

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

**Soutenue publiquement le 18 mai 2018
Par Mme Mélodie DEBACKER**

**CONSERVATION DES PRODUITS COSMETIQUES :
EVOLUTIONS, RISQUES ASSOCIES ET STRATEGIES D'OPTIMISATION**

Membres du jury :

Président :

Dr. Florence SIEPMANN, Professeur des Universités, HDR.
Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle, Faculté de Pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse :

Dr. Florence SIEPMANN, Professeur des Universités, HDR.
Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur(s) :

Dr. Elisabeth SINGER, Maître de conférences des Universités. Laboratoire de
Bactériologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Mme Sophie CAUCHE, Docteur en Pharmacie. Responsable Laboratoire R&D,
Sarbec Cosmetics.



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier particulièrement **Florence Siepmann**, pour vos relectures, et vos conseils précieux, tout au long de ce travail de recherche et de rédaction. Merci pour votre disponibilité malgré votre emploi du temps chargé.

Je remercie **Elisabeth Singer** et **Sophie Cauche**, pour avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse. Votre intérêt pour mon travail est un honneur.

Je souhaite remercier **Françoise Titeca**, qui m'a accueillie en stage dans son officine, à l'ambiance si sympathique. Si j'ai finalement choisi de m'orienter vers l'industrie, je garde un excellent souvenir des moments passés avec l'équipe Wervicquoise.

Je tiens aussi à dire un grand merci à :

Mes parents, de m'avoir toujours aimée, soutenue dans mes choix, et de m'avoir fait confiance. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Merci d'être toujours là pour moi, même à plus de 800 km ! Je vous aime.

Mes grands-parents, pour tous ces souvenirs inoubliables. J'espère que, de là où vous êtes, vous êtes fiers de moi.

Nicolas, mon chéri. Merci pour tes encouragements, tes relectures, et tes conseils tout au long de la rédaction de ma thèse. Mais surtout merci d'être mon pilier, mon confident, mon complice, mon bonheur, mon amour... Je t'aime et j'ai tellement hâte de concrétiser tous nos nouveaux projets.

Joëlle et **Benoît**, pour vos encouragements et votre sympathie.

Perrine, Caro, Céline et **Tiffanie**, mes biatchs, et mon **Zazou**, pour ce que vous êtes, pour tous ces fous rires, votre amitié et votre soutien inconditionnels. Vous êtes ma fratrie.

Aurélien, Alice, Gaëtan, Charlotte, Bastien, Frédo, Julie, Mathilde, Claire... Pour avoir fait des années de fac un ensemble de souvenirs mémorables. En espérant partager encore beaucoup de bons moments !

Table des matières

Table des matières	8
Table des abréviations	12
Glossaire des définitions	13
INTRODUCTION :	15
PARTIE A : GENERALITES SUR LES PRODUITS COSMETIQUES	16
I. Définition et catégories de produits cosmétiques	16
1) Définition	16
2) Frontière entre produit cosmétique et médicament	16
3) Différentes catégories de produits cosmétiques	17
II. Composition des produits cosmétiques	18
1) Les ingrédients de la phase aqueuse	18
a) Eau	18
b) Alcools	19
c) Agents de texture hydrophiles	19
2) Les ingrédients de la phase grasse	20
a) Hydrocarbures	20
b) Alcools gras	20
c) Acides gras	20
d) Esters d'acides gras	21
e) Gélifiants de phase grasse	22
3) Les silicones	23
4) Les actifs	23
5) Les tensioactifs	23
6) Les conservateurs	25
7) Les antioxydants	25
8) Les agents chélatants	26
9) Les filtres ultraviolets (UV)	26
10) Les matières colorantes et les opacifiants	27
III. Réglementation des produits cosmétiques	27
1) Contexte réglementaire	27
2) Textes réglementaires associés	28
3) Autorités en charge des produits cosmétiques	28
a) Institutions européennes	28
b) Autorités françaises	29
4) Réglementation des ingrédients à usage cosmétique	29
5) Les éléments-clés introduits par le règlement cosmétique	30
a) Personne Responsable	30
b) Rapport sur la sécurité du produit	30

c)	Le dossier d'information sur le produit (DIP)	31
d)	La notification aux autorités européennes.....	32
6)	Evaluation des différents risques relatifs au produit, et de son efficacité	32
a)	Risques systémiques liés aux matières premières.....	32
b)	Risques liés à la tolérance du produit	33
c)	Risques microbiologiques	35
d)	Risques liés à la stabilité du produit.....	36
e)	Risques liés à la compatibilité du contenant avec le contenu.....	36
f)	Evaluation de l'efficacité du produit.....	37
7)	Information des consommateurs et publicité	37
a)	Etiquetage des produits cosmétiques	37
b)	Publicité.....	40
8)	Surveillance du Marché.....	40
a)	Contrôles	40
b)	Cosmétovigilance	40

PARTIE B : LA PEAU ET LES PATHOLOGIES CUTANÉES LIÉES A L'UTILISATION DE PRODUITS COSMÉTIQUES.....42

I.	Structure et cellules de la peau.....	42
1)	Structure générale.....	42
2)	Epiderme.....	42
a)	Structure.....	42
b)	Types cellulaires.....	43
3)	Derme	45
a)	Structure.....	45
b)	Types cellulaires.....	45
4)	Hypoderme	46
a)	Structure.....	46
b)	Types cellulaires.....	46
5)	Appendices cutanés.....	47
a)	Glandes cutanées.....	48
b)	Phanères	49
II.	Pénétration cutanée.....	51
1)	Absorption cutanée potentielle de substances cosmétiques.....	51
2)	Voies de passage transcutané	52
3)	Facteurs influençant l'absorption cutanée	52
a)	Facteurs liés à la peau.....	52
b)	Facteurs liés à la substance et à son véhicule	53
III.	Flore cutanée	53
IV.	Fonctions de la peau.....	55
V.	Pathologies cutanées engendrées par l'utilisation de produits cosmétiques	56
1)	Imputabilité des effets indésirables aux produits concernés	56

2) Quelques chiffres	57
3) Risques pathogènes liés à l'utilisation de produits cosmétiques	58
a) Hypersensibilité immédiate ou retardée	58
b) Irritations	61
c) Photosensibilisation	62
d) Autres risques	63
PARTIE C : LA CONSERVATION DES PRODUITS COSMETIQUES.....	67
I. Contexte	67
1) La conservation des produits cosmétiques « au temps des parabens »	67
2) La polémique sur les parabens et ses conséquences	68
II. Vers des produits cosmétiques « sans conservateur » ?	71
1) Les alternatives à l'utilisation des conservateurs	71
a) La conservation physique	71
b) Formulations autoprotégées	73
2) Vers une suppression totale des conservateurs dans les cosmétiques ?	76
3) Focus sur les produits « sans conservateur », « sans paraben »	76
III. Les conservateurs listés dans la formule cosmétique	77
1) Critères de choix d'un système conservateur	77
2) Utilisation actuelle des conservateurs	77
3) Molécules les plus utilisées et risques associés	80
a) Parabens	80
b) Phenoxyethanol	82
c) Methylisothiazolinone / Methylchlorisothiazolinone	84
d) Composés organohalogénés : Chlorophenesin, Triclosan	85
e) Libérateurs de formaldéhyde : DMDM hydantoïn, Imidazolidinyl urea, Diazolidinyl urea	87
f) Acides carboxyliques et leurs sels : Sorbic acid / Potassium sorbate, Benzoïc acid / Sodium benzoate, Dehydroacetic acid / Sodium dehydroacetate	89
g) Benzyl alcool	91
4) Bilan	92
IV. Evolutions de l'usage des conservateurs et risques associés	93
1) Evolutions législatives récentes, et potentielles, liées aux conservateurs	93
2) Evolutions liées à la pression populaire et médiatique	96
3) Risques liés à ces perspectives d'évolution	97
a) Augmentation du nombre d'allergies et d'irritations	97
b) Perturbations du microbiote cutané	98
c) Apparition de phénomènes de résistances bactériennes et fongiques	98
V. Optimisation de la conservation des produits cosmétiques	98
1) Gérer le risque microbiologique, de la réception des matières premières, à l'utilisation par le consommateur	98
a) Gestion du risque lié à la fabrication et au stockage des matières premières et articles de conditionnement	99

b)	Gestion du risque lié à la fabrication et au conditionnement du produit fini	100
c)	Gestion du risque lié à l'ouverture et au stockage du produit fini chez le consommateur	101
d)	Gestion des autres risques	101
2)	Intégrer la stratégie de conservation en amont du développement produit.....	103
a)	Analyser, sur le brief marketing, les contraintes liées à l'usage et au conditionnement	103
b)	Identifier, dès le brief marketing, les matières premières indispensables à la nature voulue du produit, et leurs implications sur le choix du système conservateur	103
c)	Identifier les autres contraintes qui s'appliquent au produit.....	104
d)	Identifier la liste des conservateurs potentiellement utilisables.....	105
e)	Sélectionner le système conservateur	105
f)	Sélectionner les matières premières restantes en fonction de leur compatibilité avec le système conservateur, et avec les actifs indispensables	105
3)	Conserver efficacement	106
a)	Sélectionner le système conservateur en fonction de son spectre d'action et de la sensibilité de la formule	106
b)	Utiliser au minimum 2 conservateurs ayant des cibles différentes	106
c)	Réaliser un screening des systèmes conservateurs utilisables	108
d)	Ne jamais utiliser de concentrations sublétales.....	108
e)	Créer un environnement hostile au développement des microorganismes.....	108
f)	Valider l'efficacité du système conservateur	109
g)	Anticiper les modifications de la réglementation	109
4)	Préserver la sécurité du consommateur	109
a)	Utiliser les conservateurs en concentration nécessaire et suffisante.....	109
b)	Varié au maximum les molécules utilisées.....	110
c)	Utiliser des adjuvants capables de préserver le microbiote cutané	110
d)	Privilégier les molécules au profil écotoxicologique favorable	110
e)	En cas de problème de tolérance sur une formule, identifier précisément la molécule incriminée	110
5)	Communiquer auprès du public.....	110
CONCLUSION		112
Index des figures		113
Index des tableaux		114
Bibliographie :		115
Table des Annexes :		125

Table des abréviations

ADN : Acide desoxyribonucléique

AHA : Alpha hydroxy acides

ARN : Acide ribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARPP : Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CJUE : Cour de Justice de l'Union européenne

CMR (substances) : Substances Cancérogènes, Mutagènes ou Reprotoxiques

CSSC : Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs

CTFA : *Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association* (Association américaine des industries cosmétiques, d'hygiène et de la parfumerie)

DCA : Dermatite de Contact Allergique

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

DIP : Dossier d'Information Produit

FEBEA : Fédération des Entreprises de la BEAuté

HHP : *High Hydrostatic Pressure* (Haute pression hydrostatique)

INCI : *International Nomenclature for Cosmetic Ingredients* (nomenclature internationale pour les ingrédients cosmétiques)

LOAEL : *Lowest Observed Adverse Effect Level* (dose minimale avec effet néfaste observé)

MOS : *Margin Of Safety* (marge de sécurité)

NOAEL : *No Observed Adverse Effect Level* (dose sans effet néfaste observé)

PVC : *PolyVinyl Chloride* (Polychlorure de vinyle)

SED : Systemic Exposure Dosage (exposition systémique journalière)

UHT : Ultra Haute Température

Glossaire des définitions

Les termes définis dans ce glossaire sont annotés avec un astérisque, dans le texte de ce document.

17- β -œstradiol : Hormone stéroïde, principalement sécrétée chez la femme par l'ovaire, qui intervient dans l'ovulation, dans l'apparition des caractères sexuels secondaires féminins, mais aussi dans la croissance et la solidité osseuse des hommes et des femmes. C'est la plus puissante des hormones oestrogéniques humaines.

Acide désoxyribonucléique (ADN) : Acide nucléique caractéristique des chromosomes, constitué de deux brins enroulés en double hélice et formés chacun d'une succession de nucléotides. Porteur de l'information génétique, l'ADN assure le contrôle de l'activité des cellules.

Acide ribonucléique (ARN) : Acide nucléique utilisant l'information héréditaire portée par l'acide désoxyribonucléique (ADN) pour synthétiser les protéines.

Anémie régénérative : Anomalie de l'hémogramme caractérisée par une diminution du taux d'hémoglobine en dessous de sa valeur normale. Ce déficit entraîne un mauvais transport par le sang du dioxygène. Dans le cas d'une anémie régénérative, l'organisme reste capable de produire l'hémoglobine (ce qui n'est pas le cas lors d'une anémie arégénérative).

Antibiotique : Substance naturelle ou synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Dans le premier cas, on parle d'antibiotique bactéricide et dans le second cas d'antibiotique bactériostatique.

Antifongique : Substance naturelle ou synthétique qui détruit les champignons microscopiques responsables des mycoses (levures, moisissures, dermatophytes).

Atopique : Prédisposition héréditaire à développer des manifestations d'hypersensibilité immédiate telles que l'asthme, le rhume des foins, l'urticaire, l'eczéma dit atopique, la pollinose (sensibilité aux grains de pollen), certaines rhinites et conjonctivites ainsi que diverses manifestations allergiques digestives.

Desmosome : Structure protéique intercellulaire dont le rôle est de maintenir assemblées deux cellules voisines, et d'offrir des points d'ancrage aux filaments intermédiaires des cellules.

Effet indésirable grave : un effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès.

Ectoblastique : Qui appartient au feuillet externe de l'embryon, destiné à former la peau et le système nerveux.

Hexachlorophène : Agent antiseptique présentant des effets indésirables neurotoxiques et gastro-intestinaux graves. Il est également photosensibilisant.

Halophile : Qui s'accommode ou a besoin de fortes concentrations en sel dans son milieu pour vivre.

Hémidesmosome : Structure protéique dont le rôle est de maintenir assemblées une cellule et sa matrice extracellulaire, et d'offrir des points d'ancrage aux filaments intermédiaires des cellules.

Hémolyse : Destruction des globules rouges du sang.

Loi de diffusion de Fick : Loi décrivant la diffusion de la matière dans un milieu binaire, et reliant le flux de matière au gradient de concentration. La diffusion se fait des régions à forte concentration vers les régions à concentration moindre. Elle a donc tendance à homogénéiser la composition du milieu.

Lymphocyte T régulateurs : Sous-population de lymphocytes T CD4+ ayant la propriété d'inhiber la prolifération d'autres lymphocytes T effecteurs. Ils sont nécessaires au maintien de la tolérance immunitaire, ils participent donc au maintien de l'homéostasie.

Osmotolérant : qui est capable de vivre dans des milieux où l'activité en eau et les concentrations osmotiques sont très variées.

Perte insensible en eau : Phénomène mixte composé de diffusion passive et de perspiration insensible, menant à l'évaporation d'eau à travers le *stratum corneum*. Lorsque la peau est altérée, le flux d'eau transépidermique est augmenté. Au contraire, il revient à des valeurs basales normales lorsque la barrière cutanée est restaurée

INTRODUCTION :

Depuis l'Antiquité, l'être humain utilise des produits cosmétiques. Loin de l'image frivole et superficielle à laquelle ils sont souvent associés, ils sont amenés à jouer de nombreux rôles, en sus de l'embellissement physique. Physiologiquement ou psychologiquement, ces produits peuvent avoir un impact fondamental dans l'épanouissement des utilisateurs, féminins ou masculins. De manière plus générale, ils sont un moyen facile et accessible à tous, de se faire plaisir, tout en offrant un niveau de performance croissant. Ce qui explique la demande grandissante de la population pour ce type de produits.

Si les produits cosmétiques jouent un rôle prépondérant dans le bien-être des utilisateurs, ils ne sont pas des médicaments. Ils doivent faire preuve d'une innocuité maximale. Ainsi, depuis le début des années 2000, les consommateurs sont de plus en plus vigilants quant à leur composition. Un nombre croissant d'ingrédients fait l'objet de remises en question parfois polémiques, favorisées par les médias, conventionnels ou non. Les agents conservateurs, utilisés pour préserver les produits cosmétiques des contaminations microbiologiques, sont particulièrement touchés par ce phénomène. L'exemple de plus parlant est la polémique liée à l'utilisation généralisée des dérivés de l'acide parahydroxybenzoïque (ou parabens), apparue en 2004. Celle-ci fut telle que la mention « sans paraben » devint la condition *sine qua non* à l'acte d'achat d'un produit cosmétique. Elle fut suivie de l'interdiction d'utilisation d'une partie d'entre eux, en 2014.

Depuis, de nouvelles problématiques sont apparues, avec une augmentation des cas de cosmétovigilance, liés à des irritations, ou des réactions allergiques à certains produits cosmétiques. Les conservateurs sont souvent mis en cause dans ce type de réactions, ce qui préoccupe la population, mais également les autorités sanitaires. On peut envisager un durcissement de la législation relative à ces molécules, voire l'interdiction de certaines, dans un futur proche.

En outre, la conception de formules cosmétiques, et particulièrement le choix du conservateur, est devenue, au fil du temps, très compliquée pour les chimistes. En effet, soumis aux pressions réglementaire, galénique (compatibilité avec les autres ingrédients de la formule), commerciale (éviter les molécules ayant mauvaise presse), et budgétaire (les coûts augmentent), ceux-ci n'ont que peu de possibilités au regard de ces contraintes. La tentation est grande, lorsqu'un système conservateur efficace et bien toléré a été identifié, de le décliner dans chacune des formules développées.

En conséquence, la limitation réglementaire du nombre de molécules disponibles, associée aux difficultés de formulation sus-citées, entraînent l'utilisation d'un nombre toujours plus restreint de molécules. De ce fait, l'exposition des utilisateurs à celles-ci augmentent. Ce phénomène présente-t-il des risques pour la santé publique ? Quelles sont les perspectives d'avenir pour les conservateurs, au sein des produits cosmétiques ? Est-il possible de s'en passer en faisant appel à des molécules alternatives, ou à l'innovation technologique ?

Nous nous intéresserons ici aux conservateurs actuellement utilisés dans les produits cosmétiques et aux problématiques qu'ils engendrent. Une première partie sera consacrée à la formulation et à la législation des produits cosmétiques. Un deuxième temps sera consacré à la peau et aux pathologies cutanées associées aux produits cosmétiques, avant d'explorer le domaine de la conservation des produits et des pathologies qu'ils sont susceptibles d'engendrer. Enfin, nous verrons comment il est possible d'optimiser l'usage de ces molécules, afin de limiter les risques qui leur sont associés.

PARTIE A : GENERALITES SUR LES PRODUITS COSMETIQUES

I. Définition et catégories de produits cosmétiques

1) Définition

Au sein de l'Union européenne, la réglementation des produits cosmétiques est régie par le règlement (CE) No 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. Celui-ci définit un produit cosmétique comme « *toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les 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).

Cette définition est retranscrite en droit français, à l'identique, dans le Code de la Santé publique(2). Elle est héritée de celle qui a été rédigée et publiée en 1975, à l'occasion de la première loi française sur les produits cosmétiques(3). Cette loi a été créée suite au scandale lié au talc Morhange. En 1972, une erreur de manipulation lors de la fabrication du talc de marque Morhange, entraîna la présence excessive d'hexachlorophène* dans la préparation, dont 3000 boîtes se retrouvèrent sur le marché, sans aucun contrôle. Les conséquences sanitaires furent dramatiques : on dénombra 36 décès de nourrissons et 224 intoxications, celles-ci ayant entraîné 8 cas d'infirmité totale(4). Cette affaire inspira en 1976 la création de la première Directive Européenne sur les produits cosmétiques : la Directive 76/768/CEE du Conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques(5).

2) Frontière entre produit cosmétique et médicament

Contrairement aux apparences, il n'est pas toujours évident de déterminer la frontière entre un produit cosmétique et un médicament. Il a longtemps été considéré qu'un produit cosmétique ne pouvait pénétrer au-delà de l'épiderme. Ceci du fait qu'il ne pouvait être que « *destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain* », d'après sa définition(2). Or, ce n'est pas parce qu'un produit est mis en contact avec l'épiderme – partie superficielle du corps humain – que certaines des substances qu'il contient ne peuvent être absorbées et distribuées au-delà de celui-ci. On considère actuellement qu'un produit cosmétique actif (par exemple, un produit anti-âge) peut avoir une action jusque dans le derme. En revanche, il est exclu qu'il ait une activité systémique, ce qui le distingue du médicament(3).

Le médicament est défini ainsi par le Code de la Santé publique: « *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. [...] Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.* »(6).

D'après cette définition, le médicament peut être qualifié comme tel par fonction, mais aussi par présentation. C'est-à-dire que si un produit est présenté comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard d'une affection particulière, il est à considérer comme un

médicament. Et ceci même si l'affection en question relève davantage, pour l'opinion publique, d'une problématique esthétique. Prenons l'exemple des produits dits « anticellulite ». Un produit cosmétique peut être présenté comme ayant une telle action s'il fait référence à un embellissement purement esthétique, à un maintien en bon état de la peau. Il faut que l'action revendiquée du produit ne fasse référence qu'aux signes, effets ou aspects de la cellulite. Ainsi, les allégations telles que « peau plus souple », « peau plus ferme » ou encore « lissage » sont tolérées(7). En revanche, tout produit présenté comme un traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées localisées, est considéré comme un médicament. C'est le cas de la spécialité Percutaféine® (principe actif : caféine 5%)(8). Ces produits, pour lesquels la législation à suivre est susceptible de poser question, sont dénommés « produits frontières ».

Les produits frontières sont parfois difficiles à catégoriser car il arrive qu'ils aient plusieurs fonctions, principale et secondaire(s). Un gel lavant destiné aux peaux jeunes peut avoir pour fonction principale de nettoyer la peau, mais il est également susceptible d'avoir d'autres fonctions secondaires, sans que celles-ci, ni leur champ d'application, ne soient clairement explicités. D'autant plus que la définition du produit cosmétique ne précise pas que ceux-ci sont destinés uniquement aux peaux saines. Les allégations thérapeutiques ne sont pas autorisées, mais certaines revendications ayant une connotation bénéfique pour la santé peuvent induire le trouble chez les consommateurs souffrant d'affections cutanées diverses.

La classification d'un produit dans la catégorie correspondante est capitale, tant les enjeux économiques, réglementaires et en termes de temps de développement sont importants. La mise sur le marché d'un produit cosmétique demande moins d'investissements que celui d'un médicament : il est moins long, tant au niveau du développement produit que de l'élaboration des dossiers réglementaires, et également moins coûteux. Certains industriels sont parfois tentés de jouer sur les mots concernant les produits frontières, dans le but de susciter l'intérêt des consommateurs potentiels (cosmétique doté de revendications « santé »), ou pour limiter les coûts de développement (médicament « déguisé » en cosmétique). Heureusement, la définition du médicament précise que, lorsqu'un produit est susceptible de répondre aux deux législations, il est à considérer « comme un médicament ».

3) Différentes catégories de produits cosmétiques

Comme évoqué précédemment, il peut parfois être difficile de déterminer si un produit relève de la législation sur les produits cosmétiques, ou s'il appartient à un autre domaine d'application (médicaments, mais aussi dispositifs médicaux, ou encore denrées alimentaires, par exemple). Une liste officielle des catégories de produits entrant dans le champ de la définition des produits cosmétiques permet de clarifier certaines hésitations. Cette liste, mentionnée au considérant 7 du règlement (CE) No 1223/2009 (1), est fixée comme suit :

- crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau (mains, visage, pieds, notamment) ;
- masques de beauté, à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique ;
- fonds de teint (liquides, pâtes, poudres) ;
- poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle et autres poudres ;
- savons de toilette, savons déodorants et autres savons ;
- parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;
- préparations pour le bain et la douche (sels, mousses, huiles, gel et autres préparations) ;
- dépilatoires ;
- déodorants et antisudoraux ;
- produits de soins capillaires :
- teintures capillaires et décolorants ;
- produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation ;
- produits de mise en plis ;

- produits de nettoyage (lotions, poudres, shampooings) ;
- produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles) ;
- produits de coiffage (lotions, laques, brillantines) ;
- produits pour le rasage (savons, mousses, lotions et autres produits) ;
- produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux ;
- produits destinés à être appliqués sur les lèvres ;
- produits pour soins dentaires et buccaux ;
- produits pour les soins et le maquillage des ongles ;
- produits pour les soins intimes externes ;
- produits solaires ;
- produits de bronzage sans soleil ;
- produits permettant de blanchir la peau ;
- produits antirides.

Ainsi, ne sont pas considérés comme produits cosmétiques :

- les produits destinés à être ingérés, inhalés, injectés ou implantés dans l'organisme, et ceci même s'ils sont présentés comme ayant une action sur les parties superficielles du corps humain uniquement ;
- les compléments alimentaires à visée esthétique, qui sont des denrées alimentaires ;
- les solutions de lavage oculaire, auriculaire, nasal, qui sont des dispositifs médicaux ;
- les produits de tatouage, qui font l'objet d'une réglementation spécifique ;
- les produits relevant de la définition du médicament.

Les précisions apportées dans cette liste sont capitales pour distinguer certaines catégories de produits. Par exemple, certains dispositifs médicaux pour application cutanée, comme BepanthenCica®, sont de forme et de composition très proches de certaines émulsions cosmétiques.

II. Composition des produits cosmétiques

Les produits cosmétiques sont composés d'un nombre variable d'ingrédients, ayant chacun une fonction spécifique. Un médicament est composé d'un principe actif et d'excipients, ceux-ci n'ayant pour rôle que de favoriser la bonne absorption, distribution, métabolisation et excrétion du principe actif. La formule cosmétique, quant à elle, contient souvent un ou plusieurs agents actifs, mais les excipients y occupent un rôle prépondérant, participant à l'effet lissant d'une crème, ou à sa sensorialité, par exemple. Elle est le plus souvent composée d'une phase aqueuse et d'une phase grasse, en proportions variables, homogénéisées par des molécules ayant des propriétés émulsionnantes (9).

