



Université
de Toulouse

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2018

THESES 2018/TOU3/2030

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par Wanda BRIESACH JARQUE

LES DERMO-COSMÉTIQUES STÉRILES :
STÉRILISATION ET MAINTIEN DE LEUR STÉRILITÉ

Le 14 juin 2018

Directeur de thèse : Jean Claude DELAUNAY

JURY

Président : FULLANA GIROD Sophie

1^{er} assesseur: DELAUNAY Jean Claude

2^{ème} assesseur : GAZAGNES Edith

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	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. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		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 MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		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-DIALO 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
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

REMERCIEMENTS

Je souhaite adresser mes plus sincères remerciements aux personnes qui m'ont apporté leur aide et leur soutien tout au long de mes études et qui ont contribué à leur succès.

A M. Delaunay, mon directeur de thèse qui a su être présent et se rendre disponible pour répondre à toutes mes interrogations.

A M. Bastié, mon directeur de stage, qui m'a permis de réaliser mon stage au sein des laboratoires Pierre Fabre et ainsi découvrir le domaine innovant de la dermo-cosmétique stérile.

Aux membres de ce jury qui se sont rendus disponibles, pour me faire l'honneur de partager ce moment avec eux.

A ma famille, qui m'a permis de suivre ma voie et de m'accomplir dans ce domaine.

A mes amis, qui ont été à mes côtés pendant toutes ces années et qui ont été d'un soutien sans faille.

Et pour finir, mes remerciements vont tout particulièrement à mon mari qui a toujours cru en moi et qui s'est montré d'une aide et d'un soutien remarquable pendant ces sept années d'études.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	5
INTRODUCTION	9
PARTIE I : GENERALITES SUR LA DERMO-COSMETIQUE STERILE	11
1. Qu'est-ce qu'un dermo-cosmétique ?	11
1.1. Définition d'un cosmétique	11
1.2. Définition d'un médicament	12
1.3. Le marché des dermo-cosmétiques : un marché en pleine croissance.....	13
1.3.1. Définition d'un dermo-cosmétique	13
1.3.2. Les leaders du marché des dermo-cosmétiques.....	13
1.3.2.1. Les laboratoires Pierre Fabre (7)	14
1.3.2.2. Le groupe L'Oréal	18
1.3.2.3. D'autres marques implantées dans le marché dermo-cosmétique.....	20
2. Pourquoi un dermo-cosmétique stérile ?	22
2.1. Les conservateurs : une polémique grandissante	22
2.1.1. Définition et mécanisme d'action d'un conservateur	22
2.1.2. Les principaux conservateurs décriés.....	24
2.1.2.1. Le formaldéhyde.....	24
2.1.2.2. Le méthylisothiazolinone	25
2.1.2.3. Les parabènes	26
2.2. Les alternatives à l'utilisation des conservateurs dans les produits cosmétiques	27
2.3. Les leaders du marché des dermo-cosmétiques stériles.....	28
2.3.1. Le groupe L'Occitane (24).....	28

2.3.2.	Les laboratoires DERMATHERM (25) (26)	29
2.3.3.	Les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique (27)	30
3.	La réglementation sur la fabrication des dermo-cosmétiques stériles	32
3.1.	La réglementation sur la fabrication des cosmétiques (28)	32
3.2.	La réglementation sur la fabrication des médicaments stériles (29)	33
3.2.1.	Définition et classification des zones d'atmosphère contrôlée	33
3.2.2.	Recommandations concernant le personnel travaillant en zones à atmosphère contrôlée	35
3.2.3.	Recommandations concernant les locaux des zones à atmosphère contrôlée	36
3.2.4.	Tests de simulation du procédé de fabrication aseptique	36
3.3.	Les Bonnes Pratiques de Fabrication des dermo-cosmétiques stériles appliquées au sein des laboratoires Pierre-Fabre	36
PARTIE II : PRODUCTION DE DERMO-COSMETIQUES STERILES		38
1.	Le procédé de production de dermo-cosmétiques non stériles.....	38
1.1.	Fabrication d'un dermo-cosmétique	38
1.1.1.	Définition d'une émulsion	38
1.1.2.	L'instabilité d'une émulsion.....	39
1.1.3.	Stabilisation d'une émulsion	40
1.1.4.	Etapes de fabrication d'une émulsion.....	42
1.2.	Conditionnement d'un dermo-cosmétique.....	42
1.2.1.	La répartition	44
1.2.2.	Le conditionnement secondaire et tertiaire	44
2.	La stérilisation : définition et procédés d'obtention.....	44
2.1.	Définition (30) (31).....	44
2.2.	Les procédés de stérilisation décrits dans la Pharmacopée Européenne	46

2.2.1.	La stérilisation par la chaleur.....	46
2.2.1.1.	La chaleur humide (30), (32)	46
2.2.1.2.	La chaleur sèche (30), (33)	47
2.2.2.	La stérilisation par irradiation (30), (33).....	48
2.2.3.	La stérilisation par les gaz (30)	48
2.2.4.	La filtration stérilisante (30)	49
2.2.5.	Le traitement aseptique (30).....	49
2.3.	Application des procédés de stérilisation de la Pharmacopée Européenne à la stérilisation des dermo-cosmétiques.....	50
3.	Production de dermo-cosmétiques stériles – Procédés utilisés par les principaux producteurs.....	51
3.1.	Fabrication d'un vrac stérile	51
3.1.1.	La fabrication d'un vrac stérile à partir de composants stériles (34).....	51
3.1.2.	La stérilisation d'un vrac issu d'une fabrication non stérile.....	52
3.1.2.1.	L'ultra haute température, procédé utilisé dans le domaine de l'agroalimentaire	52
3.1.2.2.	La stérilisation par ultra haute température tubulaire (26), (36), (35)....	54
3.1.2.3.	L'nfusion (35), (27).....	57
3.2.	Le conditionnement d'un vrac stérile – Procédé de remplissage aseptique (37) .	60
3.2.1.	Un procédé inspiré du domaine agroalimentaire	60
3.2.2.	Un procédé de remplissage aseptique de dermo-cosmétiques stériles - Un dispositif de remplissage amélioré	62
3.3.	Les articles de conditionnement : maintien de la stérilité	64
3.3.1.	Les contenants airless (38), (26).....	64
3.3.2.	Le dispositif de fermeture et de distribution utilisé par les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique (27), (39).....	65
3.3.2.1.	L'élément fixe	67
3.3.2.2.	Le clapet cylindrique mobile	68

3.3.2.3. Le capot cylindrique	69
3.3.2.4. Le fonctionnement du système : ouverture et fermeture.....	69
3.4. L'assurance d'une production aseptique (29)	71
CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE.....	77
TABLE DES ILLUSTRATIONS	81

INTRODUCTION

Un nouveau concept est apparu ces dernières années, celui de la dermo-cosmétique. La dermo-cosmétique se situe entre le domaine de la santé et de la beauté. Il correspond à la rencontre de la dermatologie et de la cosmétique. Certains laboratoires soucieux des problématiques de la peau ont décidé d'opter pour des produits qui allient le bien-être et le soin, avec des critères plus exigeants de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Le bien-être et la santé ont pris une place importante dans notre société, ce qui explique l'essor du marché spécifique des dermo-cosmétiques. Soucieux de leur santé, les consommateurs sont de plus en plus vigilants sur la composition des produits qu'ils appliquent au quotidien sur leur peau. Les conservateurs, et notamment les parabènes, sont de plus en plus décriés dans la presse. Ils seraient à l'origine de plusieurs réactions néfastes ayant pour conséquences des réactions cutanées provoquant des irritations et dermatites, voire des réactions systémiques avec notamment la suspicion d'implication dans certains cancers. Les dermo-cosmétiques sont destinés à des peaux fragilisées, l'exposition à ce type d'agents antimicrobiens représente un risque qui est contraire à l'essence même de la dermo-cosmétique.

De plus en plus de laboratoires tentent de trouver une alternative à l'utilisation de ces conservateurs dans la dermo-cosmétique. De nombreux produits revendiquent 0% de conservateurs sur leur étiquetage. Une des alternatives fiables est la stérilisation des produits. La stérilisation permet la conservation du produit sans l'ajout d'agent conservateur.

Cette stratégie a été adoptée par plusieurs grands laboratoires tels que les laboratoires Pierre Fabre, L'Occitane et Dermatherm. Ces laboratoires détiennent le monopole dans le marché de la dermo-cosmétique stérile. Ce marché permet de répondre à la demande de produits de qualité, d'efficacité et de sécurité pour les peaux les plus fragilisées.

C'est dans ce contexte qu'il m'a semblé intéressant d'étudier les dermo-cosmétiques stériles et plus particulièrement leur procédé de production. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la définition d'un dermo-cosmétique et à l'intérêt de la dermo-

cosmétique stérile à travers la polémique des conservateurs. Puis, nous avons dressé un état des lieux sur la réglementation qui entoure leur fabrication.

Après avoir décrit un procédé classique de production de dermo-cosmétique ainsi que les différents procédés d'obtention de stérilité décrits dans la Pharmacopée Européenne, nous avons détaillé les procédés de production des dermo-cosmétiques stériles présents sur le marché. Cela inclut les procédés de stérilisation mais aussi les procédés mis en place pour garantir le maintien de cette stérilité tout au long de la production et de l'utilisation du produit.

PARTIE I : GENERALITES SUR LA DERMO-COSMETIQUE STERILE

1. Qu'est-ce qu'un dermo-cosmétique ?

Un dermo-cosmétique est un concept à mi-chemin entre le médicament et la cosmétique, qui ne détient pas de définition précise.

1.1. Définition d'un cosmétique

D'après l'article L.5131-1 du code de la santé publique, un produit cosmétique est une substance ou un mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et 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. (1)

D'après le Règlement Cosmétique Européen, les produits cosmétiques se présentent sous diverses formes :

- les crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau,
- les masques de beauté,
- les fonds de teint, les poudres pour maquillage,
- les poudres à appliquer après le bain, les poudres pour l'hygiène corporelle,
- les savons de toilette, les savons déodorants, les parfums, eaux de toilette et eau de Cologne,
- les préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels),
- les dépilatoires, les déodorants et anti transpirants,
- les colorants capillaires, les produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux, les produits de mise en plis, les produits de nettoyage pour les cheveux (lotions, poudres, shampoings), les produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles), les produits de coiffage (lotions, laques, brillantines),

- les produits pour le rasage (savons, mousses, lotions),
- les produits de maquillage et démaquillage, les produits destinés à être appliqués sur les lèvres, les produits d'hygiène dentaire et buccale, les produits pour les soins et le maquillage des ongles, les produits d'hygiène intime externe,
- les produits solaires, les produits de bronzage sans soleil, les produits permettant de blanchir la peau et les produits antirides.

Les cosmétiques ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur la marché, c'est aux fabricants de garantir que ces produits ne représentent aucun danger pour ses utilisateurs et qu'ils respectent les exigences réglementaires.

L'article 4 du Règlement Cosmétique Européen stipule que la mise sur le marché d'un cosmétique nécessite la désignation d'une personne responsable qu'elle soit physique ou morale. Cette personne responsable conserve un dossier d'information sur le produit (DIP) qui contient :

- La description du produit cosmétique,
- Le rapport d'évaluation de la sécurité du produit cosmétique,
- La description de la méthode de fabrication et de conditionnement,
- Les preuves de l'effet revendiqué lorsque la nature ou l'effet du produit le justifie,
- Les données relatives aux expérimentations animales. (2)

1.2. Définition d'un médicament

D'après l'article L511-1 du code de la santé publique, un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. (3)

La commercialisation d'un médicament nécessite l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui est délivrée au niveau national par l'ANSM ou à l'échelle européenne par la Commission européenne après l'avis de l'EMA (European Medical Agency).

1.3. Le marché des dermo-cosmétiques : un marché en pleine croissance

1.3.1. Définition d'un dermo-cosmétique

La dermo-cosmétique se situe entre le domaine de la santé et la beauté. Il correspond à la rencontre de la dermatologie et de la cosmétique.

Contrairement aux cosmétiques et aux médicaments, il n'existe pas de définition légale et précise pour les dermo-cosmétiques. Pierre Fabre est l'initiateur du concept de dermo-cosmétique. Cette appellation est réservée aux produits dont l'efficacité a été prouvée.

Pierre Fabre définit un produit dermo-cosmétique comme des « produits répondant en raison de leur technicité et de leur qualité à un problème particulier de la peau ou de cheveu. Ils appartiennent, pour la plupart, à la catégorie des produits de « conseil santé » et font parfois l'objet d'une recommandation de la part de médecins de type dermatologues, auprès de leurs patients ». Le concept de la dermo-cosmétique selon Pierre Fabre est « de la beauté à la santé » (4)

L'Oréal a su s'implanter dans ce secteur grâce à sa division Cosmétique Active et définit les dermo-cosmétiques comme « des produits qui répondent à des attentes spécifiques des peaux en alliant sécurité et efficacité et faisant l'objet d'une recommandation de la part des professionnels de la santé (médecins dermatologues, pédiatres, médecins esthétiques et pharmaciens). » (5)

Ces deux définitions regroupent des notions communes :

- Les dermo-cosmétiques se destinent à la peau, le cuir cheveu et le cheveu
- Ils allient sécurité, qualité et efficacité (soin)
- La distribution se fait principalement par la recommandation de la part des professionnels de santé (conseil pharmaceutique, recommandation et prescription par des médecins).

1.3.2. Les leaders du marché des dermo-cosmétiques

Depuis plusieurs décennies, leurs ventes sont en pleine croissance suite à l'évolution des modes de vie, l'augmentation des troubles cutanés ainsi que la hausse des préoccupations quant aux problèmes de peau. On estime à 2,5 milliards d'euros les ventes de dermo-cosmétiques en 2016. 30% de ce chiffre d'affaire est réalisé grâce aux nouveautés.

L'innovation est un élément clé en dermo-cosmétique (6). Cette évolution est favorisée par l'apparition croissante d'allergies cutanées liées à notre mode de vie.

Le marché des dermo-cosmétiques est gouverné par deux leaders :

- Les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétiques, notamment grâce à leur marque Eau Thermale Avène
- L'Oréal via les marques de sa division Cosmétique Active, et plus particulièrement La Roche Posay.

D'autres marques sont implantées dans ce marché en pleine évolution telles que Bioderma, Eucerin, Caudalie et Uriage.

1.3.2.1. Les laboratoires Pierre Fabre (7)

Les laboratoires Pierre Fabre ont été créés en 1961 par M. Pierre Fabre à Castres. Le groupe est structuré autour de 3 activités :

- ❖ Le médicament, qui porte principalement sur l'oncologie, la santé féminine, l'urologie, la cardiologie, la diabétologie, la pneumologie allergologie, la rhumatologie et la neuropsychiatrie.
- ❖ La santé grand public avec 3 filiales : Pierre Fabre Health Care pour prévenir et guérir les maux quotidiens, Pierre Fabre Oral Care et Naturactive qui propose des produits de santé et bien-être naturel
- ❖ La dermo-cosmétique avec 10 marques dont 2 présentes uniquement aux États-Unis (marque GLYTONE) et au Brésil (marque DARROW)

C'est ainsi que Pierre Fabre est organisée en deux branches : la branche médicament santé et la branche dermo-cosmétique. Le chiffre d'affaire des laboratoires Pierre Fabre s'est élevé à 2 282 millions d'euros en 2016.

Pierre Fabre, grâce à sa branche dermo-cosmétique représente le premier laboratoire européen et le 2^{ème} mondial du marché des dermo-cosmétiques avec un chiffre d'affaire de 1 357 millions d'euros en 2016. Les laboratoires Pierre Fabre ont été les pionniers de la dermo-cosmétique.

Pierre Fabre possède 10 marques de dermo-cosmétiques dont 8 internationales :

- A-Derma : composé d'un actif végétal d'origine naturelle, l'Avoine Rhealba, qui apaise les peaux irritées et abîmées.



Figure 1 : Exemple de produits proposés par la marque A-Derma

- Ducray : propose des soins traitants et d'accompagnement pour les cheveux, la peau et le cuir chevelu.



Figure 2 : Exemple de produits proposés par la marque Ducray

- Eau thermale Avène : gamme de produits fabriqués à partir d'eau thermale d'Avène, utilisé pour ses propriétés apaisantes et anti-irritantes. Ces produits se destinent à des peaux sensibles intolérantes et allergiques. Elle représente la première marque de produits vendus en pharmacie en France en 2016 devant la marque La Roche Posay de L'Oréal. La marque Eau Thermale Avène, ancrée dans l'innovation, propose des produits dermo-cosmétiques stériles, s'adressant particulièrement aux peaux sensibles et atopiques.



Figure 3 : Exemple de produits proposés par la marque Eau Thermale Avène

- Elancyl : marque pionnière de la minceur avec des produits composés d'actifs naturels à la pointe de l'innovation, avec notamment la création du premier objet connecté contre la cellulite, le SLIMMASSAGE COACH



Figure 4 : Exemple de produits proposés par la marque Elancyl

- Galenic : elle propose des soins naturels haut de gamme et de haute qualité qui allie le raffinement et l'expertise pharmaceutique



Figure 5 : Exemple de produits proposés par la marque Galenic

- Klorane : produits de toilette et de soins pour les cheveux et la peau formulés à partir d'actifs d'origine végétale



Figure 6 : Exemple de produits proposés par la marque Klorane

- René Furterer : produits destinés au cuir chevelu et cheveux à base d'huiles essentielles et d'extraits de plantes.



Figure 7 : Exemples de produits proposés par la marque René Furterer

- Pierre Fabre dermatologie : partenaire historique du dermatologue pour la prise en charge des principales pathologies dermatologiques comme l'acné, mycoses, psoriasis, dermatite atopique et alopecie.



Figure 8 : Exemple de produits proposés par la marque Pierre Fabre Dermatologie

La marque Eau thermale Avène représente plus de la moitié du chiffre d'affaire de la branche dermo-cosmétique, ce qui la positionne comme la marque n°1 du marché des dermo-cosmétique en France.



Figure 9: Répartition du chiffre d'affaire de la branche dermo-cosmétiques entre les différentes marques de Pierre Fabre dermo-cosmétique (7)

1.3.2.2. Le groupe L'Oréal

Le groupe L'Oréal a été fondé en 1909 par le chimiste Eugène Schueller, tout d'abord par la fabrication de teintures. Le groupe s'est développé de par l'acquisition de marques stratégiques.

Le chiffre d'affaire du groupe L'Oréal est de 26,02 milliards d'euros en 2017. Le groupe s'articule autour de 4 divisions composées chacune de plusieurs marques :

- L'Oréal Luxe, avec des marques telles que Lancôme, Giorgio Armani, Yves Saint Laurent, Cacharel, Diesel et Ralph Laurens
- Produits Grand public, avec des marques telles que Garnier et Maybelline
- Produits Professionnels, avec des marques telles que Kerastase
- Cosmétique Active composée de 5 marques Vichy, La Roche-Posay, SkinCeuticals, Roger&Gallet et Sanoflore

47% du chiffre d'affaire du groupe L'Oréal est détenu par la division Produits Grand Public en 2017.

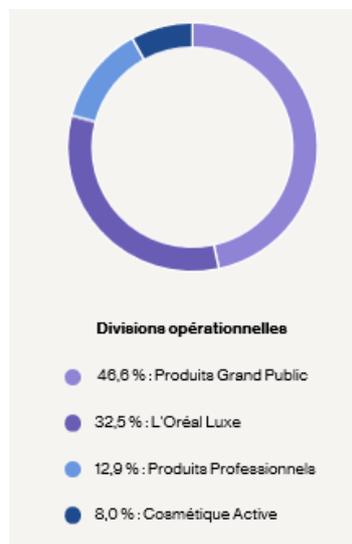


Figure 10 : Répartition du chiffre d'affaire du groupe L'Oréal entre les 4 divisions du groupe : Produits Grand Public, L'Oréal Luxe, Produits Professionnels et Cosmétique Active

L'Oréal s'est implanté sur le marché des dermo-cosmétiques par sa division Cosmétique Active. Cette division « répond aux besoins des peaux « frontières », à mi-chemin entre peaux saines et peaux à problèmes.»

