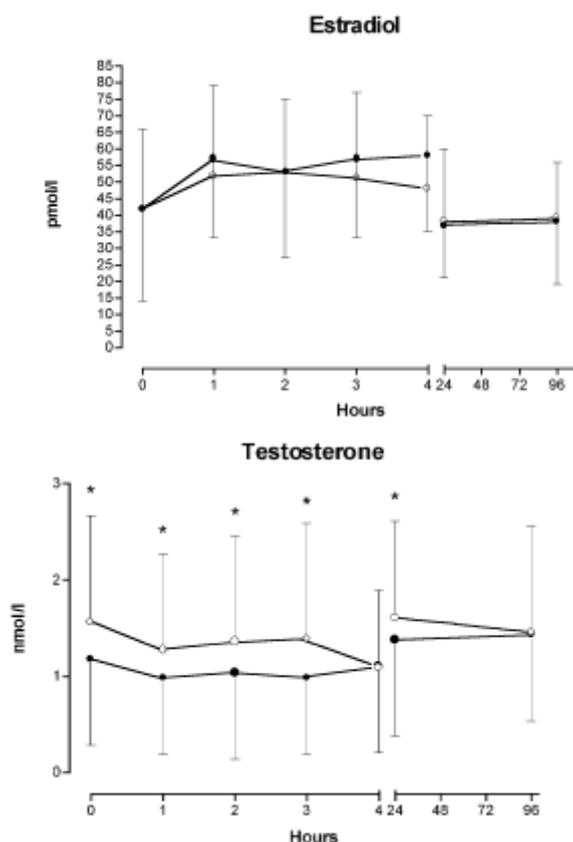


Figure 15 - Taux sériques de testostérone et œstradiol chez les femmes, entre la semaine contrôle (ronds blancs) et la semaine de traitement (ronds noirs) [66]

Mais cette différence ne semble pas être liée à l'application cutanée du filtre solaire, mais plutôt liée à une variation biologique normale. [66]

### 2.2.3 Cas de l'ethylhexylmethoxycinnamate [67]

Une étude a été menée par *Schneider et al.*, dans le but d'établir si l'octyl methoxycinnamate (OMC) pouvait avoir un effet sur la reproduction et la fertilité chez l'animal.

Les animaux, des rats mâles et femelles, ont reçu par voie orale, des doses d'OMC à 0 (groupe témoin), 150, 450 et 1000 mg / kg / jour. L'étude a été faite sur deux générations de rats. Dans les résultats observés, l'OMC n'a eu aucun effet sur les cycles menstruels des femelles, ni sur les spermatozoïdes (nombre, mobilité et morphologie), ni sur la fertilité des animaux.

En effet, les résultats de cette étude mettent en évidence que l'OMC ne présente aucun effet oestrogénique *in vivo* chez les rats adultes ni chez leurs progénitures.

En conclusion cette étude ne peut pas être représentative des effets de l'OMC sur l'homme, puisque chez l'homme c'est la voie cutanée qui est impliquée pour les filtres UV.

### **2.3 Effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien**

D'après un grand nombre d'études, il se pourrait que certains filtres UV, dont la BP-3, le 4-MBC, et l'OMC, puissent affecter l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

#### **2.3.1 Cas de la benzophénone-3 [65]**

Chez le rat, deux études sur la benzophénone-3, l'une réalisée *in vitro* et l'autre réalisée *in vivo*, toutes deux d'une durée totale de 5 jours, ont pu montrer que ce composé interagissait avec la fonction thyroïdienne par effet agoniste sur le récepteur thyroïdien dans les cellules HepG2.

Cependant ces résultats ne permettent pas de confirmer si les effets de ce filtre UV vis-à-vis de la fonction thyroïdienne, étaient nuisibles à celle-ci. C'est pourquoi des études à long terme chez l'homme semblent nécessaires dans le cas de la BP-3.

#### **2.3.2 Cas du 3-(4-methylbenzylidene)camphor [68]**

Dans l'étude sur le développement des rats, menée par l'équipe de *Schlumpf et al.* en 2004, l'organe qui a été affecté par des doses chroniques de 4-MBC a été la thyroïde.

Le poids de la thyroïde a augmenté lors d'administrations de fortes doses de 4-MBC chez les rats adultes mâles et les femelles, mais aussi chez leurs progénitures.

### 2.3.3 Cas de l'ethylhexylmethoxycinnamate [38]

Selon *R.J Witorsch* et *J. A. Thomas*, les données disponibles sur les effets de l'OMC vis-à-vis de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien, semblent très peu plausibles et révèlent quelques incohérences. A titre d'exemple, différentes concentrations d'OMC (10, 33, 100, 333 ou encore 1000 mg / kg / jour) ont été administrées par voie orale chez des rats adultes pendant cinq jours. Aux fortes doses de 333 et 1000 mg / kg / jour, ce filtre ultraviolet a été associé à une baisse dans les taux sériques de TSH, T4 et T3.

Cependant l'OMC n'a pas affecté les paramètres associés à la production des hormones thyroïdiennes, à savoir l'activité liée à la thyroperoxydase (qui est une oxydoréductase qui catalyse la première étape de la synthèse des hormones thyroïdiennes à partir de la tyrosine). Cela confirme l'incohérence entre les résultats observés auparavant.

### 2.4 Conclusion sur les études

En résumé, des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré que les filtres UV présents dans les produits cosmétiques solaires pouvaient avoir des effets indésirables sur l'organisme.

Au jour d'aujourd'hui, les composés BP-3, 4-MBC et OMC sont considérés comme étant des substances alarmantes vis-à-vis de leur risque pour la santé humaine. Comme vu précédemment, il a été décrit dans la littérature que l'application cutanée de cosmétiques présentant ces substances, induisait une absorption de ces filtres UV dans la circulation systémique humaine.

Cependant il est essentiel de prendre en compte le fait que la plupart des effets indésirables étudiés dans le cas des filtres UV, ont été évalués après une exposition par voie orale. Or, l'homme est principalement exposé aux filtres UV par voie cutanée.

De plus, les doses utilisées ne sont pas représentatives des doses auxquelles l'homme est exposé par voie cutanée, et la durée de la plupart des études est bien trop courte pour pouvoir être concluante.

### **3. Evaluation de l'ANSM et conclusion générale**

#### **▪ Avis relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques de protection solaire [59]**

La benzophénone-3 a été incorporée à la liste des substances qui ont été réévaluées par l'ANSM. D'après le rapport DHI (Danish Hydraulic Institute), la benzophénone-3 est suspectée d'être un perturbateur endocrinien de catégorie 2.

Selon l'annexe VII du règlement (CE) n°1223/2009, la benzophénone-3 est autorisée à une concentration maximale de 10 % dans les produits cosmétiques.

L'ANSM a évalué le risque lié à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques. Ceci a confirmé que la restriction d'utilisation de la benzophénone-3 à une concentration de 6% n'a pas été traduite réglementairement à l'annexe VII du règlement (CE) n°1223/2009.

Cette évaluation a également démontré que la marge de sécurité relative à ce filtre ultra-violet, calculée pour les enfants jusqu'à l'âge de dix ans, est inférieure à 100, ce qui ne permet pas d'assurer la sécurité sanitaire d'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques en tant que filtre UV, à la concentration de 6%.

L'ANSM a transmis sa conclusion à la Commission Européenne en décembre 2010 afin d'envisager d'une part, la restriction de la concentration de benzophénone-3 à 6% chez l'adulte dans les produits cosmétiques de protection solaire et d'interdire d'autre part, son utilisation chez les enfants à la concentration de 6% dans la même catégorie de produits.

En attendant, l'ANSM recommande aux opérateurs de :

- « limiter chez l'adulte l'incorporation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 6% en tant que filtre UV, et de 0,5% en tant que protecteur des formules ».
- « de ne pas utiliser chez les enfants jusqu'à l'âge de dix ans la benzophénone-3 à la concentration de 6% dans les produits cosmétiques ».

▪ **Evaluation du risque lié à l'utilisation du 4-methylbenzylidene camphor dans les produits cosmétiques [61]**

Le 4-methylbenzylidene camphor est utilisé en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques, à une concentration maximale autorisée de 4%, d'après l'annexe VII du règlement (CE) n°1223/2009.

L'ANSM a effectué une analyse de l'avis du CSSC (SCCP/1184/08), avis qui avait comme but de déterminer si l'utilisation du 4-methylbenzylidene camphor à la concentration maximale de 4% ne présentait pas de risque pour le consommateur. L'ANSM estime, d'après l'avis du 24 juin 2008 CSSC, que le choix d'une NOAEL de 25 mg/kg/j au lieu de 10 mg/kg/j, retenue lors de la première évaluation, ne semble pas pertinente et n'a pas été justifié.

Les études analysées par l'ANSM n'ont pas pu apporter une position claire à propos du choix de la dose sans effet, mais semblent acceptables pour se forger une opinion sur le profil toxicologique. De plus, l'analyse des études de la littérature a permis de mettre en évidence le caractère perturbateur endocrinien à des doses inférieures à la NOAEL retenue par le CSSC.

Cependant il conviendrait, qu'une nouvelle étude multigénérationnelle soit effectuée (en respectant les lignes directrices de l'OCDE) pour pouvoir s'assurer de l'absence de risque pour le consommateur dans les conditions d'utilisation. En conclusion, l'ANSM estime que la marge de sécurité n'est pas suffisante pour conclure à l'absence de risque du 4- methylbenzylidene camphor chez l'homme.

- **Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'octyl methoxycinnamate dans les produits cosmétiques [62]**

L'octyl methoxycinnamate (OMC) est autorisé en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques, à une concentration maximale de 10%, d'après l'annexe VII du règlement (CE) n°1223/2009. D'après le rapport DHI (Danish Hydraulic Institute), l'OMC est classé perturbateur endocrinien de catégorie 1.

Pour évaluer le risque lié à l'utilisation de l'OMC dans les produits cosmétiques, l'ANSM a analysé et synthétisé l'avis du CSSC sur l'OMC, qui avait été émis en 1996. Cependant le résumé des études qui sont décrites dans cet avis, est en général très bref et les études manquent de précisions.

L'OMC est actuellement utilisé en France dans les produits cosmétiques suivants :

- ✓ les produits de protection solaire (à une concentration maximale de 10%)
- ✓ les baumes à lèvres (à une concentration maximale de 7,5%)
- ✓ le gel douche (à une concentration maximale de 0,12%)
- ✓ les huiles (à une concentration maximale de 0,2%)

Sur la base des données disponibles, l'utilisation de l'OMC dans les produits cosmétiques à la concentration maximale de 10%, ne semble pas présenter un risque pour la santé des consommateurs, dans les conditions normales d'utilisation.

Pour conclure, à ce jour aucune donnée sur l'homme ne permet de prouver que les filtres UV provoquent une perturbation endocrinienne chez ce dernier. [65]

Enfin, les produits cosmétiques qui contiennent des filtres UV, en contiennent le plus souvent en combinaison. Ceci est donc un autre défi à prendre en compte dans les études à venir, sur les filtres UV dans les produits cosmétiques. [65]

**TROISIEME PARTIE**

**QUELLES ALTERNATIVES POSSIBLES ?**

## I. Les solutions proposées par la cosmétique conventionnelle

---

### A. Les conservateurs synthétiques utilisés dans les produits « sans parabens »

Suite à la polémique des parabens, l'apparition de la mention « sans parabens » sur les produits cosmétiques est devenue aujourd'hui de plus en plus fréquente. Cette mention est avant tout un coup de marketing et un argument de vente auprès des consommateurs, car ces fameux produits « sans parabens » contiennent en réalité d'autres types de conservateurs.

En effet, les formules « sans parabens » ne sont pas synonymes de « sans conservateurs », au contraire. Dans ces formules on retrouve souvent des conservateurs d'origine synthétique.

Considérés comme une bonne alternative au début du lancement de la mention « sans parabens », ils sont à ce jour au cœur d'une nouvelle polémique autour de leur possible toxicité ou leur pouvoir fortement allergisant, il se pourrait même qu'ils soient moins sûrs que les parabens. C'est le cas du couple méthylchloroisothiazolinone / méthylisothiazolinone, de la méthylisothiazolinone seule, ou encore du phénoxyéthanol.