1) Les ingrédients de la phase aqueuse

a) Eau

L'eau distillée constitue généralement l'ingrédient principal des formules cosmétiques (jusqu'à 85% dans certaines formules de gels douche ou shampooings !). La raison est assez évidente : il s'agit tout simplement de l'ingrédient le moins cher du marché. Si l'eau distillée simple n'est pas d'un grand intérêt pour la peau, d'autres types d'eau beaucoup plus intéressants sont utilisés par certaines marques, pour leurs apports en oligoéléments : eau marine ou physiomarine, thermale, eau florale ou encore eau polaire.

Il est à noter que les formules les plus riches en eau disponible (non « occupée » par des liaisons avec d'autres molécules) présentent un risque accru de contamination microbienne. Il faut donc être vigilant quant à la conservation de ces produits.

b) Alcools

Les alcools sont des molécules organiques, dont l'un des carbones est porteur d'un groupement hydroxyle. Lorsque le composé renferme plusieurs fonctions hydroxyles, il est appelé polyol, comme on peut le voir sur les figures 1 et 2 ci-dessous.

Les alcools simples sont des liquides plus ou moins volatiles, miscibles à l'eau, et souvent utilisés comme solvants de produits insolubles dans l'eau. On peut citer, à titre d'exemple, l'éthanol (solvant, agent de pénétration) et l'alcool benzylique (solvant, conservateur).

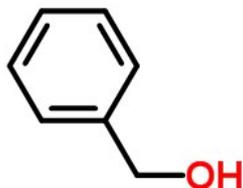


Figure 1 : Molécule d'alcool benzylique (phenylmethanol) [alcool simple](10)

Les polyols, de par leur richesse en fonctions alcools, sont particulièrement hygroscopiques, ce qui leur confère des propriétés humectantes. Ils permettent d'hydrater la peau en y retenant les molécules d'eau. C'est le cas par exemple du glycérol et du sorbitol. Le propylène glycol sera, lui, plutôt utilisé pour ses propriétés solubilisantes(9).

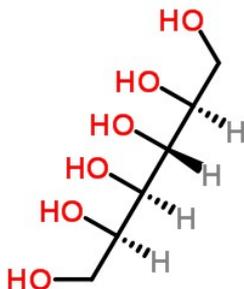


Figure 2 : Molécule de sorbitol ((2R,3R,4R,5S)-Hexan-1,2,3,4,5,6-hexol) [polyol](10)

c) Agents de texture hydrophiles

Les texturants hydrophiles sont des macromolécules qui permettent d'offrir au produit sa consistance finale, en augmentant sa viscosité. Il en existe de deux types, dits épaississants et gélifiants(9).

Les agents épaississants sont des molécules qui gonflent dans le milieu, y entraînant une gêne stérique qui permet un épaississement de la formule. De nombreuses gommes naturelles ou modifiées peuvent être utilisées à cet effet : gomme xanthane, gomme cellulosique, gomme adragante...

Les agents gélifiants ont un mécanisme d'action différent. Ce sont des molécules qui se dispersent dans le milieu et y forment un réseau tridimensionnel poreux, au sein duquel le liquide de dispersion se trouve piégé et ne peut plus circuler aussi bien qu'avant l'ajout du gélifiant. La formule est comme « figée » dans ce que l'on appelle un gel. De nombreuses molécules sont disponibles sur le marché pour assurer cette fonction, qu'elles soient d'origine naturelle (bentonites, hectorites, alginates, carraghénanes, silice...) ou de synthèse pure (carbomères obtenus par réticulation de l'acide acrylique). Les carbomères présentent l'avantage d'offrir des gels parfaitement transparents, contrairement à la plupart des gélifiants d'origine naturelle, qui donnent le plus souvent des gels translucides, voire opaques.

Par ailleurs, le fait d'augmenter la viscosité des systèmes, ou de les gélifier, permet de stabiliser les émulsions.

2) Les ingrédients de la phase grasse

a) Hydrocarbures

Les hydrocarbures sont constitués de chaînes carbonées et hydrogénées, linéaires, ramifiées ou cycliques, saturées ou non (voir exemple en figure 3). En formulation cosmétique, ce sont surtout les alcanes qui sont utilisés (hydrocarbures aliphatiques saturés). Ce sont des molécules lipophiles, non miscibles à l'eau, et plus ou moins occlusives. Ceci leur permet de limiter la déshydratation cutanée par perte insensible en eau* (évaporation naturelle de l'eau à travers le derme et l'épiderme)(9). De plus, leur inertie chimique implique une tolérance cutanée généralement bonne.

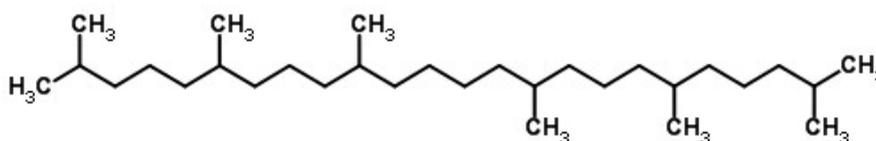


Figure 3 : Molécule de squalane (2,6,10,15,19,23-Hexaméthyltétracosane)(10)

On les distingue selon leur origine, minérale (paraffines, vaselines), végétale (squalane obtenu à partir d'huile d'olive) ou animale (squalane obtenu à partir du foie de requin).

b) Alcools gras

Les alcools gras sont composés de longues chaînes hydrocarbonées hydrophobes, saturées ou non, et dont l'un des carbones porte un groupement hydroxyle. En formulation cosmétique, ils offrent deux propriétés principales, en fonction de leurs caractéristiques chimiques.

Les alcools gras à longue chaîne saturée ont un point de fusion élevé, et sont donc généralement utilisés comme facteurs de consistance. Ils sont occlusifs et filmogènes, et par conséquent permettent de limiter la déshydratation par perte insensible en eau*. Mais cette activité occlusive et filmogène présente aussi un désagrément : ces alcools gras ont tendance à former un film blanc, désagréable à l'étalement (11). On peut citer l'exemple des alcools cétylique ou stéarique (voir figure 4).

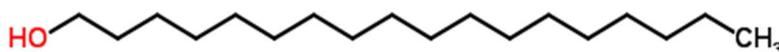


Figure 4 : Molécule d'alcool stéarique (1-Octadécanol)(10)

Les alcools gras à chaîne courte ou insaturée sont, eux, liquides à température ambiante. Ils sont donc plutôt utilisés comme émoullients, solvants, ou comme agents de dispersion de pigments(11). L'octyldodécanol (voir figure 5) est un émoullient très courant.

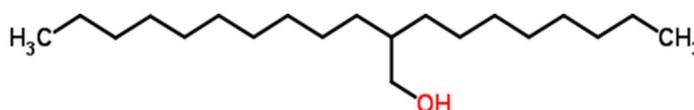


Figure 5 : Molécule d'octyldodécanol (2-Octyl-1-dodécanol)(10)

c) Acides gras

Les acides gras sont composés de chaînes carbonées et hydrogénées, saturées ou non, possédant une ou plusieurs fonctions acides. Ils sont lipophiles et non miscibles à l'eau. Ceux-ci sont des composants naturels des phospholipides des membranes cellulaires, et leur apport sur la peau permet de maintenir l'intégrité de celles-ci, au niveau cutané.

Les acides gras saturés à longue chaîne carbonée, comme l'acide stéarique et l'acide palmitique (voir figure 6) sont surtout utilisés comme facteurs de consistance.

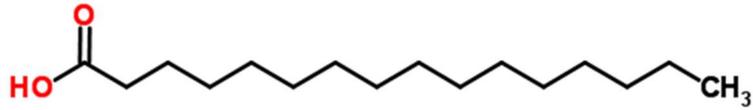


Figure 6 : Molécule d'acide palmitique (1-hexadecanoic acid)(10)

Les acides gras insaturés sont classifiés selon leur nombre de doubles liaisons : on parle d'acide gras monoinsaturé lorsque la molécule ne contient qu'une double liaison (ce qui est le cas de l'acide oléique par exemple, voir figure 7). Lorsqu'elle en contient plusieurs, on parle d'acide gras polyinsaturé. Ces derniers ne peuvent être synthétisés par le corps humain en quantité suffisante, leur apport se fait donc uniquement de façon exogène : on parle d'acides gras essentiels (par exemple, acide linoléique [oméga-3], et acide linoléique [oméga-6]).

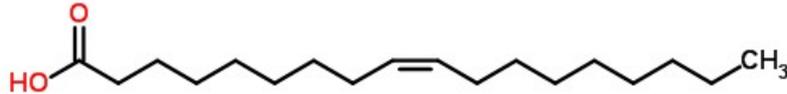


Figure 7 : Molécule d'acide oléique ((9Z)-9-Octadecenoic acid)(10)

d) Esters d'acides gras

Les esters d'acides gras sont obtenus par estérification d'un acide gras (contenant de 2 à 22 atomes de carbone) par un alcool (contenant de 1 à 32 atomes de carbone)(12). La nature de cet alcool détermine la classe de la molécule finale (glycéride, céride...). Les applications des esters sont extrêmement variables, selon la structure chimique de leur molécule (longueur des chaînes, point de fusion, viscosité, facilité d'étalement...). Celle-ci leur confère différentes propriétés émulsionnantes, mouillantes, humectantes, émoullientes, solubilisantes, ou encore dispersantes. Ils sont sélectionnés en fonction de ces propriétés, mais aussi de leur capacité d'étalement, de pénétration, et leur consistance (qui est liée à leur poids moléculaire, ainsi qu'à la longueur de leur chaîne carbonée). Les esters d'acides gras apportent douceur, velouté et souplesse à la peau(9).

i. Glycérides

Les glycérides sont des esters de glycérol et d'acides gras. On parle de mon/di/tri-glycérides, selon le nombre de chaînes d'acides gras greffées sur la base de la molécule de glycérol (respectivement 1, 2 ou 3). Les glycérides sont caractérisées par leurs propriétés de toucher, ainsi que par leur point de fusion, qui dépend de la longueur des chaînes d'acides gras.

C'est dans la catégories des glycérides que l'on retrouve les huiles, les beurres, les graisses et les suifs, d'origine végétale, animale ou de synthèse. En cosmétologie actuelle, l'on retrouve le plus souvent des huiles et beurres végétaux, tels que les huiles d'argan ou d'olive, ou le beurre de karité.

Ils sont sélectionnés en fonction de leurs propriétés d'étalement, de pénétration, de consistance, mais aussi pour les molécules actives annexes qu'ils renferment, telles que les insaponifiables riches en stérols et en vitamines liposolubles, présentant eux-mêmes un intérêt pour la peau(9).

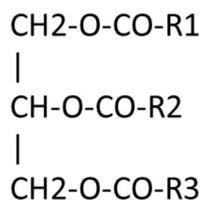


Figure 8 : Schéma d'une molécule de triglycéride, où R1, R2 et R3 sont des chaînes carbonées d'acides gras

ii. Cérides

Les cérides sont des esters d'acides gras et d'alcools gras, présentant tous la caractéristique de porter de longues chaînes hydrocarbonées. Ils sont dotés d'une forte inertie chimique, et sont donc peu sensibles à l'oxydation. Les cérides présentent majoritairement un point de fusion élevé et sont, en conséquence, souvent utilisés comme facteurs de consistance qui ont, comme certains alcools gras, la caractéristique de laisser un film blanc « savonneux » à l'étalement(9). On peut citer l'exemple du palmitate de stéaryle, ester de l'acide palmitique et de l'alcool stéarique (voir figure 9).

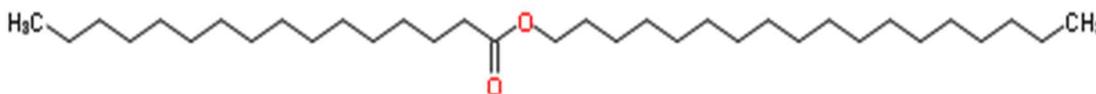


Figure 9 : Molécule de palmitate de stéaryle (Octadecyl palmitate)(10)

Les cérides sont les composés majoritaires des cires (d'origine végétale, animale, minérale ou synthétique). On peut citer comme exemples la lanoline (cire de suint de mouton ; existe en version synthétique), la cire d'abeille, la cire de jojoba (appelée à tort « huile de jojoba »), ou encore l'ozokérite (cire fossile pétrolifère). Ces cires contiennent, outre les cérides, des mélanges complexes de molécules, qui leur confèrent toutes leurs propriétés.

iii. Phosphatides

Les phosphatides, appelés aussi phospholipides, sont composés de deux résidus d'acides gras estérifiant un résidu glycérol lui-même estérifié par un résidu phosphate. Cet ensemble forme un acide phosphatidique, lié à l'alcool d'une molécule polaire (sérine, choline, inositol...) par liaison phosphodiester.

Ce sont des composés à structure polaire amphiphile. En solution dans l'eau, ils s'organisent spontanément en bicouches lamellaires, pouvant véhiculer des molécules actives de nature lipidique dans un environnement aqueux. Ils peuvent également être utilisés comme cotensioactifs(9).

Les lécithines sont des phosphatides, comme le phosphatidylinositol, que l'on peut voir en figure 10.

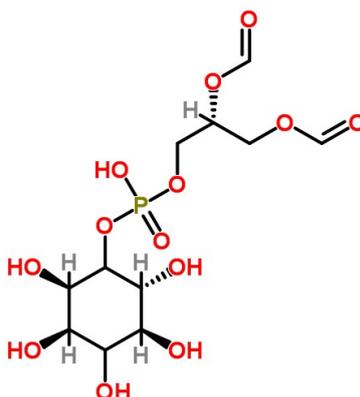


Figure 10 : Molécule de phosphatidylinositol ((2R)-3-[[Hydroxy{[(2R,3R,5S,6R)-2,3,4,5,6-pentahydroxycyclohexyl]oxy}phosphoryl]oxy]-1,2-propanediyl diformate)(10)

e) Gélifiants de phase grasse

Comme pour la phase aqueuse, certains gélifiants peuvent être utilisés dans les produits cosmétiques. Ils ont pour fonction d'épaissir des formules huileuses, mais également de stabiliser les émulsions. L'exemple le plus représentatif est le silylate de silicium hydraté (Aerosil®), mais l'on peut citer également le Gilugel®, un mélange de stéarates d'aluminium et de magnésium hydratés, associés dans une base huileuse(11).

3) Les silicones

Les silicones, ou polysiloxanes, sont des molécules composées de chaînes silicium-oxygène, sur laquelle sont fixés d'autres groupements. Ces molécules sont utilisées en formulation cosmétique pour différentes propriétés : douceur au toucher, bonne tolérance de la peau, des muqueuses et des yeux, effet antistatique et substantivité sur la peau et les cheveux (effet adoucissant et démêlant), bonne stabilité chimique et thermique, facilité d'étalement et propriétés lubrifiantes.

Ces propriétés expliquent leur présence importante dans les formules de shampoings et après-shampoings (effet démêlant), les sérums et fond de teint effet poudré (douceur, étalement, bonne tolérance). Le fait qu'ils soient utilisés dans de très nombreux produits est cependant à leur désavantage, car leur accumulation sur la peau et les cheveux a un effet étouffant et alourdissant, sur le long terme(9).

On peut citer à titre d'exemple le cyclopentasiloxane (silicone volatile), la diméthicone (silicone non volatile), ou encore l'amodiméthicone (microémulsion).

4) Les actifs

Même si c'est la formule cosmétique dans son ensemble qui apporte son efficacité au produit, seuls certains ingrédients de la phase grasse ou aqueuse vont être mis en avant par la marque, pour donner du crédit à ses arguments marketing, et une image glamour à la formule. On les appelle les « actifs ». Ils se retrouvent en général en faible proportion dans la formule (2 à 3 %, voire 0,1 % pour certaines matières premières particulièrement coûteuses). Les actifs hydratants, apaisants, photo-protecteurs et anti-âge sont souvent mis en avant par les laboratoires.

Par exemple, l'acide hyaluronique est l'actif hydratant « star » depuis quelques années. Ses propriétés hydratantes à très faible concentration sont particulièrement recherchées. Il sera souvent le seul ingrédient d'une formule mis en avant sur l'étiquette d'un produit qui en contient. Or, l'action hydratante du produit n'est pas apportée que par cette molécule. En effet, d'autres ingrédients, plus classiques, peuvent également être mis en jeu dans la formule, comme par exemple la glycérine, associée au beurre de karité et au sorbitol.

Ceci met en exergue la difficulté de parler de « principe actif » pour un produit cosmétique. De nombreux ingrédients d'un produit peuvent être considérés comme les actifs de celui-ci, et certains être mis en avant en tant que tels au gré des tendances marketing.

En tout état de cause, l'industriel qui commercialise un produit cosmétique doit prouver les allégations revendiquées par des tests, ou de la littérature existante, appropriés(13).

5) Les tensioactifs

Les tensioactifs sont des molécules à caractère amphiphile. Elles sont composées d'une chaîne hydrocarbonée lipophile (capable d'attirer les molécules de nature lipidique, comme les salissures), et d'une tête polaire hydrophile (miscibles dans les composés polaires, telles que l'eau).



Chaîne hydrocarbonée apolaire lipophile Tête polaire hydrophile

Figure 11 : Schéma d'une molécule tensioactive [adapté de(9)]

Les tensioactifs ont trois caractéristiques principales(9) :

- La première est leur capacité à s'adsorber au niveau des interfaces, leur permettant de former des mousses (interface liquide / gaz), des émulsions (interface liquide / liquide), ou encore de mettre en suspension des particules solides dans un liquide (interface solide / liquide).
- Leur deuxième caractéristique est leur capacité à former des micelles. A partir d'une certaine concentration, appelée « concentration micellaire critique » ou CMC, et d'une température, dite *de Krafft*, les tensio-actifs forment des agglomérats de quelques dizaines ou centaines de molécules, appelées « micelles ». Celles-ci sont de forme sphérique ou cylindrique, et leur diamètre varie entre 30 et 100 Å. A l'intérieur des micelles, les tensioactifs s'organisent en fonction des forces de répulsion vis-à-vis du solvant : dans l'eau, les extrémités lipophiles sont tournées vers l'intérieur de la micelle tandis que les extrémités hydrophiles se placent à l'interface de la micelle avec le solvant. Dans un solvant organique, de nature lipophile, la configuration est inversée : on parle alors de micelles « inverses ».
- La troisième caractéristique importante des tensioactifs est la valeur de leur HLB (pour *Hydrophilic / Lipophilic Balance*, ou balance hydrophile / lipophile), selon une méthode proposée en 1949 par Griffin. La valeur du HLB permet de chiffrer l'équilibre existant entre la partie hydrophile et la partie lipophile de la molécule, à partir de sa solubilité dans l'eau. Les tensioactifs sont ainsi classés sur une échelle variant de 0 à 40, bornes exclues : plus la valeur du HLB d'un tensioactif est élevée, plus son caractère hydrophile est marqué. En fonction de la valeur du HLB d'un tensioactif, on peut en déduire ses propriétés principales. Celles-ci sont regroupées dans le tableau 1 ci-dessous :

Propriété principale du tensioactif	Valeur du HLB
Antimoussant	1,5 à 3
Emulsionnant eau dans huile (E/H)	3 à 6
Mouillant	7 à 9
Emulsionnant huile dans eau (H/E)	8 à 13
Détergent	13 à 15
Solubilisant	15 à 40

Tableau 1 : Tableau des propriétés des tensioactifs en fonction de leur HLB(9)

En fonction des caractéristiques qui leur sont attribuées, les molécules tensioactives sont dotées de propriétés différentes. Ainsi, un tensioactif peut avoir des propriétés tensioactives, mouillantes, moussantes, anti-moussantes, émulsionnantes, solubilisantes, détergentes, ou antiseptiques. On se base sur l'analyse de ces propriétés pour déterminer quelles molécules sont les plus adaptées à l'élaboration d'une formule recherchée.

Les produits moussants (gels douche, shampoings, etc.) sont les formules les plus riches en tensioactifs. Ceux-ci sont sélectionnés notamment pour leurs propriétés moussantes et détergentes. On les classe alors selon leur nature chimique, en 4 catégories :

- les tensioactifs anioniques : sodium laureth sulfate, ammonium lauryl sulfate... ;
- les tensioactifs cationiques : cetrimonium chloride, cetylpyridinium chloride... ;
- les tensioactifs amphotères, dont l'ionisation varie en fonction du pH : cocamidopropyl betaïne, disodium cocoamphodiacetate... ;
- les tensioactifs non ioniques : laureth-4, decyl glucoside, lauryl glucoside...

La nature chimique des tensioactifs d'une formule est une caractéristique majeure, à prendre en compte lors du choix des autres ingrédients. En effet, il est possible que la présence d'un tensioactif, de par sa nature, entraîne une incompatibilité avec d'autres ingrédients de nature opposée. Par exemple, la forte présence de tensioactifs anioniques peut annuler l'effet d'un agent conservateur de nature cationique.

6) Les conservateurs

Afin de protéger les produits des contaminations microbiologiques, mais également les consommateurs de toute infection pouvant en découler, il est souvent nécessaire d'avoir recours à des conservateurs au sein des formules. L'article 2 du règlement cosmétique(1) les définit comme des « substances qui sont exclusivement ou principalement destinées à empêcher le développement de micro-organismes dans le produit cosmétique ». Leur usage est soumis à liste positive (et restrictive, pour certains usages et certaines concentrations), qui est disponible à l'annexe V dudit règlement. Il y est également précisé, à l'article 14, qu'un produit cosmétique ne peut contenir d'agents conservateurs « autres que ceux énumérés à l'annexe V ».

Afin de protéger les formules, les ingénieurs en formulation se doivent donc de sélectionner les molécules les plus appropriées à leur produit, dans l'annexe V du règlement cosmétique, et ne peuvent (théoriquement) utiliser d'autres molécules à cette fin. De nombreuses contraintes sont à prendre en considération dans le choix du système conservateur, en amont de la conception d'un produit cosmétique.

Les conservateurs sont regroupés selon leur classe chimique. On peut citer, à titre d'exemple, les acides carboxyliques et leurs sels (potassium sorbate, sodium benzoate), les parabènes et leurs sels (methylparaben, ethylparaben), ou encore les hétérocycles que sont les isothiazolinones (methylisothiazolinone, methylchloroisothiazolinone).

Ces molécules sont soumises à de nombreuses polémiques actuellement, certains étant décriés pour leur caractère irritant, allergène, hépatotoxique ou encore perturbateur endocrinien (avéré ou suspecté)(14).

Nous nous intéresserons en détail à ces molécules, à leur utilisation, aux contraintes qui y sont associées, ainsi qu'aux problématiques qu'elles soulèvent, dans les parties suivantes de ce document.

7) Les antioxydants

Les antioxydants sont souvent confondus avec les conservateurs de par leur fonction protectrice de la formule. Leur rôle n'est cependant pas de « défendre » le produit de la contamination microbienne, mais de le prémunir contre les phénomènes d'oxydation. En effet, certaines formules (et notamment celles riches en corps gras) contiennent des molécules portant des doubles liaisons, facilement oxydables par contact avec l'air. L'oxydation de ces molécules induit la formation de peroxydes, avec formation d'espèces intermédiaires : les radicaux libres. Ces radicaux libres portent un électron libre et sont en conséquence hautement instables. Ils ne se stabilisent qu'après arrachage d'un électron à une autre molécule, la transformant elle-même en radical libre. Ainsi, il s'agit là d'un phénomène autocatalytique : une fois que la réaction est amorcée, l'oxydation du produit dans son ensemble intervient rapidement. Ce phénomène dit de rancissement a pour effet de diminuer l'efficacité des produits (par dénaturation des corps gras), mais aussi de leur donner une odeur caractéristique très désagréable.

Les antioxydants sont capables de retarder l'oxydation des doubles liaisons des corps gras. Certaines molécules ont une action antioxydante primaire : elles s'oxydent à la place des acides gras et, contrairement à ces derniers, donnent des composés stables (butylhydroxytolène ou BHT, butylhydroxyanisole ou BHA, tocophérol). D'autres ont une action antioxydante secondaire : soit elles prolongent la vie des antioxydants primaires (acide

ascorbique), soit elles séquestrent les métaux prooxydants comme le cuivre et le fer (acide citrique, lécithines), soit elles sont capables de piéger l'oxygène sous forme singulet (bêta-carotène)(15).

Ces molécules sont souvent associées au sein des formules pour créer des synergies et lutter efficacement contre les phénomènes d'oxydation.

8) Les agents chélatants

Les agents chélatants, aussi appelés séquestrants, sont des ligands qui présentent la capacité de se lier aux cations métalliques. Il s'agit généralement de composés organiques qui contiennent des groupes anioniques et des atomes donneurs d'électrons. Ceux-ci se substituent par liaison forte aux molécules d'eau de solvation associées aux ions métalliques, et forment ainsi des composés stables, nommés chélates(16).

Les rôles de ces agents chélatants sont divers en formulation cosmétique. Les cations métalliques sont souvent présents dans les matières premières, à titre d'impuretés inévitables. Ils servent de substrat à certaines bactéries. Le fait de les chélater les rend indisponibles pour celles-ci, inhibant leur croissance dans le produit. En outre, certains cations (dérivés du fer et du cuivre) jouent le rôle de catalyseur pour les réactions d'oxydation. Le fait de les chélater permet de les rendre indisponibles pour initier ou entretenir les réactions d'oxydation. D'autres cations (dérivés du calcium et du magnésium) sont présents dans l'eau dure. Ils précipitent avec les molécules de savon et les rendent inefficaces : on obtient un savon qui ne lave pas, et ne mousse pas, une fois en contact avec l'eau du robinet. Le fait d'ajouter dans la formule des agents séquestrants permet de chélater ces ions et donc de booster l'effet détergent et moussant du savon.

Les agents chélatants peuvent donc avoir plusieurs fonctions en formulation : booster de conservation, antioxydant, ou encore booster de mousse et de détergence.

Les sels d'acide éthylène diamine tétraacétique (tetrasodium EDTA, disodium EDTA) sont les molécules référentes en matière de chélation. Leur usage est cependant sujet à polémique, de par pour leur faible biodégradabilité. Ils peuvent être remplacés par d'autres molécules, synthétiques (tetrasodium glutamate diacetate), ou d'origine naturelle (phytate de sodium, acide citrique, acide oxalique), bien que ces alternatives se révèlent souvent moins efficaces que les dérivés d'EDTA.