Elle se positionne comme le premier fabricant mondial de dermo-cosmétique avec un chiffre d'affaire de 2 081 millions en 2017. (8)

1.3.2.3. D'autres marques implantées dans le marché dermo-cosmétique

➤ Bioderma (10)

Le laboratoire Bioderma a été créé dans les années 70 par Jean-Noël Thorel. Les produits proposés par Bioderma sont basés sur des innovations dans le domaine des peaux sensibles, des peaux grasses, des peaux sèches, des peaux déshydratées, la protection solaire, le capillaire et la régénération cellulaire. Ces domaines d'expertise sont organisés autour d'une dizaine de gammes telles que Créaline destiné aux peaux sensibles, Hydrabio pour les peaux déshydratées et Sébium pour les peaux mixtes ou grasses acnéique.



Figure 13 : Exemples de produits proposés par le laboratoire Bioderma

➤ Eucerin (11)

La marque Eucerin a été fondée dans les années 1880 par Paul C. Beiersdorf à Hambourg et est devenue leader en Allemagne. Eucerin se présente comme une marque avec 100 ans d'innovations dermatologiques qui revendique « La science d'une peau plus belle ». Eucerin a su développer une vingtaine de gammes afin de répondre aux problèmes de peau les plus fréquemment traités par les dermatologues, telles que la gamme EUCERIN PEAU HYPERSENSIBLE, la gamme EUCERIN DermoPURIFYER ou encore la gamme EUCERIN DermatoCLEAN.



Figure 14 : Exemples de produits proposés par Eucerin

➤ Caudalie (12)

La marque Caudalie a été créée par Mathilde Thomas en 1995 à Bordeaux. Cette marque puise ces bienfaits de la vigne, et plus précisément de l'extraction et la stabilisation des polyphénols de pépins de raisin. Leurs produits se développent autour de principes actifs issus des vignobles, tels que le Resvératrol présent dans le sérum fermeté Vinexpert et la Viniférine présente dans les produits de la ligne Vinoperfect. Les produits Caudalie sont formulés avec un maximum d'ingrédients naturels.



Figure 15 : Exemples de produits proposés par Caudalie

➤ Uriage (13)

La marque Uriage a été créée en 1992 avec comme principe actif principal l'eau thermale d'Uriage. L'académie de médecine a reconnu les propriétés de l'eau thermale d'Uriage, ce qui a permis à la ville d'Uriage de devenir une ville thermale reconnue dans les années 1920. Des principes actifs issus des biotechnologies sont associés à l'eau thermale d'Uriage. Les produits s'articulent autour d'une vingtaine de marques afin de répondre aux besoins de tous les types de peaux à chaque âge de la vie. On retrouve notamment la gamme BARIEDERM pour les soins réparateurs, la gamme D.S. pour lutter contre les irritations et les rougeurs et la gamme ISODENSE pour des soins anti-rides et anti-relâchement.



Figure 16 : Produits proposés par Uriage

2. Pourquoi un dermo-cosmétique stérile ?

2.1. Les conservateurs : une polémique grandissante

2.1.1. Définition et mécanisme d'action d'un conservateur

La directive européenne 1223/2009 définit un agent conservateur, comme une substance qui est exclusivement ou principalement destinée à empêcher le développement de micro-organismes. (2)

Ces agents conservateurs sont notamment utilisés dans le domaine de la cosmétique pour éviter la prolifération micro bactérienne. La réglementation des produits cosmétiques impose un niveau de germes revivifiables inférieur à 100 germes/g et ceci pendant toute l'utilisation du produit ce qui implique le recours à ce type de molécule.

La contamination microbienne peut survenir durant toutes les étapes de vie du produit, de la production à l'utilisation par le consommateur. Une contamination entraîne une détérioration du produit, qui peut entraîner une altération de son efficacité, une modification de couleur ou d'odeur. Par ailleurs, les conséquences d'une contamination sur la santé du consommateur sont limitées lorsque le produit est appliqué sur une peau saine. En effet, les bactéries à la surface de la peau constituent une barrière protectrice. L'application d'un produit contaminé sur une peau lésée présente un risque plus important.

L'annexe V de cette directive européenne liste les agents conservateurs autorisés dans la formulation des produits cosmétiques. Elle répertorie une cinquantaine d'agents conservateurs et elle mentionne :

- L'identification des substances qui comprend le nom chimique, la dénomination commune, le numéro CAS et le numéro CE
- Les conditions d'utilisation avec :
 - Le type de produit dans lequel le conservateur peut être utilisé, comme par exemple uniquement dans les produits à rincer, ou dans les produits pour les cheveux, ...
 - La concentration maximale dans les préparations
- Le libellé des conditions d'emploi et d'avertissement, comme par exemple, « Ne pas employer chez les enfants de moins de 3 ans », ou « Contient : Chlorobutanol », ... Ces mentions doivent être inscrites sur l'emballage du produit.

L'activité conservatrice peut s'exercer par deux effets différents :

- Un effet bactéricide qui entraîne la destruction des micro-organismes. Cet effet est irréversible.
- Un effet bactériostatique qui inhibe la prolifération microbienne sans entraîner la destruction du micro-organisme. Cet effet est donc réversible.

Quel que soit l'effet de l'agent conservateur, il doit permettre d'empêcher le développement de micro-organismes tout en préservant les cellules humaines. En effet, un conservateur ne doit pas être toxique et ne provoquer aucune réaction d'irritation ou d'allergie.

Le mécanisme d'action des conservateurs n'est pas entièrement identifié et dépend du type de molécule. Ils peuvent agir sur la structure du micro-organisme mais aussi sur ces voies métaboliques.

Par exemple, les acides tels que l'acide benzoïque ou l'acide propionique, étant lipophiles peuvent traverser la membrane des micro-organismes et modifier le pH cytoplasmique. Ce phénomène entraîne la destruction du micro-organisme. (14)

Les alcools tels que le phénoxyéthanol ou le phénoxypropanol solubilise les lipides membranaires ce qui altère la membrane des micro-organismes.

Le formaldéhyde et ses dérivés entraînent la formation de ponts méthylène entre les acides aminés des protéines membranaires, ce qui entraîne une déstabilisation irréversible des membranes du micro-organisme. (15)

Le mode d'action des parabènes est multiple et n'est pas clairement identifié. En se fixant à la membrane cytoplasmique de la bactérie, ils entraînent une altération de cette dernière causant une fuite extracellulaire des constituants du micro-organisme. Ils inhibent la croissance des micro-organismes tels que E.Coli en interagissant avec les canaux mécanosensitif. Cette interaction entraîne l'ouverture de ces canaux et ainsi une perturbation du gradient osmotique. De plus, ils inhibent la synthèse d'enzymes clés du micro-organisme tel que les ATPases et les phosphotransférases. (16)

2.1.2. Les principaux conservateurs décriés

2.1.2.1. Le formaldéhyde

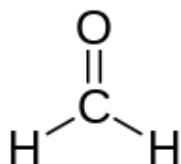


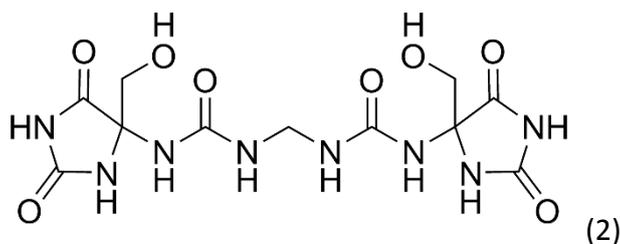
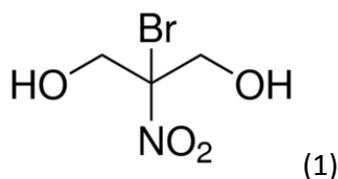
Figure 17 : Structure du formaldéhyde

Le formaldéhyde est omniprésent dans l'environnement et il est utilisé dans de nombreux secteurs : fabrication de résines, biocide, agent conservateur en cosmétique et en nutrition animale. En effet, le formaldéhyde est utilisé en cosmétique comme conservateur depuis plus de 50 ans.

Le formaldéhyde est responsable de réactions de sensibilisation se manifestant par l'apparition d'irritations et de dermatites. Ainsi, sa concentration est régulée dans les préparations cosmétiques. Par ailleurs, un effet cancérigène a été observé notamment chez des travailleurs exposés par inhalation à des fortes doses de formaldéhyde. Cet effet serait le résultat combiné d'une irritation chronique du tissu nasopharyngé et de la capacité du formaldéhyde à endommager le matériel génétique. (17)

L'annexe V de la directive européenne 1223/2009 limite son utilisation dans les produits cosmétiques à 0,2% à l'exception des produits bucco-dentaires dont leur concentration doit être inférieure à 0,1%. (2)

Par ailleurs, d'autres molécules exercent leur pouvoir antimicrobien en libérant du formaldéhyde. C'est le cas notamment du 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol, de l'Imidolidinyl urée, du Diazolidinyl urée, du Quaternium-15 et du DMDM Hydantoïne. (18)



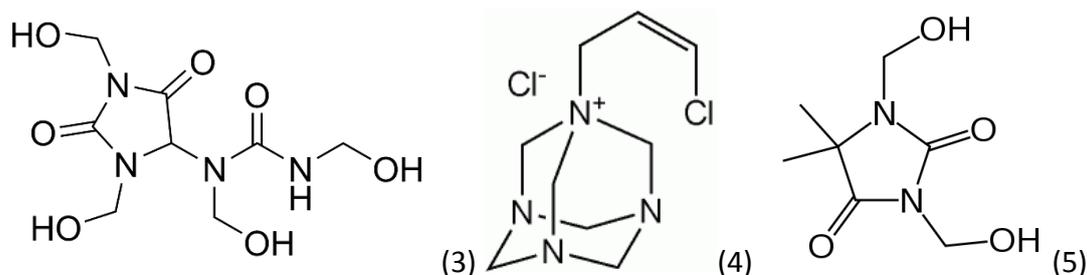


Figure 18 : Structure du 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (1), Imidolidinyl urée (2), Diazolidinyl urée (3), Quaternium-15 (4) et DMDM Hydantoïne (5)

L'annexe V du règlement 1223/2009 précise que « Tous les produits finis contenant du formaldéhyde ou des substances de la présente annexe et libérant du formaldéhyde doivent reprendre obligatoirement sur l'étiquetage la mention : « Contient : Formaldéhyde » dans la mesure où la concentration en formaldéhyde dans le produit fini dépasse 0,05 % ».

Ainsi, au regard du pouvoir sensibilisant du formaldéhyde, ce dernier est préférentiellement remplacé par des libérateurs de formaldéhyde. En effet, ces molécules ont un pouvoir irritant plus faible que le formaldéhyde.

2.1.2.2. Le méthylisothiazolinone

Le méthylisothiazolinone est utilisé depuis les années 80 comme agent conservateur sous le nom de Kathon CG®, qui correspond à une association de méthylchloro-isothiazolinone (MCI) et de méthylisothiazolinone (MI). La législation européenne a limité sa concentration dans les préparations cosmétiques à 15 ppm.



Figure 19 : Structure du méthylisothiazolinone (1) et du méthylchloroisothiazolinone (2)

Une étude multicentrique a été menée en France entre Janvier 2010 et décembre 2012 sur 7 874 patients. L'objectif de cette étude est de décrire l'évolution du taux de sensibilisation au méthylisothiazolinone chez des patients. Cette étude a mis en évidence une augmentation significative d'allergie au méthylisothiazolinone, passant de 1,5 % en 2010 à 3,26% en 2012. Cette allergie se manifeste par une dermatite faciale et/ou des mains. Cette sensibilisation est

principalement due aux cosmétiques. En effet, dans 73,1% des cas, les cosmétiques sont en cause, avec principalement les produits à rincer, les savons et les soins pour cheveux. (19) Ces observations sont similaires à celles retrouvées dans d'autres pays européens. (20).

Ainsi, nous pouvons conclure à un réel pouvoir allergisant du méthylisothiazolinone, ce qui justifie la réglementation de sa concentration dans les préparations cosmétiques.

2.1.2.3. Les parabènes

Les parabènes sont des conservateurs utilisés dans les cosmétiques depuis plus de 50 ans. Ce nom est obtenu par compression du nom de PARahydroxyBENzoate. En effet, ils rassemblent un groupe d'esters de l'acide parahydroxybenzoïque estérifié en position 4 par des groupements alkyles : méthyl, éthyl, propyl, isopropyl, butyl, benzyl, ...

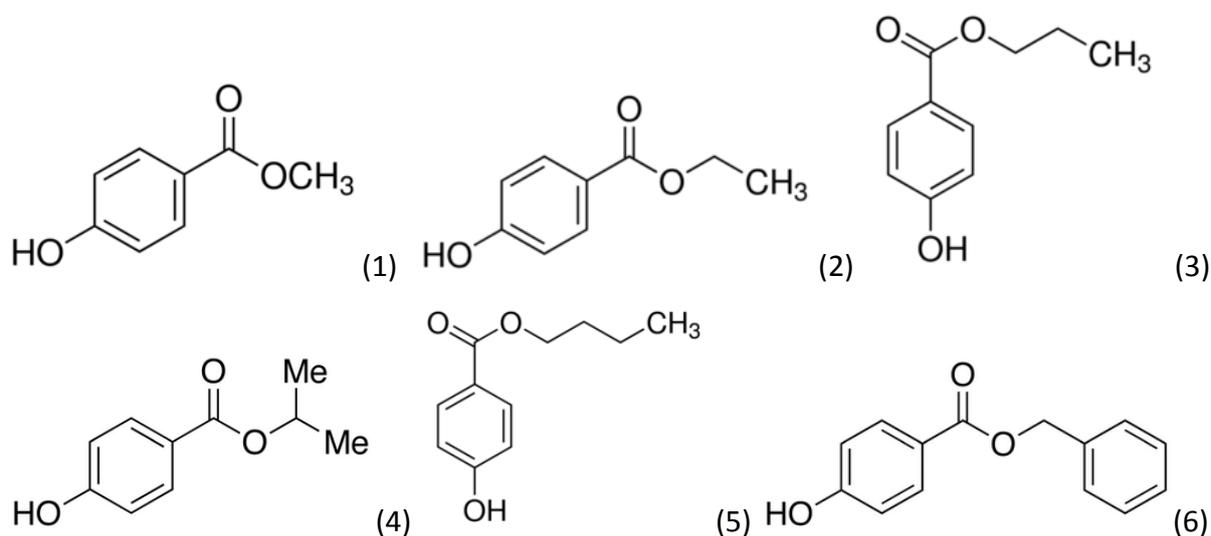


Figure 20 : Structure du groupe des parabènes : méthylparabène (1), éthylparabène (2), propylparabène (3), isopropylparabène (4), butylparabène (5), benzylparabène (6)

Leur forte utilisation dans le passé est liée à leur large spectre d'activité mais aussi à une faible toxicité générale. Ils ont notamment remplacé d'autres conservateurs plus toxiques tels que le formaldéhyde. L'activité antimicrobienne augmente avec la longueur de la chaîne alkyle, mais leur solubilité dans l'eau diminue. Sachant que la prolifération bactérienne s'effectue dans la phase aqueuse de l'émulsion, la réelle activité conservatrice est liée à la solubilisation du conservateur dans la phase aqueuse. Ceci explique que les parabènes à courtes chaînes alkyles soient préférés dans les formulations.

La polémique sur les parabènes est apparue en 2004 lors de la publication de l'article du professeur Darbre au sujet de la présence de parabènes non hydrolysés dans des échantillons de tumeurs du sein. L'étude s'est portée sur 20 échantillons, 18 ont montré la présence de parabènes non hydrolysés à une concentration moyenne de 20,6 ng/g de tissus. Le méthylparabène est retrouvé en majorité, dans 62% des cas. Ceci témoigne de l'absorption des parabènes par le corps et de son accumulation dans les tissus sans subir d'hydrolyse par les estérases cutanées et du tissu adipeux. (21)

Par ailleurs, des études antérieures ont montré que les parabènes non hydrolysés présentaient des propriétés oestrogéniques. En effet, ils sont capables de se lier aux récepteurs ostrogénique et d'induire une réponse. Plus la chaîne alkyle est longue, plus l'effet oestrogénique est important. Ainsi, le benzylparabène conduit à une réponse plus importante. (22)

L'accumulation des parabènes dans le tissu mammaire et leurs activités oestrogéniques soulève la question de l'implication des parabènes dans la survenue de cancer du sein. Cependant, l'étude du professeur Darbre reste controversée car aucun tissu témoin n'est utilisé. Ainsi, on ne connaît pas la présence de parabène dans des cellules mammaires saines.

2.2. Les alternatives à l'utilisation des conservateurs dans les produits cosmétiques

Suite à la polémique au sujet des conservateurs, certains laboratoires proposent des cosmétiques portant la mention « sans conservateurs ». Cette mention constitue un argument marketing.

Certains produits ne nécessitent pas d'agents conservateurs et ainsi la mention « sans conservateur » constitue uniquement un argument de vente. C'est le cas des produits cosmétiques qui ne contiennent pas d'eau tels que les formes sèches et les mélanges d'huiles.

Par ailleurs, la mention « sans conservateur » signifie qu'aucun conservateur répertorié dans l'annexe V de la directive européenne 1223/2009 est utilisé dans la formulation. Ainsi, certains

produits peuvent se revendiquer sans conservateurs à partir du moment où l'agent conservateur utilisé n'est pas listé dans la nomenclature officielle en vigueur en cosmétique. Par exemple, certaines huiles essentielles peuvent être utilisées pour leur propriété bactériostatique mais présentent l'inconvénient de posséder un fort pouvoir allergisant. L'alcool peut lui aussi être utilisé comme une alternative aux conservateurs réglementés grâce à son pouvoir antibactérien. Cependant, l'alcool est asséchant et irritant. Ainsi, ces deux alternatives ne peuvent être utilisées pour des produits destinés aux peaux sensibles et fragilisées. Par ailleurs, des laboratoires tels que La Roche-Posay ont déposé un brevet pour un agent anti-microbien composé d'un lipoaminoacide (le N, n-octanoyl-glycine) et d'un monoalkyléther de glycérol. Cette association permet de se substituer à des agents conservateurs. (23)

La stérilisation est une alternative à l'utilisation de conservateurs. Il s'agit de la solution la plus pure sans ajout de composant exerçant une activité antimicrobienne qui peut provoquer des réactions sur des peaux fragilisées. Cette alternative sera développée dans une seconde partie.

2.3. Les leaders du marché des dermo-cosmétiques stériles

Trois groupes détiennent le monopole du marché des dermo-cosmétiques stériles : le groupe L'Occitane, les laboratoires Dermatherm et les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique.

2.3.1. Le groupe L'Occitane (24)

Ce groupe a été fondé en 1997 avec pour vocation de commercialiser des produits innovants et de qualité.

Il se compose notamment de 2 marques phares :

- L'OCCITANE en Provence, produits composés d'actifs récoltés dans le sud de la France et en Méditerranée,
- Melvita, « cosmétique bio française depuis 1983 inspirée de la relation unique qui unit l'abeille à la nature ».



L'OCCITANE en Provence commercialise un produit stérile sans conservateur et issu d'une technologie pure, le FLUIDE APAISANT VISAGE.