#### 1. Méthylchloroisothiazolinone / Méthylisothiazolinone

##### 1.1. Propriétés physico-chimiques

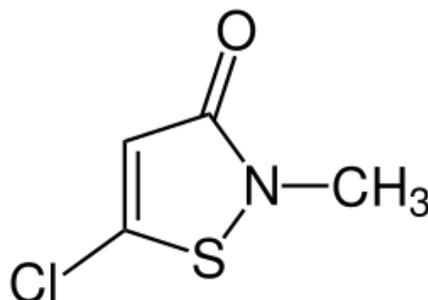


Figure 16 - Structure chimique de la MCI

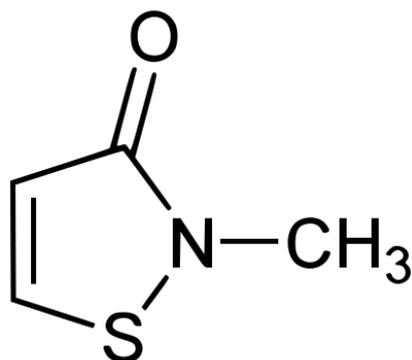


Figure 17 - Structure chimique de la MI

Nom	Méthylchloroisothiazolinone	Méthylisothiazolinone
N° CAS	26172-55-4	2682-20-4
Formule	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ClNOS	C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> NOS
Poids moléculaire	149,59 g/mol	115,15 g/mol
Point de fusion	Donnée non disponible	48 - 50 °C
Densité relative	1,02 g/cm <sup>3</sup>	Donnée non disponible
Hydrosolubilité	Donnée non disponible	Donnée non disponible

Tableau H- Propriétés physico-chimiques du couple MCI/MI [28]

Le couple MCI/MI est miscible dans l'eau, ce qu'il fait qu'il est souvent utilisé dans les produits contenant de l'eau. C'est un puissant biocide et un conservateur utilisé non seulement dans les produits cosmétiques mais aussi dans les détergents, les peintures, et autres produits d'origine industrielle. [69]

## 1.2. Généralités et usages

Le couple méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone (MCI/MI), aussi connu sous l'appellation Euxyl K 100 ou encore Kathon CG, est un mélange de conservateurs utilisé à une proportion fixe (ratio 3 :1). On le retrouve dans plusieurs types de produits cosmétiques, comme les shampooings, les produits à usage topique, les protecteurs solaires, etc. La méthylisothiazolinone seule est utilisée comme conservateur dans les produits cosmétiques depuis moins de 10 ans. [70]

Aux USA, le MCI/MI est autorisé en tant que conservateur dans des produits destinés à être rincés à une concentration de 15 ppm, et dans les produits non rincés à une concentration de 7,5 ppm. Au Japon il est autorisé uniquement dans les produits destinés à être rincés, à une concentration de 15 ppm. [70]

En Europe, d'après la liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques qui figure à l'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009, le couple MCI/MI est utilisé à une concentration de 15 ppm dans tous les produits cosmétiques. Quant à la méthylisothiazolinone seule, elle est autorisée d'après cette même annexe, à une concentration de 0,01% (100 ppm). [11]

### **1.3. Effets allergisants du couple MCI/MI**

De récents rapports ont montré une augmentation de la sensibilisation au couple MCI/MI, mais aussi à la méthylisothiazolinone utilisée seule. La MI a été classée comme allergène de contact de l'année 2013, par la *American Contact Dermatitis Society*, suite à son utilisation de plus en plus fréquente dans les produits de soin et les cosmétiques. [70]

Le rapport de *M. Isaksson* publié en 2015, décrit que des patients suédois ont été simultanément exposés à la MCI et à la MI depuis près de 10 ans puisque la combinaison de ces deux substances a toujours été présente dans divers produits. Dans le rapport, il a été observé que pendant la période entre 2003 et 2009, la fréquence de l'allergie de contact vis-à-vis de ce couple de conservateurs été stable, autour de 2-3%. La fréquence de l'allergie de contact à la MI seule a été d'environ 0,5-1,5% durant la même période. [71]

Chez les patients hypersensibles au couple MCI / MI, une allergie de contact simultanée à la MI a été observée dans plus de 80% de ces patients. Cependant, ce chiffre est plus élevé que ceux présentés dans les autres études publiées. Une des raisons à cela pourrait être le fait qu'en Suède les patch-tests utilisés pour l'essai MCI / MI sont à une concentration de 200 ppm au lieu de 100 ppm. [71]

La MI seule a été récemment introduite dans les produits cosmétiques pour remplacer le mélange MCI / MI, car elle est censée être moins allergène. Cependant, elle est également moins active, ce qui implique des concentrations plus élevées pour la conservation. [71]

Le problème est qu'avec l'utilisation de plus en plus fréquente de MI à des concentrations plus importantes que le mélange MCI/MI, une augmentation de l'allergie de contact à la MI est en cours d'observation dans la plupart des pays européens. [71]

Dans une publication récente sur la MI, une raison à l'augmentation de l'incidence de l'allergie de contact à cette substance a été évoquée, et il a été conclu que cela pourrait probablement être expliqué par le fait que l'utilisation de cosmétiques contenant la MI a fortement augmenté. [71]

En effet, des cas individuels de dermatite de contact à la MI ont été signalés dans les cosmétiques et les lingettes pour hygiène intime ou destinées aux bébés, dans les produits capillaires, les cosmétiques pour le visage, les déodorants et les crèmes solaires. [71]

Afin d'arrêter ou de permettre la diminution de cette tendance, une action destinée à l'opposition de concentrations élevées de la MI dans les produits cosmétiques et les produits industriels devrait être considérée. [71]

Toutefois il serait préférable d'éviter également l'utilisation de nouveaux conservateurs encore plus allergènes, ou une utilisation d'anciens conservateurs considérés comme allergènes, ce qui avait pu être le cas pour la MI et le couple MCI / MI, suite à l'interdiction du méthylidibromoglutaronitrile. [71]

#### **1.4. Les actions réglementaires face à ces conservateurs**

D'après la première opinion du "*Scientific Committee on Consumer Safety*" (SCCS) adoptée le 12 décembre 2013 et révisé en mars 2014, sur la sécurité de la méthylisothiazolinone, il a été conclu que les données cliniques actuelles indiquent

que la MI utilisée à une concentration de 100 ppm dans les produits cosmétiques n'est pas sans danger pour le consommateur. [72]

Dans le cas des produits cosmétiques sans rinçage, en incluant les lingettes, les informations fournies ne montrent pas une utilisation sûre de la MI en tant que conservateur à une concentration de 100 ppm, du point de vue de l'induction de l'allergie de contact. [72]

Dans le cas des produits cosmétiques destinés à être rincés, la concentration de 15 ppm est considérée comme sûre pour l'utilisateur du point de vue de l'induction de l'allergie de contact provoquée par la MI. Cependant aucune information n'est disponible en ce qui concerne l'élicitation. De plus, la MI ne doit pas être utilisée comme additif dans un produit cosmétique contenant déjà un mélange MCI/MI. [72]

En octobre 2013, la Commission Européenne a publié une consultation sur la méthylchloroisothiazolinone et la méthylisothiazolinone, dans le cadre du règlement (CE) n° 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques :

« La Commission propose de modifier l'annexe V, rubriques 39 et 57, du règlement (CE) n° 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques afin de limiter l'utilisation du mélange de méthylchloroisothiazolinone et méthylisothiazolinone aux produits à rincer et d'indiquer clairement que l'utilisation du mélange et celle du méthylisothiazolinone seule sont incompatibles, car le rapport 3:1 du mélange en serait affecté. La date d'application proposée est six mois après la date d'entrée en vigueur de la mesure pour la mise sur le marché de produits conformes et douze mois après la date d'entrée en vigueur de la mesure pour le retrait du marché des produits non conformes. »

Cette mesure est devenue applicable le 16 juillet 2015. [73]

Depuis juillet 2015, la Commission Européenne a publié une consultation sur la méthylchloroisothiazolinone dans le cadre du règlement (CE) n° 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques (*en annexe*). Cette consultation est ouverte et sujette à commentaires jusqu'à la date du 23 octobre 2015.

La Commission Européenne propose de modifier à nouveau l'annexe V du présent règlement, en procédant en deux étapes :

- 1) Interdire la MI dans les produits sans rinçage. Cette mesure devrait avoir un effet positif sur l'incidence des allergies
- 2) Attendre l'avis final du SCCS sur les produits à rincer et les produits capillaires sans rinçage, prévu pour fin septembre 2015, avant de réduire la concentration de 100 ppm à 15 ppm. [74]

A ce jour, l'avis final du SCCS est en cours de finalisation, mais n'a pas encore été adopté.

## 2. Phénoxyéthanol

### 2.1. Propriétés physico-chimiques

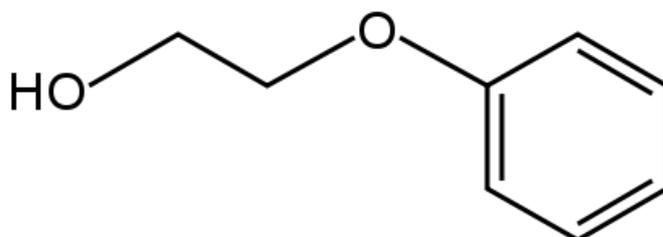


Figure 18 - Structure chimique du phénoxyéthanol

<b>Nom</b>	Phénoxyéthanol
<b>N° CAS</b>	122-99-6
<b>Formule</b>	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	138,16 g/mol
<b>Point de fusion</b>	11-13 °C
<b>Densité relative</b>	1,1094 g/cm <sup>3</sup> à 20°C
<b>Hydrosolubilité</b>	2,7 g/100 mL à 20°C

Tableau I - Propriétés physico-chimiques du phénoxyéthanol [28]

Le phénoxyéthanol est un éther aromatique, et plus précisément un dérivé de l'éthylène glycol qui appartient à la famille des éthers de glycol. Il a en sa structure un noyau benzénique et une fonction hydroxyle. [75]

Le phénoxyéthanol est un liquide huileux qui n'est pas volatile, et ses caractéristiques physico-chimiques sont différentes de celles des éthers de glycols interdits (méthoxyéthanol, éthoxyéthanol et leurs acétates). [75]

Sa bonne solubilité aqueuse fait de lui un conservateur très efficace dans les produits cosmétiques comportant des phases aqueuses, la phase aqueuse étant la seule qui est réellement sujette à la contamination microbienne. [75]

## **2.2. Généralités et usages**

Le phénoxyéthanol est un agent conservateur utilisé dans les produits cosmétiques. Le phénoxyéthanol sert aussi de solvant pour d'autres conservateurs, comme par exemple les parabens. [76]

Dans certaines formulations on trouvera donc le phénoxyéthanol en plus des parabens, mais dans les produits cosmétiques portant la mention « sans parabens » il est aussi fréquemment retrouvé.

En Europe, d'après la liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques qui figure à l'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009, le phénoxyéthanol est autorisé à une concentration maximale de 1%. [11]

## **2.3. Les possibles dangers liés au phénoxyéthanol [75]**

Le phénoxyéthanol est absorbé par voie orale et cutanée. Il est principalement métabolisé en acide phénoxyacétique par le foie, et est majoritairement éliminé par dans les urines.

Dans une étude *in vitro* examinée par l'ANSM, les valeurs d'absorption cutanée retenues pour l'évaluation du risque ont été de 40 % pour les produits cosmétiques destinés à être rincés, et de 80 % pour ceux sans rinçage.

En 2012 l'ANSM a en effet publié un rapport sur l'évaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques. L'agence a analysé des études toxicologiques et les résultats observés ont permis de mettre en évidence plusieurs points importants.

Des mesures biologiques effectuées chez la population générale ont démontré que la population était beaucoup plus exposée au phénoxyéthanol par rapport aux autres éthers de glycol.

D'après les études analysées par l'ANSM, ce conservateur présente une toxicité aiguë faible chez l'animal, mais il n'est ni irritant pour la peau ni sensibilisant. Cependant il ne semble pas présenter un potentiel génotoxique *in vitro* ni *in vivo*.

Le phénoxyéthanol induit des effets systémiques chez l'animal, tels que l'hématotoxicité et l'hépatotoxicité. Il provoque une hémolyse érythrocytaire chez les rats à des doses égales ou supérieures à 1000 mg / kg / j.

Il induit les mêmes effets chez le lapin, et celui-ci est plus sensible à ces effets que le rat. Le phénoxyéthanol provoque des effets hémolytiques se caractérisant par une hémolyse intra vasculaire avec anémie régénérative (augmentation du taux de réticulocytes).

Quant aux effets hépatotoxiques ils se caractérisent par une augmentation du poids du foie, une augmentation sérique de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines, aspartate amino-transférase et lactate déshydrogénase.

Une diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique et de la cholestérolémie (effet irréversible après 5 semaines) ainsi que des modifications histopathologiques sont également observées.

Pour l'évaluation du risque, et en se basant sur l'hépatotoxicité, la dose sans effet néfaste observé (NOAEL) retenue est égale à 164 mg / kg / j.