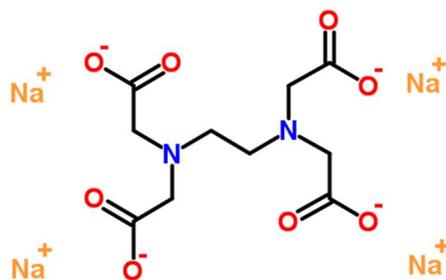


Figure 12 : Molécule de tetrasodium EDTA (Tetrasodium 2,2',2'',2'''-(1,2-ethanediyldinitrilo)tetraacetate)(10)

9) Les filtres ultraviolets (UV)

Les filtres UV sont, eux aussi, définis à l'article 2 du règlement cosmétique(1). Il s'agit des « substances qui sont exclusivement ou principalement destinées à protéger la peau de certains rayonnements ultraviolets en absorbant, réfléchissant ou dispersant ces rayonnements ». Ils sont utilisés dans les crèmes solaires, afin de protéger la peau des effets délétères des rayonnements UVA et UVB (brûlures et vieillissement cutané principalement). On les retrouve également de plus en plus dans les formules de crèmes de jour.

A l'instar des agents conservateurs, ils sont soumis à liste positive et restrictive, disponible à l'annexe VI du règlement cosmétique. La benzophenone-3, l'octocrylene et l'ethylhexyl methoxycinnamate sont des exemples de molécules très utilisées en formulation cosmétique.

Il faut distinguer les filtres UV des absorbeurs UV qui sont destinés à protéger la formule des attaques des rayonnements UV. Ceux-ci ne font pas partie de la liste positive mais sont toutefois autorisés dans les produits cosmétiques, comme la benzophenone-1, par exemple.

10) Les matières colorantes et les opacifiants

Afin de modeler l'esthétique d'un produit cosmétique, il est courant d'utiliser des colorants (qui sont, eux aussi, soumis à liste positive et restrictive et figurent à l'annexe IV du règlement cosmétique(1)). L'article 2 de ce règlement les définit comme « les substances qui sont exclusivement ou principalement destinées à colorer le produit cosmétique, l'ensemble du corps ou certaines parties de celui-ci, par absorption ou réflexion de la lumière visible ; les précurseurs de colorants capillaires d'oxydation sont également considérés comme des colorants ». On distingue deux types d'agents colorants : solubles (colorants « vrais »), et particuliers insolubles (pigments et nacres).

On utilise également des agents opacifiants, souvent dérivés de l'acide acrylique, comme le Styrene/Acrylates copolymer. Ils permettent de donner un aspect lacté aux formules transparentes(9).

Ainsi, les formules cosmétiques sont constituées d'une multitude d'ingrédients. Chacun a une fonction particulière, mais est aussi susceptible d'interagir avec d'autres molécules du produit (interaction inhibitrice ou synergique). Chacune de ces interactions doit être envisagée afin d'optimiser au maximum la conception de la formule. Un soin tout particulier doit être apporté au choix du conservateur, garant de la sécurité du produit dans le temps. La sécurité du produit est d'ailleurs l'objectif principal de la législation spécifique qui encadre les produits cosmétiques, comme on pourra le voir dans le chapitre suivant.

III. Règlementation des produits cosmétiques

1) Contexte réglementaire

Depuis le 11 juillet 2013, les professionnels de l'industrie cosmétique doivent faire en sorte que les produits mis sur le marché se conforment aux exigences du règlement (CE) No 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques(1). Celui-ci pose un cadre juridique commun aux états de l'Union Européenne, et fixe les objectifs à atteindre par les industries de chaque Etat membre. Il est retranscrit, en France, dans le Code de la santé publique. Par commodité, dans ce document, sera dénommé « règlement cosmétique » l'ensemble constitué du règlement (CE) No 1223/2009 et des règlements modifiant ses annexes.

Le règlement cosmétique est composé de 71 considérants, 40 articles et 10 annexes. Il impose des règles concernant la composition, l'étiquetage et l'emballage des produits cosmétiques. Il exige, entre autres, la constitution d'un Dossier d'Information sur le Produit (DIP), pour tout produit mis sur le marché. Des listes positives, négatives ou restrictives pour les ingrédients constituent certaines de ses annexes.

Auparavant, et depuis 1976, l'industrie cosmétique était soumise aux obligations de la Directive CEE 76/768/CEE du Conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques(17). Or, une directive étant par nature transposable, plus ou moins fidèlement, par chaque Etat membre de l'Union européenne, il existait toujours des disparités selon les pays. Le règlement, directement applicable par les Etats membres, harmonise de manière exhaustive les règles en vigueur

dans la Communauté européenne. Ceci afin d'établir un marché intérieur des produits cosmétiques, tout en assurant un niveau élevé de protection de la santé humaine.

2) Textes réglementaires associés

Depuis le 10 juillet 2013, un autre texte de loi a une importance majeure pour les industriels. Il s'agit du règlement (UE) N° 655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées(13). Celui-ci introduit des règles à prendre en compte lors de la rédaction de ces allégations marketing, afin que les celles-ci soient « utiles, compréhensibles et dignes de foi ». Ce texte a une importance particulière, certains industriels n'hésitant pas, jusqu'à récemment, à revendiquer des allégations exagérées par rapport à l'action réelle de leurs produits.

En outre, l'industrie cosmétique doit tenir compte d'autres textes européens ou locaux, qui ne sont pas spécifiques aux produits cosmétiques, mais qui ont un impact sur ce domaine. On peut citer, à l'échelle européenne, l'exemple des règlements REACH (qui fixe l'obligation d'enregistrement, d'évaluation et d'autorisation des substances chimiques dans l'Union européenne(18)), et CLP (qui assure la communication aux travailleurs et consommateurs de l'UE des dangers que représentent les substances chimiques(19)). Il existe également des spécificités locales, comme la réglementation française liée au logo Triman (cf. figure 13), qui impose ce logo pour tout produit dont l'emballage, recyclable, relève d'une consigne de tri.



Figure 13: Logo Triman(20)

3) Autorités en charge des produits cosmétiques

a) Institutions européennes

Au niveau européen, la réglementation des produits cosmétiques est assurée par les instances suivantes(21) :

- Le Conseil Européen et le Parlement

Ils sont à l'origine du règlement (CE) n°1223/2009 relatif aux produits cosmétiques.

- La Commission Européenne

Elle est à l'origine d'autres règlements d'importance majeure pour l'industrie cosmétique. Nous pouvons citer, à titre d'exemple :

- les règlements modifiant les annexes du règlement (CE) n° 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques ;
- le règlement 655/2013 du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées et de ses lignes directrices ;
- les recommandations ou et les lignes directrices à l'attention des opérateurs cosmétiques et des autorités compétentes.

La Commission Européenne, afin de prendre position de manière éclairée, fait appel à deux comités auxiliaires :

- Le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC)

Ce comité fournit à la Commission européenne un avis sur des questions concernant les différents types de risques (chimiques, biologiques, mécaniques et autres risques physiques) pour :

- la santé ;

- la sécurité des produits de consommation non alimentaires (qui incluent donc les produits cosmétiques et leurs ingrédients).

Ainsi, le CSSC rend des avis scientifiques sur toute thématique concernant les produits cosmétiques, et plus particulièrement sur des substances destinées à un usage cosmétique. Les industriels suivent de près les avis du CSSC, ceux-ci étant souvent suivis d'une réglementation des substances concernées. Ceci leur permet d'anticiper les futures évolutions législatives.

- o Le Comité permanent pour les produits cosmétiques (COMCOS)

Le rôle de ce comité est de faciliter la mise en œuvre des mesures nécessaires à l'évolution technique des textes législatifs. Composé de représentants officiels des États membres de l'Union Européenne, il est rattaché à la Direction Générale de la santé et des consommateurs (DGSanco). Le COMCOS est saisi, soit à l'initiative de son président, soit sur demande du représentant d'un Etat-Membre.

Il est chargé de donner des avis, après consultation du CSSC, sur les modifications nécessaires à l'adaptation au progrès technique des différentes annexes du règlement cosmétique (par exemple, il peut rendre un avis sur la liste des substances interdites dans les produits cosmétiques, qui correspond à l'annexe II).

- Le Comité d'experts sur les produits cosmétiques au sein du Conseil de l'Europe

L'utilisation des produits cosmétiques et des ingrédients qui les composent peuvent avoir des répercussions sur la santé des consommateurs. Ceci fait partie du champ d'activité du Comité européen de la Santé Publique, au sein du Conseil de l'Europe. Les sujets prioritaires sont à la charge du Comité d'experts sur les produits cosmétiques, qui en fait partie.

Le Comité d'experts est chargé d'établir des recommandations au vu de ces possibles répercussions, dans le but de protéger le consommateur. Les bases scientifiques ainsi fournies ont généralement pour conséquence l'évolution des réglementations nationales, européennes et internationales concernant les produits cosmétiques.

b) Autorités françaises

A l'échelle française, il existe plusieurs structures en charge des produits cosmétiques(21).

- Les services du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé :
 - o La Direction Générale de la Santé (DGS)
- Les services du Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie :
 - o Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la Répression des Fraudes (DGCCRF)
 - o Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services (DGCIS)
- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

Ses compétences en matière de produits cosmétiques, comprennent des activités réglementaires et des activités de veille, d'évaluation, de vigilance, d'inspection (intervention sur place, prélèvements, consignations, autorisations de lieux d'essais cliniques) et de contrôles en laboratoire.

4) Règlementation des ingrédients à usage cosmétique

En vue d'assurer la sécurité des produits cosmétiques, le règlement cosmétique fixe des règles précises d'utilisation d'ingrédients spécifiques(1). Il impose des listes positives, négatives ou restrictives d'utilisation de ces ingrédients. Celles-ci sont présentes dans certaines annexes du règlement, qui sont reprises ci-dessous :

- La liste négative regroupant les substances interdites d'utilisation est présente en **Annexe II**. Il s'agit principalement de molécules thérapeutiques (antibiotiques,

anesthésiques locaux, anticancéreux...), d'extraits de plantes toxiques (dérivés de la belladone...), de métaux lourds (Plomb, Cadmium...) ou encore de nombreux dérivés pétrochimiques tels que le benzène.

- **L'Annexe III** constitue une liste restrictive fixant des limites d'utilisation, de concentration, mais aussi des critères de pureté pour certains ingrédients identifiés comme pouvant représenter un danger. Les substances présentes dans cette liste sont principalement les 26 substances allergènes présentes dans les parfums, les teintures capillaires connues pour leur potentiel allergisant, les fluorures (dentifrices) et les composés caustiques tels que l'hydroxyde de potassium.
- **L'Annexe IV** est composée de la liste positive des colorants. Elle reprend leur numéro de *color index* (voir paragraphe sur la nomenclature INCI) et précise, lorsque cela est justifié, les restrictions d'usage (par exemple : « Ne pas utiliser dans les produits destinés aux muqueuses »), les taux d'utilisation maximum et les critères de pureté à respecter. Sont également reprises, pour certaines substances, des précautions d'emploi à faire apparaître sur l'emballage du produit.
- **L'Annexe V** reprend, quant à elle, la liste positive des conservateurs antimicrobiens qu'il est possible d'utiliser dans les produits cosmétiques. Elle précise également, lorsque cela est justifié, les restrictions d'usage (par exemple : « Uniquement pour les produits à rincer »), les taux d'utilisation à ne pas dépasser, ainsi que les critères de pureté à respecter. En outre, la présence de certaines substances dans une formule cosmétique implique l'obligation d'indiquer un (des) d'avertissement(s) particulier(s) sur l'emballage du produit (par exemple : « Éviter le contact avec les yeux »).
- La liste positive des filtres ultraviolets autorisés est reprise en **Annexe VI**. Comme pour les 2 annexes précédentes, sont indiqués les restrictions d'usage, les taux d'utilisation maximum, ainsi que les mentions d'avertissements à faire apparaître sur l'emballage en présence de certains ingrédients.

5) Les éléments-clés introduits par le règlement cosmétique

a) Personne Responsable

L'un des apports fondamentaux du règlement cosmétique est la notion de « personne responsable ». Pour mettre sur le marché un produit cosmétique, il faut qu'une personne, physique ou morale, garantisse la conformité du produit aux obligations du règlement. Il peut s'agir selon les cas du fabricant du produit, mais également de son importateur, de son distributeur, ou d'une personne mandatée par ceux-ci pour assumer cette responsabilité (à condition qu'elle soit établie dans la Communauté européenne).

La personne responsable doit être clairement identifiée dans le DIP. Il s'agit d'établir un lien direct et incontestable entre elle et le produit. Ceci permet notamment aux Autorités et au corps médical d'avoir un interlocuteur officiel, quant à toute question ou problème éventuels.

b) Rapport sur la sécurité du produit

Avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique, celui-ci doit faire l'objet d'un rapport sur sa sécurité pour les utilisateurs, selon les dispositions de l'article 10 du règlement cosmétique. Ce rapport constitue une partie primordiale du DIP. Il est composé de deux parties distinctes, nommées A et B.

La partie A recense l'ensemble des informations disponibles sur la sécurité du produit. La liste des données requises est indiquée à l'Annexe I du règlement cosmétique(1), et comprend :

- La formule qualitative et quantitative du produit ;
- Les caractéristiques physiques/chimiques et la stabilité du produit (stabilité de la formule, et compatibilité avec son contenant) ;
- La qualité microbiologique ;

- Les impuretés, traces, informations concernant le matériau d'emballage ;
- L'utilisation normale et raisonnablement prévisible ;
- L'exposition au produit cosmétique (site et zone d'application, quantité de produit appliquée, durée et fréquence d'utilisation, voies d'exposition, population(s) visée(s))
- L'exposition aux substances ;
- Le profil toxicologique des substances ;
- Les effets indésirables et effets indésirables graves (avérés ou potentiels) ;
- Les autres informations pertinentes (résultats de tests d'efficacité, évaluations de risques effectuées dans d'autres domaines...)

L'ensemble de ces données servira de base à la partie B du rapport, qui consiste en l'évaluation de la sécurité du produit. Sa trame est clairement définie, elle aussi, à l'Annexe I du règlement cosmétique(1). Elle apporte une conclusion sur l'évaluation de la sécurité du produit, et détaille les précautions particulières d'emploi, la méthode scientifique utilisée, ainsi que les références de l'évaluateur. Cette personne qui réalise, rédige, et signe l'évaluation sur la sécurité doit être qualifiée (être titulaire d'un diplôme de pharmacie, de médecine, de toxicologie ou équivalent).

Les données liées à l'exposition (au produit fini ou aux substances) sont particulièrement importantes. L'évaluateur doit tenir compte de toutes les voies d'absorption toxicologiques, ainsi que des effets systémiques potentiels. Une marge de sécurité, ou *marge of security* (MOS) doit être calculée pour chaque substance, en se basant sur les doses sans effet néfaste observé, ou *no observed adverse effects level* (NOAEL), quand celles-ci sont disponibles. Ainsi, l'évaluation de la sécurité est une évaluation au cas par cas, qui tient compte du fait qu'une propriété dangereuse d'une substance n'entraîne pas toujours un risque (c'est la dose, et l'exposition du sujet à cette substance, qui détermine le risque). La haute qualification de l'évaluateur assure un niveau optimal de compréhension des données mises en jeu, et une analyse fine des risques associés au produit.

En se basant sur l'analyse de ces différents risques, l'évaluateur a pour responsabilité de conclure sur une acceptation de la formule, un rejet, ou une acceptation sous conditions de celle-ci. Il peut par exemple exiger :

- L'obtention d'informations de sécurité complémentaires sur un ingrédient ;
- L'ajout de précautions particulières d'emploi sur l'emballage du produit ;
- La réalisation d'un test de tolérance complémentaire (par exemple, un test de tolérance oculaire pour un produit capillaire qui présente le risque de couler dans l'œil de l'utilisateur) ;
- La modification d'une formule, en vue, par exemple, de renforcer l'efficacité d'un conservateur ou de diminuer le potentiel d'irritation d'un ingrédient...

En revanche, il est en du ressort de la personne responsable de s'assurer :

- Que l'évaluation de la sécurité prenne en compte l'usage auquel le produit est destiné, et l'exposition systémique aux différents ingrédients de la formule finale ;
- Que l'évaluation de la sécurité passe en revue toutes les données de sécurité disponibles. L'approche de la personne qualifiée doit être fondée sur la force probante de ces données ;
- Que le rapport soit actualisé lorsque des données supplémentaires apparaissent.

c) Le dossier d'information sur le produit (DIP)

Pendant une vingtaine d'années, seule la législation française imposait la constitution, pour tout produit cosmétique mis sur le marché, d'un dossier produit appelé alors « dossier cosmétique »(3). Depuis 2013, cette obligation s'est étendue à tous les Etats-membres, et le dossier en question a été renommé « Dossier d'Information sur le Produit » (DIP).

Celui-ci est beaucoup plus léger que le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) concernant les médicaments. De plus, il n'est pas déterminant pour la commercialisation du produit, qui n'est pas soumis à autorisation avant commercialisation. Il doit en revanche être

disponible en cas de contrôle par les Autorités, et être conservé jusqu'à 10 ans après la mise sur le marché du dernier lot fabriqué(1).

Décrit à l'article 11 du règlement cosmétique(1), il doit contenir :

- Une description du produit cosmétique (un lien clair doit être établi entre le produit et le DIP associé) ;
- La désignation de la personne responsable (physique ou morale) de la mise sur le marché ;
- Le rapport sur la sécurité du produit ;
- La méthode de fabrication et les méthodes de contrôle ;
- Une déclaration de conformité aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) ;
- Les preuves de l'effet revendiqué, lorsque la nature de l'effet ou du produit le justifie ;
- Les données relatives aux éventuelles expérimentations animales réalisées sur le produit fini ou les ingrédients ;
- La description complète des éléments d'étiquetage ;
- Le justificatif de la transmission de la formule du produit fini au Portail de Notification des Produits Cosmétiques européen.

Le DIP doit être actualisé, tout comme le rapport sur la sécurité du produit qu'il contient, lorsque des modifications sont apportées au produit (étiquetage, rapports de tests d'efficacité complémentaires, etc).

d) La notification aux autorités européennes

Si les produits cosmétiques ne nécessitent pas d'AMM pour être commercialisés, tout produit doit faire l'objet d'une notification électronique auprès du Portail de Notification des Produits Cosmétiques, ou *Cosmetic Products Notification Portal* (CPNP).

Avant la mise sur le marché d'un produit, la personne responsable a l'obligation de transmettre à la Commission européenne, *via* le CPNP, les informations listées à l'article 13 du règlement cosmétique (catégorie, nom commercial, nom et adresse de la personne responsable, pays d'origine (dans le cas d'un produit importé), l'Etat membre de mise sur le marché, les coordonnées de la personne à contacter en cas de problème, la présence éventuelle de nanomatériaux, le nom et le numéro CAS ou CE des éventuelles substances CMR 1A ou 1B, la composition sous forme de formule quantitative ou formule-cadre(1)).

Ces informations sont mises à la disposition :

- des autorités compétentes (hors composition précise), à des fins de surveillance et d'analyse du marché, d'évaluation et d'information des consommateurs ;
- des centre antipoison (ou assimilés), à des fins de traitement médical.

6) Evaluation des différents risques relatifs au produit, et de son efficacité

a) Risques systémiques liés aux matières premières

L'évaluation des risques systémiques liés aux matières premières est une analyse théorique des risques potentiels liés au produit. Elle a pour but d'assurer l'innocuité de celui-ci, au regard des données existantes sur les ingrédients qui composent sa formule. La démarche d'évaluation du risque systémique repose sur trois étapes(22).

La première étape consiste à identifier et caractériser les dangers qui sont liés aux propriétés des ingrédients. L'évaluateur doit recueillir l'ensemble des données disponibles sur les matières premières et les ingrédients qui les composent. Il s'agit :

- de leurs propriétés physicochimiques (pH, viscosité, solubilité, coefficient de partage octanol/eau...)
- de leur profil toxicologique (toxicité aiguë, toxicité à doses répétées, irritation, corrosivité, génotoxicité, NOAEL, LOAEL...)

Ces données sont obtenues le plus souvent auprès du fournisseur de matières premières, de la littérature existante, et des bases de données disponibles sur Internet. Il faut être très vigilant quant à la fiabilité des données obtenues, surtout lorsque le fournisseur fait appel à différentes sources pour obtenir ses matières premières. Une relation de confiance entre le fournisseur et le fabricant doit être établie, et renforcée par une contractualisation spécifiant que toute modification doit être spécifiée dans les meilleurs délais au fabricant.

Dans la deuxième étape, il s'agit d'évaluer l'exposition au produit de l'utilisateur, dans des conditions normales et raisonnablement prévisibles. Il s'agit de définir :

- la surface d'application (cm²) ;
- la fréquence d'application (nombre/jour) ;
- la quantité appliquée par jour (g) ;
- le facteur de rétention, soit le taux de produit restant sur la peau après rinçage (sans unité) ;
- l'ensemble des données listées ci-dessus permet de déduire l'exposition systémique journalière (g/j et en mg/kg de poids corporel/jour).

Les données collectées dans les deux premières étapes seront utilisées dans la troisième. Il s'agit dans celle-ci de caractériser les risques intrinsèques au produit, par le calcul des marges de sécurité, ou *Margins Of Safety* (MOS), pour chaque ingrédient.

Le calcul de la MOS s'effectue grâce à la formule ci-dessous :

$$\text{MOS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}}$$

La NOAEL est la dose sans effet néfaste observé (*No Observed Adverse Effect Level*), et la SED est l'exposition systémique journalière (*Systemic Exposure Dosage*). Toutes deux sont exprimées en mg/de poids corporel/jour. Ainsi, la MOS est une valeur sans unité.

Il est généralement admis qu'une MOS supérieure à 100 permet de garantir l'innocuité d'un ingrédient. Si la marge de sécurité n'atteint pas ce seuil, ou s'il est impossible de la calculer par manque de données, il est possible d'attester de la sécurité dudit ingrédient, par de la littérature appropriée (avis du CSSC, par exemple).

L'ensemble des MOS obtenues sur les ingrédients sont consignées dans un tableau de synthèse figurant en bonne place dans le rapport sur la sécurité du produit.

b) Risques liés à la tolérance du produit

i. Tests in vitro, cliniques et données de cosmétovigilance

L'analyse du risque toxicologique systémique permet généralement de prédire de façon précise les risques liés à la tolérance du produit, même si elle reste théorique. Il est pertinent de confirmer la bonne tolérance locale du produit, par des tests *in vitro* et/ou cliniques appropriés. Il n'existe aucun référentiel opposable, à l'heure actuelle, qui indique la liste des tests à réaliser pour garantir la bonne tolérance d'un produit. Il est donc du ressort de l'évaluateur de la sécurité, de déterminer, au cas par cas, quels sont les tests appropriés et pertinents pour l'évaluation de la sécurité. Cette analyse prend en compte le type de produit, son usage prévu, ainsi que sa composition.

Le tableau 2 donne quelques exemples (liste non exhaustive) des tests pouvant être réalisés pour évaluer la tolérance du produit cosmétique(22) (23) (24).

Etude de tolérance	Exemples de tests in vitro	Exemples de tests cliniques sur volontaires
Tolérance cutanée	Episkin [®] (sur modèle de peau reconstituée tridimensionnelle)	Patch test (application unique) Test d'usage (applications réitérées)
Tolérance oculaire	Het-CAM (sur membrane chorio-allantoïdienne d'œuf de poule)	Test d'usage (applications réitérées)
Sensibilisation	/	Test clinique final de sécurité HRIPT (<i>Human repeated insult patch test</i> , applications répétées suivies d'une phase de repos puis de réactivation)
Phototoxicité	/	Test clinique final de sécurité phototoxique (application unique suivie d'une exposition aux UV)

Tableau 2 : Exemples de tests permettant l'évaluation de la tolérance d'un produit cosmétique [adapté de(22) (23) (24)]

Ces tests permettent de prédire la tolérance d'un produit avant sa mise sur le marché, mais ils ne sont réalisés que sur un nombre limité de volontaires. Il est donc possible que certains effets n'apparaissent qu'après commercialisation du produit, lorsque celui-ci aura été utilisé par un nombre de sujets beaucoup plus conséquent. L'évaluateur de la sécurité devra ainsi être tenu informé des rapports de cosmétovigilance liés au produit, afin de mettre en place des mesures correctives, si nécessaires (cf. « Cosmétovigilance », p.40). En fonction des données qui lui sont communiquées, il est de son devoir d'analyser les effets indésirables, ainsi que leur imputabilité à l'usage du produit. Le cas échéant, il peut exiger :

- une mise à jour du rapport sur la sécurité ;
- une révision des informations indiquées sur l'emballage ;
- une modification de la formule.

ii. Expérimentation animale

Contrairement à bon nombre d'idées reçues, la réglementation européenne sur les produits cosmétiques bannit les tests sur animaux. Cette législation, introduite par le 7^{ème} amendement à la Directive cosmétiques 76/768 CEE, du 21 septembre 2003(17), a imposé une double interdiction, progressive, relative à l'expérimentation animale :

- L'interdiction de procéder, au sein de l'Union européenne, à des tests sur animaux :
 - o sur les produits cosmétiques finis, depuis le 11 septembre 2004 ;
 - o sur les ingrédients ou combinaisons d'ingrédients à visée cosmétique, depuis le 11 mars 2009.
- L'interdiction de commercialisation, au sein de l'Union européenne :
 - o De produits cosmétiques finis ayant fait l'objet d'expérimentation animale après le 11 septembre 2004, quel que soit le pays où ceux-ci ont été réalisés (au sein, ou non, de l'Union européenne) ;
 - o De produits cosmétiques finis contenant des ingrédients ou combinaisons d'ingrédients ayant fait l'objet d'expérimentation animale, après le 11 mars 2009 (Concernant ces deux derniers points, une dérogation a été accordée jusqu'au 11 mars 2013, pour les tests de toxicité à doses répétées, les tests de reprotoxicité, et les tests de toxicocinétique).