Figure 21 : FLUIDE APAISANT VISAGE de L'OCCITANE en Provence



Melvita a développé un Soins apaisant UHT, de la gamme Nectar de miel, formulé à partir de 3 miels (Acacia, fleur d'orange et thym). Sa stérilité est obtenue comme son nom l'indique par un procédé d'Ultra Haute Température (UHT).

Figure 22 : APISCOMA Soins apaisants de Melvita

2.3.2. Les laboratoires DERMATHERM (25) (26)

Les laboratoires DERMATHERM appartiennent au groupe GRAVIER, spécialisé dans la production de cosmétique « bio ». Le groupe est pionnier de la cosmétique biologique depuis 1972.

En 2011, le groupe GRAVIER s'allie au laboratoire CL Teh, laboratoire qui a breveté un processus de stérilisation à ultra haute température destiné aux cosmétiques en 2007.

C'est ainsi que la marque DERMATHERM voit le jour en 2007. Elle propose des soins stériles sans conservateur destiné aux peaux sensibles et réactives. On retrouve des produits tels que PURCLEAR, PURCALM et PURPROTECT.



Figure 23 : Exemples de produits proposés par la marque DERMATHERM

2.3.3. Les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique (27)

Deux des marques des laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique proposent des produits stériles, la marque A-Derma et la marque Eau Thermale Avène. La stérilisation du produit est obtenue par infusion, procédé de stérilisation à Ultra Haute Température (UHT). Sa stérilité est maintenue par un conditionnement en bloc stérile et un système de fermeture DEFI breveté.

- La gamme EXOMEGA de la marque A-Derma



Le baume émollissant de la gamme EXOMEGA de la marque A-Derma est formulé à partir d'un actif, extrait de plantules d'avoine Rhealba, qui a des propriétés apaisantes et anti-irritantes. D'autres actifs tels que la vitamine B3 favorise la reconstruction de la barrière cutanée.

Figure 24 : Baume émollissant de la gamme EXOMEGA de la marque A-Derma

- La gamme TOLERANCE EXTREME de la marque Eau Thermale Avène



Figure 25 : Produits proposés par la gamme TOLERANCE EXTREME de la marque Eau Thermale Avène : Emulsion, crème, masque et lait nettoyant

La gamme TOLERANCE EXTREME est formulée à base d'eau thermale avec le minimum de composants qui ont été sélectionnés pour leur efficacité et pour leur tolérance sur la peau. Ses produits sont destinés aux peaux hypersensibles et allergiques.

Cette gamme se compose de 4 produits : l'émulsion, la crème, et le masque utilisés pour l'apaisement et l'hydratation de la peau et le lait nettoyant pour ses bienfaits apaisant et purifiant.

- La gamme PEAUX INTOLERANTES de la marque Eau Thermale Avène



La gamme PEAUX INTOLERANTES est composée de deux produits, la crème et la crème riche. Ces produits sont composés d'un actif qui permet de calmer l'irritation de la peau et de la protéger durablement contre des agressions diverses. Cette gamme est destinée aux peaux hypersensibles et irritables.

Figure 26 : Produits proposés par la gamme PEAUX INTOLERANTES de la marque Eau Thermale Avène : Crème et Crème riche

- La gamme XERACALM de la marque Eau Thermale Avène



La gamme XERACALM est formulée à partir d'un actif biotechnologique extrait d'un micro-organisme. Cet actif diminue les démangeaisons liées à la sécheresse cutanée. De plus, l'eau thermale d'Avène procure un apaisement de la peau. Cette gamme se décline notamment autour de deux produits stériles, la crème et le baume relipidant destinés aux peaux très sèches sujettes aux irritations et démangeaisons

Figure 27 : Produits proposés par la gamme XERACALM de la marque Eau Thermale Avène : la crème et le baume relipidant

3. La réglementation sur la fabrication des dermo-cosmétiques stériles

Il n'existe aucun référentiel concernant la fabrication de dermo-cosmétiques stériles.

3.1. La réglementation sur la fabrication des cosmétiques (28)

La réglementation des cosmétiques est assurée par le Règlement cosmétique européen 1223/2009/CE. Ce règlement est directement applicable à tous les états membres de l'union européenne. Il permet d'harmoniser la réglementation des cosmétiques à l'échelle européenne.

La fabrication des cosmétiques suit un référentiel, la norme internationale ISO 22 716, Cosmétiques – Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) – Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Cette norme s'applique à la production, au contrôle, au stockage et à l'expédition des cosmétiques.

Cette norme expose notamment des dispositions concernant :

➤ Le personnel :

« Ils convient que les personnes impliquées [...] aient une formation appropriée pour produire, contrôler et stocker des produits d'une qualité définie. »

➤ Les locaux :

« Ils convient que les locaux soient situés, conçus, construits et utilisés de façon à assurer la protection du produit, permettre une maintenance, un nettoyage et, si nécessaire, une désinfection efficaces, minimiser le risque de mélange de produits, des matières premières et d'articles de conditionnement. »

➤ L'équipement :

« Ils convient que les équipements soient adaptés à l'utilisation prévue et qu'ils puissent être nettoyés, et si nécessaire, désinfectés ainsi que maintenus. »

➤ Les matières premières et articles de conditionnement :

« Il convient que les matières premières et les articles de conditionnement achetés correspondent aux critères d'acceptation définis, appropriés pour la qualité des produits finis. »

➤ La production :

« A chaque étape de fabrication et des opérations de conditionnement, il convient que des mesures soient prises pour que les produits finis correspondent aux caractéristiques définies. »

➤ Les produits finis :

« Il convient que les produits finis correspondent aux critères d'acceptation définis. Il convient que le stockage, l'expédition et les retours soient gérés de manière à maintenir la qualité des produits finis. »

➤ Le laboratoire de contrôle de la qualité :

« Le laboratoire de contrôle de la qualité a la responsabilité d'assurer que les contrôles nécessaires et appropriés, dans les limites de ses activités, sont effectués lors de l'échantillonnage et des tests, et ce afin que les matières soient libérées pour utilisation et les produits libérés pour expédition seulement si leur qualité répond aux critères d'acceptation requis. »

3.2. La réglementation sur la fabrication des médicaments stériles (29)

La fabrication de médicaments stériles suit un référentiel, la ligne directrice 1 (LD.1) Fabrication des médicaments stériles des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

La fabrication de médicaments stériles nécessite des conditions particulières de production afin de minimiser le risque de contamination microbiologique.

3.2.1. Définition et classification des zones d'atmosphère contrôlée

La fabrication de médicaments stériles doit être réalisée dans des zones d'atmosphère contrôlée (ZAC). Il s'agit d'un local où la qualité de l'air est connue, maîtrisée et constante. Pour cela, la zone est en surpression, l'air et les fluides sont filtrés ; l'entrée et la sortie de personnes, matières et matériels se font par des sas.

Ces zones d'atmosphères contrôlées sont classées en fonction de la qualité de l'environnement requis. Il existe 4 classes de zones à atmosphère contrôlée :

➤ Classe A :

La classe A correspond aux zones où sont réalisées les opérations à haut risque microbiologique, lorsque le produit est en contact direct avec l'environnement extérieur. Des locaux de classe A sont notamment retrouvés lors des étapes de remplissage et de fermeture de contenant. Les locaux de classe A sont équipés d'un flux laminaire permettant d'apporter un flux d'air unidirectionnel à une vitesse homogène comprise entre 0,36 m/s et 0,54 m/s, constituant une barrière physique aux particules vecteurs de charge microbienne.

➤ Classe B :

La classe B correspond à l'environnement immédiat d'une zone de classe A.

➤ Classe C et D :

Les classes C et D correspondent à des zones où sont réalisées des opérations moins critiques de la production de médicaments stériles.

La ligne directrice 1 des BPF caractérise ces classes par les limites recommandées de contamination microbiologiques, ainsi que par le nombre maximal autorisé de particules par m².

Limites recommandées de contamination microbiologique (a)				
Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	boîtes de Pétri (diam.:90 mm), ufc/4heures (b)	géloses de contact (diam. :55 mm), ufc/plaque	empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Figure 28 : Limites recommandées de contamination microbiologique en fonction des classes de zones à atmosphère contrôlée - Ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de fabrication 2015

La surveillance microbiologique est réalisée grâce à plusieurs prélèvements :

- Prélèvements d'air (1^{ère} colonne du tableau)
- Test de sédimentation sur des boîtes de Pétri afin de récolter les contaminants aéroportés (2^{ème} colonne du tableau)

- Prélèvements de contact, via le contact de géloses sur des surfaces (matériel ou locaux) préalablement définies (3^{ème} colonne du tableau)
- Prélèvements digitaux, réalisés par le contact des doigts sur des boites de Pétri (4^{ème} colonne du tableau).

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Figure 29 : Nombre maximal autorisé de particules par m³ en fonction des 4 classes de zones à atmosphère contrôlée et selon l'état de la zone (activité ou repos) - Ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication 2015

Le comptage particulaire doit être réalisé au repos et en activité, notamment lors de production de routine, et on différencie les particules en suspension dans l'air en fonction de leur diamètre.

3.2.2. Recommandations concernant le personnel travaillant en zones à atmosphère contrôlée

Afin de limiter toute contamination de la zone à atmosphère contrôlée, le nombre de personne intervenant dans ces zones doit être limité.

Ces personnes doivent avoir reçu une formation sur les bonnes pratiques de fabrication de médicaments stériles, incluant une formation sur le comportement à adopter dans un environnement à atmosphère contrôlée, une formation sur l'hygiène ainsi que sur les bases de la microbiologie.

L'accès dans ses zones à atmosphère contrôlée se fait via des sas. Un habillage particulier est requis pour chaque classe allant d'un vêtement protecteur, charlotte et chaussure adapté pour la classe D à l'utilisation de cagoules, masque, bottes et gants stériles en classe A.

3.2.3. Recommandations concernant les locaux des zones à atmosphère contrôlée

Les locaux doivent être conçus de sorte à faciliter le nettoyage et limiter l'accumulation de poussières. Ainsi, les surfaces des locaux doivent être lisses et sans fissure et accessible pour le nettoyage et la désinfection.

Tout point d'eau, tel qu'un évier, ne doit pas être présent dans des locaux de classe A ou B, afin de réduire le risque de contamination.

Des écarts de pression doivent être maintenus entre les différents locaux de différentes classes. Ainsi, une surpression de 10 à 15 Pascals est recommandée entre chaque pièce relevant de classes différentes. Cette cascade de pression permettra de limiter le risque de contamination par l'environnement extérieur.

3.2.4. Tests de simulation du procédé de fabrication aseptique

La ligne directrice 1 des Bonnes pratiques de fabrication stipule que la validation du procédé de fabrication aseptique nécessite la réalisation de simulation du procédé avec du milieu de culture. Ce test doit être réalisé dans les mêmes conditions qu'une production en incluant les étapes critiques du procédé et toutes interventions susceptibles de survenir lors d'une production, telle qu'une intervention maintenance.

Ce test de simulation doit être réalisé trois fois à l'initial puis deux fois par an pour la validation périodique.

3.3. Les Bonnes Pratiques de Fabrication des dermo-cosmétiques stériles appliquées au sein des laboratoires Pierre-Fabre

Aucun référentiel sur les Bonnes Pratiques de Fabrication existe pour la production de dermo-cosmétiques stériles.

Afin de répondre aux spécificités de la production de dermo-cosmétiques stériles, le laboratoire Pierre Fabre a établi un document interne en se basant sur la Ligne directrice 1 – Fabrication de médicaments stériles des Bonnes pratiques de Fabrication. Ce document tient compte des principes décrits pour la préparation de médicaments stériles afin de réduire au minimum les risques de contamination microbienne.

Cependant, certaines exclusions ont été réalisées de par l'utilisation de ces produits : par exemple, le contrôle de la contamination particulaire en activité n'est pas réalisé. En effet, les productions de cosmétiques stériles ne disposent pas de spécification particulaire, seule l'absence de micro-organismes viables est revendiquée.

De plus, les techniques de stérilisation décrites dans la Ligne directrice 1 non utilisées sur le site ne sont pas décrites dans le document interne.

PARTIE II : PRODUCTION DE DERMO-COSMETIQUES STERILES

1. Le procédé de production de dermo-cosmétiques non stériles

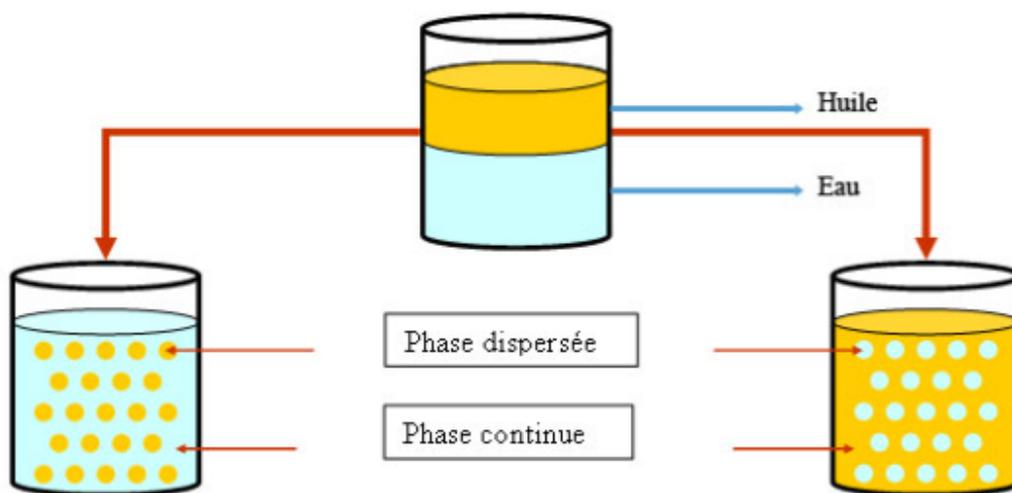
1.1. Fabrication d'un dermo-cosmétique

1.1.1. Définition d'une émulsion

Un dermo-cosmétique est apparenté à une émulsion. Une émulsion simple est un système biphasique de deux liquides miscibles. Elle correspond à la dispersion d'un liquide en fines gouttelettes (phase dispersée) dans un autre liquide (phase dispersante). L'aspect d'une émulsion est macroscopiquement homogène mais microscopiquement hétérogène.

Il existe deux types d'émulsions :

- Les émulsions Huile dans Eau (H/E) : la phase huileuse est dispersée dans une phase aqueuse. On parle d'émulsion directe. Il s'agit des émulsions les plus fréquentes car elles présentent un toucher plus agréable.
- Les émulsions Eau dans Huile (E/H) : la phase aqueuse est dispersée dans la phase huileuse. On parle d'émulsion inverse.



Emulsion Huile dans Eau (H/E)

Emulsion Eau dans Huile (E/H)

Figure 30 : Schéma d'une émulsion Huile dans Eau (H/E) et Eau dans Huile (E/H)

1.1.2. L'instabilité d'une émulsion

La dispersion d'un liquide dans un autre est un phénomène instable, qui peut se manifester sous plusieurs formes :

➤ La floculation :



Figure 31 : Floculation d'une émulsion

La floculation correspond à l'agrégation des gouttelettes dispersées dans la phase continue. Ce phénomène est lié aux forces d'attraction et de répulsion des gouttelettes. Elles se touchent mais conservent leur individualité. Ce phénomène peut conduire à une coalescence.

➤ La coalescence :



Figure 32 : Coalescence d'une émulsion

La coalescence correspond à la fusion des gouttelettes entre elles qui donnent des gouttelettes de taille supérieure. Ce phénomène est lié à la fluidité de la membrane qui constitue le contour des gouttelettes.

➤ Le crémage et la sédimentation :

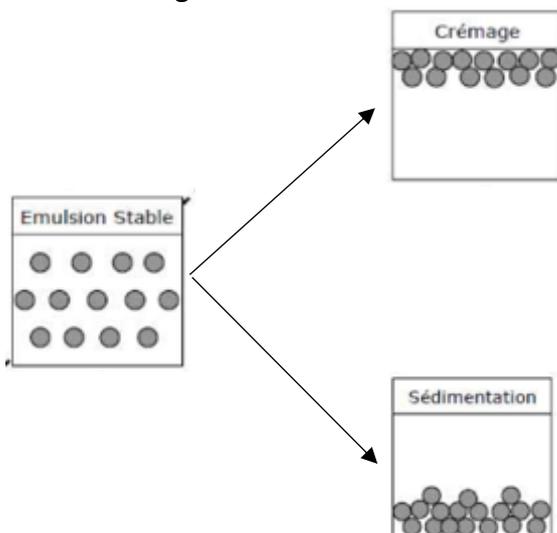


Figure 33 : Crémage et sédimentation d'une émulsion

Le crémage et la sédimentation correspondent à la migration de la phase dispersée vers le haut (le crémage) ou vers le bas (la sédimentation). Ces phénomènes sont induits par une différence de densité ou de viscosité entre les deux phases.

➤ Le mûrissement d'Ostwald



Figure 34 : Mûrissement d'Ostwald d'une émulsion

Le mûrissement d'Ostwald correspond à une fuite des petits globules au profit des plus gros. En effet, les gouttelettes les plus fines se diffusent dans la phase continue. Ce phénomène s'explique par la solubilité de la phase dispersée.

1.1.3. Stabilisation d'une émulsion

Plusieurs actions permettent de stabiliser une émulsion :

➤ Abaissement de la tension superficielle par addition de tensioactifs (ou émulsifiants)

Un tensioactif permet de former un film interfacial autour des gouttelettes dispersées dans la phase continue. Il se place à l'interface de la phase hydrophile et lipophile.

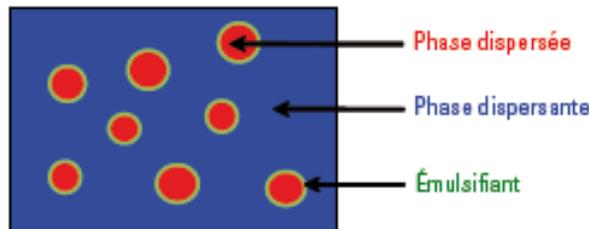


Figure 35 : Représentation d'une émulsion avec tensioactif

Un tensioactif est une petite molécule amphiphile, il est composé d'une partie hydrophile et d'une partie hydrophobe.

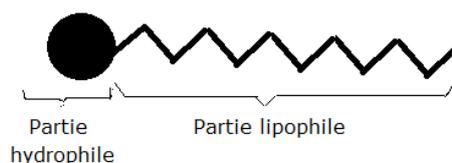


Figure 36 : Structure d'un tensioactif

La partie hydrophile du tensioactif aura une affinité avec la phase aqueuse et la partie lipophile avec la phase lipophile de l'émulsion. Ces affinités permettent de former ce film autour de la phase dispersée.

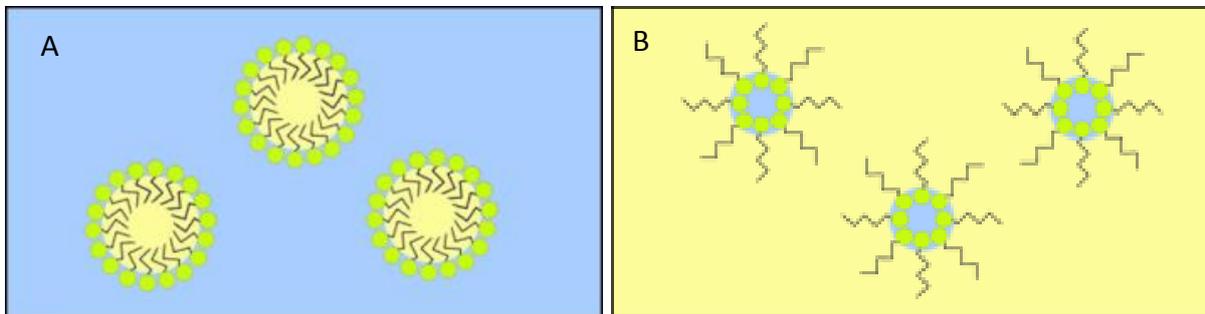


Figure 37 : Emulsion de type Huile dans Eau (A) et Eau dans Huile (B)

Un tensioactif est caractérisé par son HLB, Balance Hydrophile et lipophile. La HLB permet d'évaluer l'équilibre entre la partie hydrophile et hydrophobe du tensioactif et est comprise entre 0 et 20. Plus la valeur est proche de 20, plus la partie hydrophile est prépondérante et plus le tensioactif est soluble dans l'eau. A l'inverse, lorsque la valeur de la HLB est faible, le tensioactif est faiblement soluble dans l'eau.