Concernant les possibles effets du phénoxyéthanol sur la reproduction, l'étude de *Heindel et al.*, en 1990, effectuée chez la souris, rapporte une diminution de 10% du poids fœtal, observée à partir de la dose de 2000 mg / kg / j par rapport au groupe témoin.

Cette étude met aussi en évidence une augmentation de la mortalité de la progéniture de la génération F1 lorsqu'ils sont exposés à partir de la dose de 2000 mg / kg / j.

Malgré le fait que ces effets n'aient pas été observés dans d'autres études, il serait judicieux d'apporter des informations complémentaires en vue de confirmer ou d'infirmer les doutes existants sur la reprotoxicité de cette substance. A des doses toxiques, il est donc suspecté d'entraîner des effets toxiques vis-à-vis de la reproduction et du développement.

Avec les connaissances actuelles disponibles à ce jour, il n'existe pas de publication de cas d'effets systémiques provoqués par le phénoxyéthanol, suite à l'utilisation de produits cosmétiques chez l'homme, excepté de rares effets indésirables locaux.

#### **2.4. Les recommandations de l'ANSM [75]**

La commission de cosmétologie présente au sein de l'agence n'a pas estimé nécessaire de modifier la concentration maximale autorisée du phénoxyéthanol (1 %) dans les produits cosmétiques, considérant une exposition cumulée aux produits cosmétiques destinés aux adultes.

En contrepartie, considérant une exposition cumulée aux produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, il pourrait être proposé de modifier la concentration maximale autorisée en l'abaissant à 0,4 % dans tous les produits destinés aux enfants de moins de trois ans, tout comme l'interdiction d'utilisation de phénoxyéthanol dans les produits destinés au siège.

En conclusion, l'évaluation du risque menée par l'ANSM sur la base de toutes les données observées et des données d'exposition au phénoxyéthanol en tant que conservateur à la concentration de 1 %, permet de démontrer que les marges de sécurité peuvent être considérées acceptables chez l'adulte, mais ne sont pas suffisantes chez les enfants de moins de trois ans.

Les recommandations de l'ANSM pour les enfants de moins de trois ans sont les suivantes :

- ✓ Interdire le phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège
- ✓ Restreindre le phénoxyéthanol à la concentration de 0,4 % au lieu du 1 % actuel, dans tous les autres types de produits

Toutefois, l'agence souligne que toute limitation et/ou modification de la concentration finale en phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques devra être compatible avec l'activité antimicrobienne attendue pour un conservateur.

## B. Les filtres UV minéraux

### 1. Propriétés physico-chimiques [28]

<b>Nom</b>	Dioxyde de Titane	Oxyde de Zinc
<b>N° CAS</b>	13463-67-7	1314-13-2
<b>Formule</b>	TiO <sub>2</sub>	ZnO
<b>Poids moléculaire</b>	79,9 g/mol	81,39 g/mol
<b>Point de fusion</b>	1 855 °C	1 975 °C
<b>Densité relative</b>	4.26 g/mL à 25 °C	5,610 g/cm <sup>3</sup>
<b>Hydrosolubilité</b>	Insoluble dans l'eau	Insoluble dans l'eau

Tableau J - Propriétés physico-chimiques des filtres UV minéraux

### 2. Généralités et usages [77]

Ce sont des matériaux qui diffusent la lumière du visible au lieu de l'absorber. A la base ce sont des pigments blancs dont l'utilisation principale a été détournée.

Le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) et l'oxyde de zinc (ZnO) font partie des deux filtres UV minéraux très souvent utilisés dans les crèmes solaires, et ils sont considérés comme des alternatives aux filtres chimiques.

Un des inconvénients de ces filtres est l'effet de blanchiment qu'ils induisent lorsqu'ils sont adjoints à une matrice organique (plastique, crème, etc).

Contrairement aux filtres chimiques, les filtres minéraux (aussi appelés « inorganiques ») ne sont pas censés pénétrer dans la peau ni induire d'allergies. C'est la principale raison pour laquelle ils rentrent dans la composition des produits solaires destinés aux enfants et peaux de type sensible.

En règle générale, un matériau utilisé seul est suffisant pour absorber à la fois les UVA et les UVB, mais on retrouve parfois deux matériaux dans la même composition.

Les filtres UV minéraux peuvent présenter des propriétés photocatalytiques génératrices de radicaux libres. Ces nanoparticules inorganiques nécessitent donc un "enrobage" par de la silice ou de l'alumine avant utilisation, ce qui permet d'accroître les propriétés mécaniques (ou de thixotropie) ainsi que leur dispersion dans les crèmes solaires.

### **3. Evaluation par l'ANSM et réglementation [78]**

L'agence a analysé de manière critique les données d'études scientifiques à propos des nanoparticules et en particulier le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc contenus dans les produits cosmétiques. Le dioxyde de titane figure à l'annexe VI « Liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques » du règlement CE n°1223/2009. Il est autorisé à la concentration maximale de 25 %.

Actuellement, l'oxyde de zinc ne figure pas dans cette annexe, c'est pourquoi l'ANSM rappelle qu'il ne peut pas être utilisé en tant que filtre UV. L'agence a analysé des études disponibles relatives à la pénétration cutanée, la génotoxicité et la cancérogenèse du TiO<sub>2</sub> et du ZnO sous leur forme nanoparticulaire.

Dans le rapport d'évaluation de l'ANSM, il est décrit que la pénétration cutanée du TiO<sub>2</sub> et du ZnO sous forme nanoparticulaire, semble limitée aux couches supérieures de la peau saine, et que sur peau lésée il n'a pas été possible de conclure sur l'absence de pénétration cutanée.

D'après le rapport de l'ANSM, il semblerait que les résultats des études de génotoxicité concernant le TiO<sub>2</sub> et le ZnO, issues de la littérature scientifique, soient contradictoires. De plus, les données sur une possible toxicité chronique et cancérogenèse vis-à-vis de ces substances sont à ce jour limitées.

Toutefois, des études réalisées chez le rat ont permis de mettre en évidence une toxicité pulmonaire chez ce dernier. Pour l'instant le TiO<sub>2</sub> et le ZnO continuent à être utilisés dans les cosmétiques mais pas sous forme nanoparticulaire, et malgré cette polémique les filtres minéraux continuent à être valorisés par rapport aux filtres chimiques.

## **C. Des solutions au niveau du packaging**

### **1. Les flacons à système « *airless* »**

Les flacons « *airless* » sont de plus en plus utilisés dans le but de protéger le produit contre les agressions de l'environnement. Ces flacons ont été spécialement conçus pour empêcher au mieux l'entrée des micro-organismes dans les produits cosmétiques. L'embout du flacon présente une surface plus petite et moins sujette à la contamination microbienne. [79]

L'emballage « *airless* » doit assurer la non-contamination du produit cosmétique au long de sa période d'utilisation, car le système « *airless* » est doté d'une capacité de protection et d'étanchéité à l'oxygène. En évitant donc toute entrée d'air, le produit n'est pas sujet à l'oxydation, ce qui présente une garantie supplémentaire pour la bonne conservation du produit cosmétique. [80]

Cependant, les systèmes « *airless* » ne présentent pas tous les mêmes équivalences en termes d'étanchéité. En effet, les systèmes à piston favorisent plus d'échanges entre le produit et son environnement, tandis que les systèmes à poche sont plus étanches. Le conditionnement « *airless* » est un conditionnement multidoses. De nos jours, près de 80% des emballages « *airless* » utilisés sur le marché des cosmétiques sont des systèmes à piston. [80]

L'inconvénient majeur des flacons ou systèmes « *airless* » consiste en la non stérilité du produit. Bien qu'ils garantissent l'efficacité des actifs présents dans la formulation du produit cosmétique, tout au long de l'utilisation, ce conditionnement n'est cependant pas adapté aux formules dites « sans conservateurs ». [81]

En effet, le risque de contamination microbienne est possible par la présence d'un « volume mort » au niveau de la tête de l'applicateur, ce qui permet la « rétrocontamination ». De ce fait, la présence de conservateurs s'avère indispensable. [81]

## **2. Le conditionnement unidose**

Pour limiter la présence de conservateur, dont les parabens et le triclosan, l'ANSM tout comme les autorités européennes, incitent les laboratoires à privilégier les méthodes physiques et non chimiques de conservation. En effet, modifier les conditionnements et développer les préparations unidoses permettrait de s'affranchir de conservateurs chimiques. [82]

Le conditionnement unidose a donc comme avantage de pouvoir contenir des formulations exemptes de conservateurs. Les tubes monodose sont conditionnés de manière à maintenir la stérilité du produit. [81]

La durée d'utilisation de cette forme galénique est le plus souvent de trois jours après ouverture, ceci explique que les produits cosmétiques conditionnés sous cette forme voient leurs actifs efficaces pendant une durée maximale de 3 jours. Au-delà de ce temps, la stérilité n'est plus garantie car ce type de packaging n'évite pas l'entrée d'air, et qu'une rétrocontamination est possible. [81]

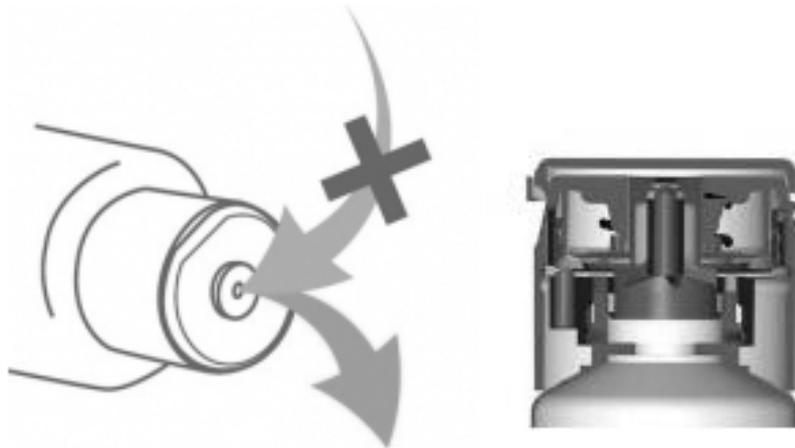
Un des inconvénients majeurs des formes unidoses est qu'elles sont bien plus onéreuses à la fabrication et moins écologiques que les formes multidoses.

## **3. La technologie D.E.F.I. : Dispositif Exclusif Formule Intacte**

Le système Dispositif Exclusif Formule Intacte (D.E.F.I.) est le premier système de fermeture breveté qui permet de protéger les formules stériles, à l'abri de tout germe, dans un tube de grande contenance. La formule reste stérile pendant toute la durée d'utilisation, sans risque de contamination bactérienne, c'est la « cosmétique stérile ». [83]

Ce système a été lancé par les Laboratoires Dermatologiques Avène (Groupe Pierre Fabre) pour la toute première fois en 2009, après plus de 10 années de recherche et développement. Le procédé de fabrication a été mis au point par les chercheurs et les ingénieurs des Laboratoires Pierre Fabre. [83]

Les formules sont stérilisées par infusion associée à leur conditionnement en bloc stérile, selon les normes en vigueur dans l'industrie pharmaceutique. Le produit cosmétique peut alors être formulé sans aucun paraben, sans conservateur, et sans substance à fonction de conservateur. Les soins « cosmétique stérile » ne contiennent donc que les actifs essentiels pour la peau. [83]



**Figure 19 - Système D.E.F.I**

La capsule D.E.F.I est composée de 4 pièces dont une membrane souple qui se soulève lorsqu'on exerce une pression sur le tube, pour revenir en place quand la pression est relâchée. Contrairement au flacon « *airless* », ce système ne présente pas de volume mort, ce qui évite une éventuelle rétrocontamination. [81]

Les pièces qui constituent le système sont de très haute précision. Fabriquées au centième de millimètre près, elles assurent une parfaite cohésion à l'ensemble. Le capot s'ajuste parfaitement sur la capsule et sa fermeture est assurée par un clip d'inviolabilité qui ne sera retiré qu'au moment de la première utilisation du produit. [81]

## **II. Les solutions proposées par la cosmétique BIO**

---

### **A. Généralités**

#### **1. Le produit cosmétique BIO**

Les cosmétiques biologiques font partie d'une famille de produits composés d'un très grand pourcentage d'ingrédients naturels, qui sont issus du règne végétal. Ce pourcentage peut varier puisqu'il n'existe pas de réglementation spécifique. Cependant, les certifications sont en mesure de donner une idée précise de ce pourcentage. [84]

La cosmétique BIO se rapproche donc de la cosmétique naturelle, en effet cette dernière est la base de la cosmétique BIO. En réalité, ce qui est appelé cosmétique BIO, consiste en une cosmétique naturelle avec une partie BIO, et qu'une partie de certains ingrédients sont issus de l'agriculture biologique. [85]

#### **2. Le produit cosmétique naturel [86]**

Par « produit cosmétique naturel » on entend tout produit, qui, sous réserve de certaines conditions (liées à la présence de conservateurs et d'émulsifiants), se compose de substances naturelles (qui incluent toute substance d'origine végétale, animale ou minérale, ainsi que les mélanges de ces substances) et qui est produit (obtenu et traité) dans des conditions définies.