Ces dispositions législatives ont été reprises à l'article 18, paragraphe 1, du règlement cosmétique(1). Une liste des méthodes alternatives validées est disponible dans le règlement (CE) n° 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008, établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation de substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)(25). Les méthodes alternatives validées qui ne figureraient pas dans ce règlement, devront figurer à l'annexe VIII du règlement

cosmétique(1). Celle-ci, vide à l'heure actuelle, devra être mise à jour au fur et à mesure de la validation des dites méthodes.

c) Risques microbiologiques

Les accidents liés à la contamination des produits cosmétiques restent heureusement rares : seuls 36 produits ont fait l'objet d'un rappel pour contamination microbienne en Europe, sur la période 2014-2016(26). Cependant, lorsqu'un produit est contaminé, les conséquences peuvent être dramatiques. On peut citer l'exemple d'un lait hydratant corporel utilisé, en 2006, dans un service hospitalier pour grands brûlés en Espagne. Celui-ci faisait l'objet d'une contamination par *Burkholderia cepacia*, et 5 patients ont contracté une bactériémie suite à son utilisation, l'un d'eux étant décédé.(27) Le risque microbiologique doit donc être considéré avec attention par l'évaluateur. La contamination d'un produit peut également avoir d'autres conséquences, moins graves, mais décevantes pour le consommateur : modification de teinte et/ou d'odeur, diminution de l'efficacité, etc.

Afin de circonscrire tout développement bactérien dans la formule au fil du temps, il est du ressort de la personne qui formule le produit, d'y introduire un ou des conservateurs adéquats (si toutefois le produit présente un risque de prolifération microbiologique). Les responsables Qualité et de Production doivent, eux, respecter les BPF afin de limiter les risques de contamination en cours de fabrication.

Le CSSC a établi des lignes directrices concernant la qualité microbiologique des produits cosmétiques finis(28). La personne responsable doit mettre en place les moyens adéquats afin de protéger son produit, dans le but :

- d'assurer la sécurité microbiologique des cosmétiques pour le consommateur ;
- de maintenir la qualité du produit, et ses paramètres dans les limites des spécifications déterminées ;
- de garantir une manipulation hygiénique du produit.

Des limites de contamination ont été clairement définies pour les produits cosmétiques, en fonction des catégories dans lesquelles ils sont classés. La catégorie 1 regroupe les produits les plus susceptibles de provoquer une infection chez le consommateur, de par la fragilité de la zone corporelle en contact avec la formule. Il s'agit des produits destinés à être appliqués sur le contour des yeux, les muqueuses, ou sur la peau des enfants de moins de 3 ans. La catégorie 2 regroupe l'ensemble des autres produits. Les limites, qualitatives et quantitatives, sont reprises dans le tableau 3 ci-dessous :

Produit	Flore aérobie mésophile totale (bactéries, levures, moisissures)	Microorganismes pathogènes *
Catégorie 1 (Produits pour contour des yeux, muqueuses, enfants de moins de 3 ans)	100 UFC**/g (ou 100 UFC/mL)	Absence dans 1g ou 1 mL
Catégorie 2 (Autres produits)	1000 UFC/g (ou 1000 UFC/mL)	Absence dans 1g ou 1 mL

* Les pathogènes à rechercher sont : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*

** UFC = unité formant colonie

Tableau 3 : Spécifications microbiologiques selon les catégories de produits(28)

Des contrôles qualitatifs et quantitatifs doivent être réalisés sur chaque lot fabriqué, afin d'assurer la sécurité microbiologique de chaque produit mis sur le marché. Dans certains cas, le produit peut être considéré comme « à faible risque microbiologique », suite à la mise en œuvre d'une analyse de risque ayant permis de classer le produit dans cette catégorie. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de procéder à ces contrôles(28). Il s'agit par exemple :

- de produits dont la formulation est de nature hostile au développement bactérien (formules anhydres, présence de plus de 20% d'éthanol, pH extrêmes...);
- de produits dont le procédé de fabrication (en milieu stérile) et le conditionnement (unidoses, flacons *airless*...) empêchent la prolifération bactérienne.

Les contrôles microbiologiques permettent de s'assurer que le produit n'est pas contaminé en sortie de production ; mais ceci n'est pas suffisant. En effet, le CSSC rappelle que les périodes pendant lesquelles un produit présente les plus hauts risques de contamination sont : la fabrication et le conditionnement de celui-ci, mais aussi et surtout durant l'utilisation par le consommateur (lorsqu'il introduit les doigts dans un pot de crème, par exemple). Afin de garantir la bonne stabilité microbiologique du produit au cours du temps, l'efficacité du système conservateur doit être prouvée. Le test de référence en la matière est le *challenge test*.

Le *challenge test* peut être réalisé selon 3 méthodes reconnues en Europe, décrites dans :

- la pharmacopée européenne (édition de 2014) ;
- la pharmacopée américaine (édition de 2014) ;
- la norme ISO 11930 (2012) relative à l'évaluation de la protection antimicrobienne d'un produit.

Dans les 3 méthodes, le test consiste à inoculer un pool de microorganismes dans le produit de façon artificielle. On procède ensuite à une évaluation de la décroissance logarithmique des quantités de microorganismes inoculées dans le produit. A l'issue du test, ces taux doivent être revenus dans les limites définies au tableau 3. En fonction des résultats, la capacité de la formule à se prémunir de toute contamination sera classée selon les critères A, B ou C (de la plus à la moins efficace). Comme pour les contrôles de routine, certains produits peuvent être dispensés de challenge test, s'il est prouvé qu'ils ne sont pas de nature à se détériorer et/ou à présenter le risque d'infecter le consommateur(28).

Il est à noter que les résultats des contrôles bactériologiques et *challenge tests* doivent être validés par un microbiologiste.

d) Risques liés à la stabilité du produit

La stabilité du produit doit être établie afin de garantir qu'il n'y aura pas de modification d'état de la formule, dans des conditions appropriées de stockage, de transport, de manipulation et d'utilisation. Les modifications d'état peuvent se présenter par exemple par une modification importante de la teinte du produit, une séparation de phase, une cristallisation de certains ingrédients dans le temps, etc. De tels phénomènes pourraient avoir pour conséquence d'amoindrir la sécurité pour le consommateur(22).

Il n'existe à l'heure actuelle pas de protocole normé pour évaluer la stabilité d'un produit. Le protocole de l'étude réalisée avant la mise sur le marché du produit, doit être adapté à la formule, ainsi qu'à l'utilisation prévue. Il s'agit de suivre l'évolution du produit au fil du temps (souvent sur 3 ou 6 mois), en comparant les résultats et valeurs obtenus avec les spécifications du produit (aspect, couleur, odeur, pH, viscosité, perte à la dessiccation...). Ces spécifications doivent être établies de façon pertinente au vu des risques pouvant être attendus. Plusieurs échantillons du produit sont étudiés, et placés dans des conditions différentes (température ambiante et à l'abri de la lumière, température ambiante et exposition à la lumière, 4°C, 45°C...) afin d'évaluer l'influence de ces paramètres sur la stabilité du produit. Les échantillons sont à conditionner dans un matériau inerte afin de ne pas avoir d'influence sur la stabilité de la formule ; c'est en général le verre (sodocalcique ou, de préférence, borosilicaté) qui est sélectionné pour cette étude.

e) Risques liés à la compatibilité du contenant avec le contenu

Afin d'évaluer les risques liés au contenant, les caractéristiques des matériaux doivent être précisément déterminées, particulièrement pour ceux destinés à être en contact direct avec la formule. Ces informations sont capitales afin de pouvoir évaluer les dangers et risques associés aux phénomènes potentiels de migration (absorption, adsorption, perméation). Une

vigilance particulière sera apportée à l'étude du risque d'apparition de nouvelles molécules dans la formule au fil du temps (issues par exemple de la réaction entre deux ingrédients). Celles-ci pourraient entraîner l'apparition de phénomènes de migration, non attendus avec les ingrédients introduits à la base, dans la formule.

Cette analyse pourra être complétée par un test de compatibilité contenant/contenu, afin de s'assurer en conditions réelles de l'absence d'interactions entre les deux. Il s'agit d'une étude de stabilité, mais conduite directement dans le conditionnement primaire.

f) Evaluation de l'efficacité du produit

L'industrie cosmétique étant un marché dynamique, les marques se doivent de redoubler d'inventivité sur les allégations relatives à leurs produits. Certains n'hésitent pas, pour se démarquer, à revendiquer des actions exagérées. Cependant, la législation exige que tout effet allégué doive être prouvé. Il existe de nombreux tests d'efficacité, dont le tableau 4 ci-dessous reprend quelques exemples :

Effet revendiqué	Exemples de tests
Hydratation	Mesure de la capacitance (la conductivité de la peau étant corrélée avec son degré d'hydratation) des couches supérieures de l'épiderme par cornéométrie (comparaison zone traitée et zone témoin).
Effet matifiant	Mesure de la quantité de sébum à la surface de la peau par sébumétrie (comparaison zone traitée et zone témoin).
Effet anti-âge	Evaluation des caractéristiques des rides et ridules sur des empreintes de peau (nombre, longueur, surface, profondeur) par profilométrie (comparaison zone traitée à T0 et après différentes périodes).
Effet raffermissant	Evaluation de la capacité de la peau à retrouver son état initial après aspiration par cutométrie (comparaison zone traitée et zone témoin).

Tableau 4 : Exemples de tests d'efficacité pour les produits cosmétiques [adapté de(29)]

7) Information des consommateurs et publicité

a) Etiquetage des produits cosmétiques

i. Mentions à faire apparaître

L'article 19 du règlement cosmétique(1) précise la liste des informations qui se doivent d'apparaître sur les récipients et/ou emballages de tout produit cosmétique. Celles-ci doivent apparaître en caractères indélébiles, facilement lisibles et visibles :

- le nom ou la raison sociale, et l'adresse de la personne responsable. En cas de pluralité d'adresses, celle qui est mise en évidence (par exemple, soulignée) désigne le lieu de détention du DIP. En cas d'importation du produit, le pays d'origine est mentionné ;
- le contenu nominal au moment du conditionnement indiqué en poids ou en volume ;
- la date de durabilité minimale, pour les produits dont la durabilité minimale n'excède pas trente mois, précédée de la mention "À utiliser de préférence avant fin" ou du logo indiqué à la figure 14 ci-dessous ;



Figure 14 : Logo de date de durabilité minimale(1)

- la durée d'utilisation après ouverture, appelée « période après ouverture » (PAO) lorsque la durabilité du produit excède trente mois, et si le concept de PAO est pertinent pour le produit en question. La PAO est représentée par le logo indiqué en figure 15, avec la mention du nombre de mois définissant la PAO, suivi de la lettre M;

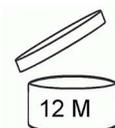


Figure 15 : Logo PAO, pour une période après ouverture de 12 mois(1)

- les précautions particulières d'emploi ;
- le numéro de lot de fabrication (ou la référence qui en permet l'identification) ;
- la fonction du produit ;
- la liste des ingrédients, selon les règles de la nomenclature INCI (voir le paragraphe suivant) précédée du terme « Ingrédients ».

Lorsque la présentation du produit rend impossible l'indication des mentions précédemment citées (par exemple, le produit étant trop petit, ou le produit n'étant pas conditionné), les règles suivantes s'appliquent :

- Les indications doivent figurer sur une notice, une étiquette, une bande ou une carte jointe ou attachée au produit ; Le produit doit dans ce cas porter une indication abrégée renvoyant à cet élément, ou le logo « livre ouvert » (cf. figure 16) ;



Figure 16 : Logo « livre ouvert »(1)

- Lorsque ceci est impossible (perles de bains, savons et autres petits produits), la liste des ingrédients doit figurer sur un écriteau placé à proximité immédiate du récipient contenant les produits en vrac.

La langue dans laquelle sont rédigés le contenu nominal, la date de durabilité (ou la période après ouverture), les précautions particulières d'emploi, ou encore la fonction du produit est déterminée par la législation de l'Etat-membre dans lequel le produit est mis à la disposition du consommateur. La liste des ingrédients est rédigée, quant à elle, selon la nomenclature INCI.

ii. La nomenclature INCI

En 1973, la *Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association* (CTFA), association américaine regroupant des fabricants de cosmétiques, a conçu la nomenclature appelée « INCI » (pour *International Nomenclature for Cosmetic Ingredients*, ou Nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques). Cette nomenclature a permis l'instauration d'un langage commun par les industriels du domaine, apportant plus de transparence sur la composition des produits mis sur le marché. Son utilisation est obligatoire en Europe depuis 1998(30).

Tous les ingrédients d'un produit cosmétique doivent figurer sous forme de liste, sur l'emballage dudit produit, précédée de la mention « Ingrédients ». Les ingrédients doivent être

rédigés selon les règles de la nomenclature INCI, et apparaître dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale. Il existe une exception à cette règle : les ingrédients dont le taux est inférieur à 1% peuvent être mentionnés dans le désordre (après ceux dont la concentration est supérieure ou égale à 1%).

La nomenclature INCI est inspiré de deux langues : les noms scientifiques de molécules et les noms usuels sont donnés en anglais. Par exemple, le nom INCI de l'alcool cétéarylique sera « Cetearyl alcohol ». Les extraits de plante sont indiqués, eux, sous le nom latin de la plante, selon la terminologie de Linné. Il est impératif, en Europe, d'indiquer la partie de la plante utilisée pour l'extraction. Par exemple, le nom INCI associé à l'extrait de fruits de pommier sera « Pyrus malus », auquel on ajoutera, en anglais, « fruit extract ».

Par convention :

- Les ingrédients des compositions parfumantes et aromatiques ne sont pas tous listés, et sont regroupés sous le terme « parfum » ou « aroma ». Seules les substances identifiées comme cause importante de réactions allergiques de contact parmi les consommateurs sensibles (dont la liste est disponible en Annexe 1) sont à indiquer dans la liste des ingrédients, et ceci à partir d'un certain seuil défini à l'annexe III du règlement cosmétique(1). On appelle communément ces substances les « allergènes étiquetables ».
- Lorsqu'un ingrédient est présent sous la forme d'un nanomatériau, son nom doit être suivi du mot « nano » entre crochets, dans la liste des ingrédients.
- Les colorants, quant à eux, sont désignés par un *Colour Index*, qui s'écrit CI, suivi d'un nombre à 5 ou 6 chiffres déterminé par la *Society of Dyes and Colourists*, et par l'*American Association of Textile chemists and Colourists*. (31) Le nom INCI « CI 77491 » par exemple correspond à l'oxyde de fer rouge.

iii. Exemple d'étiquetage d'un produit cosmétique



* Le logo E signifie que le fabricant s'engage à respecter les normes européennes en matière de tolérance de remplissage.

** Le logo Point Vert ne signifie pas que l'emballage du produit est recyclable, contrairement à beaucoup d'idées reçues (c'est par contre le cas du logo Triman). Il signifie que le fabricant s'acquitte d'une taxe permettant de financer la collecte, le tri et le recyclage des emballages.

Figure 17 : Exemple d'étiquetage d'un produit cosmétique

b) Publicité

Des dispositions juridiques encadrent la publicité pour les produits cosmétiques. Ils sont d'abord soumis au droit commun de la publicité, défini dans le Code de la consommation, aux articles L 121-1 à L 121-5(32).

Depuis le 10 juillet 2013, il existe un règlement européen spécifique à la publicité des produits cosmétiques, le règlement n°655/2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées(13). Ce texte apporte des précisions essentielles sur ces critères, et est spécifique aux produits cosmétiques. Ainsi, depuis son entrée en vigueur, les allégations publicitaires relatives aux produits cosmétiques doivent respecter les critères suivants :

- Conformité avec la législation ;
- Véracité [des revendications produit] ;
- Eléments probants [à apporter pour prouver un effet] ;
- Sincérité ;
- Equité [vis-à-vis de la concurrence] ;
- Choix [de l'utilisateur final doit pouvoir être fait en] en connaissance de cause.

L'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité a publié en octobre 2013 un guide permettant aux industriels de mieux comprendre cette réglementation, dans son document Produits cosmétiques(7). Notamment, il précise les règles d'utilisation de certaines allégations comme « naturel », « biologique », « hypoallergénique », « sans [tel ingrédient] ». Il est à noter que des précisions concernant la réglementation de ces deux dernières allégations devraient être publiées prochainement.

Le contrôle du respect de ces dispositions juridiques par les industriels est assuré par la DGCCRF, ainsi que par l'ANSM.

8) Surveillance du Marché

a) Contrôles

Les établissements cosmétiques et les installations d'essais sur les produits cosmétiques font l'objet d'inspections régulières par la Direction de l'Inspection de l'ANSM, et par la DGCCRF. Pour définir la nature des tests de contrôle à effectuer sur un produit, ceux-ci se basent sur les règles imposées par le règlement cosmétique, sur les données inscrites dans le DIP et sur celles déclarées sur le CPNP.

b) Cosmétovigilance

La cosmétovigilance est l'ensemble des moyens permettant « la surveillance des effets indésirables et du risque d'effets indésirables attribuables à l'utilisation d'un produit cosmétique mis sur le marché »(33).

Elle consiste en :

- La déclaration de tous les effets indésirables et le recueil des informations les concernant ;
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations relatives à ces effets dans un but de prévention ;
- La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des produits cosmétiques ;
- La réalisation et le suivi d'actions correctives, en cas de nécessité(34).

En l'absence de nécessité d'autorisation préalable à la mise sur le marché des produits cosmétiques, la cosmétovigilance représente le principal levier de surveillance de ce marché. C'est un outil relativement nouveau, qui a été mis en place en France en août 2004, dans le cadre de la loi n° 2004-806 relative à la politique de santé publique(35). Ainsi, tout professionnel de santé (ou tout industriel responsable de la mise sur le marché) se doit de déclarer sans délai tout effet indésirable grave* dès qu'il en a eu la connaissance. Cette

déclaration se fait par le biais d'une fiche de déclaration disponible sur le site de l'ANSM (disponible en Annexe 2)(34). Si cette fiche est destinée en premier lieu aux professionnels de santé ou aux industriels, tout utilisateur souhaitant déclarer un effet indésirable est autorisé à l'utiliser également. Depuis mars 2017, cette déclaration peut également se faire directement en ligne, sur le portail internet : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>.

Les dispositions concernant les industriels (personnes responsables et distributeurs), ont été reprises, et renforcées, dans l'article 23 du règlement cosmétique(1). Celui-ci leur impose de notifier aux autorités compétentes, non seulement tout effet indésirable grave, mais aussi les mesures correctives prises, le cas échéant. De plus, lorsque l'autorité compétente (en France, l'ANSM) a connaissance de ces informations, elle est dans l'obligation de les transmettre aux autorités compétentes des Etats membres de l'Union européenne.

En outre, les autorités compétentes des Etats membres ont accès aux informations du CPNP, à des fins (entre autres) de surveillance du marché, ce qui représente une base de données considérable.

Ainsi, le règlement cosmétique nous a permis de passer d'un système de cosmétovigilance national, à un système européen, maximisant son efficacité de par l'échange mutuel des données recensées.

Si les produits cosmétiques sont soumis à des contraintes réglementaires moindres que celles associées aux médicaments, ils font l'objet de mesures strictes, qui leur sont spécifiques. Les procédures mises en place par le règlement cosmétique, liées à l'élaboration, la fabrication, et la mise sur le marché de ceux-ci, ont permis de mettre en place, au sein de l'Union européenne, un marché intérieur solide et concurrentiel, tout en assurant la sécurité des consommateurs. Ces mesures sont renforcées par les contrôles *a posteriori*, et par un système de cosmétovigilance efficace, qui facilite largement la diffusion des informations relatives à ces produits.

PARTIE B : LA PEAU ET LES PATHOLOGIES CUTANÉES LIÉES À L'UTILISATION DE PRODUITS COSMÉTIQUES

I. Structure et cellules de la peau

1) Structure générale

La peau est une enveloppe protectrice qui recouvre l'ensemble du corps. C'est un organe, le plus grand et le plus lourd du corps humain. Sa surface est de l'ordre de 1,5 à 2m², et sa masse représente un sixième du poids corporel, pour un adulte. Son épaisseur varie de 0,5 mm (nuque) à 5 mm (plante des pieds). Elle est recouverte d'un film protecteur hydrolipidique, fait d'un mélange de sécrétions telles que la sueur et le sébum. Si la peau a indéniablement un rôle protecteur, elle fait aussi office d'interface de communication entre l'organisme et son milieu environnant, grâce aux nombreux récepteurs tactiles, thermiques et à la douleur qu'elle contient(36).

La peau est composée de trois couches (épiderme, derme et hypoderme, de l'extérieur vers l'intérieur de l'organisme) associée à différentes structures appelées appendices cutanés (ongles, cheveux et poils, glandes), selon la figure 18 ci-dessous :

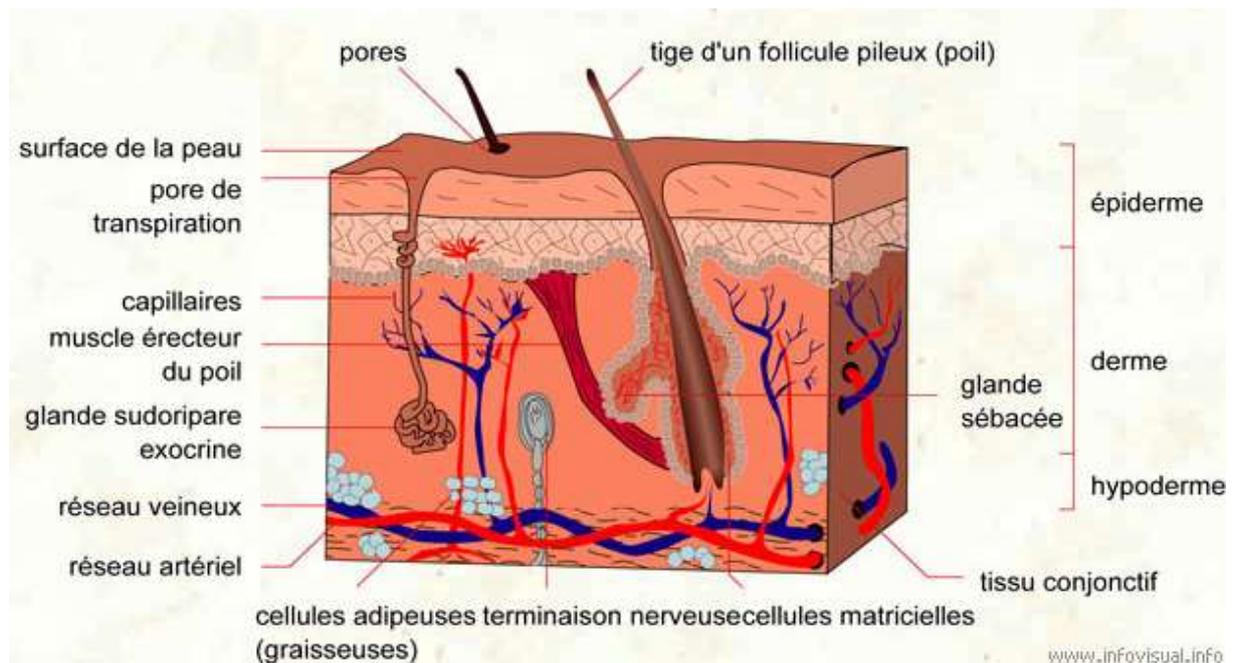


Figure 18 : Schéma de coupe transversale de peau humaine(36)

2) Epiderme

a) Structure

L'épiderme est formé d'un épithélium stratifié, pavimenteux, kératinisé. Il mesure de 0,1 mm (paupières) à 1 mm (paume des mains et plante des pieds). Il n'est pas vascularisé, contrairement au derme et à l'hypoderme sous-jacents. L'épiderme est majoritairement composé de kératinocytes, qui prolifèrent et se différencient en permanence. On distingue quatre couches différentes dans l'épiderme, selon le stade de différenciation des kératinocytes qui les composent : les couches basale (au niveau de la jonction avec le derme), spinuse,

granuleuse, et cornée (en contact avec l'environnement extérieur). Les cellules de la couche cornée (cornéocytes) finissent par se détacher en formant des squames, permettant le renouvellement de l'épiderme. Un cycle complet, de la division de la cellule-mère à la desquamation du cornéocyte, dure environ 28 jours(36).

Au niveau de la couche cornée, les cornéocytes, soudés par un ciment lipidique, forment une barrière protectrice, qui est renforcée par un mélange de sueur et de sébum : le film hydrolipidique. Ceci rend la peau imperméable à l'eau, mais pas à certaines petites molécules. La figure 19 ci-dessous présente les différents éléments constituant l'épiderme.

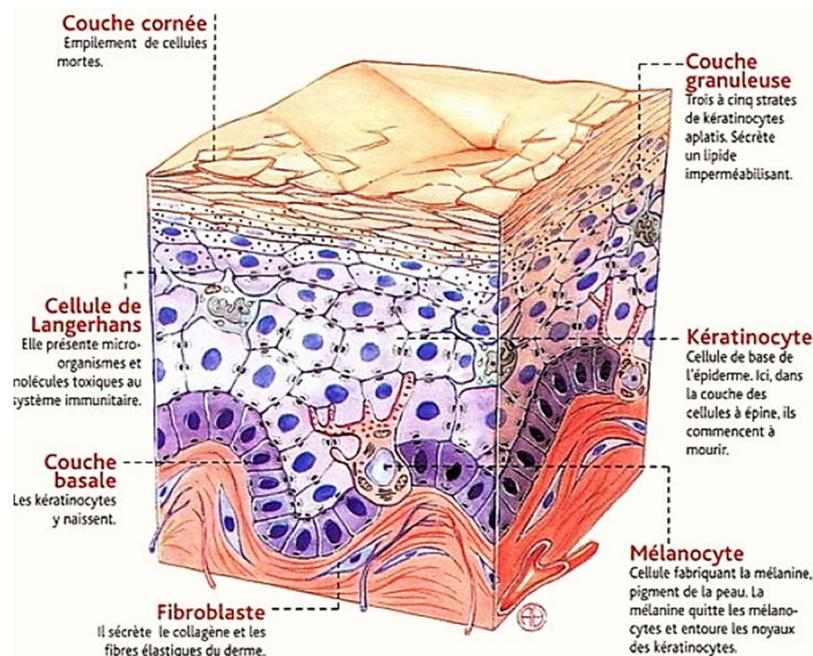


Figure 19 : Schéma de coupe transversale d'épiderme humain(37)

b) Types cellulaires

i. Kératinocytes

Les kératinocytes représentent le type cellulaire le plus abondant dans l'épiderme (80%)(38). Ce sont des cellules caractérisées par la présence abondante de kératine, une protéine fibreuse riche en cystéine. Les molécules de kératine sont liées ensemble par des ponts disulfures, ce qui confère rigidité et imperméabilité à l'épiderme.