Les tensioactifs peuvent être utilisés seuls mais aussi en combinaison en associant un tensioactif plutôt hydrophobe avec un hydrophile.

- Augmentation de la viscosité de la phase externe par ajout d'épaississant et de gélifiant
- Diminution de la taille des gouttelettes de la phase dispersée par application par exemple d'un fort cisaillement lors du mélange des phases.

1.1.4. Etapes de fabrication d'une émulsion

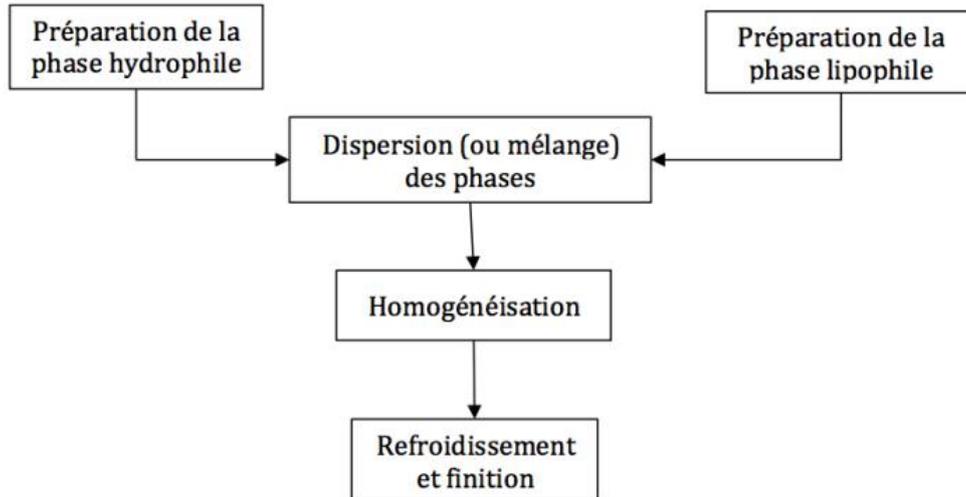


Figure 38 : Etapes de fabrication d'une émulsion

Les phases hydrophile et lipophile sont préparées dans deux cuves différentes.

Les matières premières hydrophiles, telles que l'eau, le gélifiant et les humectants, sont introduites dans la cuve Phase Aqueuse (PA).

Les matières premières lipophiles, telles que les hydrocarbures, les silicones et les triglycérides, sont introduites dans la cuve Phase Grasse (PG).

Les deux phases sont ensuite transférées dans le mélangeur principal (MP) sous agitation. La dispersion correspond au mélange de la phase lipophile et hydrophile et à la formation de gros globules d'environ 100 µm de diamètre. L'homogénéisation consiste à rompre les gros globules en fines gouttelettes d'environ 10 µm de diamètre.

L'émulsion est ensuite refroidie et les parfums et conservateurs, sensibles à la chaleur sont introduits dans la préparation.

1.2. Conditionnement d'un dermo-cosmétique

Le conditionnement est une étape importante dans le processus de production. Il possède plusieurs rôles notamment :

- Un rôle mécanique : il contient le produit fabriqué et protège le produit en constituant une barrière vis-à-vis de l'environnement

- Un rôle d'identification et d'information : de par son marquage, il fournit aux utilisateurs toutes les mentions légales :
 - Le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable
 - Le contenu nominal, qui peut être un poids ou un volume
 - La date de péremption
 - Les précautions particulières d'emploi
 - Le numéro de lot de fabrication permettant de conserver la traçabilité de la fabrication
 - La fonction du produit cosmétique
 - La liste des ingrédients

Ces mentions légales sont répertoriées dans le Règlement Cosmétique Européen. (2)

Le conditionnement d'une émulsion se fait en deux étapes :

- La répartition, aussi appelé conditionnement primaire, qui consiste à la mise en flacons, tubes ou tout autre contenant en contact direct avec le vrac. L'étape de répartition est une étape critique du conditionnement car le produit est en contact direct avec l'environnement,
- Le conditionnement secondaire et tertiaire qui correspond respectivement au regroupement en unité d'achat et de livraison. Il s'agit par exemple, de la mise en fardeau d'étuis et en cartons.

Ces opérations de conditionnement doivent se faire dans un environnement contrôlé et avec un équipement adapté.

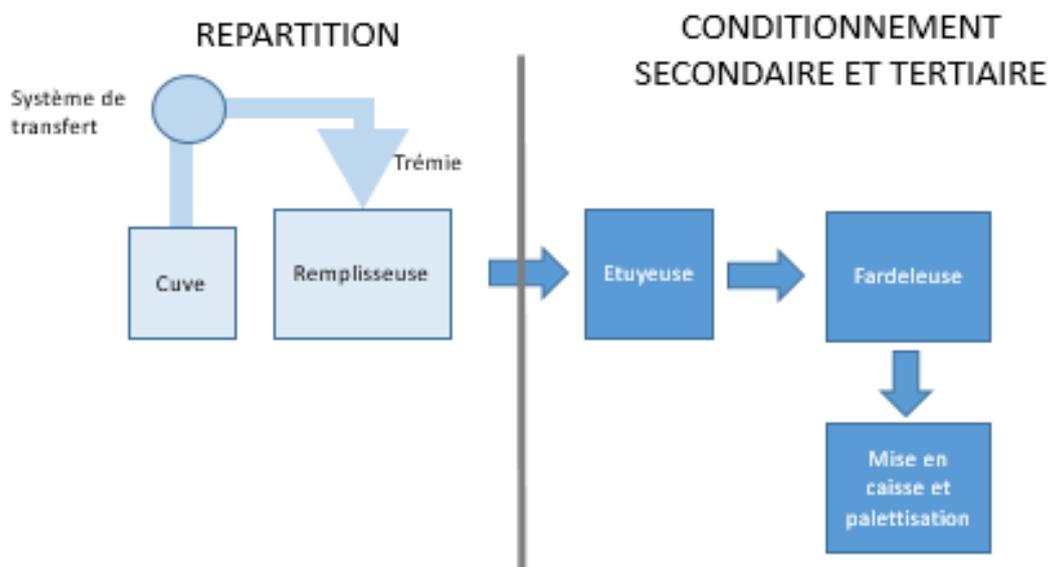


Figure 39 : Exemple d'un processus de conditionnement d'un dermo-cosmétique non stérile

1.2.1. La répartition

La répartition correspond au transfert du vrac issu d'une cuve dans un contenant primaire tel qu'un tube ou un flacon. Cette opération nécessite un système de transfert, tel qu'une pompe permettant d'alimenter la trémie de la remplisseuse.

Exemple d'un remplissage de tube : Le remplissage d'un tube se décompose en plusieurs étapes :

- L'orientation : le tube est orienté grâce au spot de centrage présent en haut du tube,
- Le soufflage : afin d'éliminer toute poussière, le tube est soufflé,
- Le dosage, qui permet de remplir de façon répétable et reproductible les contenants primaires,
- La chauffe et la soudure du haut du tube, cette étape permet la fermeture du tube. Le produit n'est plus en contact avec l'environnement extérieur,
- La découpe de la partie supérieure de la soudure afin d'obtenir une soudure propre.

1.2.2. Le conditionnement secondaire et tertiaire

Le conditionnement secondaire et tertiaire peut par exemple correspondre aux opérations suivantes :

- La mise en étui qui peut se faire manuelle ou via une étuyeuse
- La mise en fardeau, qui correspond à la formation de packs contenant un nombre précis d'étuis, qui peut se faire automatiquement via une fardeleuse ou manuellement
- La mise en caisse

2. La stérilisation : définition et procédés d'obtention

2.1. Définition (30) (31)

La stérilité est définie par la pharmacopée européenne comme l'absence de microorganismes viables. La stérilité est obtenue par des procédés de production préalablement validés, mais aussi par le respect des bonnes pratiques de fabrication, notamment :

- ❖ Un personnel qualifié et habilité
- ❖ Des locaux adaptés
- ❖ Un équipement de production approprié
- ❖ La surveillance des conditions environnementales lors de la production

Par ailleurs, pour garantir une stérilisation optimale, la charge microbienne de la préparation doit être limitée. Ainsi, des précautions doivent être prises tout au long du processus de fabrication, notamment concernant l'origine et la qualité des matières premières, le matériel utilisé et la maîtrise des procédés de fabrication.

De plus, le récipient et son système de fermeture doivent garantir le maintien de la stérilité durant sa durée de conservation.

L'essai de stérilité réalisé sur les préparations stériles permet de vérifier qu'aucun contaminant n'a pu être décelé dans l'échantillon examiné. Ce test est réalisé dans des conditions aseptiques soit par filtration soit par ensemencement direct du milieu nutritif avec la préparation stérile.. Après incubation, si la préparation présente des signes de prolifération microbienne, l'essai de stérilité n'est pas satisfaisant. La pharmacopée européenne détaille le nombre d'échantillons à prélever en fonction de la taille de lot de la production.

Cependant, la probabilité de détecter un élément contaminé d'un lot est faible. La TGA guidelines for sterility testing of therapeutic goods présente un tableau qui expose la probabilité de détecter une contamination dans un lot en fonction du taux de contamination du lot et de la taille de l'échantillon testé.

TABLE 1: PROBABILITIES OF DETECTING A CONTAMINATED LOT IN A SINGLE TEST

Percentage of Items contaminated	0.1	1.0	2.0	5.0
Sample size 10	0.01	0.09	0.18	0.40
Sample size 20	0.02	0.18	0.33	0.65
Sample size 50	0.05	0.39	0.64	0.92
Sample size 100	0.09	0.63	0.87	0.99

Figure 40 : Probabilité de détecter une contamination dans un lot contaminé (TGA Guidelines)

Ainsi, pour un lot contaminé à 5%, la probabilité de détecter une contamination dans un échantillon de 10 unités du lot est de 0,40%.

Ainsi, avec un test de stérilité, on ne peut s'assurer de la stérilité de l'ensemble d'une préparation. A l'issue d'une stérilisation, il existe toujours une probabilité qu'un micro-organisme ait survécu. Le niveau d'assurance de stérilité (NAS) est défini par la pharmacopée

européenne comme « la probabilité d'occurrence d'un article non stérile dans une population ». Le niveau d'assurance de stérilité (NAS) est fixé par la pharmacopée européenne à 10^{-6} , cela correspond à une probabilité de retrouver un micro-organisme viable pour une population de 10^6 unités stérilisées du produit final.

2.2. Les procédés de stérilisation décrits dans la Pharmacopée Européenne

Pour maîtriser la contamination, les produits finis peuvent subir une stérilisation terminale. On parle de stérilisation finale, lorsque la stérilisation a lieu dans le contenant final. Ainsi, la fabrication et le conditionnement sont réalisés dans des conditions non aseptiques tout en contrôlant les risques de contaminations croisées ou microbiennes.

Si la stérilisation terminale n'est pas possible, il existe la répartition aseptique avec une fabrication stérile. La stérilisation peut être obtenue par chaleur sèche ou humide, par des procédés chimiques (peroxyde d'hydrogène, oxyde d'éthylène) et par filtration.

La pharmacopée européenne décrit plusieurs procédés de stérilisation. (30)

2.2.1. *La stérilisation par la chaleur*

2.2.1.1. *La chaleur humide (30), (32)*

La stérilisation par chaleur humide, appelée également par vapeur saturée est la méthode recommandée par la pharmacopée européenne, lorsque celle-ci est possible. Cette stérilisation est obtenue par le transfert de chaleur lors de la condensation de l'eau contenue dans la vapeur saturée sur la surface des articles à stériliser. L'action conjuguée de la chaleur et de l'humidité entraîne une hydrolyse des protéines bactériennes. Cette hydrolyse inhibe le processus de duplication.

Cette stérilisation par chaleur humide est réalisée dans une enceinte, appelé autoclave.

Les conditions de référence énoncées par la pharmacopée européenne sont de soumettre le produit à 121°C au minimum pendant 15 minutes. Ce couple température/temps peut être modifié dans la mesure où il permet d'obtenir un niveau d'assurance qualité (NAS) de 10^{-6} .

De plus, cette assurance de stérilité peut être obtenue par le calcul de la valeur F_0 . Le F_0 est défini par la norme ISO 17665-1 et la pharmacopée européenne comme « la létalité

microbiologique d'un procédé de stérilisation, exprimée en termes du temps équivalent, en minutes, à une température de 121,1°C en référence à des micro-organismes présentant une valeur de z de 10°C. »

$$F_0 = \Delta t \times 10^{\frac{T_1 - T_{Ref}}{z}}$$

Avec :

- Δt : la durée d'exposition
- T_1 : la température d'exposition
- T_{Ref} : la température de référence, qui est de 121 °C
- z : la résistance du micro-organisme de référence (*Geobacillus stearothermophilus* dans le cas de la stérilisation par chaleur humide) aux variations de température

Un cycle de stérilisation doit permettre d'obtenir un F_0 supérieur ou égal à 15 minutes.

2.2.1.2. La chaleur sèche (30), (33)

La stérilisation par chaleur sèche se réalise dans un four ventilé permettant la circulation de la chaleur dans toute la charge. Elle est généralement réalisée à des températures comprises entre 160°C et 180 °C. Cette stérilisation est aussi appelée Stérilisation au Poupinel, créateur du premier stérilisateur à air chaud.

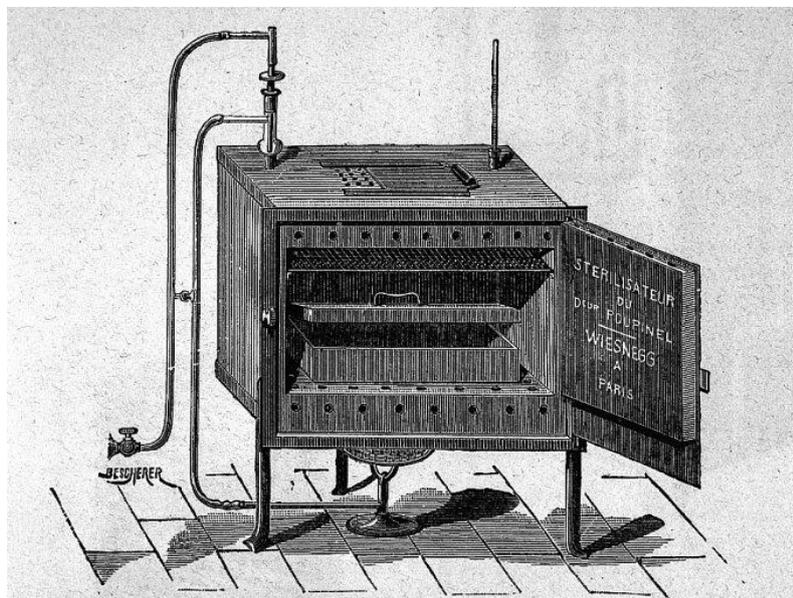


Figure 41 : Etuve du Dr Poupinel pour la stérilisation à air chaud

Son mode d'action est lié à la coagulation et l'oxydation des protéines des micro-organismes. Selon la pharmacopée européenne, la stérilisation par la chaleur sèche se réalise à 160°C pendant une exposition minimale de 2h. Tout comme pour une stérilisation par chaleur

humide, ce couple température/temps peut être ajusté dans la mesure où il permet d'obtenir un NAS de 10^{-6} .

Cette technique présente l'inconvénient d'être bien plus longue qu'un traitement par chaleur humide. En effet, l'air chaud véhicule moins de calories que la chaleur humide, ce qui explique un temps de chauffage plus long.

2.2.2. La stérilisation par irradiation (30), (33)

La stérilisation par irradiation est aussi appelée la radiostérilisation. Cette technique de stérilisation repose sur l'exposition d'un produit à un rayonnement ionisant. Ce rayonnement ionisant peut être des rayons X ou gammas et des électrons accélérés.

Le rayonnement est alors absorbé par le produit, ce qui entraîne une excitation des atomes composant les molécules. L'inactivation des micro-organismes peut se produire selon deux mécanismes :

- Par ionisation directe d'un composant vital de la cellule, comme l'ADN par exemple,
- Par l'action de radicaux libres au sein de la cellule.

La grandeur physique caractérisant la stérilisation par irradiation est la dose d'énergie absorbée. Elle correspond à la quantité d'énergie absorbée par le matériau rapporté par kg du produit stérilisé. Elle s'exprime en gray, 1Gy correspond à 1 J/kg.

La pharmacopée européenne définit la dose d'énergie absorbée de référence à 25 kGy, ce qui permet d'obtenir un NAS de 10^{-6} .

2.2.3. La stérilisation par les gaz (30)

Cette technique de stérilisation repose sur l'exposition du produit à stériliser à des agents stérilisateurs gazeux dans une enceinte étanche.

La stérilisation par les gaz est réalisée par deux types d'agents stérilisateurs :

- Les agents alkylants :

L'alkylation consiste à transformer en fonction alcool les hydrogènes de certaines fonctions, telles que les fonctions aminos, carboxyles et sulfhydryle. Cette alkylation se produit au niveau des bases puriques des acides nucléiques.

L'oxyde d'éthylène est un agent alkylant utilisé lors de la stérilisation par les gaz. Il s'agit d'un composé très toxique présentant des effets cytotoxiques, carcinogènes et mutagènes. De part cette toxicité, il est important de s'assurer de la désorption de l'oxyde d'éthylène.

➤ Les agents oxydants :

Le peroxyde d'hydrogène et l'acide péracétique sont des agents oxydants utilisés lors d'une stérilisation par gaz.

Une stérilisation par gaz est composée de trois étapes : préconditionnement, stérilisation et aération de sorte à éliminer l'agent stérilisant à l'issue de la stérilisation. Les paramètres de ces trois étapes doivent permettre d'obtenir un NAS de 10^{-6} .

2.2.4. La filtration stérilisante (30)

La filtration stérilisante est réalisée pour des gaz ou des liquides. Elle est réalisée grâce au passage du produit à travers une membrane microporeuse présentant des pores de $0,22 \mu\text{m}$ de diamètre.

Cette méthode n'entraîne pas une inactivation des micro-organismes comme les méthodes précédentes, mais une élimination des contaminants du produit à stériliser.

Les membranes stérilisantes doivent être stérilisées avant toute filtration par vapeur saturée.

Plusieurs paramètres sont suivis lors d'une filtration stérilisante :

- La contamination microbienne avant stérilisation
- La durée de filtration
- Le volume filtré
- La pression exercée
- Les résultats de tests d'intégrité des filtres après stérilisation, afin de s'assurer de l'intégrité du filtre.

2.2.5. Le traitement aseptique (30)

Les méthodes décrites précédemment sont des méthodes permettant d'obtenir la stérilité d'un produit. Le traitement aseptique permet d'obtenir un produit stérile grâce à l'utilisation de composants stériles entrant dans sa fabrication. Ces composants stériles sont obtenus

grâce aux procédés décrits précédemment. La fabrication doit être réalisée dans un environnement aseptique afin d'éviter toute contamination microbienne.