Lors de l'évaluation de l'innocuité pour la santé humaine, les fabricants de produits cosmétiques naturels doivent prendre en considération les effets allergènes possibles des substances naturelles.

D'après la réglementation sur les cosmétiques naturels :

« Ne peuvent être utilisés dans les produits cosmétiques naturels que les parfums naturels dont le nom et la définition satisfont à la norme 9235 de l'ISO, ainsi que toute substance, qui, dans cette classification, a été isolée par des méthodes

physiques. Les huiles essentielles de synthèse, les parfums qui reproduisent les senteurs naturelles et les matières premières modifiées chimiquement ne peuvent être utilisés dans des compositions parfumées qui sont étiquetées comme étant naturelles ».

### **3. Les conditions de production**

Les conditions de production des produits cosmétiques naturels sont spécifiques à ces derniers. En effet, les ingrédients naturels doivent être obtenus et traités uniquement par le biais de méthodes physiques, microbiologiques ou encore enzymatiques. Pour les procédés d'extraction, des solvants appropriés doivent être utilisés, comme par exemple l'eau, l'alcool éthylique et des solvants naturels. [86]

La certification BIO porte donc non seulement sur l'origine des ingrédients utilisés, mais aussi sur les procédés de fabrication. Les procédés autorisés et interdits, sont listés dans les cahiers des charges des labels de produits cosmétiques BIO.

Les procédés chimiques sont préférablement évités, puisqu'ils impliquent l'utilisation de composés synthétiques pour extraire le produit en question, et il en restera toujours des traces. Comme pour les produits naturels, ce sont les procédés physiques qui seront préférés. [84]

L'aspect écologique est aussi mis en jeu, les laboratoires auront donc tout intérêt à mettre en œuvre des procédés peu consommateurs d'énergie afin de respecter les différentes exigences écologiques et de permettre la protection des ressources naturelles. C'est le cas de la « chimie verte ». [85]

#### **B. Certification et les labels BIO**

Chacun des labels BIO doit respecter un cahier des charges rigoureux et spécifique, et afin d'obtenir une labellisation BIO, le produit cosmétique va subir des tests afin de garantir son efficacité. [84]

## 1. Organisme de contrôle et de certification

En France, Ecocert est un organisme de contrôle et de certification qui a été agréé par le Ministère de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Pêche et par le Ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi. [87]

Créé en 1991, Ecocert a été le tout premier organisme de certification à développer un référentiel pour les produits cosmétiques écologiques et biologiques. Ecocert contrôle et certifie des produits cosmétiques. [87]

Le référentiel Ecocert impose l'utilisation d'ingrédients issus de ressources renouvelables et transformés par des procédés respectueux de l'environnement. Pour obtenir la certification, un seuil minimum d'ingrédients naturels et issus de l'agriculture biologique doit être respecté. [88]

Cependant, des ingrédients fréquemment retrouvés dans les cosmétiques, comme l'eau, les sels ou encore les minéraux, ne peuvent pas être certifiés biologiques car ils ne sont pas issus de l'agriculture. Pour illustrer cet exemple, une huile essentielle qui ne contient pas d'eau peut donc afficher jusqu'à 100% d'ingrédients biologiques. [88]

Dans tous les cas, 95% minimum du total des ingrédients doivent être naturels ou d'origine naturelle. [88]

Pour le label Cosmétique Biologique :



- ✓ 95% minimum des ingrédients végétaux de la formule doivent être issus de l'agriculture biologique
- ✓ 10% minimum du total des ingrédients doivent être issus de l'agriculture biologique

Pour le label Cosmétique Ecologique :



- ✓ 50% minimum des ingrédients végétaux de la formule doivent être issus de l'agriculture biologique.
- ✓ 5% minimum du total des ingrédients doivent être issus de l'agriculture biologique.

## **2. Label COSMEBIO® [89]**

COSMEBIO® est une association professionnelle française de cosmétique écologique et biologique. La Charte COSMEBIO® a élaboré à deux cahiers des charges très rigoureux qui ont été déposés auprès du ministère de l'Industrie français.

Le premier a été élaboré en collaboration avec Ecocert en 2003, et le second, élaboré par Qualité France, fut publié en 2004. De ce fait, les produits du label COSMEBIO® sont contrôlés par ces deux organismes certificateurs français (Ecocert et Qualité France).

Le label COSMEBIO® est apposé produit par produit. Il assure l'engagement des entreprises et guide le consommateur vers d'authentiques produits écologiques et biologiques qui répondent aux critères éthiques et techniques de la Charte fondatrice.

COSMEBIO® a déposé deux logos qui correspondent à deux niveaux de certification contrôlés par un organisme certificateur indépendant et agréé.

Ces deux labels doivent répondre aux critères suivants :

### Label BIO :

- Au minimum : 95% d'ingrédients naturels ou d'origine naturelle.
- Au minimum : 95% des ingrédients végétaux sont issus de l'Agriculture Biologique.
- Au minimum : 10% de l'ensemble des ingrédients sont issus de l'Agriculture Biologique.

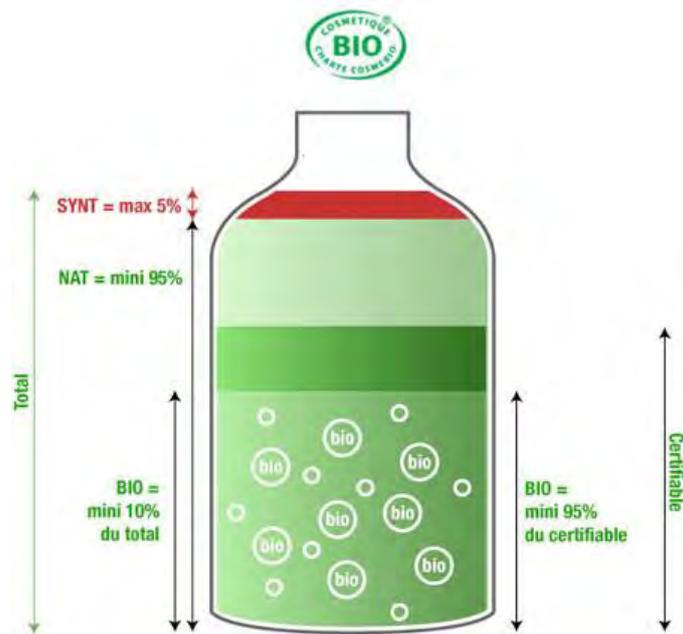


Figure 20 - Label BIO

### Label ECO :

- Au minimum : 95% d'ingrédients naturels ou d'origine naturelle.
- Au minimum : 50% des ingrédients végétaux sont issus de l'Agriculture Biologique.
- Au minimum : 5% de l'ensemble des ingrédients sont issus de l'Agriculture Biologique.

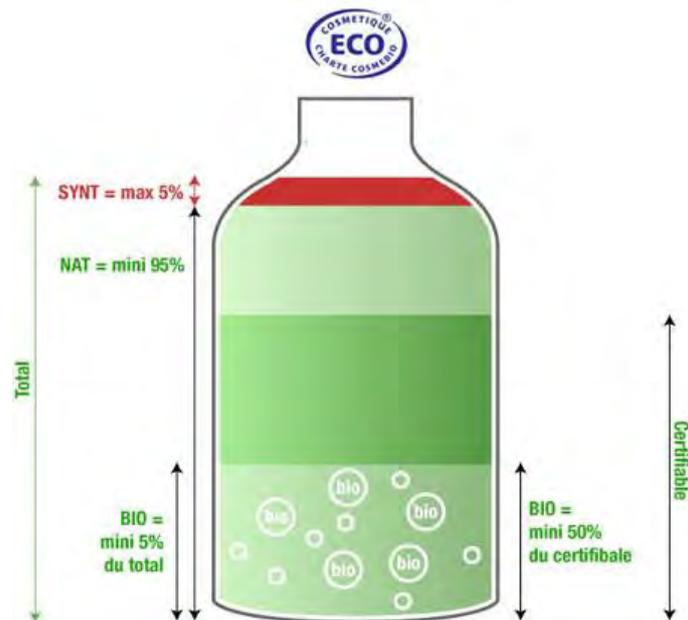


Figure 21 - Label ECO

### C. Les ingrédients interdits dans le BIO [90]

Chaque label a ses spécificités en termes d'autorisations et d'interdictions concernant les ingrédients, en fonction de leur cahier des charges. De façon générale on retrouve souvent les mêmes types d'ingrédients dont l'utilisation n'est pas autorisée.

Parmi les ingrédients exclus de la composition d'un produit cosmétique BIO, on retrouve tout d'abord les ingrédients qui peuvent être obtenus par les procédés qui ne respectent pas l'environnement (cas de l'éthoxylation, de l'halogénéation ou encore de la pétrochimie). C'est le cas des PEG (polyéthylène glycol) et des PPG (polypropylène glycol).

Les parfums de synthèse, les polymères de synthèse, les phtalates, les colorants ou pigments de synthèse, les huiles minérales et huiles de synthèse, sont interdits. C'est aussi le cas des conservateurs de synthèse. A titre d'exemple, les parabens, le triclosan, les libérateurs de formaldéhyde, le phénoxyéthanol et le couple MCI/MI ne sont donc pas utilisés dans les produits cosmétiques BIO.

Cependant, quelques molécules synthétiques demeurent indispensables comme agents de conservation. Une liste positive limitée précise les molécules autorisées, dont la présence sur l'emballage doit être explicite.

Sont aussi interdites toutes les substances à base de mercure ainsi que les composés organiques mercuriels, car ils sont fortement toxiques et peuvent entraîner une sensibilisation excessive de la peau ou des irritations graves.

Les OGM (Organismes Génétiquement Modifiés) et les produits issus de génie génétique sont également proscrits.

Les substances d'origine animale et les matières premières supposant la mort d'un animal sont interdites. Seuls certains ingrédients produits de manière naturelle par les animaux, et qui ne leur portent pas préjudice, sont autorisés (cire d'abeille, miel...).

## **D. Les ingrédients proposés comme alternatives**

### **1. Conservateurs chimiques d'origine naturelle [91]**

Il existe des conservateurs chimiques d'origine naturelle qui sont autorisés dans la formulation des produits cosmétiques BIO. Ce sont les seuls ingrédients synthétiques qui sont autorisés en cosmétique naturelle et biologique (avec les ajusteurs de pH).

En effet en choisissant d'utiliser ce type de conservateurs, on évite l'utilisation des parabens et du triclosan. Ces conservateurs sont appelés « identique nature », car ils existent à l'état naturel, mais sont peu biodisponibles.

Ils sont donc synthétisés mais en utilisant des procédés respectueux de l'environnement. Chaque label choisira en fonction du cahier des charges, quels conservateurs il décide d'autoriser dans leur composition (*cf* tableau T en annexe).