Les kératinocytes naissent de la division d'une cellule-mère, au niveau de la couche basale de l'épiderme. Ils sont solidement liés entre eux par des desmosomes*, et à la matrice extracellulaire par des hémidesmosomes*. Ces cellules sont constamment repoussées vers l'extérieur par leurs homologues issus de nouvelles divisions. Les kératinocytes se différencient au fur et à mesure de leur passage dans les différentes couches de l'épiderme. Après la couche basale, ils se retrouvent au niveau de la couche spinuleuse, dans laquelle les jonctions formées par les desmosomes leur donnent un aspect polygonal, comme s'ils étaient hérissés d'épines. Ils passent ensuite dans la couche granuleuse, où ils se chargent de granulations lipidiques (corps d'Odland) et des grains riches en protéines telles que la profilaggrine(36). Cette protéine est le précurseur de la filaggrine, qui est impliquée dans la kératinisation des cellules : la kératine s'organise en faisceaux qui les rigidifient. Sous l'effet de cette contrainte mécanique, les kératinocytes s'aplatissent et finissent par perdre leur noyau. Ils meurent alors et deviennent des cornéocytes, composants de la couche cornée de l'épiderme, qui baignent dans un ciment lipidique provenant des lipides des corps d'Odland, qu'ils ont eux-mêmes relargués. Celui-ci est composé d'acides gras libres, de céramides, de triglycérides et de cholestérol. Au niveau de la partie superficielle de cette couche cornée, les jonctions entre les cornéocytes finissent par se dégrader, notamment sous l'action d'une protéase, la SASPase (pour *Skin ASpartic Protease*)(39), ce qui aboutit à la perte d'intégrité du tissu. Les cornéocytes

se détachent alors par petites plaques (squames) : c'est la desquamation, permettant le renouvellement continu de l'épiderme.

Si les cornéocytes sont dits « morts », ils restent biochimiquement actifs. C'est la présence du Facteur d'hydratation naturel (ou *Natural Moisturizing Factor*, NMF) qui le permet. La filaggrine, se retrouve protéolysée en acides aminés libres, en acide urocanique et en acide pyrrolidone carboxylique dans les cornéocytes(36). Ces entités chimiques, regroupées sous le terme de NMF, vont jouer le rôle d'humectant au sein du cytoplasme cornéocytaire, y retenant l'eau. Le maintien d'un taux d'hydratation minimale dans la cellule permet aux enzymes qui y sont présentes, de maintenir leurs activités enzymatiques(40).

Au niveau de la couche cornée, les kératinocytes aplatis, riches en kératine, solidement joints les uns aux autres par les desmosomes (alors appelés cornéodesmosomes) et le ciment lipidique, forment une véritable barrière au passage de nombreuses molécules. C'est leur fonction principale, mais pas la seule. En outre, ces cellules sont capables d'exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion (par exemple, ICAM1). Elles jouent par là un rôle immunologique, avec une fonction de cellule présentatrice d'antigènes. Elles sont, de plus, capables de synthétiser de nombreuses cytokines. Enfin, les kératinocytes participent à la synthèse de la vitamine D, sous influence des rayonnements ultraviolets (UV).

ii. Mélanocytes

Les mélanocytes sont des cellules peu abondantes dans l'épiderme (environ 5%), où elles sont produites au niveau de la couche basale. Elles produisent la mélanine, qui sera transférée aux kératinocytes via des longs prolongements cytoplasmiques, les dendrites. La mélanine est un pigment, dont le rôle est de filtrer les rayons UV. Ceux-ci, lorsqu'ils parviennent au niveau de la peau, provoquent une oxydation de la mélanine (photo-oxydation), qui devient alors plus foncée et est, par conséquent, capable de mieux filtrer les rayons UV. Ceci afin d'empêcher ces derniers de parvenir au niveau des couches inférieures de la peau, où ils risqueraient de causer des dommages(36).

Il existe deux types de mélanines : la phéomélanine (jaune-rouge, majoritaire au niveau de l'épiderme des personnes à peau claire), et l'eumélanine (brun foncé, que l'on rencontre principalement chez les personnes à peau foncée). La répartition de ces types de mélanines caractérise le phototype cutané(38).

iii. Cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont peu abondantes dans l'épiderme (3 à 8% des cellules). Elles ne sont pas produites dans l'épiderme, mais au niveau des organes hématopoïétiques. Une fois produites, elles migrent au niveau de l'épiderme, où elles jouent le rôle de cellules dendritiques indifférenciées. Elles ont alors un rôle de veille et, lorsqu'elles rencontrent un antigène, sont capables de l'endocyter, puis d'en présenter des fragments à leur surface (à l'aide de molécules du CMH de classe II). Les cellules de Langerhans ont donc une fonction de cellules présentatrice d'antigènes aux lymphocytes T, permettant l'activation du système immunitaire lors d'une agression(38).

iv. Cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont très peu abondantes au niveau de l'épiderme. On les retrouve principalement au niveau des lèvres, des paumes de mains, et des plantes de pieds. Ce sont des cellules neuroépithéliales (provenant des cellules-souches de l'épiderme), qui jouent le rôle de récepteurs sensoriels mécaniques, stimulés par le toucher ou la pression(38).

3) Derme

a) Structure

Le derme, également appelé corium, est un tissu conjonctif, vascularisé et innervé, situé sous l'épiderme. Il est 10 à 40 fois plus épais que celui-ci. Son épaisseur est maximale au niveau de la plante des pieds, et minimale au niveau des paupières. Il est composé principalement de fibres protéiques d'élastine et de collagène, baignant dans un gel aqueux de glycosaminoglycanes, comme l'acide hyaluronique. Ces derniers permettent de retenir une forte proportion d'eau en son sein : le derme est composé à 80% d'eau, dont il constitue une réserve. Ce gel formé par l'eau et les glycosaminoglycanes est dénommé « substance fondamentale ». Celle-ci est capable d'amortir les chocs auxquels la peau est exposée, tandis que les fibres de collagène et d'élastine lui apportent élasticité et résistance. Ainsi, le derme fait office de tissu de soutien mécanique, souple et compressible, de la peau(36).

On peut distinguer deux parties dans le derme. La première se situe à la jonction avec l'épiderme, dont la surface est hérissée de saillies fibreuses, vasculaires et nerveuses : les papilles dermiques. On parle de derme papillaire. La partie plus profonde constitue la majorité du derme. On l'appelle derme réticulaire, en référence au réseau tridimensionnel formé par les fibres protéiques(41).

Le derme héberge plusieurs types cellulaires, des terminaisons nerveuses sensibles, des muscles arrecteurs, ainsi que les annexes cutanées que sont les glandes sudoripares et sébacées, les ongles et les follicules pileux, comme on peut le constater sur la figure 18. Le fait qu'il soit vascularisé permet un apport d'énergie et de nutriments en son sein, mais également jusqu'au sein de l'épiderme *via* les papilles dermiques (l'épiderme n'étant lui-même pas vascularisé). Ces vaisseaux sanguins, de petit diamètre et organisés en plexus, lui permettent en outre d'intervenir dans les processus de thermorégulation. Des vaisseaux lymphatiques parcourent également le derme, lui offrant une composante immunitaire(41).

b) Types cellulaires

i. Fibroblastes

Les fibroblastes représentent le type cellulaire principal du derme. Ces cellules fixes, fusiformes, ou étoilées, sont surtout localisées au niveau du derme papillaire, et ont des fonctions très variées, qui en font des acteurs indispensables au fonctionnement de ce tissu.

Premièrement, les fibroblastes sont à l'origine de la matrice extracellulaire (MEC) dans sa globalité, puisqu'ils synthétisent la substance fondamentale, mais également les fibres protéiques du derme, lui offrant sa fonction principale de tissu de soutien. Ces fibres sont en grande majorité (70%) des fibres épaisses de collagène, qui apportent résistance aux tensions et aux tractions. Le reste est essentiellement composé de fibres d'élastine, beaucoup plus fines, qui forment un maillage élastique responsable de la souplesse de la peau(41). En plus de cette activité de synthèse de la MEC, les fibroblastes synthétisent des enzymes particulières : les métalloprotéases (dont les collagénases). Celles-ci sont capables de dégrader la MEC, et donc de la renouveler et de la remodeler au fil du temps et en fonction des besoins cutanés(42).

Deuxièmement, les fibroblastes ont une fonction mécano-sensorielle. Ils sont capables de réagir à toute force mécanique, et leur réponse sera différente en fonction de la nature de la force exercée (tension, compression), de son intensité, et de sa durée. Une stimulation faible induira une simple augmentation de la synthèse de la MEC (permettant d'amortir la pression), tandis qu'une stimulation importante, pouvant représenter un danger pour l'organisme, induira la synthèse de cytokines pro-inflammatoires(42).

Troisièmement, les fibroblastes jouent un rôle à composante immunitaire, celui de cellules sentinelles. La rencontre avec un antigène provoque la synthèse par les fibroblastes de

cytokines et de facteurs chimiotactiques(42). Ceux-ci permettront de recruter les cellules sanguines nécessaires à une réponse défensive effective.

Enfin, la place des fibroblastes dans les processus de cicatrisation est conséquente. Lorsque le derme se trouve lésé, ils ont la capacité de se transformer en myofibroblastes. Ceux-ci conservent leur rôle de synthèse de la MEC, mais acquièrent indépendamment une activité contractile, de par la production de filaments d'actine et de myosine. En se contractant dans leur environnement lésé, les myofibroblastes provoquent une rétraction de la MEC, qui sera stabilisée par de nouveaux dépôts de collagène, ce qui permet le comblement de ladite lésion(42).

ii. Cellules du système immunitaire

Le derme contient de nombreuses cellules immunitaires dites mobiles, assurant la réponse immunitaire innée, et capables d'initier une réponse adaptative, si nécessaire. Les mastocytes et les macrophages sont les plus présentes. On y retrouve également des lymphocytes T, ainsi que des cellules dendritiques dermiques et des cellules « Natural killer »(43). Ainsi, la peau, et plus particulièrement le derme, constituent la première ligne de défense contre les agressions extérieures.

4) Hypoderme

a) Structure

L'hypoderme est la couche la plus profonde, et la plus épaisse, de la peau. Il s'inscrit dans la continuité du derme : il n'y a pas de véritable séparation entre ces deux tissus, comme la jonction dermo-épidermique entre l'épiderme et le derme. A l'instar de ce dernier, c'est un tissu conjonctif, innervé et vascularisé. Il est caractérisé par la présence de lobules graisseux, constitués d'adipocytes regroupés en amas, séparés par de la MEC. Celle-ci contient des fibres de collagène et d'élastine assurant la tenue du tissu et le passage des nerfs et vaisseaux, mais également des fibroblastes et des cellules du système immunitaire(38).

L'épaisseur de l'hypoderme varie selon sa localisation (il est plus épais au niveau des fesses, de la plante des pieds et de la paume des mains) et surtout selon le sexe des individus(36). Chez les femmes, il est plus épais en-dessous de la ceinture (hanches, fesses, cuisses), alors que chez les hommes, les zones les plus riches en adipocytes sont le ventre, le thorax, les épaules et les bras. Il constitue 15 à 20% du poids d'un adulte sain.

L'hypoderme constitue un coussin amortisseur, qui fait office de protection mécanique pour les structures sous-jacentes, que sont les muscles et les tendons. Cette couche graisseuse permet également d'isoler le corps des variations thermiques, facilitant le maintien de sa température. Si le derme peut être considéré comme une réserve d'eau, les graisses stockées au sein des adipocytes de l'hypoderme constituent une réserve d'énergie. Celles-ci peuvent être facilement remises en circulation par voie sanguine en cas d'effort intense, ou de défaut d'apport énergétique(36).

b) Types cellulaires

i. Adipocytes

Les adipocytes constituent le type cellulaire majoritaire de l'hypoderme. Le cytoplasme de ces cellules est presque entièrement envahi d'une vacuole lipidique constituée de triglycérides. Leur noyau n'est pas central, mais aplati par la vacuole et repoussé en périphérie, à proximité de la membrane plasmique(voir figure 20).

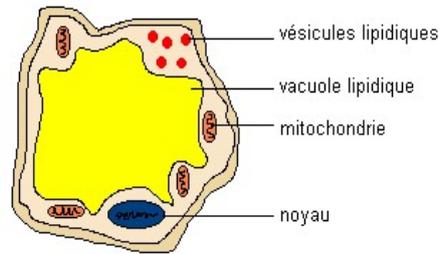


Figure 20 : Schéma de coupe transversale d'un adipocyte(44)

Outre leurs fonctions de réserve énergétique et de protection (thermique et mécanique), les adipocytes ont la capacité de synthétiser des hormones (comme la leptine, régulatrice de l'appétit), mais également des facteurs de croissance (comme le VEGF, stimulant la vascularisation du tissu)(36). Ce sont donc des acteurs à part entière de l'homéostasie du tissu hypodermique, pouvant avoir une action, activatrice ou inhibitrice, sur son développement, en fonction des besoins corporels.

5) Appendices cutanés

Les appendices cutanés, ou annexes cutanées, sont constitués des glandes sébacées et sudoripares, mais également des phanères que sont les poils, les cheveux et les ongles(45). La plupart prennent racine dans le derme (comme les poils et les glandes sébacées), ou l'hypoderme (c'est le cas des cheveux)(41). Ces structures sont d'origine ectoblastique*.

Le follicule pilo-sébacé est une structure emblématique des annexes cutanées, puisqu'y sont associés une racine de poil (ou de cheveu) appelée follicule pileux, l'embouchure d'une glande sébacée et, parfois même, celle d'une glande sudoripare particulière, dite apocrine. Un muscle arrecteur est fixé à chaque poil au sein du follicule. La contraction de ce muscle entraîne le redressement du poil, sous l'effet du froid ou de certaines stimulations émotionnelles. Juste au-dessous de l'insertion du muscle, se trouve un renflement appelé « buldge », zone dans laquelle se situent les cellules-souches du poil. Les glandes sudoripares eccrines, responsables de la sécrétion de la majorité de la sueur, débouchent directement au niveau des pores de la peau, comme on peut le voir sur la figure 21.

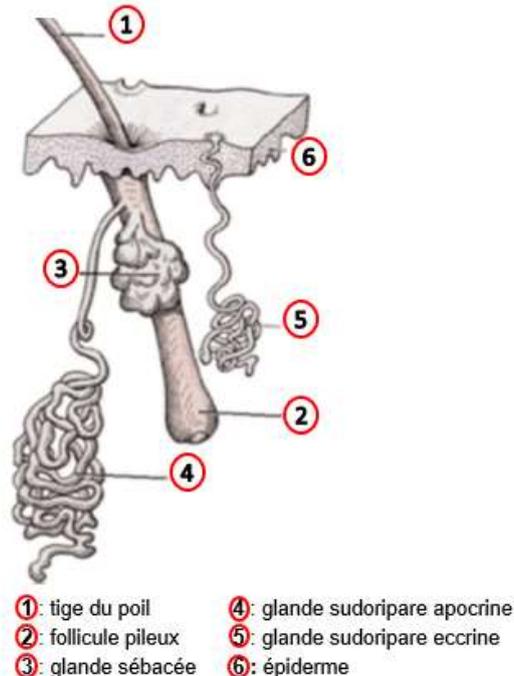


Figure 21 : Schéma représentant les annexes cutanées [adapté de(45)]

a) *Glandes cutanées*

i. Glandes sébacées

Les glandes sébacées sont semblables à de petites grappes composées de cellules responsables de la synthèse des lipides du sébum : les sébocytes. Les glandes sébacées sont toutes annexées à un poil, constituant le follicule pilo-sébacé (voir figure 21), dans le canal duquel elles déversent le sébum, qui pourra ensuite être excrété à la surface de la peau(38). Le sébum, mélangé à la sueur déversée par les glandes sudoripares, constitue alors le film hydrolipidique protecteur de la peau. Il permet de protéger celle-ci de la déshydratation par perte insensible en eau*, mais également d'éviter les petites écorchures en la recouvrant d'un film lubrifiant. Le sébum assure en outre une fonction immunologique, du fait de ses propriétés antifongiques(36).

La localisation, et la taille des glandes sébacées, varient en fonction de leur position dans l'organisme. Elles sont quasiment absentes au niveau des plantes de pieds et des paumes de mains. Elles sont en revanche présentes au niveau du visage, sur lequel elles sont de grande taille, et au niveau des bras et des jambes, au niveau desquels elles sont plus petites.

ii. Glandes sudoripares

Les glandes sudoripares sont responsables de la sécrétion de la sueur. Il en existe de deux types : les glandes sudoripares eccrines, et les apocrines.

Les glandes sudoripares eccrines sont les plus nombreuses : on en dénombre 2 à 5 milliards chez l'homme(38). Elles sont ramassées en pelote et leur canal excréteur débouche directement au niveau des pores de la peau (voir figure 21), sécrétant un liquide aqueux, incolore et salé : la sueur eccrine. Celle-ci est composée d'un mélange d'eau, d'acide lactique, d'urée et de défensines aux propriétés antimicrobiennes(36). Sa concentration en acide lactique est responsable de son pH acide (compris entre 3,8 et 6,5). Un adulte sain sécrète en moyenne 200 mL de sueur/jour.

La sueur eccrine a plusieurs fonctions, dont :

- L'homéostasie thermique, par élimination de la chaleur excessive de l'organisme ;
- La limitation des échauffements par diminution des frottements ;
- L'hydratation cutanée par le maintien du taux d'humidité ;
- La lutte contre les infections par des microorganismes, grâce à la présence de défensines, et au maintien d'un pH hostile à leur développement ;
- L'élimination des déchets, sous forme d'urée.

Les glandes sudoripares eccrines sont particulièrement présentes au niveau des plantes de mains, des paumes de pieds, et surtout des aisselles, où on en dénombre jusqu'à 600/cm²(41).

Les glandes sudoripares apocrines, quant à elles, sont beaucoup moins nombreuses, et plus localisées. Elle se situent surtout au niveau des plis axillaires, inguinaux et inter-fessiers(38), et connaissent un pic d'activité au moment de la puberté. Ces glandes sont stimulées par des facteurs émotionnels importants comme le stress, elles sécrètent alors la sueur apocrine. Celle-ci est très différente de la sueur eccrine : elle est opaque, plus épaisse, et riche en corps gras (cholestérol et acides gras), et son débit se limite à quelques microlitres par jour, pour un individu sain. Leur canal excréteur ne débouche pas directement à la surface de la peau, mais dans le follicule pilo-sébacé (voir figure 21), dont le conduit laisse écouler ce liquide au niveau de la surface cutanée, à l'endroit de l'embouchure pilaire. La sueur apocrine est responsable des mauvaises odeurs liées à la sueur, de par l'activité des enzymes de la microflore cutanée, ainsi que l'action oxydante du dioxygène ambiant, sur les matières organiques qu'elle contient(36).

b) Phanères

i. Poils et cheveux

Poils et cheveux sont constitués de deux parties : la tige pileaire, qui est la partie visible, et la racine, partie ancrée dans le derme (poil) ou l'hypoderme (cheveu). Ils proviennent d'une invagination de l'épiderme dans le derme, celle-ci constituant la paroi de l'infundibulum (cavité en communication avec la surface de la peau), puis la gaine épithéliale externe du poil, structures que l'on peut distinguer sur la figure 22 ci-dessous.

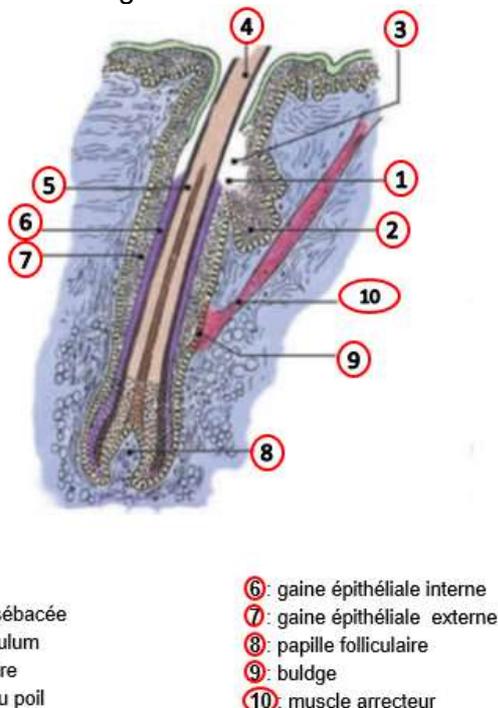


Figure 22 : Schéma de coupe longitudinale de follicule pilo-sébacé [adapté de(45)]

Au niveau de la partie la plus profonde du follicule, l'invagination épidermique se renfle pour former le bulbe pileux, qui contient des cellules matricielles en division, dont de nombreux kératinocytes et mélanocytes(36). Les premiers assurent la fabrication du corps du poil (celui-ci étant constitué de kératinocytes), tandis que les deuxièmes en assurent la coloration, de par la synthèse de mélanine (transférée aux kératinocytes). Il existe une cavité au sein du bulbe pileux, appelée papille folliculaire. Celle-ci est occupée par du tissu conjonctif qui est particulièrement bien vascularisé, permettant l'irrigation, la nutrition et l'oxygénation des cellules matricielles du bulbe, assurant la bonne formation du poil (cheveu) en devenir. Les kératinocytes de la matrice se divisent et sont repoussés vers la surface par ceux nouvellement formés, comme au sein de l'épiderme, jusqu'à devenir des cornéocytes enchâssés dans leur ciment lipidique, constituants de la tige pileaire. Entre la racine et la gaine épithéliale externe de celle-ci se situe la gaine épithéliale interne, qui est issue de la multiplication et de la différenciation de cellules matricielles. Elle se termine au niveau de l'isthme du follicule pileux. Celui-ci, situé juste sous l'infundibulum, est la zone où laquelle débouche le canal de la glande sébacée, qui sécrète le sébum. Celui-ci peut alors rejoindre la surface de la peau *via* l'infundibulum, pour lubrifier la peau et la surface du poil (ou du cheveu).

Le poil (ou cheveu) est formé de trois couches différentes, dénommées médulla (ou moelle, ou médullaire), cortex et cuticule, du centre vers l'extérieur, comme on peut le voir sur la figure 23.

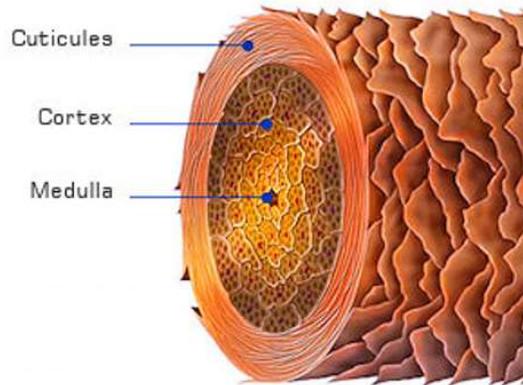


Figure 23 : Schéma de coupe transversale d'un cheveu(46)

- La moelle contient 1 à 2 rangées de cellules cornées anuclées, séparées par des bulles d'air.
- Le cortex est constitué de cellules fusiformes qui contiennent de la kératine et des grains de mélanine.
- La cuticule est composée de 4 à 5 assises cellulaires (grandes cellules kératinisées non pigmentées). Elle constitue une véritable barrière mécanique protégeant les cheveux des agressions externes.

La durée de vie d'un poil (cheveu) peut se diviser en trois phases(38) :

- La phase anagène, durant laquelle le follicule pileux, profond, a une activité kératinogène importante. C'est la phase de croissance du poil pendant laquelle celui-ci pousse de 0,2 à 0,5 millimètres par jour. Sa durée diffère selon l'âge et le sexe de la personne (2 à 3 ans chez l'homme, contre 6 à 8 ans chez la femme) ;
- La phase catagène, durant laquelle la partie profonde du follicule pileux se résorbe, stoppant la croissance du cheveu. Elle est beaucoup plus courte que la phase anagène (de l'ordre de 3 semaines) ;
- La phase télogène, durant laquelle le poil est au repos. Elle dure de 6 à 8 mois et prend fin lorsqu'un nouveau follicule anagène apparaît, entraînant la chute du poil.

ii. Ongles

Les ongles sont constitués eux aussi de deux parties(38). Le corps de l'ongle est constitué de sa partie visible, tandis que la racine est cachée sous un repli cutané, le repli postérieur.

Le corps de l'ongle est constitué de cellules plates et kératinisées, formant des plaques (ou tablettes) dures et cornées, épaisses de 0,5 mm en moyenne. Leur partie blanchâtre, proche de la racine, est appelée lunule. La région située sous le bord libre de l'ongle est dénommée hyponychium (voir figure 24).

La racine de l'ongle est protégée par une bordure cutanée dénommée bourrelet unguéal, dont le repli fortement kératinisé est qualifié de cuticule (ou éponychium). La racine est profondément insérée dans le derme. La matrice de l'ongle est constituée de l'épithélium de la racine et de la lunule. C'est à partir de celle-ci que les kératinocytes prolifèrent et se différencient, permettant la croissance de l'ongle en repoussant les cellules plus âgées vers le plateau unguéal, puis le lit unguéal, pour atteindre enfin le bord libre de l'ongle. Les ongles poussent ainsi de 0,25 mm (pieds) à 1 mm par jour. Si l'on y trouve principalement des kératinocytes, des mélanocytes et des cellules de Langerhans y sont également présents(38).