Ce traitement aseptique peut être utilisé à plusieurs étapes de la production d'un produit stérile :

- Lors de la fabrication, avec le mélange aseptique des composants stériles
- Lors du conditionnement, avec le remplissage et la fermeture des contenants dans des conditions aseptiques.

Ce traitement aseptique nécessite une maîtrise de l'environnement, du matériel, du procédé et du personnel.

La validation d'un tel procédé est réalisée via des simulations de fabrication ou de conditionnement avec du milieu de culture. Ce milieu est par la suite incubé pour détecter toute pousse microbienne.

2.3. Application des procédés de stérilisation de la Pharmacopée Européenne à la stérilisation des dermo-cosmétiques

Un dermo-cosmétique est une émulsion, certains procédés de stérilisation ne sont pas adaptés et peuvent altérer le produit.

Par exemple, la stérilisation par chaleur et celle par les gaz peuvent dégrader certains actifs et caractères organoleptiques. En effet, elles peuvent conduire au déphasage de l'émulsion.

De plus, la stérilisation terminale par chaleur saturée peut entraîner un aspect non conforme des contenants tel qu'un gonflement des tubes.

La stérilisation par irradiation peut entraîner la dégradation de certaines matières premières ainsi que des modifications organoleptiques, telles que l'opalescence et le changement de couleur.

La filtration est préconisée pour les phases liquides mais n'est pas applicable pour les gélifiants.

Le maintien de l'intégrité du produit à l'issue de la stérilisation nécessite la maîtrise des paramètres du procédé.

3. Production de dermo-cosmétiques stériles – Procédés utilisés par les principaux producteurs

Trois leaders se partagent le marché des dermo-cosmétiques stériles : L'Occitane, les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique et les laboratoires Dermatherm.

Ces laboratoires n'ont pas recours à une stérilisation terminale mais à la fabrication d'un vrac stérile et une répartition aseptique dans un contenant primaire stérile.

3.1. Fabrication d'un vrac stérile

La fabrication d'un vrac stérile peut se faire selon deux procédés :

- La fabrication d'un vrac à partir de composants stériles au sein d'un mélangeur aseptique
- La fabrication d'un vrac non stérile qui par la suite subira une étape de stérilisation avant conditionnement

3.1.1. La fabrication d'un vrac stérile à partir de composants stériles (34)

Depuis le début des années 1990, les laboratoires Pierre Fabre ont la volonté de fabriquer des produits sans conservateur stériles.

En 1996, ils ont mis au point un système baptisé ETS, pour Extrême Tolérance Système permettant de fabriquer des produits stériles. Ces produits stériles ont constitué la première gamme de dermo-cosmétique stériles, la gamme Tolérance Extrême présente sous la forme de mono-dose de 5 ml et 10 ml.

La fabrication d'un vrac stérile est réalisée grâce au mélange de composés stériles dans un mélangeur aseptique. Le système de fabrication est constitué d'un mélangeur équipé d'un système de filtration. Ce système de filtration est muni de filtres 0,22 µm.

La filtration stérilisante ne peut être réalisée sur les corps solides, ces derniers sont alors radio-stérilisé. La phase liquide est stérilisée par filtration. Le gélifiant ne pouvant être filtré, est lui-aussi radio-stérilisé, puis introduit dans la phase aqueuse.

Les éléments radio-stérilisés sont transférés sous isolateurs. La manipulation dans l'enceinte se fait via un système de gants montés sur manchettes.

Une fois les deux phases réunies, le mélangeur aseptique réalise l'émulsion.

Ce procédé de fabrication a été utilisé par les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique pour la fabrication de cosmétique stérile de 1996 à 2012. Il ne permettait pas une production à grande échelle, ce qui a conduit les laboratoires Pierre Fabre à développer une nouvelle technologie pour la stérilisation des émulsions.

3.1.2. La stérilisation d'un vrac issu d'une fabrication non stérile

Les trois leaders sur marché utilisent aujourd'hui ce procédé de fabrication pour la production de leur dermo-cosmétiques stériles.

Ce procédé consiste à fabriquer une émulsion non stérile comme décrit précédemment. Afin d'obtenir un vrac stérile, le vrac subira une étape de stérilisation. Cette étape est une étape critique dans le procédé car elle ne doit pas altérer les caractéristiques chimiques ou organoleptiques du vrac. Ce vrac est par la suite stocké dans des cuves stériles jusqu'au conditionnement.

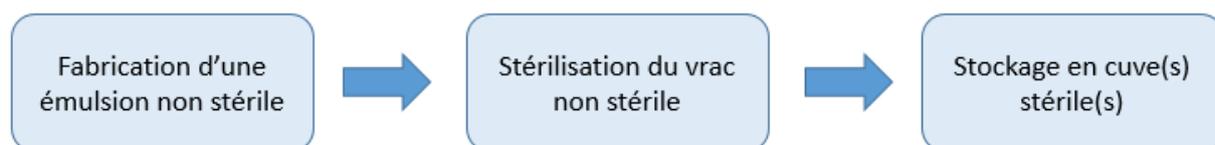


Figure 42 : Processus de stérilisation d'un vrac issu d'une fabrication non stérile

Les trois laboratoires leaders utilisent des méthodes d'ultra haute température (UHT) pour réaliser cette étape de stérilisation.

3.1.2.1. L'ultra haute température, procédé utilisé dans le domaine de l'agroalimentaire

L'ultra haute température (UHT) est une méthode thermique de stérilisation particulièrement utilisée dans le domaine agroalimentaire et plus particulièrement pour la stérilisation du lait.

Cette méthode consiste à chauffer le produit à des températures élevées (120-150°C) pendant une durée déterminée.

Le couple température/temps est primordial pour obtenir l'effet létal recherché lors de la stérilisation.

3.1.2.1.1. Méthodes d'ultra haute température utilisées dans le domaine de l'agroalimentaire

Deux méthodes de traitement UHT existent :

- La méthode indirecte : le produit à stériliser n'entre pas en contact direct avec la source de chaleur, des échangeurs thermiques sont utilisés pour le chauffage du produit.
- La méthode directe : la vapeur d'eau est utilisée pour atteindre une température de chauffage supérieure à 100°C. La vapeur est directement incorporée à la préparation à stériliser. Il existe deux méthodes d'incorporation de vapeur qui permet de chauffer rapidement le produit :
 - L'injection : la vapeur est directement injectée dans le produit,
 - L'infusion : le produit doit être finement pulvérisé dans une enceinte chargée en vapeur d'eau.

Dans ces deux cas, l'eau incorporée dans le produit doit être extrait par évaporation grâce à un refroidissement appelé flash.

3.1.2.1.2. Application à la cosmétiques (35)

Le processus de chauffage ne doit pas dégrader l'émulsion. En effet, les émulsions à stériliser dans le domaine cosmétique sont plus fragiles que celles traitées dans le domaine agroalimentaire. Ainsi, une des priorités du procédé de stérilisation est qu'il ne doit pas altérer la qualité de la préparation.

En agroalimentaire, il est courant d'ajouter des additifs tensio-actifs tels que des esters de polyglycérol ou des monosaccharides pour stabiliser l'émulsion lors du chauffage. L'ajout d'additifs tensio-actifs, similaires à ceux utilisés en agroalimentaire, n'est pas envisageable. En effet, l'intérêt d'une conservation par stérilisation du produit est d'obtenir une préparation la

plus pure possible exempte de composants pouvant agresser la peau tels que les conservateurs ou ces additifs tensio-actifs.

Ainsi, le processus de stérilisation utilisé en agroalimentaire ne peut pas s'appliquer entièrement aux dermo-cosmétiques, car il entrainerait un déphasage et donc une destruction de l'émulsion.

De plus, une préparation dermo-cosmétique est caractérisée par sa viscosité. Le chauffage et le refroidissement peuvent altérer cette viscosité. Il est important que le procédé de stérilisation maintienne une viscosité similaire à celle du produit à l'initial. Les produits stérilisés en agroalimentaire présentent une viscosité bien plus faible que celle retrouvée pour des produits dermo-cosmétiques et se présentent sous forme liquide. Ainsi, l'équipement doit être adapté aux préparations visqueuses pour ne pas causer une obstruction du système.

Certains laboratoires se sont inspirés de la méthode UHT utilisée en agroalimentaire pour concevoir un procédé de stérilisation adapté aux produits dermo-cosmétiques.

3.1.2.2. La stérilisation par ultra haute température tubulaire (26), (36), (35)

Le laboratoire CI Tech a breveté en 2007 un procédé de stérilisation d'ultra haute température (UHT) tubulaire. Ce procédé repose sur le passage rapide à haute température d'une émulsion suivi d'un refroidissement immédiat. Cette technique de stérilisation se destine aux produits cosmétiques, et est notamment exploitée par les laboratoires Dermatherm et potentiellement par le groupe L'Occitane.

Cette technique se décompose en 3 étapes :

- Le préchauffage
- Le chauffage
- Le refroidissement brutal

La stérilisation s'effectue dans un circuit permettant d'isoler la préparation à stériliser de l'environnement extérieur.

Ce circuit est constitué de :

- Une gaine permettant la circulation de l'émulsion sous pression
- Des bains successifs permettant la réalisation des 3 étapes de stérilisation : préchauffage, chauffage et refroidissement

Ce procédé de stérilisation utilise ainsi, un chauffage indirect de l'émulsion, qui est maintenue sous pression dans des bains chauffants et réfrigérants au travers d'une gaine.

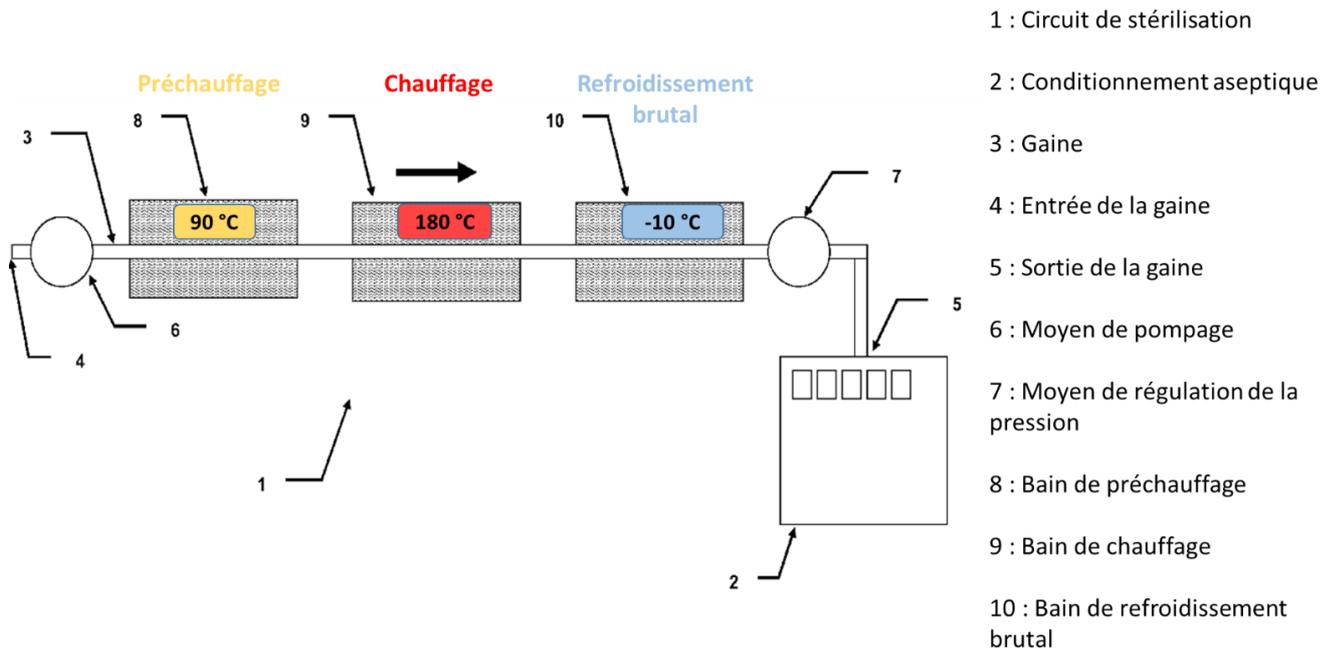


Figure 43 : Principe de stérilisation à ultra haute température tubulaire (brevet CI Tech)

3.1.2.2.1. La gaine

La gaine assure la séparation entre l'émulsion et les différents bains. Elle est composée d'un serpentin à l'intérieur duquel circule le produit. Ce serpentin présente une forme hélicoïdale afin d'assurer une homogénéisation de chauffage et de refroidissement au cœur de la préparation.

L'émulsion est mise en circulation dans la gaine grâce à un moyen de pompage permettant la mise sous pression du produit. Cette pression est préférentiellement comprise entre 80 et 120 bars afin de maintenir une bonne émulsion.

A la fin du processus de stérilisation, des moyens de régulation de pression comme une vanne de régulation permettent de dépressuriser le circuit afin de réaliser le conditionnement sous une atmosphère stérile.

3.1.2.2.2. Les bains

Le préchauffage, chauffage et refroidissement brutal sont obtenus grâce à des bains portés à température. La température du bain dépendra du type de bain, chauffant ou refroidissant.

Le bain de préchauffage est maintenu à une température de 90°C afin d'obtenir un chauffage de l'émulsion à 70°C.

Le bain de chauffage présente une température de 180°C afin d'assurer un chauffage au cœur de l'émulsion à au moins 135°C. Le passage au sein de ce bain doit être rapide de l'ordre de 3 secondes pour éviter toute dégradation de l'émulsion.

Le refroidissement brutal de l'émulsion est assuré par le passage dans un bain froid de glycol à -10°C.

Ces températures sont fixes quel que soit le produit stérilisé, seul le temps d'exposition dans les différents bains pourra être adapté en fonction du produit. Ce temps de passage sera régulé grâce à la pression exercée dans la gaine.

3.1.2.2.3. Inconvénients de ce procédés de stérilisation

Ce type de stérilisation présente plusieurs inconvénients. Tout d'abord, le contrôle de la température et donc de la stérilisation est délicat. En effet, un gradient thermique est généré entre le produit au contact des parois de la gaine et celui présent au cœur de cette dernière. De plus, il existe également un gradient de température entre le début et la fin du passage dans un même bain. Ainsi, il est difficile de contrôler la valeur stérilisante F_0 .

Par ailleurs, le temps de chauffage et de refroidissement est assuré par le débit de l'émulsion de la gaine. Ce débit est régulé par la pression. Or, le chauffage et le refroidissement de l'émulsion ont un impact sur sa viscosité et rendent difficile la circulation de la préparation dans la gaine.

De plus, le contact avec les parois de la gaine peut altérer la préparation. Par exemple, le contact avec la paroi chaude de la gaine peut entraîner la dégradation de l'émulsion alors que

le contact avec la paroi froide du bain glycolé peut figer la phase interne et entrainer un déphasage.

3.1.2.3. L'infusion (35), (27)

L'infusion est un procédé de stérilisation à ultra haute température (UHT). Ce procédé de fabrication de dermo-cosmétiques stériles a été breveté par Pierre Fabre Dermo-cosmétique en 2013. Il se destine à la stérilisation de dermo-cométiques possédant des viscosités allant de 600 Cps à 45 000 Cps soit du lait au baume.

L'infusion comprend plusieurs étapes :

- ❖ Un préchauffage
- ❖ Une stérilisation
- ❖ Un refroidissement progressif

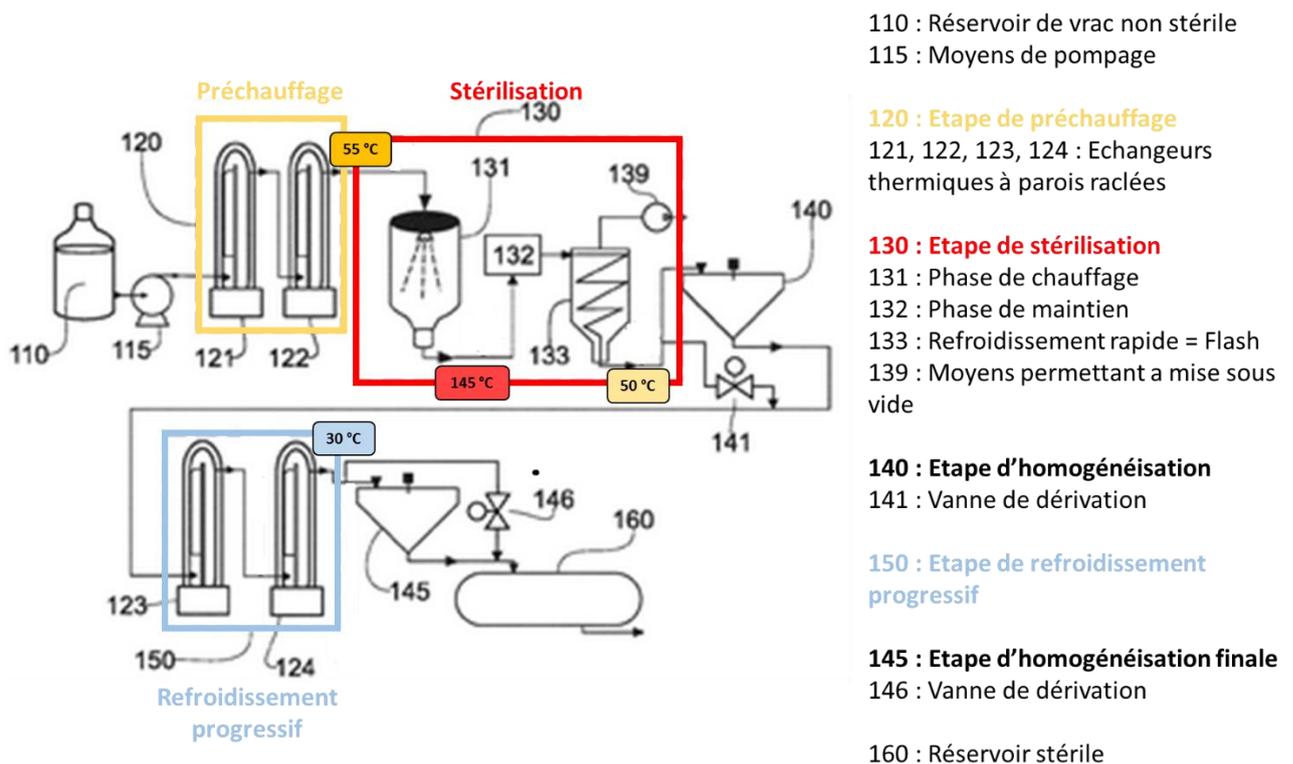


Figure 44 : Etapes de stérilisation d'une émulsion par infusion (Brevet PFDC)

Initialement, la préparation non stérile est stockée dans une ou plusieurs cuves en amont du dispositif de stérilisation.

3.1.2.3.1. Le préchauffage

L'étape de préchauffage est assurée par l'intermédiaire d'échangeurs à surface raclée. Ils permettent une augmentation progressive et homogène de la température de la préparation. Un échangeur thermique est composé d'une partie fixe appelé stator, et d'une partie mobile, appelé rotor. Le stator est composé d'une double paroi permettant la circulation d'un fluide afin que la paroi interne du stator soit à 55°C. Cette température a été déterminée suite à une analyse rhéologique afin que l'émulsion soit à la fluidité requise sans la déstabiliser. Le rotor, quant à lui, est associé à des pales qui raclent les parois internes du stator. Elles permettent ainsi un chauffage homogène de la préparation et réduit le temps de contact entre la préparation froide et la paroi chaude de l'échangeur. Un contact prolongé pourrait entraîner un choc thermique.