## 1.1 Acide salicylique

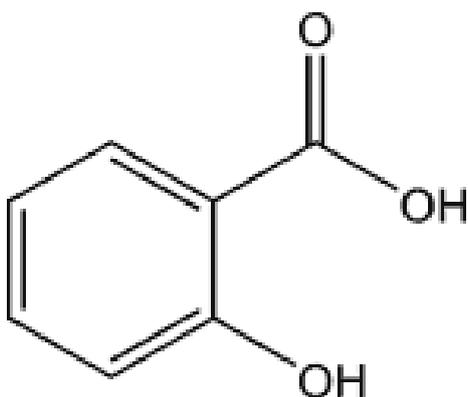


Figure 22 - Structure chimique de l'acide salicylique

<b>Nom</b>	Acide salicylique
<b>N° CAS</b>	69-72-7
<b>Nom UICPA</b>	Acide 2-hydroxybenzoïque
<b>Formule</b>	$C_7H_6O_3$
<b>Poids moléculaire</b>	138,12 g/mol
<b>Point de fusion</b>	158-161 °C

Tableau K - Propriétés chimiques de l'acide salicylique [28]

En 1835, un chimiste suisse, Karl Jacob Löwig, isole le principe actif de la reine-des-prés : l'acide salicylique, aussi appelé acide spirique. De la famille des rosaceae, la reine-des-prés, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. est une plante herbacée vivace commune. L'acide salicylique est aussi retrouvé dans le saule blanc, *Salix alba* L., un arbre commun de la famille des Salicacées. [92]

Outre son pouvoir conservateur, l'acide salicylique a aussi des propriétés kératolytiques, anti-acné, antipelliculaires, et il peut également entrer dans la composition des parfums. Dans les produits cosmétiques finis il est utilisé en tant que conservateur à une concentration de 0,5%. Cependant il est conseillé de ne pas l'utiliser dans les produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans, à l'exception des shampooings. [93]

## 1.2 Acide benzoïque et benzoate de sodium

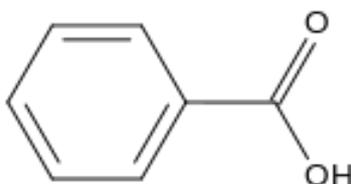


Figure 23 - Structure chimique de l'acide benzoïque

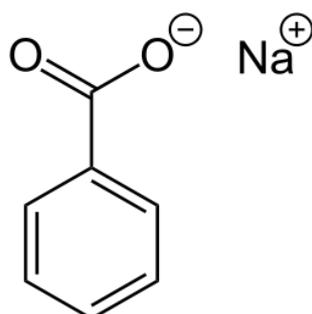


Figure 24 - Structure chimique du benzoate de sodium

Nom	Acide benzoïque	Benzoate de sodium
N° CAS	65-85-0	532-32-1
Formule	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> NaO <sub>2</sub>
Poids moléculaire	122,12 g/mol	144,10 g/mol
Point de fusion	121 - 125 °C	> 300 °C
Densité relative	1,320 g/cm <sup>3</sup> à 20 °C	1,440 g/cm <sup>3</sup>
Hydrosolubilité	2,9 g/l à 25 °C	556 g/l

Tableau L - Propriétés chimiques de l'acide benzoïque et son sel [28]

L'acide benzoïque et ses sels, notamment le benzoate de sodium, sont présents dans la résine végétale de benjoin. [94]

On retrouve aussi l'acide benzoïque dans les plantes alimentaires, telles que la canneberge à gros fruits, *Vaccinium macrocarpon* Aiton, qui est un arbuste de la famille des Ericaceae, mais aussi dans la poudre de cacao, *Theobroma cacao* L. [95]

D'après l'annexe V du règlement CE n°1223/2009, l'acide benzoïque est autorisé en tant que conservateur dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 0,5% dans les produits sans rinçage, à une concentration maximale de 1,7% dans les produits bucco-dentaires, et à une concentration maximale de 2,5% dans les produits à rincer (sauf les produits bucco-dentaires). [96]

Son utilisation n'est pas contre-indiquée chez les enfants, et il peut être utilisé dans tous les types de produits cosmétiques non seulement comme agent conservateur mais aussi en tant que régulateur de pH. [96]

### 1.3 Acide sorbique et sorbate de potassium

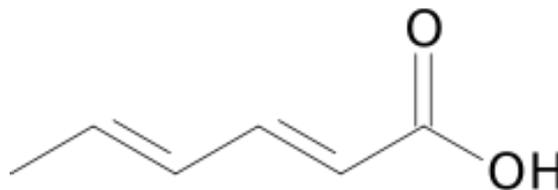


Figure 25 - Structure chimique de l'acide sorbique

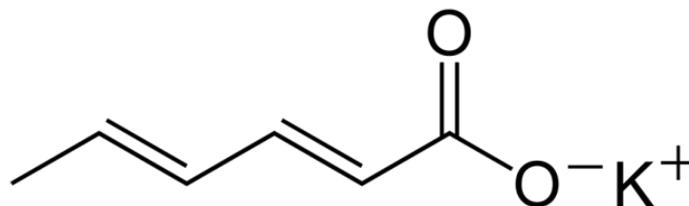


Figure 26 - Structure chimique du sorbate de potassium

<b>Nom</b>	Acide sorbique	Sorbate de potassium
<b>N° CAS</b>	110-44-1	24634-61-5
<b>Formule</b>	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> KO <sub>2</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	112,13 g/mol	150,22 g/mol
<b>Point de fusion</b>	132 - 135 °C	210 °C
<b>Densité relative</b>	1,200 g/cm <sup>3</sup> à 20 °C	1,360 g/cm <sup>3</sup> à 20 °C
<b>Hydrosolubilité</b>	Donnée non disponible	1,400 g/l à 20 °C

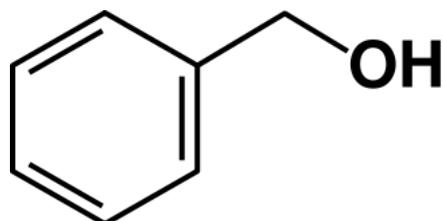
**Tableau M - Propriétés chimiques de l'acide sorbique et son sel [28]**

L'acide sorbique est un acide gras insaturé. Il provient à l'origine des baies immatures du sorbier *Sorbus aucuparia* L., d'où il utilise le nom. [97]

L'acide sorbique et son sel de potassium le plus soluble, le sorbate de potassium font partie des conservateurs cosmétiques universels qui sont à la fois sûrs et efficaces. [98]

L'acide sorbique peut être utilisé dans tous les types de cosmétiques à une concentration maximale de 0,6 %. [99]

#### 1.4 Alcool benzylique



**Figure 27 - Structure chimique de l'alcool benzylique**

<b>Nom</b>	<b>Alcool benzylique</b>
<b>N° CAS</b>	100-51-6
<b>Formule</b>	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O
<b>Poids moléculaire</b>	108,14 g/mol
<b>Point de fusion</b>	-16 -13 °C
<b>Densité relative</b>	Donnée non disponible
<b>Hydrosolubilité</b>	33 g/l à 20 °C

**Tableau N - Propriétés chimiques de l'alcool benzylique [28]**

L'alcool benzylique existe naturellement dans de nombreuses huiles essentielles, notamment celle du jasmin, de la cannelle et de l'ylang ylang. [94]

Mis à part son utilisation comme conservateur dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 1%, il est aussi utilisé comme solvant. Il s'agit toutefois d'une molécule aromatique qui est classée parmi les 26 composés odorants allergènes dont la déclaration est obligatoire. [100]

Sa présence dans les produits cosmétiques doit être indiquée dans la liste des ingrédients lorsque sa concentration est supérieure à :

- 0,001 % dans les produits sans rinçage
- 0,01 % dans les produits à rincer

## **2. L'éthanol BIO**

L'éthanol est très souvent choisi pour la conservation des cosmétiques, et notamment des cosmétiques BIO, de par ses propriétés antibactériennes. Par exemple, dans les lotions pour le visage, il est prisé pour ses qualités astringentes et l'effet « frais » qu'il procure, et dans les déodorants il peut contribuer à l'effet désodorisant. [100]

L'éthanol « BIO » est issu de la fermentation du blé. Il s'agit d'un mode de conservation naturel qui est souvent adopté par les marques allemandes de produits cosmétique BIO. Lorsqu'il est associé à d'autres ingrédients naturels comme par exemple les huiles essentielles, l'alcool s'avère être un bon bactéricide. [90]

Cependant l'éthanol, surtout introduit en grandes quantités, a l'inconvénient d'être desséchant. Mais utilisé à une concentration correcte, il ne provoquera pas de dessèchement de la peau. [91]

Les fabricants de produits cosmétiques ont toutefois cerné le problème et emploient cet ingrédient de façon ciblée. Par conséquent les produits cosmétiques BIO destinés aux peaux très sensibles ne contiennent, pas en général, d'alcool. [85]

### **3. Les huiles essentielles**

Selon la définition de la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle est un :

« Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ».

Les matières premières végétales qui sont utilisées pour la production d'huiles essentielles sont en général des plantes ou parties de plantes présentes à différents états de siccité (forme sèche, flétrie, fraîche). [101]

En effet les HE peuvent être biosynthétisées dans tous les organes de la plante, végétatifs et reproducteurs (parties aériennes, fleurs, bouton floral, feuille, écorce, bois, racine, bulbe, rhizome, fruit, zeste du fruit, graine). [101]

Concernant leur mode d'obtention, les huiles essentielles sont obtenues à partir de matières premières naturelles principalement d'origine végétale. Selon la méthode utilisée pour leur extraction, les HE sont destinées à différentes utilisations. [101]

Concernant leurs propriétés physico-chimiques, elles sont liquides à température ambiante, de consistance huileuse mais non grasse, volatiles (leur volatilité augmente avec la chaleur). Les HE sont insolubles dans l'eau mais solubles dans l'alcool jusqu'à une concurrence de 5%, solubles dans les solvants organiques apolaires et les corps gras. [101]

Certaines huiles essentielles sont dotées de propriétés antibactériennes, antivirales et antifongiques pouvant donc agir sur une grande diversité de germes. Elles sont utilisées en tant que conservateurs dans les produits cosmétiques naturels ou BIO. [91]

L'activité antibactérienne d'une huile essentielle est liée à sa composition chimique, notamment aux groupes fonctionnels des composés majoritaires (alcools, phénols, composés terpéniques et cétoniques). [102]

Le thymol et l'eugénol, deux phénols qui composent certaines HE, sont responsables des activités fongicides et bactéricides. Les monoterpénols sont également dotés d'activité antibactérienne, c'est le cas du géraniol, du linalool, du terpinéol et du menthol pour les plus connus. [102]

<b>Composé chimique antibactérien</b>	<b>HE associée</b>
Thymol	Thym vulgaire à thymol ( <i>Thymus vulgaris L. thymoliferum</i> )
Eugénoł	Clou de Girofle ( <i>Syzygium aromaticum L.</i> )
Géranioł	Thym vulgaire à géranioł ( <i>Thymus vulgaris L. geranioliferum</i> )
Linalool	Thym vulgaire à linalool ( <i>Thymus vulgaris L. linaloliferum</i> )
Terpinéol	Arbre à thé ( <i>Melaleuca alternifolia L.</i> )
Menthol	Menthe poivrée ( <i>Mentha x piperita L.</i> )

**Tableau O - Quelques HE antibactériennes**

Les HE sont aussi des substances odorantes qui sont utilisées dans le développement de parfums naturels à base d'huiles essentielles qui agissent en synergie avec d'autres systèmes conservateurs afin d'optimiser leur efficacité. [91]

Elles peuvent donc servir d'alternative aux phtalates. En effet, certaines HE sont utilisées comme agents fixateurs de parfums. C'est le cas de l'huile essentielle de Santal Amyris. Aussi connue sous le nom de bois de santal indien, elle est utilisée en tant qu'agent fixateur de parfum car elle ralentit l'évaporation et la dissipation du parfum auquel il est ajouté. [103]

Dans le cas des huiles essentielles utilisées dans les produits cosmétiques, la nature des huiles et leur dosage jouent clairement un rôle décisif. En effet, certaines substances sont potentiellement allergisantes, c'est le cas des huiles essentielles. Elles contiennent un ou plusieurs allergènes répertoriés, et parfois en de grandes quantités. [91]

En surdose, elles peuvent donc entraîner des réactions allergiques chez les utilisateurs. Or dans les produits cosmétiques elles sont utilisées en petites quantités et ne représentent qu'une infime partie du produit. Il est donc conseillé aux consommateurs présentant un terrain allergène, d'éviter l'exposition aux substances auxquelles ils sont allergiques. [85]

## **E. Quels sont les avantages et inconvénients de la cosmétique BIO ?**

### **1. Les avantages**

Les cosmétiques BIO sont meilleurs pour la santé du consommateur car moins dangereux. Quand un produit cosmétique est appliqué sur la peau, il va pénétrer dans l'organisme. Etant donné que leur formule de composition ne contient quasiment aucune substance chimique, ils sont donc considérés comme bénéfiques pour l'épiderme. [105]

Les produits cosmétiques BIO sont mieux absorbés par la peau, grâce à la parenté biologique entre le derme et les plantes. Le corps est plus réceptif aux ingrédients naturels. Ils sont aussi moins agressifs pour la peau, notamment les produits nettoyants. Ces derniers moussent moins que les produits conventionnels, car ils sont plus « doux ». [105]

D'après certaines références valorisant les produits BIO, ils seraient plus nutritifs car ils pourraient contenir des nutriments indispensables à la peau, comme les acides aminés, les oligoéléments, des antioxydants et des acides gras qui participent au bon fonctionnement de l'organisme. [105]

De plus, les exigences des référentiels et chartes BIO participent à la préservation de l'environnement. Les ingrédients naturels les plus fréquemment employés sont biodégradables et leur conditionnement peut être recyclé dans la plupart des cas. [106]