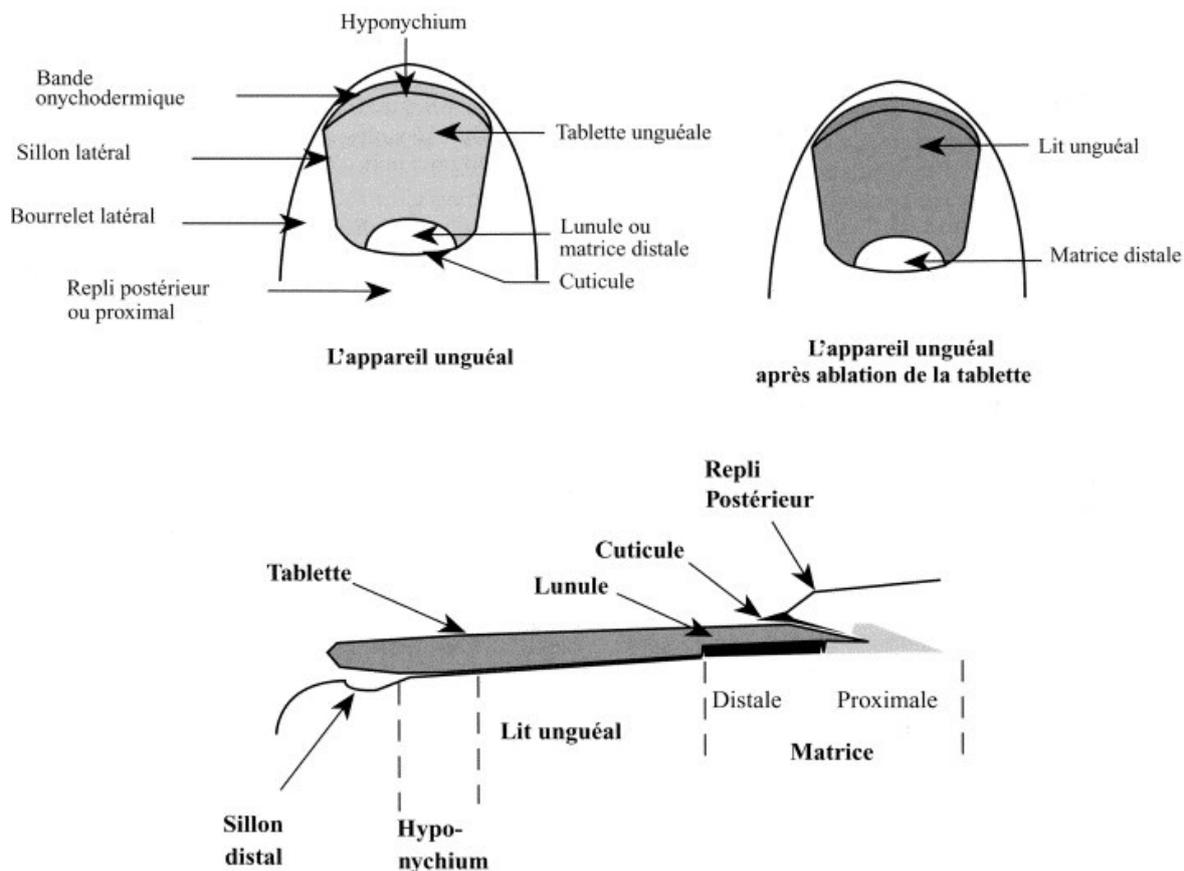


Figure 24 : Représentation schématique de l'anatomie normale de l'appareil unguéal(47)

Les ongles sains sont durs mais flexibles, lisses, translucides et brillants. Ils sont destinés à couvrir et protéger la partie supérieure de la dernière phalange des doigts et des orteils. Ils constituent aussi un système de défense ancestral, permettant de griffer, de couper et de déchirer(41). Ils permettent également de saisir de petits objets, et servent de plan fixe de contrepression dans la sensibilité pulpaire tactile(38). De nos jours, on peut également leur attribuer un rôle esthétique.

II. Pénétration cutanée

1) Absorption cutanée potentielle de substances cosmétiques

Si l'absorption transcutanée d'une substance peut être recherchée dans le cadre thérapeutique, on s'applique plutôt à la diminuer, voire à l'inhiber, dans le cas des produits cosmétiques(48). Dans ce domaine, il est capital de procéder à l'évaluation de la pénétration cutanée des substances, pour connaître la limite de diffusion de celles-ci (et savoir jusqu'à quelles couches de l'épiderme, du derme ou de l'hypoderme, elles pourront diffuser). Il est indispensable également de connaître leur degré de pénétration par rapport à la quantité appliquée, afin de pouvoir réduire au maximum les risques inhérents à leur utilisation. La connaissance du degré de pénétration cutanée est, d'ailleurs, une donnée prise en compte pour l'autorisation, ou non, des ingrédients (en cas d'absence de valeur crédible, celle-ci devra être considérée comme égale à 100%, dans le calcul de la MOS)

La connaissance de ces données permet de maximiser l'efficacité des ingrédients cosmétiques, en ajustant les paramètres permettant aux substances de parvenir au niveau de la cible souhaitée, tout en évitant leur passage systémique.

2) Voies de passage transcutané

Il existe trois voies de passage transcutané possibles, pour les substances(49), illustrées en figure 25 :

- La voie transépidermique intercellulaire, qui est largement majoritaire. Les substances diffusent entre les cornéocytes, au sein du ciment lipidique intercornéocytaire. Elles y parcourent en moyenne 880µm, soit 40 à 80 fois l'épaisseur de la couche cornée ;
- La voie transépidermique transcellulaire, que certaines substances empruntent en diffusant à travers les cornéocytes ;
- La voie transannexielle, ou voie des annexes cutanées, qui concerne surtout les molécules ionisées. Elles passent alors directement au niveau des glandes sébacées, de la racine des poils (via les follicules pilo-sébacés) ou des glandes sudoripares (via les pores cutanés).

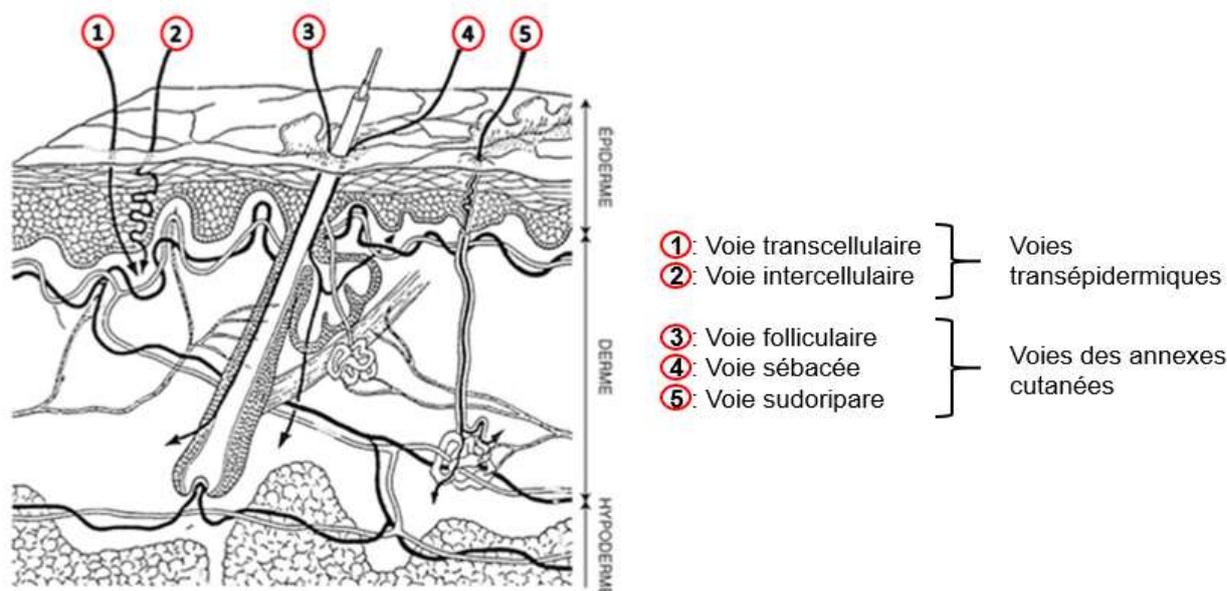


Figure 25 : Représentation schématique des voies de passage transcutané [adaptée de(48)]

3) Facteurs influençant l'absorption cutanée

Le passage transcutané des substances est influencé par différents paramètres, qui peuvent être liés à l'état de la peau, mais aussi à la substance elle-même, ainsi qu'à son véhicule(49).

a) Facteurs liés à la peau

- L'âge du sujet a une influence sur la structure de l'épiderme (personnes âgées) ou sur le rapport surface corporelle / poids corporel (2,3 fois plus élevé à la naissance que chez l'adulte), ce qui peut influencer le passage des substances dans la circulation générale. La vigilance doit être d'autant plus accrue dans le cas des prématurés, pour lesquels la diffusion percutanée est largement augmentée, du fait de l'immaturité de leur couche cornée ;
- L'état de la peau sur laquelle est appliqué le produit peut également avoir un effet sur l'absorption des substances qu'il contient (taux d'hydratation, perméabilité plus importante due à la présence de promoteurs d'absorption dans le véhicule, ou à l'application du produit en conditions occlusives...);
- Selon le site d'application du produit, l'absorption peut être également modifiée. En effet, selon les endroits, la composition lipidique du *stratum corneum* est amenée à varier, ainsi que son épaisseur, ce qui peut avoir une action sur le passage de substances. La densité des annexes cutanées de la zone peut aussi avoir une influence sur celui-ci. La zone du siège des nourrissons (enfants de moins de 3 ans) est considérée comme une zone à risque de passage important des substances : ce site représente 10% de la surface corporelle de ces sujets, et est exposé à de nombreux facteurs de déstabilisation de la couche cornée (occlusion

créée par la présence continue d'une couche, humidité, contact avec les selles et l'urine qui entraîne une alcalinisation du milieu)(50).

b) Facteurs liés à la substance et à son véhicule

- Le passage percutané d'une substance est fonction de sa concentration dans le produit. Selon la loi de diffusion passive de Fick*, plus celle-ci est proche de la saturation, plus la substance sera à même de diffuser à travers l'épiderme ;
- L'affinité de la substance avec son véhicule a un rôle important dans l'absorption cutanée, de par le coefficient de partage de la substance entre le véhicule et la couche cornée. Il faut qu'une substance active ait une affinité importante avec son véhicule (afin que le système puisse rester homogène et stable), mais pas trop, afin que celle-ci puisse diffuser dans la couche cornée ;
- La forme sous laquelle la molécule se trouve (en fonction du pH principalement) est déterminante pour le passage des substances : les formes ionisées sont moins susceptibles de traverser l'épiderme que leurs homologues non dissociées, non ionisées ;
- Le rythme et la durée d'application du produit déterminent également le passage cutané : plus les applications sont importantes, plus la concentration en surface augmente, et plus le produit sera susceptible de se retrouver dans la circulation générale.

III. Flore cutanée

La flore cutanée est l'ensemble des microorganismes vivant à la surface de la peau, ou à l'intérieur de celle-ci. On distingue deux populations différentes : la flore résidente, et la flore transitoire.

La flore résidente peuple la couche cornée, les couches supérieures de l'épiderme, et les annexes cutanées, sous forme de micro-colonies non pathogènes. Sa composition qualitative et quantitative est plutôt stable dans le temps (même si elle varie selon l'âge, les parties du corps, et les personnes elles-mêmes). Lors de la vie *in-utero*, la peau du fœtus est stérile jusqu'à la naissance. Elle va dès les premières heures de vie, au contact de son environnement, être colonisée par les microorganismes de la flore résidente(51). Les premiers à la coloniser sont les staphylocoques à coagulase négative (Gram positif), puis au fil du temps, viennent s'ajouter à cette flore les autres germes de la flore résidente : des bactéries coryneformes (Gram positif) aérobies (*Corynebacterium* spp.) ou anaérobies (*Propionibacterium* spp.). Les seules bactéries Gram négatif présentes dans la peau sont celles du genre *Acinetobacter*. D'autres germes viennent s'ajouter aux espèces précédemment citées, aussi bien des levures (genre *Malassezia*), que des parasites (acariens), ou encore des virus tels que la famille des papillomavirus. Les bactéries aérobies colonisent préférentiellement les couches externes du *stratum corneum*, tandis que les bactéries anaérobies ont tendance à se réfugier à l'abri de l'oxygène, au sein des follicules pilo-sébacés. C'est le cas de *Propionibacterium acnes*, responsable des boutons d'acné.

La flore transitoire, elle, s'établit surtout à la surface des parties découvertes, au contact de sources exogènes ou endogènes (par contact avec la flore gastro-intestinale, par exemple). Elle contamine ces sites de façon temporaire, ou s'y installe de façon plus durable, lorsque le site colonisé leur offre des conditions optimales (pH, taux d'humidité, peau lésée...). La flore transitoire, susceptible d'être pathogène, se développe de façon particulièrement importante lorsqu'elle rencontre une zone subissant un déséquilibre de la flore résidente (par exemple, après un traitement local par antibiothérapie). Elle est constituée le plus souvent de bactéries telles que *Staphylococcus aureus* ou de streptocoques, et de levures comme *Candida albicans*.

Le tableau 5 ci-dessous reprend les espèces les plus représentatives des flores cutanées résidente et transitoire.

Flore résidente	Germe		
	Bactéries	Cocci Gram positif	Staphylocoques à coagulase négative – <i>S. epidermidis</i> – <i>S. hominis</i> – <i>S. haemolyticus</i>
		Germes corynébactériformes	– <i>Corynebactéries</i> – <i>Brevibacterium</i> – <i>Propionibactéries</i> – <i>Microcoques</i>
		Bactéries Gram négatif	– <i>Acinetobacter</i>
	Parasites	Acariens	– <i>Demodex</i>
	Levures		– <i>Malassezia</i>
	Virus		– <i>Papillomavirus humains</i>
Flore transitaire	Bactéries		– <i>Staphylococcus aureus</i> – <i>Streptocoques</i> – <i>Bacillus</i> – <i>Neisseria</i>
		Bacilles Gram négatif	– <i>Pseudomonas</i>
	Levures		– <i>Candida albicans</i> – <i>Candida parapsilopsis</i>

Tableau 5 : Espèces représentatives des flores cutanées résidente et transitoire(51)

L'ensemble des « espèces qui prédominent et/ou sont durablement adaptées à la surface et à l'intérieur » de la peau est dénommé microbiote cutané(51). Cette flore est traditionnellement caractérisée à partir de cultures de prélèvements cutanés. Or, l'on sait aujourd'hui que moins de 1% des espèces bactériennes peuvent être cultivées dans les conditions standards de laboratoire. De plus, les espèces à croissance rapide ont tendance à envahir les cultures, et donc, à masquer la présence d'autres espèces qui se développent moins rapidement, dans ces conditions standards. Depuis une dizaine d'années, une nouvelle approche a révolutionné les méthodes d'identification et de quantification de la flore cutanée. Il s'agit d'études d'amplification de l'ADN (acide désoxyribonucléique*) de l'ensemble du microbiote cutané, suivi de son séquençage. « La somme des génomes des microorganismes vivant dans ou sur » la peau est alors dénommée microbiome cutané(51). La métagénomique est la méthode d'étude du séquençage génétique collectif du microbiome. Elle permet une qualification, et une quantification, plus précises, et moins biaisées, que les méthodes faisant appel aux cultures cellulaires.

En 2007, le NIH (*National Institutes of Health*) américain a lancé le projet intitulé *Human microbiome project* (ou projet de microbiome humain). Il consistait à caractériser le microbiome humain, en séquençant l'ADN du microbiote de 242 adultes sains, ceci afin de mieux comprendre les spécificités des flores microbiennes intestinales, génito-urinaires et cutanées. Cette étude a permis de démontrer une diversité plus importante que prévu : à ce jour, 500 espèces bactériennes ont été détectées sur peau saine(52). Un million de bactéries, avec des centaines d'espèces différentes, colonisent chaque cm² de peau. On compterait donc 33 bactéries pour 1 seule cellule humaine !

La métagénomique a permis de démontrer que les bactéries cutanées appartiennent à quatre embranchements différents (appelés *phyla*) : *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Proteobacteria*. On peut en voir la répartition quantitative dans la figure 26 ci-dessous.

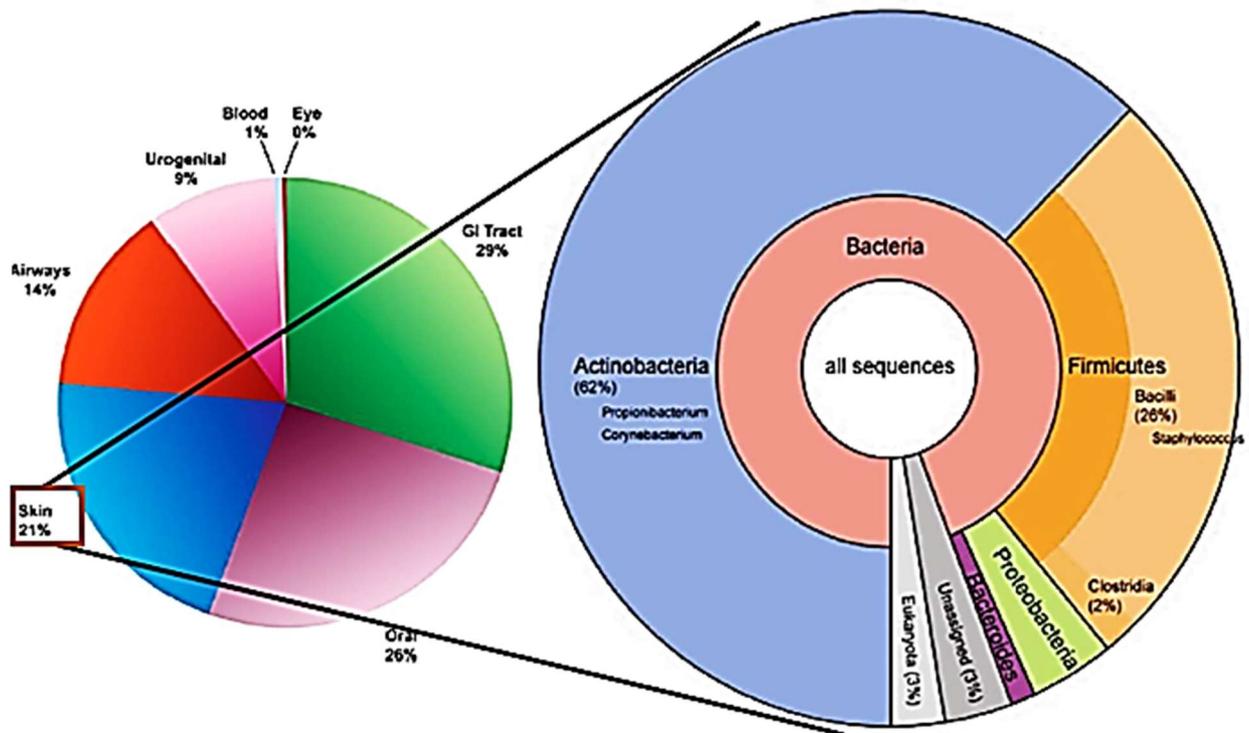


Figure 26 : Répartition de la flore cutanée obtenue par métagénomique (*The human microbiome project*)(52)

La flore cutanée peut être influencée par de nombreux facteurs(53), comme les conditions physico-chimiques de la zone (humidité, température, pH), les lipides présents à la surface cutanée, des phénomènes de compétition microbienne (les bactéries résidentes occupent l'espace et en consomment les nutriments, ce qui a pour effet d'inhiber le développement d'autres germes), la synthèse de composants immunitaires comme les défensines par les kératinocytes, et dans la sueur eccrine. Il semble que les processus d'adhésion bactérienne sur la peau, puissent également avoir une influence sur la flore cutanée. Ainsi, la composition de la flore cutanée résulte d'un équilibre entre les conditions locales, et les propriétés métaboliques des microorganismes qui la composent. De même, le style de vie de l'hôte peut avoir une influence sur la flore (profession, loisirs, hygiène)(52), tout comme son environnement (climat, localisation géographique), ou encore la présence chez lui de pathologies sous-jacentes comme le diabète.

Le microbiote cutané résident a notamment pour fonction de protéger la barrière cutanée(52) en :

- Inhibant la croissance de germes pathogènes (par exemple, en occupant l'espace, ce qui a pour effet d'inhiber la croissance d'autres microorganismes, ou en inhibant la formation de biofilm par *S. aureus*) ;
- Agissant sur l'immunité innée (par exemple, en modulant les phénomènes inflammatoires) ;
- Stimulant la réponse immunitaire adaptative (par exemple, en induisant la production locale de cytokines, ou en stimulant les populations de lymphocytes T régulateurs* dits Treg).

Ainsi, la flore cutanée résidente est un allié indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, qu'il convient donc de préserver.

IV. Fonctions de la peau

Voici en résumé, les différentes fonctions de la peau, évoquées dans les paragraphes précédents.

La peau joue tout d'abord le rôle de canal de communication avec l'extérieur. Selon l'état de l'organisme, sa couleur, sa texture, mais également son odeur, sont susceptibles de subir des variations. Ceux-ci font office de messages à valeur sociale et sexuelle. Elle est le reflet de l'état psychologique d'un individu à un instant T (par exemple, le rougissement qui enflamme les joues lors d'un moment de gêne) ;

Elle possède également des qualités esthétiques : une personne à la peau lisse et belle étant considérée comme plus belle qu'une personne souffrant de lésions cutanées visibles, surtout lorsque celles-ci touchent le visage.

La peau a aussi des fonctions métaboliques et physiologiques, comme par exemple la participation à la synthèse de la vitamine D par les kératinocytes, ou encore les phénomènes de thermorégulation par mécanisme sudoral.

La peau joue un rôle de réserve d'eau et de sang dans le derme : celui-ci contient au sein de ses vaisseaux, 10% du sang d'un adulte normal(38). Au sein de l'hypoderme, ce sont les réserves énergétiques qui sont stockées, principalement sous forme de triglycérides.

Cependant, le rôle le plus important joué par la peau est celui de barrière. Cette fonction revêt plusieurs aspects :

- Barrière physique : Grâce à la structure même de l'épiderme, qui constitue une frontière semi-perméable aux liquides extérieurs, aux toxines chimiques, aux microorganismes. La peau est d'ailleurs équipée de mécanismes de réparation en cas d'apparition de lésions, dans lesquels les fibroblastes du derme jouent un rôle capital. Elle constitue par ailleurs un rempart physique contre la perte de fluides corporels ;
- Barrière chimique : Le pH acide du film hydrolipidique permet d'inhiber le développement de certaines bactéries potentiellement pathogènes. L'oxydation de la mélanine permet, elle, de limiter la progression des UV au sein des couches inférieures à l'épiderme ;
- Barrière immunologique : la peau abrite des cellules de l'immunité, spécifiques (cellules de Langerhans de l'épiderme) ou non (présence de lymphocytes T, de cellules dendritiques...). Certaines de ses entités ont elles-mêmes des fonctions immunitaires (kératinocytes, fibroblastes, présence de défensines dans la sueur) ;
- Barrière biologique : Les microorganismes de la flore résidente constituent un obstacle à la multiplication de germes pathogènes.

La peau est donc un écosystème fragile, dont le rôle dans la défense de l'organisme face aux agressions extérieures a été démontré. En cas de déstabilisation de celle-ci par différents facteurs (intrinsèques ou extrinsèques à l'individu), il existe un risque de développement de pathologies cutanées, voire systémiques.

V. Pathologies cutanées engendrées par l'utilisation de produits cosmétiques

1) Imputabilité des effets indésirables aux produits concernés

La notification des effets indésirables telle que proposée par l'autorité compétente se fait toujours par rapport au produit à l'origine d'une réaction, et pas à la substance. Cependant, il peut être difficile d'imputer directement un effet indésirable à un produit.

D'une part, il arrive que la réaction à un produit soit évidente. La réaction apparaît alors assez rapidement après utilisation de celui-ci, et est localisée au niveau du site d'application. C'est souvent le cas des dermatites de contact, qu'elles relèvent d'un mécanisme irritatif, ou allergique. Il paraît assez évident que la réaction est causée par un produit en particulier. Or, ces phénomènes cutanés sont provoqués par des substances contenues dans beaucoup de produits d'usage quotidien. Ces substances peuvent se trouver au sein de formules

cosmétiques, mais également au sein d'autres produits, comme les détergents ménagers par exemple. Dans ces cas d'exposition multiple à une substance potentiellement mal tolérée par l'utilisateur, il peut être compliqué d'identifier le produit qui a provoqué la sensibilisation à la substance. Une fois la substance identifiée par son dermatologue, la personne qui en est victime se verra conseiller d'éviter tous les produits dont la liste des ingrédients comporte la substance en question, mais aucune notification ne sera faite, car le produit qui a causé la sensibilisation n'est pas identifié. Il existe donc un risque de sous-estimation des effets indésirables par ce biais.

D'autre part, certains effets indésirables causés par des produits ou substances cosmétiques sont seulement soupçonnés car leur effet présumé est beaucoup plus insidieux. Si l'on prend l'exemple du phenoxyethanol, accusé d'être hépatotoxique, il paraît évident que les effets potentiels sur le foie n'apparaîtraient pas après une application unique, mais au bout de nombreux mois, voire années d'exposition à la substance. En outre, l'exposition à la substance peut également être de sources multiples (produits ménagers, médicaments...). Si une pathologie associée au foie se déclarait effectivement, il serait donc particulièrement difficile de l'attribuer à un produit cosmétique en particulier, et ce d'autant plus que l'exposition à d'autres substances peuvent avoir de tels effets (consommation fréquente d'alcool, par exemple). Certains des effets indésirables présumés des produits cosmétiques ne sont donc pas pris en compte dans les bilans de cosmétovigilance. Il convient, afin d'identifier les risques liés aux produits cosmétiques, de compléter les informations qui y sont signalés, par des données bibliographiques toxicologiques.