Le préchauffage est dit indirect car la préparation n'entre pas en contact avec le fluide permettant le chauffage.

3.1.2.3.2. La stérilisation

La stérilisation est obtenue grâce à un des procédés d'ultra haute température, l'infusion. La stérilisation se décompose en deux étapes : le chauffage et le refroidissement rapide, appelé flash.

Dans un premier temps, le produit est pulvérisé dans une enceinte remplie de vapeur d'eau.



Figure 45 : Pulvérisation du produit dans une enceinte remplie de vapeur (27)

La pulvérisation ne peut être effectuée qu'à partir d'une préparation quasiment liquide obtenue lors de l'étape de préchauffage. Le contact entre les gouttelettes de produit et la vapeur d'eau permet d'augmenter la température de la préparation à 145°C en un temps très

court, de l'ordre de 0,2 secondes. Ce contact direct entraîne une absorption d'eau correspondant à la condensation de la vapeur qui a transmis sa chaleur au produit. Cette montée en température est très rapide assure une meilleure préservation des constituants. Cette température est maintenue pendant 6 secondes. Le maintien de cette durée est assuré par la longueur de la tuyauterie en aval de l'infusion. Ce couple temps/température permet d'obtenir un Fo de 22 minutes.

Dans un second temps, la préparation va subir un refroidissement rapide. En effet, à l'issue de ce maintien en température, le produit est dirigé vers une chambre mise sous vide. Ceci entraîne une libération des gouttelettes d'eau absorbée lors du chauffage à 145°C, et ainsi un refroidissement brutal du produit à 50°C. Le réglage est effectué de façon à libérer la même quantité d'eau qui a été absorbée préalablement lors de la phase de chauffage.

Ces deux étapes sont fixes quel que soit le produit à stériliser, l'ajustement du procédé au produit est effectué lors des étapes suivantes.

3.1.2.3.3. L'homogénéisation

Selon la nature de la préparation à stériliser, une étape d'homogénéisation peut être effectuée à la suite de la stérilisation. Cette ré-homogénéisation a pour but d'empêcher toute coalescence qui entrainerait un déphasage de l'émulsion.

Pour les produits les plus stables, cette étape peut être évitée.

3.1.2.3.4. Le refroidissement progressif

Le refroidissement progressif de la préparation est obtenu grâce à l'utilisation d'échangeurs à parois raclées, similaires à ceux utilisés lors de l'étape de préchauffage. Cette étape permet de refroidir la préparation jusqu'à 30°C. Cette température permet de maintenir la stabilité de l'émulsion tout en permettant d'obtenir une fluidité suffisante pour le conditionnement. Le refroidissement doit se faire progressivement, en plusieurs étapes et en respectant un écart maximum de 15°C entre chaque palier. En effet, un refroidissement trop rapide entrainerait une déstabilisation de l'émulsion par figeage de la phase interne. Deux échangeurs sont nécessaires pour permettre le refroidissement de la préparation de 50°C à 20°C. Tout comme

pour l'étape de préchauffage, l'échangeur à parois raclées permet d'éviter les chocs thermiques suite à un contact prolongé de l'émulsion à la paroi. Il apporte également une ré-homogénéisation suffisante à l'émulsion.

3.1.2.3.5. L'homogénéisation finale

Pour certaines émulsions, une homogénéisation finale est nécessaire avant le conditionnement. Pour les autres préparations ne nécessitant pas d'homogénéisation, la préparation peut être directement conditionnée dans un réservoir stérile après l'étape de refroidissement progressif.

3.2. Le conditionnement d'un vrac stérile – Procédé de remplissage aseptique (37)

Afin de maintenir la stérilité de la préparation, son conditionnement doit se faire de façon aseptique avec des contenants stériles. Ainsi, aucune stérilisation post-conditionnement n'est nécessaire.

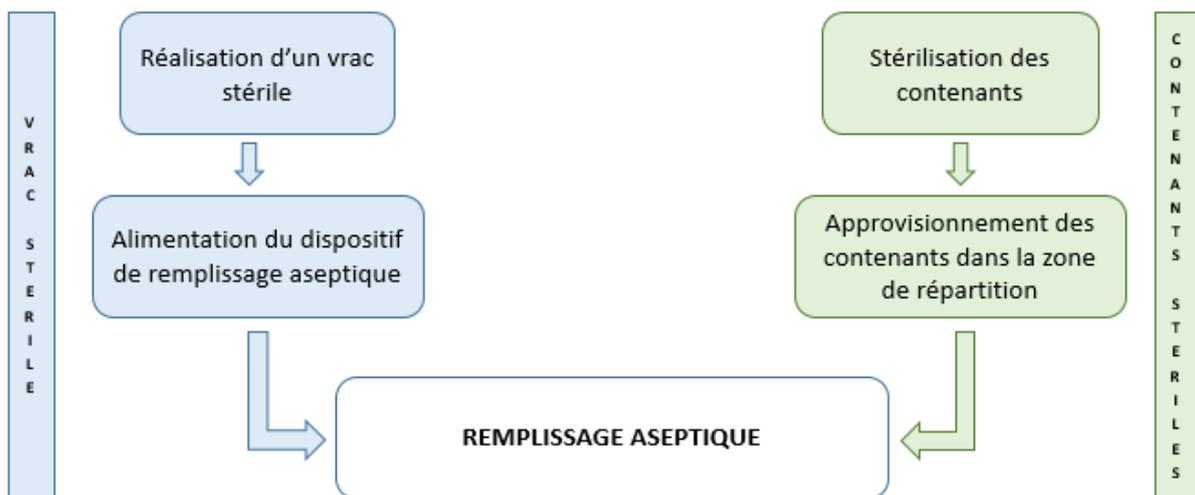


Figure 46 : Processus de conditionnement de dermo-cosmétiques stériles avec stérilisation du vrac et remplissage aseptique

3.2.1. Un procédé inspiré du domaine agroalimentaire

Un procédé similaire existe dans le domaine agroalimentaire, pour le conditionnement de produits alimentaires stérilisés. L'ensemble du procédé de conditionnement est compris dans une enceinte séparée, appelé bloc stérile, dont l'accès se fait par passage dans des sas

successifs. Ce bloc stérile permet d'éviter toute entrée de contaminants de l'environnement extérieur. La denrée alimentaire stérile contenue dans une cuve tampon de stockage stérile est acheminée via des canalisations à une trémie. La préparation est déversée de la trémie dans le contenant par un bec de remplissage relié à l'orifice de déversement de la trémie.

Le contenant est transporté grâce un dispositif de transfert du début à la fin du procédé, en passant par le poste de remplissage et le poste d'obturation du contenant. Ce poste d'obturation permet la fermeture du contenant. Ainsi, le produit stérile ne peut plus être en contact avec l'environnement extérieur et ne peut donc plus être contaminé. A l'issue de ce poste, le contenant sort du bloc stérile.

Pour éviter toute contamination lors du remplissage, un dispositif de soufflage permet de créer un flux d'air ultra filtré autour de la zone de remplissage. Ce flux laminaire empêche les contaminants d'entrer en contact avec le produit. Cependant, au niveau de la trémie, des turbulences peuvent apparaître et peuvent conduire à une contamination.

Ce risque est acceptable dans le domaine agroalimentaire, cependant, dans le domaine cosmétique, la réglementation ne permet pas de le tolérer.

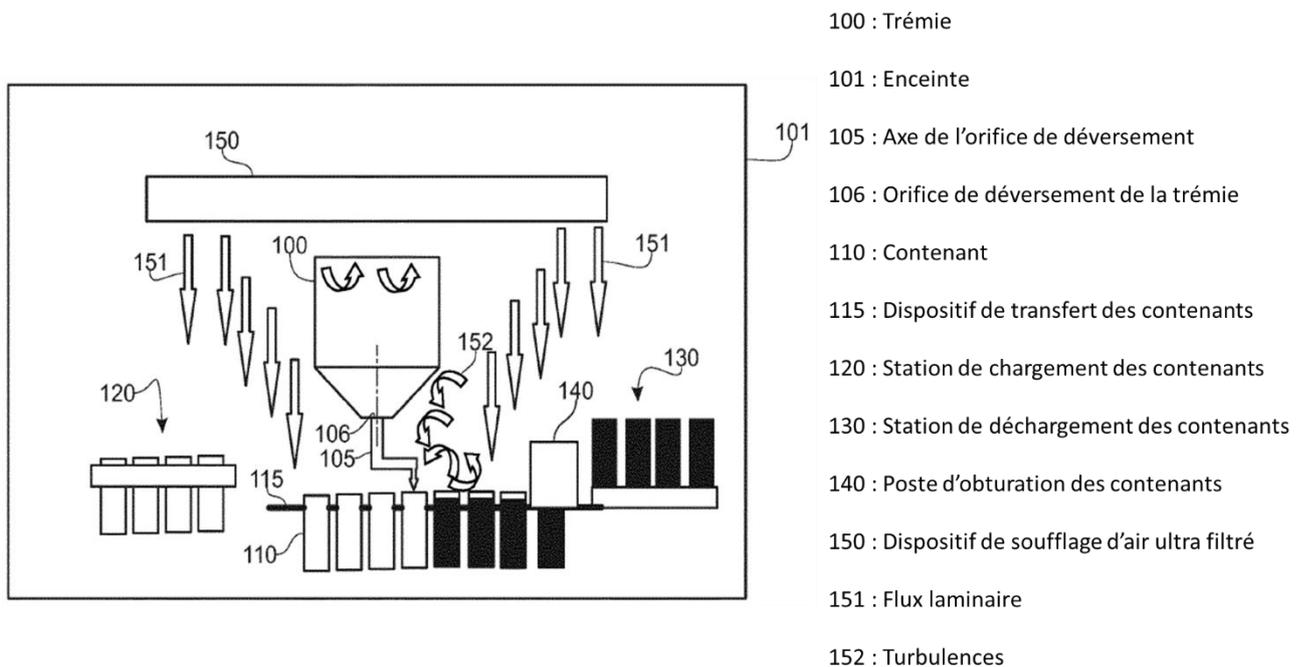


Figure 47 : Procédé de remplissage aseptique de denrées alimentaires (37)

Ainsi, en s'inspirant de ce procédé de remplissage, certains laboratoires pharmaceutiques tels que Pierre Fabre ont développé et breveté un dispositif de remplissage aseptique applicable aux dermo-cosmétiques stériles.

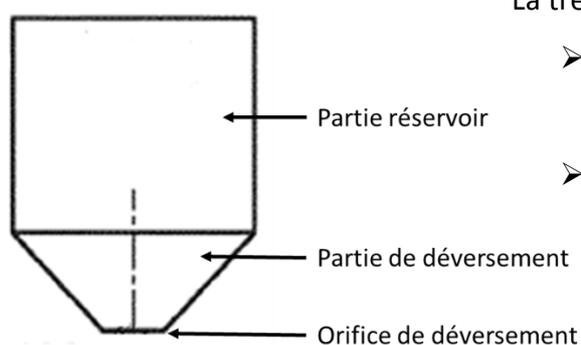
3.2.2. Un procédé de remplissage aseptique de dermo-cosmétiques stériles - Un dispositif de remplissage amélioré

Afin de palier à certains inconvénients du procédé de remplissage précédent, les laboratoires Pierre Fabre ont réalisé des améliorations pour que ce procédé puisse être adapté au domaine cosmétique.

Ainsi, le procédé de remplissage aseptique utilisé par Pierre Fabre contient des éléments similaires au procédé précédent :

- Une trémie alimentée contenant le vrac stérile acheminé par un système de canalisation à partir de la cuve tampon stérile
- Un contenant transporté de poste en poste via un dispositif de transfert
- Un dispositif de soufflage d'air ultra filtré stérile

Le problème principal de l'équipement précédent réside dans les turbulences du flux d'air générées par la trémie. Les améliorations portées au système se sont axées sur la trémie.



La trémie du procédé précédent comprenait :

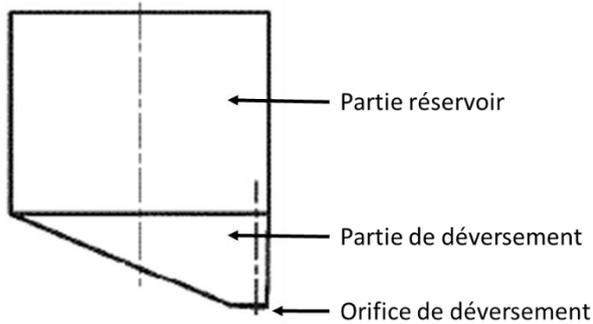
- Une partie de réservoir cylindrique permettant le stockage de la préparation stérile
- Une partie de déversement en forme de cône renversé permettant le remplissage de la préparation dans le contenant via l'orifice de déversement et le bec de remplissage.

Figure 48 : Trémie du dispositif de remplissage de denrées alimentaires stériles

Cet orifice de déversement se situe dans l'alignement de l'axe de la partie réservoir de la trémie.

Pierre Fabre a conçu une trémie spécifique permettant d'éviter la formation de turbulences.

Cette trémie possède de la même façon un réservoir cylindrique pour le stockage du vrac stérile et une partie de déversement de forme conique raccordée au réservoir.



Cependant, cette partie de déversement a subi quelques modifications. L'orifice de déversement n'est pas aligné à l'axe du réservoir cylindrique mais est plutôt excentré à l'axe du bord du réservoir

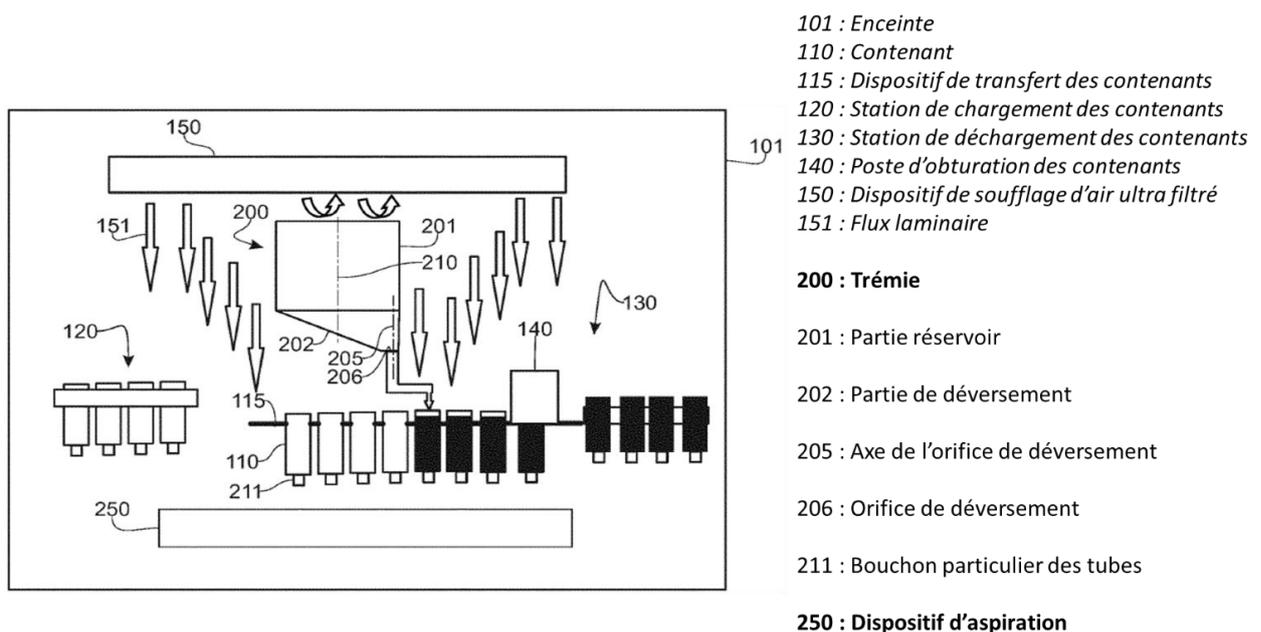
Figure 49 : Trémie du dispositif de remplissage de dermo-cosmétiques stériles

De plus, pour favoriser la création d'un flux d'air laminaire sous la zone de remplissage, un dispositif d'aspiration est positionné sous le dispositif de transfert de contenants. Ainsi, lors du remplissage, ce flux laminaire protège le vrac stérile de toute contamination.

Sur la dernière ligne de conditionnement de dermo-cosmétiques stériles des laboratoires Pierre Fabre, la trémie a été sortie du bloc stérile et installée dans un local adjacent.

Ces améliorations permettent de réduire le risque de turbulences d'air générées par la trémie.

Le poste d'obturation correspond à un poste de scellage du tube. Une fois le tube scellé, le conditionnement est étanche et constitue une barrière à toute contamination.



- 101 : Enceinte
- 110 : Contenant
- 115 : Dispositif de transfert des contenants
- 120 : Station de chargement des contenants
- 130 : Station de déchargement des contenants
- 140 : Poste d'obturation des contenants
- 150 : Dispositif de soufflage d'air ultra filtré
- 151 : Flux laminaire
- 200 : Trémie**
- 201 : Partie réservoir
- 202 : Partie de déversement
- 205 : Axe de l'orifice de déversement
- 206 : Orifice de déversement
- 211 : Bouchon particulier des tubes
- 250 : Dispositif d'aspiration**

Figure 50 : Dispositif de remplissage aseptique de dermo-cosmétiques stériles conçues par les laboratoires Pierre Fabre

3.3. Les articles de conditionnement : maintien de la stérilité

Afin de conserver la stérilité de la préparation, le conditionnement doit être réalisé avec des articles de conditionnement stériles. Par ailleurs, ces contenants doivent permettre de conserver la stérilité du produit tout au long de son utilisation.

Deux types d'articles de conditionnement peuvent être utilisés :

- Un mono-dose : il s'agit d'un conditionnement contenant qu'une seule dose de la préparation. Ainsi, le produit fini ne sera utilisé qu'à une seule reprise, le maintien de la stérilité après utilisation n'est donc pas un problème. Il s'agit du conditionnement le plus utilisé pour les préparations stériles.
- Un multi-dose : il s'agit d'un conditionnement contenant plusieurs doses de la préparation. Ainsi, il a vocation à être utilisé plusieurs fois, ce qui pose la question de comment préserver la stérilité de la préparation lors de chaque utilisation. Plusieurs moyens sont d'ores et déjà utilisés en cosmétique. De nombreux travaux ont été réalisés sur le système de distribution et de fermeture du contenant.

3.3.1. Les contenants airless (38), (26)

Les contenants airless ont pour objectif de maintenir le produit sans contact avec l'environnement extérieur.

La sortie du produit est réalisée grâce à une pompe qui n'utilise pas de reprise d'air. Ce système permet la sortie du produit sans l'entrée d'air dans le contenant. En évitant le contact de l'air avec le produit, ce système empêche l'oxydation de la formule.

Ce type de système existe sur plusieurs types de contenants tels que des flacons, tubes ou pots.

Le groupe l'Occitane et les laboratoires Dermatherm utilisent des flacons airless pour conditionner leurs dermo-cosmétiques stériles.

Le système airless correspond à une pompe positionnée sur un récipient avec un volume qui varie par l'intermédiaire d'un piston ou d'une poche. Lors de l'utilisation des flacons airless, un volume mort persiste dans la tête de distribution. Cet espace est rempli de produit qui

reste en contact avec l'air extérieur. Ainsi, ce produit peut s'altérer et entraîner une rétro-contamination.

Ces contenants airless permettent de réduire la quantité de conservateurs dans les formules mais ne peuvent cependant pas les supprimer.



Pour pallier à cet inconvénient, les laboratoires Dermatherm ont ajouté à leur flacon airless un bouchon antimicrobien. Ce bouchon entre en contact direct avec la tête de distribution à chaque fermeture du flacon après utilisation. Le fond du bouchon est constitué d'une mousse antimicrobienne bactéricide qui nettoie la buse et crée une zone stérile à chaque fermeture du flacon.