Les produits cosmétiques BIO utilisent des ingrédients issus de l'agriculture biologique. De ce fait, ils participent à la préservation du métier d'agriculteur. Grâce aux produits cosmétiques biologiques et naturels, l'intérêt pour l'agriculture biologique ne cesse de croître. Enfin, ils préservent la santé et le bien-être du règne animal puisque les tests toxicologiques / expérimentaux sont interdits sur les animaux. [106]

## **2. Les inconvénients**

Les produits cosmétiques BIO peuvent contenir des ingrédients réputés pour leur caractère allergisant. Comme dit précédemment, les huiles essentielles utilisées dans la formulation d'un produit cosmétique BIO, sont susceptibles de provoquer des allergies. [106]

En 2008 l'ANSM avait publié des recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques. L'agence a rappelé que 16 substances au potentiel allergisant, pouvant être présentes dans les HE, figurent à l'annexe III du règlement (CE) n°1223/2009 « liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues ». Dans l'annexe III nous pouvons donc retrouver le citral, l'eugénole, le cinnamal, le géraniol, le linalool ou encore le limonène, composés présents dans quelques exemples d'huiles essentielles citées précédemment. [107]

Un autre point essentiel concerne la durée de conservation du produit. Les cosmétiques BIO ne contiennent pas de conservateurs synthétiques, par conséquent ils ne se conservent pas aussi longtemps que les cosmétiques classiques. [106]

En effet, les conservateurs d'origine naturelle aux propriétés anti-oxydantes ou antibactériennes ajoutés dans les soins BIO ne sont efficaces qu'à court terme, et les produits peuvent se conserver entre 3 mois et 12 mois une fois ouverts, selon les marques et les produits. [108]

Concernant les cosmétiques faits maison, ceux-ci se conservent encore moins de temps. Fabriqués dans un environnement qui n'est pas stérile, certaines règles d'hygiène doivent être respectées lors de la préparation, afin d'empêcher la contamination par les micro-organismes. La durée de vie de ces produits cosmétiques sera donc étroitement liée à l'environnement de préparation et au respect des mesures d'hygiène. [109]

Néanmoins toute préparation cosmétique faite maison nécessite l'utilisation d'un conservateur, autrement le produit ne se conserve que quelques jours au réfrigérateur. [109]

En utilisant des conservateurs naturels appropriés, les produits contenant un mélange d'eau-huile (tels que les crèmes) peuvent se conserver au moins 1 mois, ou bien entre 1 et 3 mois en les gardant au réfrigérateur. Les produits contenant uniquement une phase huileuse (tels que les baumes), pourront se conserver jusqu'à 3 mois s'ils sont rangés à l'abri de la lumière et de la chaleur. [109]

En termes de texture ou senteur, étant donné que les colorants et parfums utilisés proviennent d'ingrédients naturels, ils peuvent parfois paraître trop « simples » ou avoir des senteurs auxquelles un utilisateur « lambda » ne serait pas accoutumé. [106]

Enfin, la part de BIO utilisée sera fonction du type de produit cosmétique. C'est le cas des produits de maquillage qui utilisent des pigments sous forme de poudre (les poudres, les fards à joues et fards à paupières). En effet, dans les produits cosmétiques de maquillage certifiés, seuls les pigments minéraux et les couleurs naturelles peuvent être utilisés. Les couleurs qui sont minérales sont transformées chimiquement et ne peuvent pas être BIO. Les colorants azoïques qui sont fabriqués synthétiquement ne sont donc pas utilisés dans le maquillage certifié BIO. [85]

Les poudres, fards à joues et ombres à paupières doivent contenir certains types d'ingrédients qui puissent leur permettre d'assurer leur utilisation (une poudre pour le visage doit pouvoir absorber l'excès de sébum et matifier la peau). [85]

Mais les ingrédients comme le talc, le stéarate de magnésium, la poudre de soie, ou encore l'ester d'acide aminé lysine laurylique, ne peuvent pas être BIO. [85]

## **F. Conclusion sur la cosmétique BIO**

A ce jour, les cosmétiques BIO sont une des solutions choisies par les nombreux consommateurs souhaitant éviter l'utilisation d'ingrédients dits « suspects ». Le BIO attire et rassure de plus en plus les consommateurs et il est considéré comme une bonne alternative face à la polémique des perturbateurs endocriniens, à condition de présenter des critères de qualité.

Cependant les produits cosmétiques BIO peuvent aussi ne pas être la solution idéale pour tous les types de consommateurs. Avec des ingrédients telles que les huiles essentielles, ils provoquent parfois des allergies chez les personnes présentant un terrain allergique, ou induire une irritation cutanée, tout comme la cosmétique conventionnelle.

Certains labels peuvent être difficiles à comprendre pour un utilisateur lambda et il faut garder à l'esprit que les cahiers des charges varient selon l'organisme certificateur. De plus en plus de marques proposent leur gamme BIO, y compris les marques de grande surface. Face à une large variété de produits cosmétiques BIO, provenant d'horizons et de labels différents, le consommateur peut se sentir désemparé et faire un choix qui peut ne pas lui être adapté.

## Conclusion

---

Au cours de ce travail bibliographique, nous avons dans un premier temps abordé les produits cosmétiques dans leur ensemble, les différentes catégories de produits cosmétiques et les aspects réglementaires qui les concernent.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes penchés sur les études scientifiques concernant les ingrédients suspectés d'être des perturbateurs endocriniens. Ces substances sont au cœur d'une polémique qui, alimentée par les médias, a alerté le grand public et provoqué des inquiétudes auprès des consommateurs.

Le travail bibliographique effectué dans le cadre du présent rapport permet de conclure qu'il n'existe, à ce jour, aucune preuve avérée ou confirmée sur l'effet néfaste des perturbateurs endocriniens, à leurs concentrations normales d'utilisation dans les produits cosmétiques. Le doute n'est cependant pas totalement levé et nécessiterait la mise en œuvre de nouvelles études plus précises, notamment sur le long terme chez l'homme.

Face à l'inquiétude installée du grand public, les autorités de santé (dont l'ANSM) ont placé sous surveillance ces substances, et ont déjà pris des décisions de précaution sanitaire à leur égard. Ces actions ont déclenché ou accéléré la recherche et le développement de solutions alternatives par les industriels de la cosmétique.

Des mesures ont été implémentées par la cosmétique conventionnelle, comme le remplacement par d'autres conservateurs de synthèse, le développement de packagings adaptés ou encore de nouveaux systèmes de délivrance avec le système D.E.F.I.

Aucune solution idéale n'a été trouvée à ce stade. Ainsi le remplacement des parabens et du triclosan par des conservateurs tels que le couple méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone ou le phénoxyéthanol est à son tour remis en cause, en raison d'autres effets indésirables potentiels.

L'inquiétude grandissante vis-à-vis des perturbateurs endocriniens a également favorisé le développement de la cosmétique biologique, dont les ventes ont fortement augmenté depuis ces dernières années.

Composés d'un grand pourcentage d'ingrédients naturels ou d'origine naturelle et issus de l'agriculture biologique, les produits cosmétiques BIO séduisent de nombreux consommateurs qui voient en eux l'alternative idéale aux cosmétiques conventionnels.

Cependant ces cosmétiques BIO peuvent aussi présenter quelques inconvénients ; par exemple ceux qui contiennent des huiles essentielles peuvent provoquer des allergies. De plus, il faut garder à l'esprit que les cosmétiques BIO ne se conservent pas aussi longtemps que les cosmétiques classiques et posent donc d'autres problèmes. Par ailleurs, certains produits de maquillage ne peuvent pas toujours être certifiés BIO, en raison de leur composition.

Enfin, les produits BIO en général ne répondent pas aux besoins de l'ensemble des différents profils de consommateurs.

Cependant grâce à l'évolution des mesures de sécurité et à système actif en termes de cosmétovigilance, l'environnement pour le consommateur est devenu plus sûr malgré la polémique actuelle. Le relais d'informations par les médias peut avoir un impact angoissant pour les consommateurs, d'où la nécessité d'une « vraie » éducation, avec des informations éclairées et plus facilement disponibles en ce qui concerne les risques réels ou supposés des formulations cosmétiques.

Enfin il reste toujours la possibilité d'alterner les produits cosmétiques afin de diminuer les facteurs de risques liés à certains constituants. En tant que Pharmacien, il est primordial de pouvoir donner aux utilisateurs, des conseils et des informations à la fois claires, justes et actualisées, afin de répondre à leurs inquiétudes.

# **ANNEXES**

Figure 28 - Spectre d'activité des parabens



(Source photo: [http://www.ueno-fc.co.jp/MEDIA/PARABEN\\_HP%20DATA\\_0706.pdf](http://www.ueno-fc.co.jp/MEDIA/PARABEN_HP%20DATA_0706.pdf))

Tableau P - Résultats de l'étude de P. Darbre

Table 2—The HPLC/MS/MS analysis of parabens in 20 human breast tumours<sup>a</sup>

Tumour extract	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Mean	SEM	
Benzylparaben	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Isobutylparaben	5.2	0.1	5.2	3.3	2.8	3.5	2.5	1.9	4.9	2.2	1.7	3.9	2.2	2.3	1.2	2.0	1.7	0.0	1.0	0.0	2.4	0.4	
n-Butylparaben	15.3	7.2	29.5	22.4	14.3	15.5	9.8	6.7	10.3	7.4	2.4	14.7	7.1	6.7	7.4	7.2	5.3	3.1	5.7	3.2	10.1	1.5	
n-Propylparaben	6.5	7.9	18.6	18.4	10.9	17.9	10.0	10.5	11.6	6.9	9.1	16.5	10.2	17.2	10.1	15.4	4.2	5.3	5.5	5.6	10.9	1.1	
Ethylparaben	7.2	3.0	9.6	6.3	4.6	2.3	1.9	1.8	7.0	3.2	1.8	6.4	2.1	4.5	1.1	2.2	1.8	0.7	2.0	2.1	3.6	0.6	
Methylparaben	34.2	20.6	53.0	49.9	34.4	37.6	27.3	19.6	35.7	16.0	17.2	36.4	21.6	39.6	18.5	28.8	36.7	8.2	12.0	10.7	27.9	2.8	
Total paraben	68.3	38.8	115.9	100.3	67.0	76.9	51.4	40.4	69.5	35.7	32.1	77.9	43.1	70.3	38.3	55.6	49.7	17.3	26.2	21.6	54.8	5.8	
<b>Blank value</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>Mean</b>	<b>SEM</b>	
Benzylparaben	0.0	as 1	0.0	as 3	as 3	0.0	as 6	as 6	as 6	0.0	as 10	as 10	as 10	as 10	0.0	as 15	as 15	0.0	as 18	as 18	0.0	0.0	
Isobutylparaben	0.0		0.0			2.2				2.1					2.3			1.1			1.3	0.4	
n-Butylparaben	6.5		18.0			9.3				4.0					8.2			2.2			8.0	2.3	
n-Propylparaben	2.0		13.4			12.0				6.8					8.4			4.8			7.9	1.8	
Ethylparaben	1.9		2.2			1.9				1.9					0.0			1.6			1.6	0.3	
Methylparaben	10.1		27.8			20.5				10.3					11.6			9.9			15.0	3.0	
Total paraben	20.5		61.4			45.9				25.0					30.6			19.6			33.8	6.8	
<b>Tumour less blank</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>Mean</b>	<b>SEM</b>	
Benzylparaben	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Isobutylparaben	5.2	0.1	5.2	3.3	2.8	1.3	0.3	-0.3	2.7	0.2	-0.4	1.8	0.1	0.2	-1.1	-0.3	-0.6	-1.1	-0.1	-1.1	0.9	0.4	
n-Butylparaben	8.8	0.7	11.5	4.4	-3.7	6.2	0.5	-2.6	1.0	3.4	-1.6	10.7	3.1	2.7	-0.8	-1.0	-2.9	1.0	3.5	1.0	2.3	1.0	
n-Propylparaben	4.5	5.9	5.2	5.0	-2.5	5.9	-2.0	-1.5	-0.4	0.2	2.3	9.7	3.4	10.4	1.7	7.0	-4.3	0.5	0.7	0.8	2.6	0.9	
Ethylparaben	5.3	1.2	7.4	4.1	2.4	0.5	0.0	-0.1	5.1	1.3	-0.2	4.5	0.2	2.6	1.1	2.1	1.8	-0.9	0.4	0.5	2.0	0.5	
Methylparaben	24.1	10.5	25.2	22.1	6.6	17.1	6.8	-0.9	15.2	5.7	6.9	26.1	11.3	29.3	6.9	17.2	25.1	-1.8	2.1	0.8	12.8	2.2	
Total paraben	47.9	18.4	54.5	38.9	5.6	31.0	5.5	-5.5	23.7	10.7	7.1	52.8	18.1	45.3	7.7	25.0	19.1	-2.3	6.6	2.0	20.6	4.2	

<sup>a</sup>Paraben extractions were performed in small groups such that each group contained between two and five tumour samples together with one corresponding blank extraction. The blank extraction was performed with all procedures identical except for the omission of tumour material. Results are shown in ng g<sup>-1</sup> tumour for the 20 extractions and for the corresponding blank values. The concentrations of parabens in the 20 tumours were then each corrected by subtraction of the corresponding blank value.