2) Quelques chiffres

Entre 2007 et 2011, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), prédécesseur de l'ANSM, a publié les bilans de cosmétovigilance relatifs aux années 2004 à 2010(54). Ceux-ci présentaient entre autres des statistiques sur :

- Le nombre d'effets indésirables déclarés dans l'année ;
- Leur nature ;
- Les catégories de produits impliqués dans ces effets et les substances associées ;
- La gravité des effets constatés ;
- Le profil des déclarants et des personnes touchées.

Hélas, depuis 2011, il n'y a pas eu de publication similaire. J'ai envoyé plusieurs requêtes auprès du service Cosmétovigilance de l'ANSM entre décembre 2016 et mars 2017, afin d'obtenir des données plus récentes, qui sont restées sans réponse. Il aurait été intéressant de les obtenir afin d'identifier précisément les effets indésirables les plus fréquents, ainsi que les molécules qui en sont à l'origine, dans le contexte actuel. Seuls quelques chiffres ont été dévoilés en 2014 et 2015, notamment au sein des bulletins « Vigilances » et des rapports d'activité de l'institution. On y apprend que :

- Le nombre de déclarations augmente régulièrement en France (277 signalements en 2015, contre 193 en 2014 et 157 en 2013)(55) ;
- Les pays européens dans lesquels il y a le plus de déclarations sont l'Allemagne, la France et le Royaume-Uni, ces trois pays étant à l'origine de 64% des effets indésirables graves notifiés en 2014(56) ;
- Dans 90% des cas enregistrés en 2014, le consommateur touché est une femme, et ceci dans le cadre d'un usage personnel(56) ;
- Les colorations capillaires et les soins de peau sont les catégories de produits qui sont à l'origine de la majorité des notifications en 2014(56) ;
- Les effets rapportés en 2014 sont dans la grande majorité des cas des dermatites de contact, relevant soit d'un mécanisme allergique, soit d'un mécanisme irritatif(56) ;
- Sur 151 effets indésirables notifiés en France en 2013, 11 concernaient la substance methylisothiazolinone (soit 7,3%), parmi lesquels 4 ont été considérés comme graves(57).

3) Risques pathogènes liés à l'utilisation de produits cosmétiques

a) Hypersensibilité immédiate ou retardée

On évoque souvent l'« allergie » aux produits cosmétiques, mais le terme d'hypersensibilité, immédiate ou retardée, est plus adapté à ce type de phénomènes(58). Il s'agit d'une réaction immunologique inappropriée de l'organisme à une substance (antigène), même à des doses très faibles, qui chez les individus normaux ne s'accompagne d'aucune manifestation. Les antigènes susceptibles de déclencher des hypersensibilités sont dénommés communément allergènes.

Au niveau cutané, les hypersensibilités se traduisent par un tableau clinique de dermatite(59) : la réaction inflammatoire est le plus souvent limitée à la zone d'application du produit, et se manifeste par un prurit et un érythème, prenant la forme d'eczéma ou d'urticaire. Dans les réactions les plus importantes, peut se manifester un œdème de Quincke, dont les conséquences peuvent être mortelles (par gonflement au niveau des muqueuses du larynx, qui empêchent l'oxygène d'accéder aux voies respiratoires).

Dans les phénomènes d'hypersensibilités, trois phases sont observées(58) :

- Une phase préliminaire de sensibilisation, suivant un premier contact avec la substance allergène. Celle-ci est reconnue comme du non-soi pathogène par l'organisme, qui va initier des mécanismes immunologiques contre celle-ci. Cette première phase est asymptomatique. Le phénomène de sensibilisation est dépendant de la quantité de substance appliquée : en-dessous d'un certain seuil de concentration propre à chaque substance, l'organisme ne réagit pas contre celle-ci.
- Une phase de latence, pendant laquelle sont formés les effecteurs anti-allergène, notamment des IgE ou des lymphocytes T CD4+ et CD8+, qui restent en circulation dans l'organisme.
- Une phase dite d'élicitation, lors d'un nouveau contact avec l'antigène. Les effecteurs seront alors mobilisés par l'organisme pour réagir au contact de la substance. Les signes cliniques se manifestent alors. Contrairement à la phase de sensibilisation, le phénomène d'élicitation est indépendant de la quantité de substance appliquée.

i. Hypersensibilité immédiate

L'hypersensibilité immédiate est aussi appelée hypersensibilité de type I, selon la classification établie par Gell et Coombs en 1963(58). Elle correspond à l'allergie, à proprement parler. La phase de sensibilisation est suivie de la synthèse d'immunoglobulines de type E appelées IgE. Ces IgE sont des anticorps spécifiquement dirigés contre l'allergène, qui se fixent sur des récepteurs sur la membrane des mastocytes et polynucléaires basophiles. Lorsque la surface cutanée est de nouveau exposée à l'allergène, celui-ci migre au niveau du derme, où il sera fixé par ces IgE. Cette liaison provoque la dégranulation des cellules qui les ont fixés. Les granules libérés contiennent des composés vasoactifs, dont l'histamine, responsable du tableau clinique inflammatoire décrit ci-dessus.

Dans le cas de l'hypersensibilité de type I, les lésions cutanées apparaissent en quelques minutes à une heure(60). On observe le plus souvent une urticaire de contact, dont les lésions sont caractérisées par des papules ou des plaques érythémateuses, oedémateuses et à bords nets, comme on peut en voir un exemple ci-dessous en figure 27.



Figure 27 : Photographie d'une urticaire de contact causée par une crème anti-âge(61)

ii. Hypersensibilité retardée

L'hypersensibilité retardée correspond à l'hypersensibilité de type IV selon la classification de Gell et Coombs(62). Les effecteurs formés après la phase de sensibilisation sont des lymphocytes T. Lors d'un contact ultérieur avec l'antigène, celui-ci est pris en charge par les cellules de Langerhans épidermiques, qui vont être capables de le présenter aux lymphocytes T spécifiques, via le CMH de classe I (lymphocytes T CD8+) et II (lymphocytes T CD4+). Les lymphocytes T CD8+ activés, ou cytotoxiques, causent des dommages directs au niveau des cellules environnantes, par la libération de granules contenant des granzymes et perforines capables de détruire ces cellules. Les lymphocytes T CD4+ donnent quant à eux des lymphocytes T_{helper}, qui activent les lymphocytes T cytotoxiques et recrutent des monocytes et macrophages, ceux-ci causant la majeure partie des dommages tissulaires. Les symptômes apparaissent généralement entre 48 et 72h.

Dans le cas de l'hypersensibilité de type IV, on observe plutôt un eczéma de contact, également appelé « dermatite de contact allergique », caractérisé par plusieurs phases : érythémateuse, puis vésiculeuse, suintante et enfin desquamative. Les bords de la lésion ne sont pas nets mais effrités. Une illustration est donnée ci-dessous en figure 28.

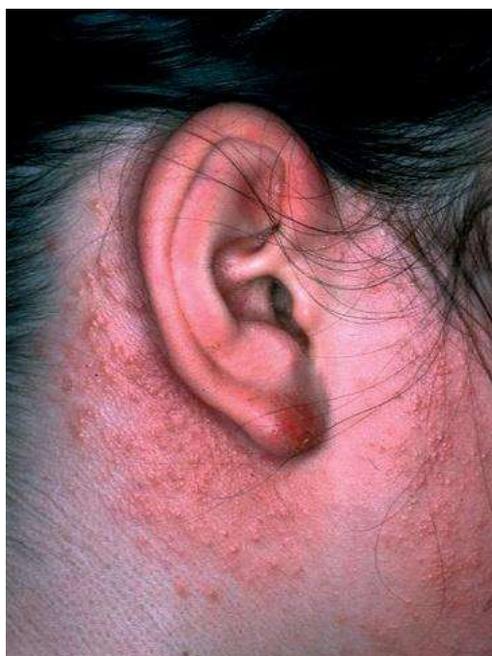


Figure 28 : Photographie d'un eczéma de contact à la paraphénylènediamine contenue dans une teinture capillaire(62)

iii. Diagnostic

Il existe de nombreux tests diagnostiques visant à identifier ces pathologies. Les plus utilisés correspondent aux tests épicutanés (patch tests) et aux prick tests.

Le patch test (voir figure 29) a pour fonction de mettre en évidence les hypersensibilités retardées. Il consiste en l'application de plaques occlusives sur la peau. Les plaques contiennent de multiples chambres qui renferment chacune un allergène standard dispersé dans la vaseline ou l'eau(62). Les plaques sont placées préférentiellement au niveau du dos (où les cellules de Langerhans sont nombreuses), mais le test peut être réalisé sur la cuisse ou le bras. La peau est laissée sous occlusion pendant 48h. Au-delà de cette durée, la plaque est retirée et on procède à la 1^{ère} lecture. D'autres lectures peuvent être effectuées après 72h / 96h / 7jours. Les réactions observées sont codifiées selon une échelle standard qui va de + à ++++, permettant d'interpréter les résultats et de poser le diagnostic d'eczéma de contact.



Figure 29 : Photographie illustrant la technique du patch test(58)

Le prick test (voir figure 30) est plus invasif et sa fonction est de mettre en évidence les hypersensibilités immédiates. La peau tendue du dos ou du bras est piquée verticalement par une pointe de 4mm à travers une goutte de substance à tester(60). Une batterie de substances standardisées est utilisée, dont l'histamine, qui sert de témoin positif. Les substances sont introduites dans le derme et les allergènes sont donc directement mis au contact des IgE. La lecture est réalisée 20 min après la fin d'introduction des produits. Les réactions éventuellement observées sont comparées à celle du témoin positif, afin de poser ou non le diagnostic d'urticaire de contact.



Figure 30 : Photographies illustrant la technique du prick test(60)

iv. Molécules impliquées

Les molécules les plus souvent impliquées dans des phénomènes d'hypersensibilités sont(57) (59) (63) (14) (64):

- Des allergènes de parfum (des mélanges d'allergènes de parfums sont utilisées dans les batteries de patch-test sous le nom de *Fragrance mix I* et *II*, ainsi que le baume du Pérou),
- Des conservateurs :
 - Le formaldéhyde et les libérateurs de formaldéhyde (bronopol, ; DMDM hydantoïne, imidazolidinyl urea, diazonidinyl urea, quaternium-15...);
 - La methylisothiazolinone et la methylchloroisothiazolinone, potentiellement associées ;
 - Le iodopropynyl butylcarbamate ;
 - Le triclosan ;
 - Le benzalkonium chloride (aussi utilisé comme conditionneur).
- Des antioxydants tels que le BHT ;
- Des colorants capillaires, principalement la p-phénylènediamine ;
- Des agents gélifiants ou filmogènes comme les co-polymers et cross-polymers (on peut citer l'exemple du Polyvinylpyrrolidone/eicosène copolymer et du Methoxy PEG-17/dodecyl glycol copolymer(65));
- Des agents de texture comme la lanoline ;
- Des tensioactifs tels que la cocamidopropyl bétaïne (tensioactif amphotère). Pour ce dernier composé, cette affirmation est à relativiser car la littérature fait état de nombreux faux-positifs quant aux tests d'allergie à cette substance(63) ;
- Des agents conditionneurs tels que les hydrolysats de protéines de blé (hydrolyzed wheat protein).

b) Irritations

i. Physiopathologie

Le tableau clinique lié aux irritations est très proche de celui induit par les réactions d'hypersensibilités : prurit voire sensations de brûlures, érythème, voire œdème ou peau très sèche. L'inflammation observée est ici aussi dû à des lésions cellulaires, mais qui ne relèvent pas d'un mécanisme immunologique(59). L'irritation est dose-dépendante. Elle peut être directe : des agents irritants altèrent les membranes cellulaires épidermiques, induisant une porosité de la barrière cutanée. Elle peut également être indirecte : certains agents sont par exemple capables d'interférer avec le pH acide du film hydrolipidique, ce qui a pour effet de perturber le métabolisme normal des lipides épidermiques. On observe en conséquence une altération des sécrétions sébacées et eccrines, qui perturbe la barrière cutanée, ainsi que la flore résidente. Lorsque la peau d'un patient est fréquemment exposée à des agents irritants, on finit par observer un déséquilibre entre la capacité régénérative de la peau, et son agression par ces agents. Les lésions deviennent chroniques et s'aggravent : l'épiderme devient extrêmement sec, s'écaille et se fissure. On parle alors de dermatite de contact irritative (par opposition à la dermatite de contact allergique), illustrée en figure 31.



Figure 31 : Photographie d'une dermatite de contact irritative causée par un usage répété de produits lavants riches en tensioactifs(66)

ii. Diagnostic

Il n'existe à l'heure actuelle pas de méthode diagnostique *in-vivo* de la dermatite de contact irritative, on utilise plutôt le diagnostic différentiel, par rapport à la dermatite de contact allergique. Lorsqu'une dermatite de contact est identifiée, on procède généralement à un patch-test pour mettre en évidence un éventuel phénomène d'allergie retardée (voire à un test ouvert avec application du produit suspecté et suivi du même protocole que pour le patch-test). Si aucune allergie n'est mise en évidence, on peut conclure à un phénomène irritatif.

Il est à noter qu'il n'est pas rare de voir apparaître des dermatites de contact « mixtes ». En effet une peau lésée par des mécanismes immunologiques est plus sensible aux irritants, et inversement(59).

iii. Molécules impliquées

Les substances qui sont le plus fréquemment mises en causes dans des phénomènes d'irritation cutanée sont(64) (67) (68):

- Des agents exfoliants tels que les alpha-hydroxy-acides (AHA) ;
- Des tensioactifs tels que le sodium lauryl sulfate, l'ammonium lauryl sulfate, le decyl glucoside mais aussi les savons ;
- La classe des diols, utilisés comme solvants (propylène glycol, 1,2-hexanediol), comme émoullissants (caprylyl glycol, glyceryl caprylate) ou encore comme conditionneur cutané (ethylhexylglycerin). Certains ont une action conservatrice, même s'ils ne sont pas listés comme tels ;
- Certains conservateurs. C'est le cas du benzalkonium chloride (ammonium quaternaire), mais aussi des acides organiques que sont les acides sorbique et benzoïque, et leurs sels (potassium sorbate et sodium benzoate, notamment). Il apparaît que l'association du potassium sorbate et du sodium benzoate serait un facteur favorisant le déclenchement de réactions irritatives(68).

c) Photosensibilisation

Parmi les phénomènes de photosensibilisation, il faut distinguer la phototoxicité de la photoallergie. Les deux se traduisent par l'apparition d'effets néfastes pour la peau, après application d'une substance inoffensive en elle-même, mais qui devient nocive lorsqu'elle est exposée au rayonnement solaire.

En ce qui concerne la phototoxicité, la substance devient toxique après irradiation par les rayons UV, principalement en générant des espèces réactives de l'oxygène. Celles-ci causent des lésions au niveau des cellules cutanées, se traduisant par un érythème intense strictement

limité aux zones exposées, d'aspect œdémateux, voire bulleux, accompagné de sensations de brûlure (voir image 32). Ces manifestations apparaissent rapidement après le début de l'exposition. On peut citer l'exemple des furocoumarines retrouvées dans les huiles essentielles d'agrumes tels que la bergamote, ou encore le citron(69).



Figure 32 : Photographie d'une réaction phototoxique causée par une huile essentielle (non spécifiée)(70)

Dans le cas de la photoallergie, la substance, irradiée par les rayons UV devient un photo-antigène susceptible de provoquer une réaction immunitaire de type hypersensibilité retardée (eczéma de contact). Les lésions apparaissent 24 à 48h après le début de l'exposition, et se manifestent par un érythème qui « déborde » des zones exposées, accompagné d'un prurit. Les réactions de photoallergie sont surtout observées – paradoxalement – avec des filtres solaires tels que la benzophenone-3 et l'octocrylene(14), comme on peut le voir sur la figure 33. Quelques cas de photosensibilisation ou de photoaggravation d'allergies aux isothiazolinones (conservateurs) ont également été rapportés(71).



Figure 33 : Photographie d'une dermatite de contact photoallergique causée par l'octocrylene(72)

d) Autres risques

Dans cette catégorie figurent les risques pour lesquels les difficultés d'imputabilité de l'effet à la substance sont particulièrement importantes, de par :

- Le caractère différé de l'effet par rapport à l'exposition ;
- Le caractère multi-factoriel des pathologies induites ;
- La multiplicité des sources potentielles de substances pouvant déclencher ces maladies.

i. Perturbations du système endocrine

Le système endocrinien est un réseau complexe de glandes, d'hormones et leurs récepteurs. Il joue un rôle clé dans le contrôle et la communication entre le système nerveux et les fonctions physiologiques liées à la reproduction, l'immunité, au métabolisme et au comportement. Il permet de contrôler la croissance et le développement durant l'enfance, et de réguler les fonctions corporelles à l'âge adulte, tout en assurant le processus de la reproduction(73).

On définit les perturbateurs endocriniens comme des « substances chimiques exogènes qui altèrent le fonctionnement du système hormonal et induisent des effets sanitaires sur un organisme ou sur sa descendance, ou à l'échelle de la population »(73).

Les risques engendrés par de telles substances sont donc potentiellement importants, notamment pour les femmes enceintes, les enfants et les adolescents, ces trois populations se trouvant dans une phase où les fonctions de développement et de croissance sont primordiales. On les soupçonne d'ailleurs d'avoir un rôle dans l'augmentation du nombre de maladies liées au système endocrinien, dans la population humaine, durant les dernières décennies(73). Pour les produits cosmétiques, ces effets ne peuvent apparaître que dans le cas d'un passage transcutané de ces molécules. Il apparaît nécessaire de les identifier précisément comme des substances hautement préoccupantes, au même titre que les composés cancérigènes, mutagène ou reprotoxiques (CMR), et que les substances persistantes, bioaccumulables ou toxiques (PBT). C'est le but de l'article 57 du règlement REACH(25), qui prévoit à terme une interdiction des substances classées comme telles dans les produits cosmétiques, entre autres.

Cependant, il n'existe actuellement pas de critères officiels permettant d'identifier ces substances et de les classer comme telles. La Commission européenne était chargée d'établir la liste de ces critères pour 2013, ce qu'elle n'a pas fait. Elle a d'ailleurs été condamnée en 2015 par la Cour de justice européenne, pour défaut d'action. Depuis l'été 2016, des critères ont été proposés, sans qu'un consensus ne puisse être trouvé jusqu'à ce jour(74). Tant qu'il n'existera pas de définition clairement établie, on ne pourra malheureusement pas établir de liste des substances classées comme perturbateurs endocriniens, et il sera donc impossible de légiférer efficacement au sujet de celles-ci. A l'heure actuelle, le conditionnel est donc de mise pour évoquer les perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques.

Au niveau des produits cosmétiques, la principale source de préoccupation concernant les perturbateurs endocriniens pourrait être les phtalates contenus dans les plastiques de conditionnement, potentiellement relargués dans les formules au fil du temps(75). Au niveau des ingrédients, plusieurs substances sont souvent suspectées d'interagir avec le système hormonal. Il s'agit de(14) (75) :

- Conservateurs comme le triclosan et certains parabens – propylparaben, butylparaben ;
- Silicones comme le cyclopentasiloxane, cyclotetrasiloxane ;
- Certains éthers de glycol ;
- Certains Filtres UV, comme l'ethylhexyl methoxycinnamate et les benzophenones 1 et 3 ;
- Certains antioxydants comme le BHT ;
- Certains composants des parfums.

ii. Cancérogénicité, mutagénicité ou reprotoxicité (substances CMR)

Concernant les substances identifiées comme CMR, la législation est beaucoup plus claire et explicitée à l'article 15 du règlement cosmétique(1). Leur usage est en principe interdit, mais il existe des exemptions pour des cas bien précis, selon leur classification en substance cancérigène, mutagène ou reprotoxique de classe 1A (potentiel avéré), 1B (potentiel présumé) ou 2 (potentiel suspecté).

Ainsi, pour les substances dont le potentiel de toxicité est seulement suspecté (CMR 2), leur utilisation est tout de même possible si le CSSC a évalué leur emploi comme sûr dans les produits cosmétiques.

En revanche, pour qu'une substance dont la toxicité est avérée ou présumée (CMR 1A ou 1B) puisse être utilisée, la liste des critères, additionnels, à remplir, est beaucoup plus restrictive. Il faut :

- Que la substance soit conforme aux prescriptions de la législation sur la sécurité des denrées alimentaires (Règlement (CE) n°178/2002) ;
- Qu'il n'existe pas de substance de substitution appropriée ;
- Que la demande de dérogation soit faite pour un usage particulier, dans une catégorie particulière de produits, et avec une exposition déterminée ;
- Que le CSSC ait évalué la substance comme sûre pour un usage dans les produits cosmétiques (en tenant compte de l'exposition globale venant d'autres sources d'exposition potentielles).

Cette législation restrictive oblige donc les industriels à utiliser des substances de substitution si elles sont disponibles, pour remplacer celles dont la toxicité est avérée ou présumée. Ceci, associé aux autres conditions nécessaires pour obtenir une dérogation d'usage, permet de limiter leur usage au strict minimum, et donc de limiter l'exposition des consommateurs. Les risques concernant les substances CMR sont donc théoriquement bien maîtrisés. L'on peut toutefois supposer que la classification actuelle des substances CMR sera amenée à évoluer dans le temps, et que de nouvelles molécules vont y être ajoutées. Le risque actuel existe donc toujours, concernant les substances dont le potentiel CMR n'a pas encore été identifié et évalué.

Prenons l'exemple du formaldéhyde, utilisé comme conservateur, et comme durcisseur pour les ongles. Son classement en tant que cancérigène présumé (1B) interdit son utilisation. Or, étant donné que certains industriels estiment qu'il n'existe pas de molécule de substitution disponible en tant que durcisseur d'ongles, ils ont constitué un dossier de demande de dérogation pour cet usage spécifique(76), à condition que certaines mentions d'étiquetage soient ajoutées sur les produits qui en contiennent. En revanche, son emploi en tant que conservateur est en cours d'interdiction (étant donné qu'il existe d'autres conservateurs disponibles).

D'autres molécules sont suspectées d'être CMR, sans que leur classification n'ait encore été établie. C'est le cas des sels d'aluminium, utilisés dans de nombreux antiperspirants. L'évaluation de leur sécurité est longue et chronophage, et dans l'intervalle, il n'est pas possible d'avoir une idée précise des risques qu'ils représentent...

iii. Hépatotoxicité et hématotoxicité

Certaines substances sont capables, en cas de passage dans la circulation générale, d'induire une toxicité hépatique et/ou hématologique.

L'effet hépatotoxique peut se manifester par une augmentation sérique de l'activité de certaines enzymes hépatiques : phosphatases alcalines, aspartate aminotransférase (ASAT) et lactate déshydrogénase, qui témoigne de la présence de lésions hépatiques(77). Cette augmentation s'accompagne de modifications du parenchyme hépatique, caractérisées par une baisse de sa concentration en lipides, mais aussi d'une diminution de la cholestérolémie sanguine. L'effet hématotoxique se caractérise par une hémolyse* intravasculaire avec anémie régénérative*(77).

Le phenoxyethanol (conservateur) est régulièrement mis en cause pour ses activités potentiellement hépatotoxiques et hématotoxiques(14) (77).

Ainsi, les produits cosmétiques peuvent être responsables de diverses affections, majoritairement cutanées, de par les substances qu'ils contiennent. La réglementation prévoit une gestion efficace des risques qui leur sont associés, bien que la mise à l'écart de tous les risques prenne du temps, et qu'il ne sera jamais possible d'éviter toute pathologie résultant, entre autres, de la sensibilité individuelle des individus (sujets allergiques ou à peau sensibles, montrant une réactivité individuelle à certains ingrédients définis). Les conservateurs figurent en bonne place parmi les substances problématiques, susceptibles de provoquer des pathologies cutanées ou systémiques, de façon avérée ou suspectée.

PARTIE C : LA CONSERVATION DES PRODUITS COSMETIQUES

I. Contexte

1) La conservation des produits cosmétiques « au temps des parabens »

Jusqu'au milieu des années 2000, les conservateurs étaient considérés comme des *commodities* par les industriels de la Cosmétique. C'est-à-dire qu'ils représentaient des excipients parmi les plus classiques, que l'on ajoutait à la fin du développement des formules. Il faut dire que les plus utilisés jusqu'à cette époque étaient remarquablement faciles à incorporer dans les produits cosmétiques, et qu'ils ne présentaient pas de problèmes de tolérance cutanée : il s'agissait de ceux de la classe des parabens. Ces avantages ont fait leur succès en tant que conservateurs, et ils se sont retrouvés incorporés dans de nombreuses formulations cosmétiques, mais également médicamenteuses, détergentes, et même alimentaires. D'après une étude de l'AFSAPS parue en 2005, 80% des produits cosmétiques disponibles sur le marché cette année-là contenaient des parabens(78).

Les parabens sont des esters de l'acide parahydroxybenzoïque : les PARAhydroxyBENzoates (dont provient leur nom). Certains sont retrouvés dans la nature, notamment au sein de fruits et légumes comme les mûres, myrtilles, cassis, carottes, oignons... Pour l'utilisation industrielle, ils sont cependant produits par synthèse chimique et obtenus par estérification de l'acide parahydroxybenzoïque par un alcool (méthanol, éthanol, isopropanol...). La nature du groupement alkyle transféré par l'alcool donnera le préfixe du nom INCI de la molécule finale, comme on peut le voir sur les figures 34 et 35. On dénommera par exemple methylparaben le parahydroxybenzoate de méthyle, et butylparaben le parahydroxybenzoate de butyle. Jusqu'en 2014, les parabens étaient autorisés, quelle que soit leur nature, jusqu'à 0,4% seuls, et la somme de leurs concentrations ne devant pas dépasser 0,8%, en cas de mélange.