Figure 51 : Produit Dermatherm conditionné dans un flacon airless et muni d'un bouchon antimicrobien

3.3.2. Le dispositif de fermeture et de distribution utilisé par les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique (27), (39)



Un système de distribution et de fermeture du contenant a été breveté par la société Promens et est utilisé par les laboratoires Pierre Fabre.

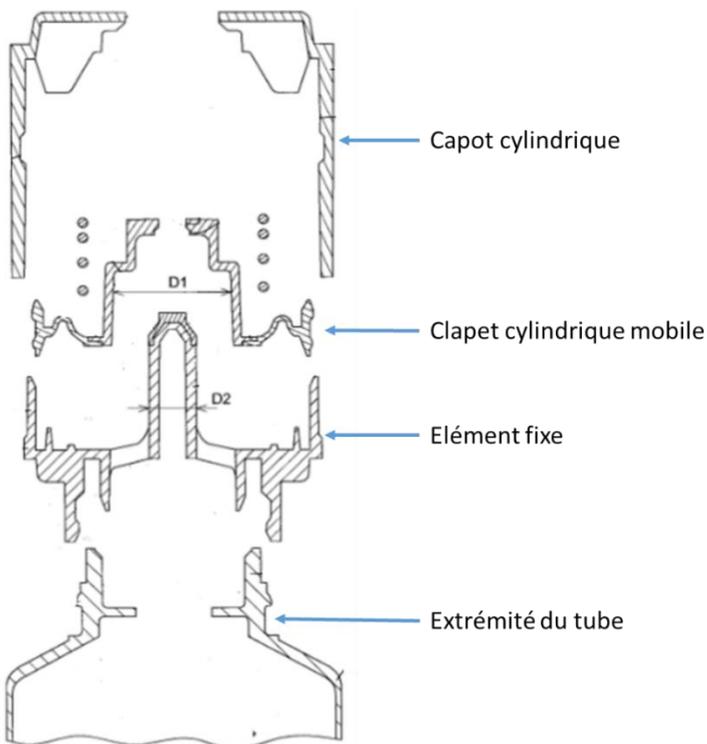
Ce système est appelé D.E.F.I pour Dispositif Exclusif Formule Intacte, il assure le maintien de la stérilité tout au long de l'utilisation.

Figure 52 : Tube présentant le système de fermeture et de distribution DEF.I breveté par les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique

Ce système s'adapte sur un tube souple et se décompose en plusieurs éléments.



Figure 53 : Système de fermeture utilisé par les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique



Ce système de fermeture se divise en trois parties :

- Un élément fixe qui s'attache à l'extrémité du tube par encliquetement
- Un clapet cylindrique mobile rattaché à l'élément fixe
- Le capot cylindrique encliqueté au corps cylindrique fixe

Figure 54 : Schéma du système de distribution et fermeture breveté par Promens

3.3.2.1. L'élément fixe



Figure 55 : Image de l'élément fixe du système de distribution et de fermeture

Cet élément fixe est encliqueté à l'extrémité du tube.

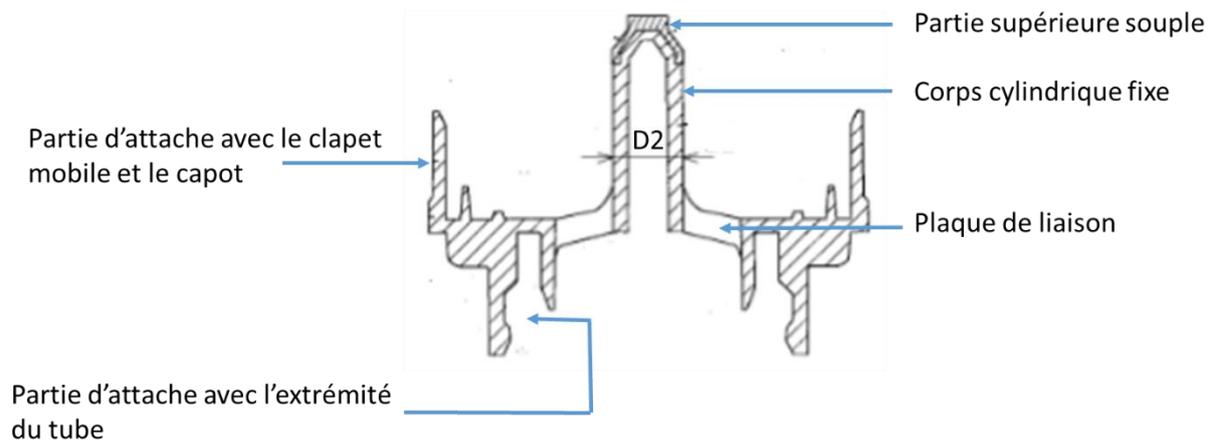


Figure 56 : Schéma de l'élément fixe du système de distribution et de fermeture (D2 : Diamètre externe du corps cylindrique)

L'élément fixe est constitué d'un corps cylindrique fixe rattaché à une plaque de liaison. La partie supérieure du cylindre est souple et est réalisée en une matière élastiquement déformable.

3.3.2.2. Le clapet cylindrique mobile

L'élément fixe est surmonté du clapet cylindrique mobile.



Figure 57 : Image du clapet cylindrique mobile avec son ressort positionné au-dessus de l'élément fixe

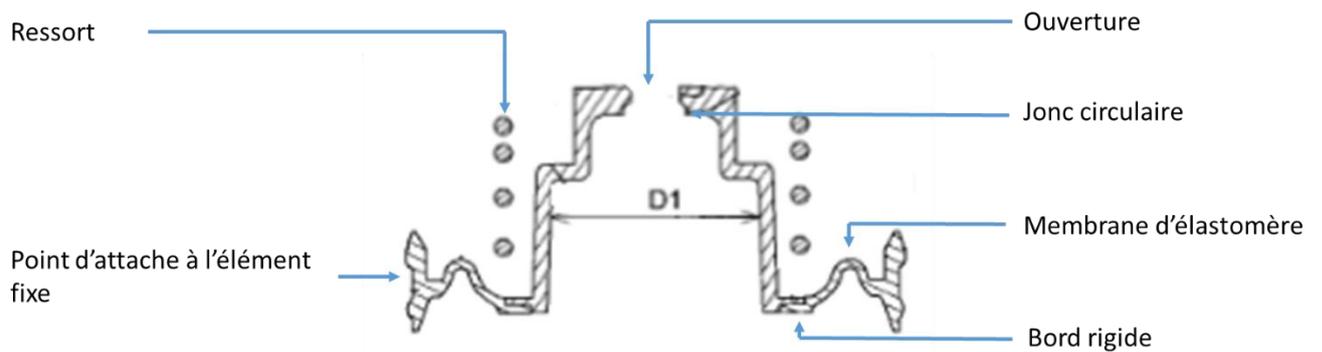


Figure 58 : Schéma du clapet cylindrique mobile du système de distribution et de fermeture ($D1$: Diamètre interne de la partie centrale du clapet mobile)

Le clapet mobile possède en sa partie supérieure centrale une ouverture. L'ensemble de la partie centrale du clapet mobile est rigide. Elle est reliée par un bord rigide à une membrane d'élastomère élastiquement déformable permettant le mouvement du clapet mobile. Cette membrane permet la liaison du clapet mobile à l'élément fixe.

Un ressort prend appui sur le bord rigide du clapet mobile. Ce ressort permet la descente du clapet mobile entraînant la fermeture rapide du système.

Un jonc circulaire est placé en dessous de l'ouverture centrale. Ainsi, lors de la fermeture du système grâce au ressort, ce jonc va pénétrer dans la partie souple du corps cylindrique fixe.

3.3.2.3. Le capot cylindrique



Figure 59 : Capot cylindrique recouvrant l'élément fixe et le clapet mobile du système de distribution et de fermeture

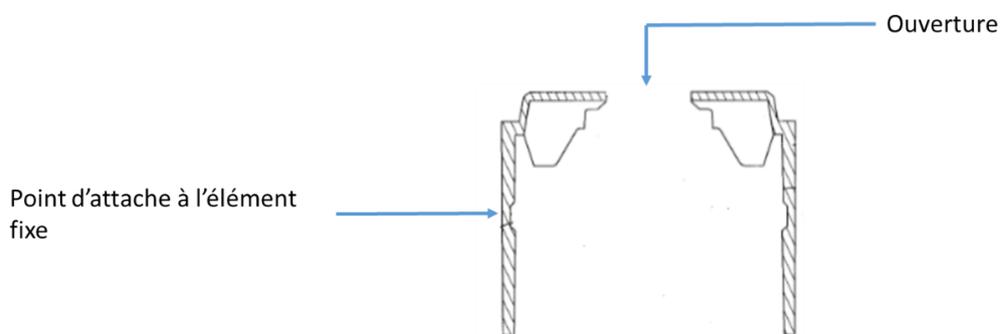
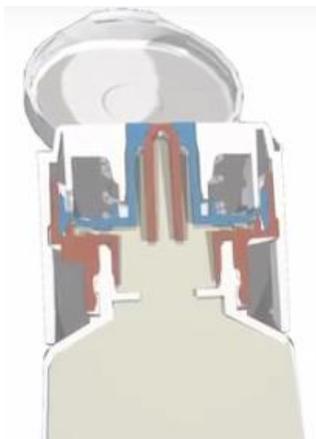


Figure 60 : Schéma du capot cylindrique du système de distribution et de fermeture

Le capot cylindrique possède en son centre une ouverture permettant le coulissage du clapet mobile lorsque le système est en position ouverte.

3.3.2.4. Le fonctionnement du système : ouverture et fermeture

SYSTÈME FERME



SYSTÈME OUVERT

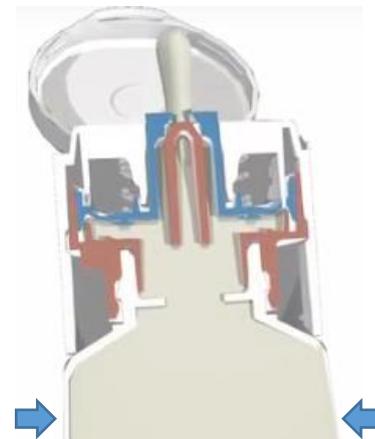


Figure 61 : Fonctionnement du système de distribution et de fermeture : Position fermée et position ouverte (En bleu : le clapet mobile et en rouge : l'élément fixe, les flèches bleues symbolisant la pression manuelle)

3.3.2.4.1. L'ouverture du système

L'ouverture du système est conditionnée par l'application d'une pression manuelle sur le tube. Cette pression entraîne une remontée de produit qui fait pression sur le clapet mobile (en bleu sur le schéma). Ce dernier remonte et coulisse au niveau de l'ouverture du capot cylindrique ce qui entraîne l'ouverture du système et la sortie du produit.

3.3.2.4.2. La fermeture du système

Dès la fin de la pression manuelle, le ressort prenant appui sur le clapet mobile restitue la force emmagasinée et provoque la descente du clapet mobile à sa position originale.

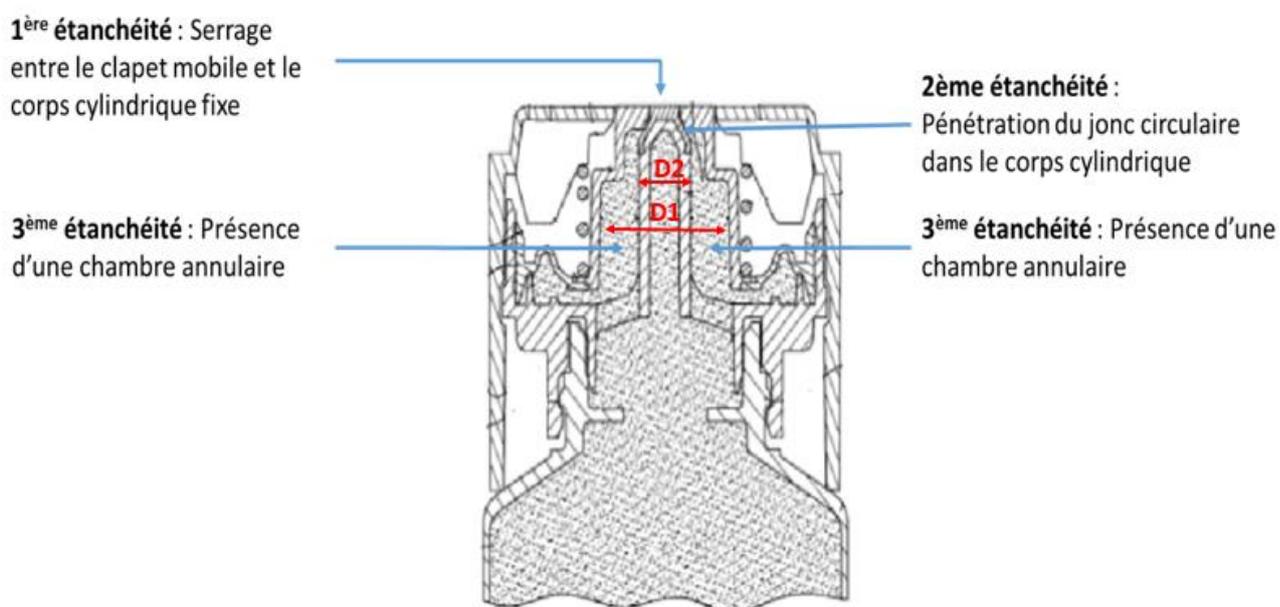


Figure 62 : Moyens de maintien de l'étanchéité du système fermeture (D1 = diamètre interne de la partie centrale du clapet mobile et D2 = diamètre externe du corps cylindrique fixe)

L'étanchéité du système de fermeture est obtenue grâce à trois moyens :

- ❖ Dans un premier temps, le ressort entraîne un serrage entre l'ouverture centrale du clapet mobile et la partie supérieure du corps cylindrique fixe. Cette pression exercée par le ressort permet de supprimer tout volume mort dans cette partie.
- ❖ Dans un second temps, lors de la fermeture du système, le jonc circulaire, présent au niveau de l'ouverture du clapet mobile, va pénétrer dans la partie souple du corps cylindrique fixe.

Ces deux moyens permettent d'obtenir une double étanchéité lors de la fermeture

De plus, le clapet mobile et l'élément fixe forment un espace, appelé la chambre annulaire. Cette chambre contient le produit et permet de maintenir une pression interne supérieure à

la pression à l'extérieur du tube. Cette surpression est importante pour éviter le retour du produit contaminé présent à l'extérieur du tube. Elle est obtenue grâce au dimensionnement de cette chambre. Pour cela, il est nécessaire que le diamètre interne de la partie centrale du clapet mobile (D1) soit au moins deux fois supérieur au diamètre externe du corps cylindrique fixe (D2).

3.4.L'assurance d'une production aseptique (29)

Avant d'utiliser un équipement pour la production de lots commerciaux, il est nécessaire de démontrer la capacité et la performance du traitement aseptique et du procédé de remplissage aseptique. Les laboratoires Pierre Fabre valident leur procédé de production aseptique en se référant à la ligne directrice 1 Fabrication des médicaments stériles des bonnes pratiques de fabrication.

Pour cela, un test de simulation du traitement aseptique et du procédé de remplissage aseptique est réalisé. Il est appelé le Média Fill Test (MFT). Cette simulation consiste à fabriquer, stériliser et conditionner un milieu de culture favorable à la pousse bactérienne dans les conditions opératoires.

Cette simulation doit prendre en compte :

- Les étapes critiques du procédé de fabrication, stérilisation et répartition aseptique
- Les interventions humaines lors de la production, telles que des interventions de maintenance de l'équipement
- Les situations dites Worst Case, c'est-à-dire les situations mettant le plus en péril la stérilité du produit.

Le nombre d'unités produites lors d'un test de simulation doit permettre d'évaluer la performance du procédé de production. 800 kg de bouillon sont mis en œuvre pour un conditionnement de 5000 tubes.

Ce test de simulation est réalisé trois fois avant toute utilisation de l'équipement en production. Cela correspond à la qualification opérationnelle initiale de l'équipement. Trois tests consécutifs conformes permettent de qualifier le procédé.

Pour s'assurer du maintien de la performance du procédé de production, deux Média Fill Test doivent être réalisés par an. Ceci correspond à la qualification opérationnelle périodique du procédé

Ce test de simulation est décrit dans la Ligne directrice 1 des Bonnes pratiques de fabrication concernant la fabrication des médicaments stériles.

Il peut être appliqué au domaine de la cosmétique stérile. Ces Média Fill Test sont réalisés au sein des laboratoires Pierre Fabre pour évaluer la performance de leur procédé de production de dermo-cosmétiques stériles.

La difficulté dans la réalisation de ces Média Fill Test en cosmétique stérile est que le milieu de culture est liquide, alors que les équipements de production utilisés, tels que les dispositifs de dosage et de scellage de tubes, sont adaptés à la production de produits pâteux. En effet, du liquide peut se retrouver au niveau de la soudure et empêcher un scellage correct du tube.

Le mode opératoire d'un Média Fill Test est le suivant :

- Fabrication d'un vrac de milieu nutritif,
- Stérilisation du vrac via le système de traitement aseptique utilisé en production et répartition dans des cuves de stockage stériles,
- Répartition aseptique du milieu nutritif dans des tubes utilisés en production, la durée de conditionnement simulée correspond à la durée moyenne de conditionnement d'un lot commercial,
- Incubation de la totalité des unités produites : 7 jours à 20 – 25 °C puis 7 jours à 30 – 35 °C,
- Lecture des unités produites par détection d'un trouble dans le milieu de culture. Les tubes non étanches sont comptabilisés mais ne peuvent pas invalider le Média Fill Test, car l'altération du scellage est liée à la forme liquide du milieu nutritif. Ces conditions ne peuvent être retrouvées pour un conditionnement de formes pâteuses.

Plusieurs prélèvements sont réalisés tout au long du Média Fill Test :

- Lors du traitement aseptique :
 - Un prélèvement du vrac non stérile, afin de connaître la charge microbienne avant stérilisation
 - Un prélèvement lors du transfert du vrac stérile en cuve de stockage, afin de s'assurer de l'absence de pousse microbienne et ainsi de la stérilité du vrac après traitement aseptique
 - Plusieurs prélèvements après stérilisation sont réalisés afin de contrôler la fertilité du milieu de culture après stérilisation. Il est important de s'assurer que le milieu de culture permette la pousse de micro-organismes
- Lors de la répartition aseptique :
 - Un prélèvement du vrac avant répartition, afin de s'assurer de la stérilité du vrac avant conditionnement
 - Un prélèvement du vrac en fin de répartition de chaque cuve, afin de s'assurer de l'absence de pousse microbienne et ainsi du maintien de la stérilité après conditionnement
 - Des unités produites sont utilisées pour contrôler la fertilité du milieu de culture à l'issue de la répartition.

Parallèlement, tout comme pour une production classique, les conditions environnementales sont surveillées.

Ces tests de simulation permettent de qualifier le procédé de traitement aseptique et de répartition aseptique, mais aussi le personnel de production intervenant lors de la production.

CONCLUSION

Les dermo-cosmétiques sont des produits destinés à la peau, le cuir chevelu et le cheveu. Ils allient sécurité, qualité et efficacité. La distribution se fait principalement par la recommandation des professionnels de santé. Les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique et L'Oréal, via sa division Cosmétique Active sont leaders de ce marché.