**Tableau Q - Concentrations minimales et maximales utilisées dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans, inspectés par la DIE de l'ANSM**

Concentrations minimale et maximales (%)						
Ingrédients	BHT	EDTA	Parabènes	Phénoxy éthanol	Chlorhexidine	MIT ou Ratio 3 MCIT : 1 MIT
Concentration maximale autorisée	-	-	0,4 pour 1 ester 0,8 mélange d'esters	1	0,3 exprimée en Chlorhexidine	0,01 ou 0,0015
Concentrations minimales et maximales retrouvées dans les produits cosmétiques destinés aux enfants	0,02-0,05 (2/38)*	0,09-0,2 (16/38)*	Méthyl : 0,0769-0,2 (7/38)* Propyl : 0,0154-0,2 (5/38)* Butyl : 0,03845 (2/38)* Ethyl : 0,0231 (3/38)*	0,03-0,93 (14/38)*	0,06 (1/38)*	0,0095 MIT (2/38)*

\* Entre parenthèses (nombre de produits contenant le conservateur / nombre total de produits inspectés).

**Tableau R - Doses d'exposition systémique**

Catégories de produits cosmétiques	Ingrédients (mg/kg pc./j)					
	BHT	EDTA	Parabènes	Phénoxyéthanol	Chlorhexidine	MIT
Produits siège non rincés (hors produits destinés aux rougeurs du siège)	0,194	2,33	1,55	3,11	1,17	0,04
Produits destinés aux rougeurs du siège	0,39	4,66	3,11	6,21	2,33	0,08
Produits corps entier rincés	0,01	0,11	0,07	0,07	0,06	0,002
Produits corps entier non rincés	0,15	1,77	1,18	2,35	0,88	0,03
Lingettes destinées aux zones siège, mains, visage	0,16	1,94	1,29	2,59	0,97	0,03

**Tableau S - Calcul des marges de sécurité**

Catégories de Produits Cosmétiques	BHT		EDTA		Parabènes*		Phénoxyéthanol		Chlorhexidine		MIT	
	DES	MDS (NOAEL = 30) <sup>1</sup>	DES	MDS (NOAEL = 500) <sup>2</sup>	DES pour 1 ester	MDS (NOAEL = 1000) <sup>3</sup>	DES	MDS (NOAEL = 300) <sup>4</sup>	DES	MDS (NOAEL = 0,5) <sup>5</sup>	DES	MDS (NOAEL = 19) <sup>6</sup>
Produits siège non rincés (hors produits destinés aux rougeurs du siège)	0,194	155	2,33	215	1,55	645	3,11	97	1,17	0,43	0,04	475
Produits destinés aux rougeurs du siège	0,39	77	4,66	107	3,11	322	6,21	48	2,33	0,21	0,08	238
Produits corps entier rincés	0,01	3000	0,11	4545	0,07	14286	0,07	4286	0,06	8,33	0,002	9500
Produits corps entier non rincés	0,15	200	1,77	283	1,18	850	2,35	128	0,88	0,57	0,03	633
Lingettes destinées aux zones siège, mains, visage	0,16	188	1,94	258	1,29	775	2,59	116	0,97	0,52	0,03	633

\* Calcul effectué avec la NOAEL de 1000 mg/kg pc./j relative au Méthyl et Ethyl retenue par le SCCP.

NOAEL et DES exprimées en mg/kg pc./j.

MDS : Marge de sécurité

DES : Dose d'exposition systémique

**Public consultation on Methylisothiazolinone (MI)  
in the framework of Regulation (EC) No. 1223/2009 of the  
European Parliament and of the Council  
on cosmetic products**

**Proposed modifications to Annex V of the Cosmetics Regulation**

On the basis of the information provided above, the Commission proposes to proceed in two steps:

- (1) **Banning MI in leave-on products**, with a short deadline for placing compliant products on the market and removing non-compliant products from the market, while the SCCS conducts an additional risk assessment for rinse-off and hair leave-on products based on new data. This measure should already have a positive effect on the incidence of allergies;
  
- (2) **Waiting for the final SCCS opinion on rinse-off and hair leave-on products, which is expected at the end of September 2015, before reducing the concentration from 100ppm to 15ppm.** There are two reasons for waiting: firstly, the recently submitted data need to be assessed; secondly, the cosmetics industry considers that at a concentration of 15 ppm, the substance would not be effective as a preservative, which is a reason for concern due to the current challenges to cosmetic product preservation.

In practice, the Commission proposes to amend entry 57 of Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 as follows:

Reference number	Substance Identification				Conditions			Wording of conditions of use and warnings
	Chemical name/INN	Name of Common Ingredients Glossary	CAS number	EC number	Product type, Body parts	Maximum concentration in ready for use preparation	Other	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
57	2-Methyl-2H-isothiazol-3-one	Methylisothiazolinone <sup>1</sup>	2682-20-4	220-239-6	<b>Rinse-off products</b>	0,01 %		

Implementation deadline from the date of publication:

- six months for placing compliant products on the market and withdrawing non-compliant products from the market.

<sup>1</sup> Methylisothiazolinone is also regulated in entry 39 in a mixture with methylchloroisothiazolinone. The two entries are mutually exclusive: the use of the mixture of Methylchloroisothiazolinone (and) Methylisothiazolinone is incompatible with the use of Methylisothiazolinone alone in the same product.

**Tableau T - Conservateurs autorisés par label**

	BDIH	Ecocert/ Cosmébio	Nature & Progrès	Soil Association	Natrue	Cosmos
Acide benzoïque (INCI : benzoic acid)	X	X	X	X	X	X
Acide sorbique (sorbic acid)	X	X	X	X	X	X
Acide salicylique (salicylic acid)	X	X			X	X
Alcool benzylique (benzyl alcohol)	X	X		X	X	X
Acide déhydroacétique (dehydroacetic acid)			X	X	X	X
Acide propionique (propionic acid)					X	
Acide formique (formic acid)						X
Phénoxyéthanol (phenoxyethanol)				X		

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. <https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1>
2. [http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/syst%C3%A8me\\_endocrinien/16430](http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/syst%C3%A8me_endocrinien/16430)
3. Code de la Santé Publique, <http://www.legifrance.gouv.fr/>
4. <http://ansm.sante.fr/>
5. <http://www.chimie-sup.fr/formulation.htm>
6. <http://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/principes-de-base/peau-des-nourrissons-et-des-enfants>
7. [http://www.ecocentric.fr/blog/index/billet/5811\\_conservateurs-naturels-cosmetique-bio](http://www.ecocentric.fr/blog/index/billet/5811_conservateurs-naturels-cosmetique-bio)
8. Maccioni AM. et Al (2002), Preservative systems containing essential oils in cosmetic products, *International journal of cosmetic science*, 24(1):53-9.
9. Smaoui S. et Al. (2012), Effects of parabens and isothiazolinone on the microbiological quality of baby shampoo: the challenge test, *Biocontrol science*, 17(3):135-42.
10. <http://www.santemagazine.fr/les-filtres-uv-sont-ils-dangereux-28829.html>
11. Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques : <http://eur-lex.europa.eu>
12. La vie d'un produit cosmétique, 2007 :  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c501e8dc1fe95a63c57bc291c2310887.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c501e8dc1fe95a63c57bc291c2310887.pdf)
13. <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/dgccrf>
14. <http://www.social-sante.gouv.fr>
15. Rapport du groupe de travail, propositions pour une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens : [http://www.consultations-publiques.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/snpe\\_projetconsultationpublique.pdf](http://www.consultations-publiques.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/snpe_projetconsultationpublique.pdf)
16. Nohynek G. et Al (2010), Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients, *Toxicology and applied pharmacology*, 1;243(2):239-59
17. [http://www.cirs-reach.com/Cosmetic\\_Inventory/International\\_Nomenclature\\_of\\_Cosmetic\\_Ingredients\\_INCI.html](http://www.cirs-reach.com/Cosmetic_Inventory/International_Nomenclature_of_Cosmetic_Ingredients_INCI.html)
18. <http://www.fda.gov/Cosmetics/Labeling/IngredientNames/default.htm>
19. <http://www.sante.gouv.fr/comprendre-l-etiquetage-d-un-produit-cosmetique.html>
20. <http://echa.europa.eu/regulations/reach/>
21. Cosmétovigilance : Bilan des effets indésirables déclarés à l'Afssaps en 2010 :  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/fa503bb200488080274cd39f9f1dcbab.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fa503bb200488080274cd39f9f1dcbab.pdf)

- 22.** Ingrédients dans les produits cosmétiques incriminés par le Comité pour le développement durable en santé, C2DS, 2009 :  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9c9005c3e4124e61633455da06a64a07.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9c9005c3e4124e61633455da06a64a07.pdf)
- 23.** Comité de la prévention et de la précaution, Les perturbateurs endocriniens : quels risques ? 2003
- 24.** <http://www.chu-rouen.fr/page/mesh-descripteur/agents-phyto-oestrogenes>
- 25.** <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/hormone/185887>
- 26.** G. Duval, B. Simonot, Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle, 2010
- 27.** Soni M.G., Carabin I.G. and Burdock G.A. (2005) Safety assessment of esters of phydroxybenzoic acid (parabens) ; *Food and Chemical Toxicology*, 43(7);985-1015
- 28.** <https://www.sigmaaldrich.com/>
- 29.** <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information#1>
- 30.** Routledge E. et Al (1998), Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic, *Toxicology and applied pharmacology*, 153(1):12-9.
- 31.** Parabens as preservatives, Uenofine chemicals industry ltd
- 32.** <http://www.fda.gov/cosmetics/productsingredients/ingredients/ucm128042.htm>
- 33.** Prusakiewicz JJ et Al (2007) Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: Possible link to paraben estrogenic effects, *Toxicology*, 11;232(3):248-56.
- 34.** Pedersen S. et Al, (2005) In vitro skin permeation and retention of parabens from cosmetic formulations, *International journal of cosmetic science*, 29(5):361-7.
- 35.** Sandanger TM et Al (2011), Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products : the NOWAC postgenome study, *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 21(6):595-600
- 36.** Kirchhof M.G et Al, (2013) The health controversies of parabens, *Skin therapy letter*, 18(2):5-7.
- 37.** State of the art assessment of endocrine disrupters, final report, 2011 :  
[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota\\_edc\\_final\\_report.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf)
- 38.** Darbre P.D. et Al, (2004) Concentrations of Parabens in Human Breast Tumours, *Journal of applied toxicology*, 24(1):5-13
- 39.** Witorsch R.J and Thomas J.A, (2010) Personal care products and endocrine disruption : a critical review of the literature, *Critical reviews in toxicology*, 40(S3):1-30.

- 40.** Barr L. et Al, (2011), Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum, *Journal of applied toxicology*, 32(3):219-32.
- 41.** Tavares R. et Al, (2008) Parabens in male infertility – is there a mitochondrial connection ? *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 27(1):1-7.
- 42.** <https://fr.wikipedia.org/wiki/Triclosan>
- 43.** Zorrilla L.M et Al, (2008) The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male wistar rats, *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 107(1):56-64.
- 44.** Cullinan M.P. et Al, (2011) Long term use of triclosan toothpaste and thyroid function, *The Science of the total environment*, 1;416:75-9.
- 45.** E. Maury, Les antiseptiques, de vrais médicaments à connaître, MAPAR 2007.
- 46.** <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&n=6EF68BEC-1#a3.3>
- 47.** <http://www.quechoisir.org/sante-bien-etre/hygiene-beaute/actualite-produits-de-rasage-interdiction-du-triclosan>
- 48.** Witorsch R.J (2014), Critical analysis of endocrine disruptive activity of triclosan and its relevance to human exposure through the use of personal care products, *Critical reviews in toxicology*, 44(6):535-55.
- 49.** Utilisation du triclosan en tant que conservateur dans les produits cosmétiques : les évolutions en cours au niveau européen (01/10/2012) : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-triclosan-en-tant-que-conservateur-dans-les-produits-cosmetiques-les-evolutions-en-cours-au-niveau-europeen-Point-d-information>
- 50.** Projet PERSAN, Les phtalates, EHESP, C. Almeras, Y. Cancan, V. Gereec, M. Millet, 2010, [http://documentation.ehesp.fr/memoires/2010/persan\\_igs/phtalates.pdf](http://documentation.ehesp.fr/memoires/2010/persan_igs/phtalates.pdf)
- 51.** Hoppin J.A et Al, (2013), Phthalate exposure and allergy in the U.S. population, *Environmental Health Perspectives*, 121(10):1129-34.
- 52.** <http://www.danger-sante.org/sans-phtalates/>
- 53.** Crinnion WJ (2010), Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens, *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*, 15(3):190-6.
- 54.** Meeker J.D et Al, (2009), Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes, *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 27;364(1526):2097-113.
- 55.** Koniecki D. et Al, (2011), Phthalates in cosmetic and personal care products : concentrations and possible dermal exposure, *Environmental research*, 111(3):329-36.