Les conservateurs présents dans les cosmétiques pour leur rôle antimicrobien font l'objet d'une grande vigilance par les consommateurs et les autorités de santé. Le formaldéhyde, utilisé depuis plus de 50 ans, est responsable de réactions de sensibilisation se manifestant par l'apparition d'irritations et de dermatites. Le méthylisothiazolinone est allergisant et provoque des dermatites faciales et/ou des mains. Les parabènes sont au cœur de cette polémique, avec leurs effets oestrogéniques et leur potentielle implication dans le cancer du sein.

Les dermo-cosmétiques étant destinés à des peaux fragilisées et sensibles, leur formule ne doit contenir que le minimum de composants afin d'éviter toute réaction. Certains laboratoires ont donc investi dans des alternatives à l'utilisation de conservateurs. Une de ces alternatives est l'utilisation de molécules possédant des propriétés antibactériennes, mais non considérées comme des conservateurs car non répertoriées dans l'annexe V de la directive européenne 1223/2009. La stérilisation, quant à elle, représente l'alternative la plus pure ne nécessitant aucun ajout d'agent antimicrobien pour éviter la prolifération micro bactérienne.

La dermo-cosmétique stérile s'inscrit dans une démarche qui va dans le sens de la demande des utilisateurs sans cesse à la recherche d'un bien-être alliant beauté et santé. Trois laboratoires ont opté pour cette alternative et détiennent le monopole sur ce marché. Il s'agit du groupe L'Occitane avec ses marques L'Occitane en Provence et Melvita, les laboratoires Dermatherm, ne proposant que des produits stériles et les laboratoires Pierre-Fabre dermo-cosmétique avec notamment les gammes Tolérance Extrême, Peaux intolérantes et Xéracalm.

Un vide réglementaire entoure la fabrication des dermo-cosmétiques stériles. Cependant, les fabricants peuvent se référer à deux référentiels, la norme ISO 22 716 qui régit les bonnes

pratiques de fabrication des cosmétiques, et la ligne directrice 1 des bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les médicaments stériles.

La pharmacopée européenne détaille plusieurs procédés d'obtention de la stérilité, tels que la stérilisation par la chaleur, par l'irradiation, par les gaz ou encore par filtration. L'application de ces procédés à la dermo-cosmétique est délicate en raison de la fragilité de l'émulsion qui la constitue. Ainsi, le maintien de l'intégrité du produit nécessite la parfaite maîtrise des paramètres de stérilisation.

Une stérilisation du vrac par ultra haute température (UHT) et une répartition aseptique a été choisie par les trois leaders du marché. L'ultra haute température est une méthode thermique de stérilisation particulièrement utilisée dans le domaine agroalimentaire et plus particulièrement pour la stérilisation du lait. Cette méthode consiste à chauffer le produit à des températures élevées (120-150°C) pendant une durée déterminée.

Les laboratoires Dermatherm et L'Occitane ont opté pour du chauffage indirect avec de l'UHT tubulaire. Le produit circule dans une gaine à travers des bains successifs, permettant le préchauffage, le chauffage et le refroidissement du produit.

Les laboratoires Pierre Fabre réalisent un chauffage direct par infusion. La stérilisation est obtenue par pulvérisation du produit dans une enceinte remplie de vapeur d'eau.

Afin de maintenir la stérilité obtenue par ces procédés, la répartition dans des contenants primaires est réalisée dans des conditions aseptiques. Cette répartition aseptique est réalisée dans un bloc stérile et sous flux laminaire.

L'article de conditionnement est essentiel à la préservation de la stérilité de la formule. Plusieurs solutions sont présentes sur le marché. Avec les tubes mono-dose, le produit ne sera utilisé qu'à une seule reprise, le maintien de la stérilité après utilisation n'est donc pas un problème. D'autres ont opté pour des flacons airless. La sortie du produit est réalisée grâce à une pompe qui n'utilise pas de reprise d'air. Ainsi, le produit ne rentre pas en contact avec l'air et ne subit pas de détérioration. Cependant, il persiste un volume mort de produit dans tête de distribution qui reste en contact avec l'air extérieur pouvant entraîner une rétro-contamination. Pour pallier à cet inconvénient, les laboratoires Dermatherm ont ajouté à leur flacon airless un bouchon antimicrobien qui entre en contact direct avec la tête de distribution

à chaque fermeture du flacon après utilisation. Les laboratoires Pierre Fabre ont développé avec la société Promens un système de fermeture et de distribution, appelé DEFI, pour Dispositif Exclusif Formule Intacte. Ce dispositif, totalement étanche, permet la distribution d'un produit stérile.

Les laboratoires Pierre Fabre valident leur procédé de production aseptique, d'après la ligne directrice 1 Fabrication des médicaments stériles des bonnes pratiques de fabrication, en réalisant des tests de simulation, appelés Média Fill Test. Cette simulation consiste à fabriquer, stériliser et conditionner un milieu de culture favorable à la pousse bactérienne dans les conditions opératoires.

La stérilité des dermo-cosmétiques est obtenue par des procédés de production maîtrisés et notamment validés au sein des laboratoires Pierre Fabre. Ces dermo-cosmétiques stériles constituent une réponse pertinente à la demande de produits de plus en plus sûrs et purs.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Code la santé publique, Article L.5131, <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Dernière consultation le 18 août 2017)
- (2) Règlement (CE) n°1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétique – Journal officiel de l'Union Européenne
- (3) Code la santé publique, Article L.5111-1, <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Dernière consultation le 18 août 2017)
- (4) <http://www.eau-thermale-avene.fr/lexique/definition-dermo-cosmetique> (Dernière consultation le 4 avril 2017)
- (5) Le marché mondial de la dermocosmétique, <http://www.loreal.fr/media/> (Dernière consultation le 4 avril 2017)
- (6) Groupe Xerfi, Le marché des dermocosmétique, 15/10/2014, Réf: 4DIS60/XR, http://www.xerfi.com/presentationetude/Le-marche-des-dermocosmetiques_4DIS60 (Dernière consultation le 4 avril 2017)
- (7) <http://www.pierre-fabre.com/fr/dermo-cosmetique> (Dernière consultation le 3 avril 2018)
- (8) <http://www.loreal-finance.com/fr/rapport-annuel-2017/chiffres-cles> (Dernière consultation le 3 avril 2018)
- (9) <http://www.loreal.fr/marques/cosm%C3%A9tique-active> (Dernière consultation le 2 août 2017)
- (10) <http://www.bioderma.fr/> (Dernière consultation le 2 août 2017)
- (11) <https://www.eucerin.fr> (Dernière consultation le 2 août 2017)

- (12) <https://fr.caudalie.com/histoire-ethique/> (Dernière consultation le 2 août 2017)
- (13) <http://www.uriage.com/FR> (Dernière consultation le 2 août 2017)
- (14) KERDULO Audrey, Optimisation de la conservation des cosmétiques : impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation – 284p – Th : Chimie : Nice : 2014
- (15) MUSSARD Justine, Les parabens, des conservateurs omniprésents : un risque pour la santé – 127p – Th. D : Pharmacie : Nantes : 2006
- (16) MG Soni, GA Burdock, SL Taylor, NA Greenberg, Safety assessment of propyl paraben : a review of the published literature - Food and Chemical Toxicology Volume 36, Issue 6, June 2001, Page 513-532
- (17) MAISON Annabel, PASQUIER Elodie, Le point des connaissances sur le formaldéhyde, Le point des connaissances ED 5032, 3^{ème} édition, inrs – Janvier 2008
- (18) Anton C DE GROOT, Mari-Ann FLYVHOLM, Gerda LENSEN et al, Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers - Contact Dermatitis 2009 : 61: 63-85
- (19) SCHNUCH A, MILDAU G, KRATZ E M, et al, Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products – Contact Dermatitis 2011: 65: 167 -174
- (20) AERTS Olivier, GOOSSENS An, GIORDANO-LABADIE Françoise, Contact allergy caused by methylisothiazolinone : the Belgian-French experience – Eur J Dermatol 2015; 25(3): 228-33
- (21) P.D. DARBRE, A. ALJARRAH, W. R. MILLER, et al, Concentrations of parabens in human breast tumours – Journal of applied toxicology 24, 5-13 (2004)

- (22) ROUTLEDGE Edwin J., PARKER Joanne, ODUM Jenny, et al, Some alkyl hydroxy benzoate (Parabens) preservatives are oestrogenic – Toxicology and Applied Pharmacology – Volume 153, Issue 1, November 1998, Pages 12-19
- (23) BRISSONNET Jean-Pierre, BURNIER Véronique, Association d'un composé à activité anti-microbienne (e.g lipoaminoacide N,n-Octanoyl-glycine) et d'un monoalkyléther de glycérol et son usage en tant d'agent anti-microbien – Pat. 1998, EP 0747047 B1
- (24) <http://group.loccitane.com> (Dernière consultation le 4 août 2017)
- (25) <http://www.labogravier.com> (Dernière consultation le 4 août 2017)
- (26) <http://www.dermatherm.fr> (Dernière consultation le 4 août 2017)
- (27) http://www.cosmetique-sterile.com/les_produits.html (Dernière consultation le 4 août 2017)
- (28) Norme internationale ISO 22 716, Cosmétiques – Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) – Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication, AFNOR
- (29) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Bonnes pratiques de fabrication, LD.1. Fabrication des médicaments stériles – Bulletin officiel n°2015/12 bis
- (30) Pharmacopée européenne 9.2, Chapitre 2.6.1 Stérilité, Chapitre 5.1.1 Méthodes de préparation des produits stériles, Chapitre 5.1.5 Application du concept F₀ à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses - <http://online6.edqm.eu/ep902/>
- (31) Department of Health and Ageing - Australian Government, TGA guidelines for sterility testing of therapeutic goods – September 2006 - <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/manuf-sterility-testing-guidelines.pdf> -

- (32) Norme Européenne NF EN ISO 17665-1, Stérilisation des produits de santé – Chaleur humide – partie 1 : exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des dispositifs médicaux, AFNOR
- (33) GALTIER F, La stérilisation – PHARMASCOPIE soins et thérapie - Edition Arnette, Paris, 1998, 216p
- (34) <https://www.pierre-fabre.com/fr/cosmetique-sterile> (Dernière consultation le 7 avril 2017)
- (35) DELAUNAY Jean-Claude, LEGENDRE Franck, Dispositif et procédé pour la stérilisation à ultra-haute température d'une émulsion, notamment dermo-cosmétique, instable à la température – Pat. 2013, WO 2013007755 A1
- (36) LOPEZ Didier, LOPEZ Christophe, Stérilisation de produit cosmétique – Pat. 2007, WO 2007148022 A2
- (37) CORMARY Bertrand, SERRA Laurent, Dispositif et procédé de remplissage aseptique – Pat. 2015, WO 2015169972 A1
- (38) <https://www.consoglobe.com/soins-cosmetiques-uht-besoin-conservateurs-3298-cg> (Dernière consultation 14 août 2017)
- (39) HENNEMANN Pascal, DOULIN Gwenaël, Système de distribution stérile d'un produit contenu dans un tube souple, comportant des moyens d'étanchéité complémentaires – Pat. 2015, FR 3 013 337

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Exemple de produits proposés par la marque A-Derma.....	15
Figure 2 : Exemple de produits proposés par la marque Ducray.....	15
Figure 3 : Exemple de produits proposés par la marque Eau Thermale Avène.....	15
Figure 4 : Exemple de produits proposés par la marque Elancyl.....	16
Figure 5 : Exemple de produits proposés par la marque Galénic.....	16
Figure 6 : Exemple de produits proposés par la marque Klorane.....	16
Figure 7 : Exemples de produits proposés par la marque René Furterer.....	17
Figure 8 : Exemple de produits proposés par la marque Pierre Fabre Dermatologie.....	17
Figure 9: Répartition du chiffre d'affaire de la branche dermo-cosmétiques entre les différentes marques de Pierre Fabre dermo-cosmétique (7).....	17
Figure 10 : Répartition du chiffre d'affaire du groupe L'Oréal entre les 4 divisions du groupe : Produits Grand Public, L'Oréal Luxe, Produits Professionnels et Cosmétique Active.....	18
Figure 11 : Exemple de produits proposés par la marque Vichy du groupe L'Oréal.....	19
Figure 12 : Exemple de produits proposés par la marque La Roche-Posay du groupe L'Oréal.....	19
Figure 13 : Exemples de produits proposés par le laboratoire Bioderma.....	20
Figure 14 : Exemples de produits proposés par Eucerin.....	20
Figure 15 : Exemples de produits proposés par Caudalie.....	21
Figure 16 : Produits proposés par Uriage.....	21
Figure 17 : Structure du formaldéhyde.....	24
Figure 18 : Structure du 2-brono-2-nitropropane-1,3-diol (1), Imidolidinyl urée (2), Diazolidinyl urée (3), Quaternium-15 (4) et DMDM Hydantoïne (5).....	25
Figure 19 : Structure du méthylisothiazolinone (1) et du méthylchloroisothiazolinone (2) ...	25
Figure 20 : Structure du groupe des parabens : méthylparaben (1), éthylparaben (2), propylparaben (3), isopropylparaben (4), butylparaben (5), benzylparaben (6).....	26
Figure 21 : FLUIDE APAISANT VISAGE de L'OCCIATNE en Provence.....	29
Figure 22 : APISCOMA Soins apaisants de Melvita.....	29
Figure 23 : Exemples de produits proposés par la marque DERMATHERM.....	30
Figure 24 : Baume émollient de la gamme EXOMEGA de la marque A-Derma.....	30
Figure 25 : Produits proposés par la gamme TOLERANCE EXTREME de la marque Eau Thermale Avène : Emulsion, crème, masque et lait nettoyant.....	30

Figure 26 : Produits proposés par la gamme PEAUX INTOLERANTES de la marque Eau Thermale Avène : Crème et Crème riche	31
Figure 27 : Produits proposés par la gamme XERACALM de la marque Eau Thermale Avène : la crème et le baume relipdant.....	31
Figure 28 : Limites recommandées de contamination microbiologique en fonction des classes de zones à atmosphère contrôlée - Ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de fabrication 2015	34
Figure 29 : Nombre maximal autorisé de particules par m ² en fonction des 4 classes de zones à atmosphère contrôlée et selon l'état de la zone (activité ou repos) - Ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication 2015	35
Figure 30 : Schéma d'une émulsion Huile dans Eau (H/E) et Eau dans Huile (E/H).....	38
Figure 31 : Flocculation d'une émulsion	39
Figure 32 : Coalescence d'une émulsion	39
Figure 33 : Crémage et sédimentation d'une émulsion	39
Figure 34 : Mûrissement d'Ostwald d'une émulsion	40
Figure 35 : Représentation d'une émulsion avec tensioactif.....	40
Figure 36 : Structure d'un tensioactif.....	40
Figure 37 : Emulsion de type Huile dans Eau (A) et Eau dans Huile (B)	41
Figure 38 : Etapes de fabrication d'une émulsion.....	42
Figure 39 : Exemple d'un processus de conditionnement d'un dermo-cosmétique non stérile	43
Figure 40 : Probabilité de détecter une contamination dans un lot contaminé (TGA Guidelines)	45
Figure 41 : Etuve du Dr Poupinel pour la stérilisation à air chaud.....	47
Figure 42 : Processus de stérilisation d'un vrac issu d'une fabrication non stérile	52
Figure 43 : Principe de stérilisation à ultra haute température tubulaire (brevet CI Tech)	55
Figure 44 : Etapes de stérilisation d'une émulsion par infusion (Brevet PFDC).....	57
Figure 45 : Pulvérisation du produit dans une enceinte remplie de vapeur (27)	58
Figure 46 : Processus de conditionnement de dermo-cosmétiques stériles avec stérilisation du vrac et remplissage aseptique.....	60
Figure 47 : Procédé de remplissage aseptique de denrées alimentaires (37).....	61
Figure 48 : Trémie du dispositif de remplissage de denrées alimentaires stériles.....	62
Figure 49 : Trémie du dispositif de remplissage de dermo-cosmétiques stériles	63

Figure 50 : Dispositif de remplissage aseptique de dermo-cosmétiques stériles conçues par les laboratoires Pierre Fabre	63
Figure 51 : Produit Dermatherm conditionné dans un flacon airless et muni d'un bouchon antimicrobien	65
Figure 52 : Tube présentant le système de fermeture et de distribution DEFI breveté par les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique	65
Figure 53 : Système de fermeture utilisé par les laboratoires Pierre Fabre dermo-cosmétique	66
Figure 54 : Schéma du système de distribution et fermeture breveté par Promens	66
Figure 55 : Image de l'élément fixe du système de distribution et de fermeture	67
Figure 56 : Schéma de l'élément fixe du système de distribution et de fermeture (D2 : Diamètre externe du corps cylindrique)	67
Figure 57 : Image du clapet cylindrique mobile avec son ressort positionné au-dessus de l'élément fixe.....	68
Figure 58 : Schéma du clapet cylindrique mobile du système de distribution et de fermeture (D1 : Diamètre interne de la partie centrale du clapet mobile).....	68
Figure 59 : Capot cylindrique recouvrant l'élément fixe et le clapet mobile du système de distribution et de fermeture	69
Figure 60 : Schéma du capot cylindrique du système de distribution et de fermeture	69
Figure 61 : Fonctionnement du système de distribution et de fermeture : Position fermée et position ouverte	69
Figure 62 : Moyens de maintien de l'étanchéité du système fermeture (D1 = diamètre interne de la partie centrale du clapet mobile et D2 = diamètre externe du corps cylindrique fixe)..	70

TITLE: The sterile dermo-cosmetics: sterilization and maintain of their sterility

ABSTRACT :

The dermo-cosmetics sterilization is the alternative to the use of preservatives, responsible for toxic effects to the organism. Three leaders of this market, L'Occitane, Dermatherm laboratories and Pierre Fabre laboratories do a sterilization of the bulk by ultra-high temperature (UHT), with an aseptic filling. L'Occitane and Dermatherm laboratories opted for the tubular UHT and Pierre Fabre laboratories for the infusion. The aseptic production process is validated by simulation tests, described in the guideline 1 of the BPF. The maintain of the sterility is also provided by the use of primary packaging: single dose packaging, airless flasks with antimicrobial stopper and DEFI system. All these going elements from manufacturing, packaging to primary packaging allow to obtain and to maintain the sterility of dermo-cosmetics.

KEYWORDS :

Sterile dermo-cosmetic – Sterilization – Ultra-high temperature – Infusion – Tubular UHT – Aseptic filling – DEFI System

RESUME en français

La stérilisation des dermo-cosmétiques est l'alternative à l'utilisation de conservateurs, responsable de nombreuses réactions toxiques pour l'organisme. Les trois leaders de ce marché, le groupe L'Occitane, les laboratoires Dermatherm et les laboratoires Pierre Fabre réalisent une stérilisation du vrac par ultra haute température (UHT), avec une répartition aseptique. L'Occitane et les laboratoires Dermatherm ont opté pour de l'UHT tubulaire et les laboratoires Pierre Fabre pour de l'infusion. Le procédé de production aseptique est validé via des tests de simulation, décrits dans la ligne directrice 1 des BPF. Le maintien de la stérilité est aussi assuré par le contenant primaire utilisé : contenants mono-doses, flacons airless avec bouchon antimicrobien et dispositif DEFI. Tous ces éléments allant de la fabrication, au conditionnement jusqu'à l'article de conditionnement permettent d'obtenir et de maintenir la stérilité du dermo-cosmétique.

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

DISCIPLINE administrative : Production pharmaceutique

MOTS-CLES :

Derma-cosmétique stérile – Stérilisation – Ultra haute température – Infusion – UHT tubulaire – Répartition aseptique – Dispositif DEFI

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R OU DU LABORATOIRE :

Pierre Fabre Dermo-Cosmétique
Chemin départemental
34260 Avène

DIRECTEUR DE THESE : Jean Claude DELAUNAY