- 56.** Swan SH, (2008), Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans, *Environmental research*, 108(2):177-84.
- 57.** INSERM fiche demeter n°DEM 114
- 58.** Commission prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé, 2013 :  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7faf39acfe694b071d8e815f1d550e92.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7faf39acfe694b071d8e815f1d550e92.pdf)
- 59.** AVIS de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques, 2009 :  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f02d29c4e59e684737e4d3878b1a3b00.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f02d29c4e59e684737e4d3878b1a3b00.pdf)
- 60.** [http://www.chemicaland21.com/specialtychem/finechem/3-\(4-METHYLBENZYLIDEN\)CAMPHOR.htm](http://www.chemicaland21.com/specialtychem/finechem/3-(4-METHYLBENZYLIDEN)CAMPHOR.htm)
- 61.** Evaluation du risque lié à l'utilisation du 4-methylbenzylidene camphor dans les produits cosmétiques, 2009 :  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/33fee8386bec681ef88e0f2c0a898280.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/33fee8386bec681ef88e0f2c0a898280.pdf)
- 62.** Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'octyl methoxycinnamate dans les produits cosmétiques, 2009 :  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/35a1721e1f93ff65d925822a9582a3d2.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/35a1721e1f93ff65d925822a9582a3d2.pdf)
- 63.** Y. Watanabe Y. et Al, (2015), Metabolism of UV-filter benzophenone-3 by rat and human liver microsomes and its effect on endocrine-disrupting activity, *Toxicology and applied pharmacology*, 15;282(2):119-28.
- 64.** Schauer U.M et Al., (2006), Kinetics of 3-(4-methylbenzylidene)camphor in rats and humans after dermal application, *Toxicology and applied pharmacology*, 15;216(2):339-46.
- 65.** Krause M. et Al, (2012), Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters, *International journal of andrology*, 35(3):424-36.
- 66.** Janjua N.R et Al, (2004), Systemic absorption of the sunscreens benzophénone-3, octyl-methoxycinnamate, 3-(4-methyl-benzylidene)camphor after whole body topical application and reproductive hormone levels in humans, *The Journal of investigative dermatology*, 123(1):57-61.

- 67.** Schneider S. et Al, (2005), Octyl methoxycinnamate : two generation reproduction toxicity in Wistar rats by dietary administration, *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 43(7):1083-92.
- 68.** Schlumpf M. et Al, (2004), Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters-an update, *Toxicology*, 1;205(1-2):113-22.
- 69.** <https://en.wikipedia.org/wiki/Methylchloroisothiazolinone>
- 70.** Scherrer M.A and Rocha V.B, (2004), Increasing trend of sensitization to Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI), *Anais brasileiros de dermatologia*, 89(3):527-8.
- 71.** Isaksson M, (2015), Methylisothiazolinone contact allergy is rising to alarming heights also in southern sweden, *Acta dermato-venereologica*, 95(1):31-4.
- 72.** Scientific Committee on Consumer Safety, Opinion on methylisothiazolinone, 2013 : [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_145.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_145.pdf)
- 73.** Consultation publique sur le methylchloroisothiazolinone et le methylisothiazolinone dans le cadre du règlement (CE) n° 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques : [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/mci\\_mi/mci\\_mi\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/mci_mi/mci_mi_fr.pdf)
- 74.** <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/11677>
- 75.** Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques, 2009 : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0b46fedc079e8bb174a40b7b6f16d04c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0b46fedc079e8bb174a40b7b6f16d04c.pdf)
- 76.** <https://fr.wikipedia.org/wiki/2-Ph%C3%A9noxy%C3%A9thanol>
- 77.** [http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/loupe\\_anti\\_uv.html](http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/loupe_anti_uv.html)
- 78.** Recommandations relatives à l'utilisation des nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc en tant que filtres ultraviolets dans les produits cosmétiques, 2011 : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/07fee639ffe2915fd26d91d42a9487d8.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/07fee639ffe2915fd26d91d42a9487d8.pdf)
- 79.** Varvaresou A. et Al, (2008), Self-preserving cosmetics, *International journal of cosmetic science*, 31(3):163-75.
- 80.** Airless : du concept marketing à l'extrême protection, Expression cosmétique, 2011 : [http://www.ecocert.com/sites/default/files/u3/2011-10-18~1932@EXPRESSION\\_COSMETIQUE.pdf](http://www.ecocert.com/sites/default/files/u3/2011-10-18~1932@EXPRESSION_COSMETIQUE.pdf)
- 81.** [http://www.beaute-test.com/mag/actu-d\\_e\\_f\\_i\\_nouveau\\_systeme\\_de\\_conditionnement\\_par\\_avenes.php](http://www.beaute-test.com/mag/actu-d_e_f_i_nouveau_systeme_de_conditionnement_par_avenes.php)

- 82.** Questions/Réponses, Parabènes et médicaments, 2011 :  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/281fc91fcbd5be1c691586ac0830d107.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/281fc91fcbd5be1c691586ac0830d107.pdf)
- 83.** <http://www.pierre-fabre.com/fr/cosmetique-sterile>
- 84.** Les cosmétiques biologiques à la loupe, C. Baures, S. Bedda, E. Garderes, L. Moreau, M. Raulot, 2009
- 85.** La cosmétique bio c'est quoi au juste ? 50 questions et 50 réponses, Rita Stiens  
[www.laveritesurlescosmetiques.com](http://www.laveritesurlescosmetiques.com)
- 86.** <http://www.reglementationcosmetique.fr/cosmetiques-naturels/>
- 87.** <http://www.ecocentric.fr/html/labels-bio#ecocert>
- 88.** <http://www.ecocert.com/cosmetique-ecologique-et-biologique>
- 89.** <http://www.cosmebio.org>
- 90.** <http://www.femininbio.com/beaute-mode/conseils-astuces/quels-sont-ingredients-interdits-dans-cosmetiques-certifies-bio-61858>
- 91.** <http://forevergreen.eu/non-classe/comment-conserver-les-cosmetiques-bio/>
- 92.** <http://lesherbonautes.mnhn.fr/missions/1960251>
- 93.** <http://www.observatoiredescosmetiques.com/ingredient-cosmetique/salicylic-acid-1311>
- 94.** <http://www.biolineaires.com/articles/rayon-cosmetique/996-la-conservation-en-cosmetique-bio-:-pourquoi-et-comment-%28suite%29.html#.VfmL1-bZ8uc>
- 95.** [https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide\\_benzo%C3%AFque](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_benzo%C3%AFque)
- 96.** <http://www.observatoiredescosmetiques.com/ingredient-cosmetique/benzoic-acid-1063>
- 97.** [https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide\\_sorbique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_sorbique)
- 98.** <http://www.food-info.net/fr/qa/qa-fi37.htm>
- 99.** <http://www.observatoiredescosmetiques.com/ingredient-cosmetique/sorbic-acid-1109>
- 100.** <http://www.vanilline-cosmetiques.fr/faut-il-faire-la-chasse-a-lalcool-dans-nos-cosmetiques/>
- 101.** Duval L, 2012, Les huiles essentielles à l'officine, Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.
- 102.** <http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=58>
- 103.** <http://www.santenatureplus.fr/huiles-essentielles/>
- 104.** <http://www.femininbio.com/beaute-mode/conseils-astuces/quels-sont-ingredients-interdits-dans-cosmetiques-certifies-bio-61858>
- 105.** <http://www.belle-belle-belle.com/produit-cosmetique-bio.html>

- 106.** <http://www.vivez-nature.com/agriculture-biologique/differents-cosmetiques.html>
- 107.** Recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques, 2008 :  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/599485607ae049abfac313b71943d612.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/599485607ae049abfac313b71943d612.pdf)
- 108.** <http://www.dermophil.fr>
- 109.** <http://macosmetiquenaturelle.com/avant-de-vous-lancer>

## Summary

Some ingredients commonly used in cosmetics are suspected to have a disruptive action towards the endocrine system. Highlighted by the media, this issue has become a concern for the consumers. In fact, ingredients such as preservatives (parabens, triclosan), additives (phthalates), or UV filters, were the subject of scientific studies performed *in vitro* and *in vivo* in animals and humans, and side effects were pointed out as a result from those studies.

Nevertheless there are no long-term studies that could demonstrate a link between endocrine disruptors and toxicity in humans. Side effects require very high doses to be manifest *in vivo*, whereas humans are only exposed to small doses in cosmetics. Besides, public health authorities (ANSM) have placed under surveillance these substances, and a lot of information on the subject has already been collected along with the participation of the European Commission. The EC regulation n° 1223/2009 is updated on a regular basis, according to the knowledge development.

New alternatives to these substances are being developed by the cosmetic industry, but the solutions offered by conventional cosmetics aren't the ideal alternative in terms of ingredients. Indeed, synthetic preservatives used in "free-paraben" cosmetic products are being questioned by the scientists, due to their possible side effects. Alternatives in terms of packaging and delivery systems are still not widely used but have a promising future. Finally, organic cosmetics are becoming more and more attractive to consumers, but it should be taken into consideration that some ingredients may be allergenic and that organic cosmetics may not be suitable for all the different types of consumers.

**AUTEUR : MONTEIRO Sara**

**TITRE : LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : DES INGREDIENTS CONTESTÉS DANS LES PRODUITS COSMETIQUES**

**DIRECTEUR DE THESE : Mme GIROD-FULLANA Sophie**

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie Toulouse, le 18 Novembre 2015**

---

## **RESUME en français**

Certains ingrédients communément utilisés dans les produits cosmétiques sont fortement suspectés d'avoir un impact perturbateur sur le système endocrinien. Reprise par les médias, cette problématique est devenue une inquiétude pour les consommateurs. En effet, ces ingrédients, tels que les conservateurs (parabens, triclosan), les additifs (phthalates), ou bien encore les filtres UV, ont fait l'objet d'études scientifiques *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et l'homme, laissant supposer de tels effets indésirables.

Cependant il n'existe pas à ce jour d'études à long terme qui puissent mettre en évidence un lien entre ces « dits » perturbateurs endocriniens et une réelle toxicité vis-à-vis de la santé humaine. Les concentrations pour lesquelles des effets indésirables ont été observés sont beaucoup plus élevées que celles auxquelles l'homme est quotidiennement exposé via les produits cosmétiques. Par ailleurs les autorités de santé (l'ANSM) ont placé sur surveillance ces substances, et ont déjà collecté de nombreuses informations sur le sujet en collaboration avec la Commission Européenne. Le règlement (CE) n°1223/2009 est régulièrement mis à jour en fonction de l'évolution des connaissances acquises.

En parallèle, de nouvelles alternatives à ces substances sont développées par l'ensemble des acteurs du monde cosmétique. Les solutions proposées par la cosmétique conventionnelle ne sont pas l'alternative idéale en termes de composition. En effet les conservateurs de synthèse utilisés dans les produits sans parabens sont remis en cause par les scientifiques en raison d'autres effets indésirables. Les solutions liées au packaging et aux systèmes de délivrance sont encore peu répandues mais présentent un avenir prometteur. Enfin, les solutions proposées par la cosmétique biologique séduisent de plus en plus les consommateurs, mais il faut cependant garder à l'esprit que certains ingrédients peuvent être allergisants et que les cosmétiques BIO peuvent ne pas convenir aux différents profils de consommateurs.

---

**Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES : perturbateurs endocriniens, produits cosmétiques, conservateurs, ANSM, cosmétovigilance, parabens, triclosan, phthalates, filtres ultraviolets, alternatives, cosmétique naturelle, cosmétique biologique.**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques – Université Paul Sabatier – Toulouse.  
35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse.

**Directeur de thèse : Madame Sophie Girod-Fullana, Maître de Conférences HDR**