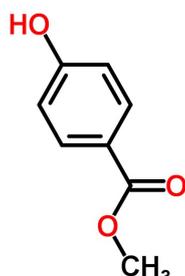


Figure 34 : Molécule de methylparaben(10)

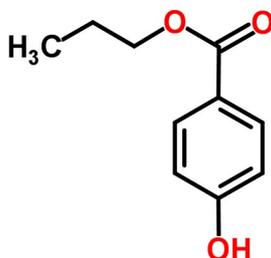


Figure 35 : Molécule de propylparaben(10)

Les parabens offrent des avantages indéniables en tant que conservateurs(79) :

- Ils sont efficaces sur un large spectre (bactéries, levures et moisissures) ;
- Ils sont stables et efficaces sur une large gamme de pH (3-8) ;

- Ils sont inodores, incolores et insipides, ce qui est une qualité notable en formulation. En effet, de telles molécules n'interfèrent pas avec les propriétés organoleptiques voulues de la formule ;
- Ils n'entraînent pas de modification de texture ou de viscosité des formules ;
- Ils sont efficaces à faible concentration ;
- Ils sont bien tolérés, ne sont pas irritants, ni sensibilisants, ni photosensibilisants, aux concentrations efficaces (hormis les formes iso telles que isopropylparaben et isobutylparaben, qui sont capables d'induire des hypersensibilités(68));
- Leur coût est relativement faible ;
- Leur profil écologique est positif car ils présentent une bonne biodégradabilité.

En outre, les différentes molécules de cette famille ont une action complémentaire et synergique sur les microorganismes. Associées, elles montrent un effet bactéricide important sur un large spectre allant des bactéries Gram positif aux levures et moisissures, à l'exception des bactéries Gram négatif comme les *Pseudomonas*, qui y demeurent peu sensibles. C'est pourquoi l'on retrouvait les parabens dans des mélanges prêts à l'emploi, au sein de spécialités commerciales telles que le Phenonip®(80) (INCI : phenoxyethanol, methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben, isobutylparaben).

Cependant, en 2004, une étude remettant en cause l'innocuité de toute la classe des parabens a été publiée. Celle-ci a été reprise par la presse, qui fit état d'un lien de causalité évident entre leur présence dans les produits cosmétiques et le cancer du sein, provoquant un scandale retentissant concernant l'industrie cosmétique.

2) La polémique sur les parabens et ses conséquences

L'article à l'origine du scandale a été proposé par le professeur Darbre, de l'Université de Reading en Angleterre, et s'intitulait *Concentrations of parabens in human breast tumors*(81). Il a été publié en janvier 2004 dans la revue *Journal of Applied Toxicology*.

L'étude menée par le professeur Darbre a consisté en la recherche qualitative et, le cas échéant, quantitative, de six parabens (methyl-, ethyl-, propyl-, isobutyl-, butyl- et benzylparaben) dans 20 échantillons de tumeurs mammaires humaines. Les résultats font état de la présence de 5 parabens (tous sauf le benzylparaben) dans 18 des 20 échantillons analysés, sous la forme d'esters non métabolisés. Le methylparaben est celui retrouvé en plus grande concentration dans l'ensemble des échantillons positifs.

Jusqu'à présent, il était admis qu'en cas de passage transcutané, les parabens étaient rapidement métabolisés en acide parahydroxybenzoïque par les estérases humaines, puis rapidement éliminés, principalement dans les urines, comme cela avait été observé chez le rat(82).

Ces résultats suggèrent qu'une partie des parabens pourrait être absorbée et retenue dans les tissus, sans être métabolisée par les estérases humaines. Le fait que le methylparaben soit le plus abondamment retrouvé pourrait s'expliquer par le fait qu'il est le plus utilisé dans les produits de consommation courante. Mais ceci pourrait également indiquer qu'il est le plus susceptible d'être absorbé et retenu dans les tissus, ou qu'il présente une capacité de résistance aux estérases plus importantes que ses analogues. Quant au benzylparaben, le fait qu'il ne soit retrouvé dans aucun des échantillons s'explique facilement par le fait qu'il n'est que très peu utilisé dans les produits de consommation courante, qu'ils soient cosmétiques, pharmaceutiques, alimentaires ou ménagers.

L'article rappelle par ailleurs qu'il avait été démontré précédemment que les parabens, sous leur forme d'esters non métabolisés, ont une activité œstrogénique *in-vitro* sur les cellules de cancer du sein.

La tentation est grande, pour un public non scientifique, d'en conclure que les parabens sont à l'origine de 18 des 20 tumeurs analysées. Or, ces données ne permettent pas de parvenir à une telle conclusion, ce qu'ont rappelé de nombreux articles consécutifs à la publication de cette étude(83) (84). En effet :

- Le nombre d'échantillons analysés étant limité à 20, il apparaît difficile de tirer de cette étude des conclusions pouvant être étendues à la population générale ;
- Les échantillons analysés provenaient tous de tissus cancéreux. Aucune analyse n'a été menée en parallèle sur des tissus mammaires de sujets sains. Or, si des mesures avaient été réalisées chez de tels sujets et avaient montré des résultats similaires à ceux correspondant aux sujets souffrant d'une tumeur, ceci aurait démontré que les parabens sont retrouvés de façon quasi-ubiquitaire dans les tissus mammaires, mais aucun rapport de causalité avec le cancer n'aurait pu être suggéré ;
- La source d'exposition des sujets aux parabens n'a pu être démontrée, ni leur voie d'entrée, orale ou topique. Le passage cutané des parabens contenus dans les produits cosmétiques, puis leur transfert au niveau du tissu mammaire n'a donc pas pu être établi. Il est tout aussi probable que les parabens retrouvés au sein des tissus provenaient de l'alimentation ou de médicaments oraux ;
- La seule conclusion que l'on peut donc apporter à cet article scientifique est que des parabens ont été retrouvés dans des échantillons de tumeurs mammaires, et que des études supplémentaires sont à prévoir pour évaluer leur source, leur voie d'entrée et d'arrivée jusqu'au sein, ainsi que leur éventuel impact dans la survenue du cancer.

Le 3 mars 2005, un reportage du magazine Envoyé spécial, diffusé sur France 2, reprend les résultats de l'étude du professeur Darbre, et met directement en cause les parabens dans la survenue des cancers du sein, sans faire état des nuances exposées ci-dessus. Il va même plus loin, en accusant les parabens contenus dans les produits cosmétiques. C'est finalement ce reportage, davantage que l'étude, qui fut à l'origine du scandale. La presse féminine, les blogs et autres forums de discussion spécialisés s'emparent du sujet : les parabens contenus dans les produits cosmétiques seraient responsables du cancer du sein. La polémique fut telle que la mention « sans paraben » devint la condition *sine qua non* à l'acte d'achat d'un produit cosmétique, et qu'elle le reste encore souvent, 12 ans après(85).

Ainsi, les industriels ont bien souvent dû reformuler, en un temps record, l'ensemble de leurs gammes de produits, afin de supprimer les parabens « traqués » sur les étiquettes de leurs produits.

Depuis, des études complémentaires ont été réalisées, notamment sur la toxicocinétique des parabens. En décembre 2010, le CSSC rend public un rapport(82) analysant l'ensemble des données disponibles sur ces molécules, et explicitant ses conclusions quant aux risques pour les consommateurs :

- Les études *in-vitro* ont permis de démontrer une activité œstrogénique des parabens. Ce potentiel augmente avec la longueur de la chaîne carbonée, tout comme leur passage transcutané. Cependant, pour les parabens à chaînes les plus longues, le pouvoir stimulant de ces molécules sur les œstro-récepteurs reste limité, de l'ordre de 1 000 à 1 000 000 fois inférieur à celui du 17- β -œstradiol* ;
- Il a également été établi que l'acide parahydroxybenzoïque (PHBA, métabolite des parabens), quant à lui, ne montre pas d'activité œstrogénique ;
- En parallèle, des études toxicocinétiques menées chez le rat et l'homme ont montré que le métabolisme des parabens présente des différences selon l'espèce. Il apparaît que la totalité des parabens ne serait pas forcément métabolisée en PHBA chez l'homme, contrairement à chez le rat. Cependant, le CSSC souligne le fait que l'ensemble de ces études a été réalisé après administration orale ou sous-cutanée de parabens, jamais après application cutanée. Or, la peau humaine contenant des estérases, il est possible qu'elle métabolise efficacement les molécules de parabens. Ces études ne permettent donc pas d'affirmer de la dangerosité de ces substances ;
- Des données supplémentaires ont donc été demandées aux industriels par le CSSC, concernant la toxicocinétique humaine des parabens, relevant notamment de leur

absorption transdermique et de leur métabolisation. Il est en effet apparu nécessaire, afin d'évaluer leur sécurité, de s'assurer qu'en cas de passage transdermique, les parabens ne puissent pas parvenir, sous leur forme non métabolisée, jusqu'aux tissus pour s'y fixer. Il est ressorti de l'analyse des éléments transmis que :

- Les données toxicocinétiques abondamment disponibles sur les parabens à chaîne courte (methyl-, ethyl-paraben et leurs sels), ont permis de démontrer le très faible potentiel de passage transcutané de ces molécules, et donc de confirmer leur innocuité aux concentrations maximales de 0,4% (seul), et 0,8% (en mélange) ;
- Les études menées sur les parabens à chaîne moyenne (propylparaben et butylparaben, et leurs sels) ont permis de démontrer leur innocuité, mais seulement pour une concentration n'excédant pas 0,14%. La longueur plus importante de leur chaîne leur permet une pénétration cutanée plus importante, mais les études de toxicocinétique ont montré qu'ils ne présentaient pas de danger en-dessous de cette concentration (au-delà de 0,14%, il n'était pas possible d'obtenir une MOS>100, au vu des données disponibles) ;
- L'absence de données toxicocinétiques disponibles sur les parabens à chaîne longue et/ou ramifiée (isopropyl-, isobutyl-, phenyl-, benzyl- et pentyl-paraben, et leurs sels) rend impossible l'évaluation de leur sécurité.

En octobre 2011, le CSSC publie un nouvel avis(86) donnant des informations complémentaires sur l'évaluation de la sécurité du propylparaben et du butylparaben chez les enfants. Il rappelle, d'une part, que le métabolisme des enfants est immature, et d'autre part, que l'utilisation de changes crée des conditions occlusives, qui favorisent le passage transcutané des molécules dans la zone du siège. Il estime donc que pour ces molécules, en l'absence de données scientifiques plus précises, le principe de précaution exigerait de ne pas les utiliser dans les produits non rincés destinés à être utilisés dans la zone du siège des enfants de moins de 3 ans.

Au vu de ces conclusions, la réglementation européenne a été adaptée comme suit :

- Interdiction totale d'utilisation des molécules suivantes (et leurs sels) dans les produits cosmétiques à partir du 30 juillet 2015(87) :
 - Isopropylparaben ;
 - Isobutylparaben ;
 - Phenylparaben ;
 - Benzylparaben ;
 - Pentylparaben.
- Restriction d'utilisation des molécules suivantes, dont la concentration est limitée à 0,14% pour la molécule seule, mais toujours dans la limite de concentration totale en parabens de 0,8%, dans le cas des mélanges, à partir du 16 octobre 2015(88) :
 - Propylparaben ;
 - Butylparaben.

Une restriction supplémentaire est appliquée à ces molécules, qui ne sont en effet plus autorisées dans les produits non rincés destinés au change des enfants de moins de 3 ans.

En retraçant l'historique des raisonnements scientifiques ayant conduit à ces modifications réglementaires, on peut donc voir que l'usage des parabens n'a pas été restreint par établissement de preuves de risque pour la santé humaine, mais par manque de données de sécurité. Ces données avaient été demandées aux industriels par le CSSC, mais elles n'ont pas toutes été fournies. On peut supposer que les industriels n'ont pas souhaité s'engager dans de coûteuses études de toxicité, pour des molécules qu'ils jugeaient déjà « dépassées » sur le plan commercial. Il faut rappeler par ailleurs que le spectre des microorganismes tués par les parabens était très large de par leur mélange, qui présentait un effet synergique. En divisant le nombre de parabens par deux dans une formule, on a perdu plus de 50% de leur activité(27).

Cette polémique a eu pour effet d'induire une méfiance chez le grand public pour les ingrédients cosmétiques, et plus particulièrement sur les conservateurs. Celui-ci a vu en outre

l'interdiction de certaines molécules comme la preuve de la dangerosité des parabens contenus dans les produits cosmétiques, alors que celle-ci n'a finalement jamais pu être véritablement prouvée jusqu'à présent. L'Observatoire des cosmétiques a publié une étude(85) réalisée en juin 2015 sur la perception des ingrédients controversés par les consommateurs. Sur les 535 répondants, 80,6% jugent les parabens comme ingrédients polémiques, et 48,6% en souhaitent l'interdiction totale. Seuls 17,6% affirment se sentir suffisamment informés au sujet des ingrédients polémiques présents dans les produits de beauté... Quelles solutions les industriels ont-ils mis en place pour répondre à cette problématique ? Est-il possible de supprimer totalement les conservateurs des produits cosmétiques ? Les alternatives mises en place présentent-elles de moindres risques que les parabens, 12 ans après cette polémique ? C'est à ces questions que nous tenterons de répondre dans les paragraphes suivants.

II. Vers des produits cosmétiques « sans conservateur » ?

Les parabens, et plus généralement les conservateurs, étant considérés comme des produits dangereux par la population, on pourrait imaginer que les retirer purement et simplement des formules permettrait de réduire à néant les risques qui y sont associés. Mais cela est-il possible ?

1) Les alternatives à l'utilisation des conservateurs

a) La conservation physique

La source de contamination principale d'un produit est liée aux contacts répétés entre le produit et les doigts du consommateur, chargés de germes, mais aussi entre le produit et son environnement (air et eau). Par ailleurs, la température de l'environnement est susceptible d'influencer le développement des microorganismes(89). Par exemple, les produits conditionnés en pot et conservés dans la salle de bain du consommateur, où la température est généralement élevée, présentent des risques microbiologiques élevés. Ce type de conditionnement favorise en effet les contacts répétés du produit avec les doigts du consommateur, mais aussi avec l'atmosphère chaude et humide de l'environnement.

Certaines marques ont décidé de limiter ces risques en utilisant, pour leurs produits, des articles de conditionnement primaire capables de limiter partiellement ou totalement l'entrée de microorganismes dans le contenant.

i. Flacons airless

Les flacons dits airless sont des systèmes distributeurs inviolables et non pressurisés. Ils associent une pompe à action mécanique et un contenant qui délivre le produit sans reprise d'air, après remplissage et fermeture à l'abri de l'air. Le contenant peut être soit à piston, soit à poche(90). Lors de la délivrance du produit, la pompe aspire le piston (qui remonte) ou la poche (qui se rétracte), sans qu'il y ait nécessité de compenser par de l'air le vide laissé par le produit, comme c'est le cas par exemple, avec les tubes classiques. Ces flacons évitent donc les contaminations après ouverture en empêchant le contact entre le produit, le consommateur, et son environnement.

Cependant, l'entrée d'une petite quantité d'air est toujours possible avec ces dispensateurs, car il existe un volume mort dans la tête du doseur (cf. figure 36).

Volume mort dans la tête du doseur



Figure 36 : Schéma d'un dispensateur airless(91)

L'usage de conservateurs s'avère donc souvent indispensable malgré l'utilisation de flacons airless, même si leur concentration pourra être diminuée par rapport à un conditionnement plus classique.

Une alternative possible consiste en l'utilisation de matériaux antimicrobiens au niveau de l'ouverture du flacon. Par exemple, la société Pylote a développé un procédé breveté nommé Pyclear™(92). Celui-ci consiste en l'introduction de microsphères de céramique, obtenues par chimie verte, dans le plastique utilisé au niveau de l'ouverture du flacon. Celles-ci sont capables de faire barrage à l'entrée des microorganismes à l'intérieur du flacon. Cette technologie est par ailleurs efficace sur d'autres dispensateurs multidoses, comme par exemple les flacons compte-gouttes dispensateurs de substances médicamenteuses à usage ophtalmique.

Si les dispositifs airless limitent fortement l'entrée de germes dans le produit au cours de l'utilisation, ces dispensateurs ne permettent pas de décontaminer un produit éventuellement pollué lors de la production et/ou du conditionnement du produit, comme le ferait un conservateur chimique. A cette fin, il peut être intéressant de coupler l'usage d'un flacon airless à la stérilisation des produits. On peut citer l'exemple des procédés de stérilisation par Ultra-Haute Température (UHT) et par Haute Pression Hydrostatique (HPP, pour *High Hydrostatic Pressure*).

Le procédé de stérilisation UHT consiste à exposer le vrac fabriqué à très haute température (135°C), durant un laps de temps très court (3 à 7 secondes), afin de tuer les microorganismes qui y seraient potentiellement présents, sans altérer les propriétés du produit(93). Le conditionnement doit ensuite avoir lieu en bloc stérile, en utilisant des packagings eux-mêmes stérilisés.

Le procédé de stérilisation HPP consiste à exposer le produit fini, conditionné dans des conditions contrôlées mais non stériles, à une pression élevée (jusqu'à 3500 bars), afin de tuer les microorganismes qui seraient éventuellement présents à l'intérieur du produit, sans en altérer les propriétés(93). La méthode présente l'avantage de permettre de procéder au conditionnement hors bloc stérile. En revanche, les packagings utilisés doivent être suffisamment déformables pour reprendre leur apparence à la fin du traitement.

Si les flacons airless, couplés à des méthodes de stérilisation, permettent de limiter fortement les contaminations biologiques, il est à noter que leur coût est bien plus important que celui des packagings plus classiques. Il faut en effet y ajouter le coût des flacons (plus complexes techniquement, et donc plus chers), mais aussi des méthodes éventuelles de stérilisation, qui nécessitent des investissements importants au niveau des unités de production.

ii. Système Dispositif Formule Intacte (D.E.F.I.)

Certains industriels ont mis au point des techniques de conditionnement permettant de s'affranchir totalement du risque de contamination lors de l'utilisation du produit. Il s'agit par exemple du système breveté D.E.F.I., mis au point par le groupe Pierre Fabre en 2009, et utilisé pour certains des produits de ses marques Avène® et A-Derma®. Ce procédé implique une étape de stérilisation du vrac fabriqué, ainsi que des articles de conditionnement qui lui

sont destinés. L'étape du conditionnement se fait par ailleurs en bloc stérile. Le dispositif de dispensation utilisé (cf. figure 37) empêche toute entrée d'air dans le produit, par l'absence de volume mort dans la tête du doseur.



Figure 37 : Schéma du dispensateur D.E.F.I.(91)

Ceci garantit la qualité microbiologique après fabrication, mais également durant toute l'utilisation du produit par le consommateur. Les produits conditionnés selon cette méthode ne nécessitent donc pas de recours aux conservateurs chimiques.

Là encore, les méthodes de stérilisation, le conditionnement en bloc stérile, ainsi que la technicité du dispensateur, impliquent une hausse des coûts non négligeables, par rapport aux packagings standards.

iii. Monodoses

Une troisième alternative physique à l'utilisation des conservateurs est l'utilisation de flacons monodoses. Le vrac est fabriqué dans des conditions contrôlées mais non stériles, et ensuite conditionné dans des dispensateurs monodoses. Ces monodoses sont ensuite stérilisées par différentes méthodes (oxydes d'éthylène, rayonnements gamma ou bêta)(89), afin de s'assurer de l'absence de contamination initiale du produit.

La quantité de produit mis à disposition par une monodose correspond à une utilisation unique (cf. figure 38), ce qui permet de s'affranchir du risque de contamination par contact du produit avec le consommateur ou l'environnement, puisque le dispositif ne sera pas réutilisé par le consommateur, et le flacon jeté.



Figure 38 : Photographie d'un tube monodose(91)

Les monodoses garantissent donc une sécurité microbiologique optimale des produits cosmétiques. Cependant, dans un contexte où les problématiques environnementales deviennent fondamentales, l'utilisation de flacons jetables entraîne une quantité de déchets non négligeable. De plus, le prix des produits s'en retrouve fortement impacté, car les articles de conditionnement sont également plus nombreux.

b) Formulations autoprotégées

Certaines formules ne nécessitent pas l'ajout de conservateurs, car leurs caractéristiques physico-chimiques inhibent naturellement le développement bactérien. Certains ingrédients ou additifs, utilisés dans un autre but que la conservation, sont également capables d'inhiber le développement des microorganismes dans les produits.

i. pH

La grande majorité des microorganismes se développe préférentiellement dans la zone de pH comprise entre 6 et 8(94). Les formules de pH < 4,5-5, et celles de pH > 8-8,5 sont donc à faible risque microbiologique, leur pH inhibant le développement de la plupart des microorganismes. L'ajout d'un conservateur antifongique peut s'avérer toutefois nécessaire à pH acide, car cela peut favoriser le développement de champignons microscopiques.

Toutefois, la plupart des produits cosmétiques ont un pH compris entre 5 et 8(89). Hormis pour certains cas particuliers ayant un pH particulièrement acide (exfoliants chimiques à base d'acides de fruits) ou basique (savons liquides, crèmes dépilatoires), il est donc plutôt ardu d'exploiter ce paramètre pour limiter le développement microbien dans les produits finis.

ii. Activité de l'eau

La présence d'eau dans le milieu est essentielle au développement des bactéries. Les formules totalement anhydres, comme les huiles de massage, ne nécessitent donc pas l'ajout d'un agent conservateur(9).

Pour les formules contenant de l'eau, la notion d'activité de l'eau, notée a_w (*activity of water*), est capitale(94). Les molécules d'eau présentes dans une formule sont en partie monopolisées par d'autres molécules en solution dans le système, auxquelles elles sont liées par des liaisons hydrogènes. Ces molécules ne sont pas disponibles pour les microorganismes. Dans le cas des solutions concentrées, comme les saumures ou les sirops, par exemple, la croissance des microorganismes peut être totalement inhibée.

L'activité de l'eau permet de quantifier la proportion d'eau non complexée, aussi appelée eau libre, qui est disponible pour la croissance microbienne. Elle correspond au rapport entre la pression de vapeur d'eau (en mm Hg) au-dessus de la surface du produit, et la pression de vapeur de l'eau pure (en mm Hg), à la même température(95), selon la formule ci-dessous :

$$a_w = \frac{\text{Pression de vapeur d'eau du produit}}{\text{Pression de vapeur de l'eau}}$$

La valeur de l' a_w n'a pas d'unité et est comprise entre 0 et 1. Plus elle est élevée, plus la quantité d'eau libre est importante, et plus les microorganismes sont susceptibles de se développer dans le système. Les formules dont l' a_w est suffisamment faible sont donc à faible risque microbiologique.

Cependant, les microorganismes montrent des différences de sensibilité à l'activité de l'eau. Si les bactéries nécessitent beaucoup d'eau disponible ($a_w > 0,87$) pour se développer, les levures et moisissures peuvent tolérer des valeurs d' a_w bien plus faibles (jusqu'à 0,6)(96). Quant aux bactéries halophiles* et aux levures osmotolérantes*, elles ne sont que très peu sensibles à l'activité de l'eau. Le tableau 6 ci-dessous reprend quelques exemples de valeurs d' a_w en-dessous desquelles certains microorganismes ne peuvent se développer.

Microorganismes	Valeur d' a_w inhibant leur développement
<i>Pseudomonas spp.</i>	< 0,96
Autres bacilles Gram négatif	< 0,90
<i>Staphylococcus aureus</i>	< 0,86
Levures et moisissures	< 0,60

Tableau 6 : Exemples de valeurs d' a_w nécessaires pour inhiber le développement de certains microorganismes [adapté de(94)]

Il est possible d'abaisser l' a_w d'une formule en remplaçant une partie de l'eau par d'autres ingrédients, tels que(94) (95) (89) :

- Une solution de chlorure de sodium ;
- Des tensioactifs de la classe des PEG (polyethylene glycol) ;
- Des solvants de la classe des glycols (caprylyl glycol, propylene glycol) ;
- Des alcools tels que le glycerol et le sorbitol ;

- Des sucres tels que le glucose, le saccharose ;
- Des agents de viscosité hydrocolloïdes (gomme xanthane, gomme guar) ;
- De l'urée.

Dans les cas où la valeur de l' a_w permet de s'affranchir totalement de l'usage de conservateurs ($a_w < 0,60$), il convient de se montrer particulièrement vigilant quant à l'absence de contamination initiale du produit et des matières premières, ainsi qu'à l'utilisation d'un packaging approprié pour limiter les risques de contamination à l'utilisation. En effet, si elle inhibe la multiplication microbienne, elle n'est pas capable de réduire la population contaminante initiale de la formule, comme sont capables de le faire les conservateurs listés. L'ajout de conservateurs peut s'avérer tout de même nécessaire pour s'assurer d'une activité décontaminante. La concentration nécessaire en agents conservateurs sera alors diminuée par une faible a_w (94).

iii. Actifs ou additifs non employés comme conservateurs, mais possédant une activité antimicrobienne

Certaines formules sont naturellement protégées par la présence d'additifs ou d'actifs ayant une activité principale autre que la conservation, et non listés comme conservateurs, mais possédant des propriétés antimicrobiennes. Cependant, il est exclu que leur fonction principale soit liée à la conservation du produit, auquel cas il s'agirait de l'utilisation d'un système conservateur non autorisé, ce qui est spécifiquement interdit par l'article 14 du règlement cosmétique(1).

Voici une liste d'exemples d'ingrédients présentant de telles propriétés(94) (89) :

- Le triclosan utilisé comme agent déodorant ;
- Les agents antipelliculaires (zinc pyrithione, piroctone olamine) ;
- Certains alcools aliphatiques comme l'éthanol et l'isopropyl alcohol ;
- Certains actifs dermatologiques tels que les Lipacides® de la société Seppic. Obtenues par greffage d'acides aminés sur des chaînes d'acides gras, ces molécules sont capables d'inhiber le développement bactérien, à pH acide ;
- Certaines huiles essentielles (arbre à thé, citron...) ;
- Les glycols aliphatiques (glycerin, propylene glycol, ethylhexylglycerin, glyceryl caprylate...) ;
- Certains acides gras à chaîne moyenne et leurs dérivés (monolaurine, lipoaminoacides...) ;
- Les agents antioxydants (BHT, BHA...) ;
- Les agents chélatants (Tetrasodium EDTA, Tetrasodium glutamate diacetate...).

Certains de ces ingrédients ont une action antibactérienne telle que l'ajout d'un système conservateur peut s'avérer totalement superflu. Il s'agit par exemple du triclosan (par ailleurs listé comme conservateur), des agents antipelliculaires, et de l'éthanol (on considère par exemple qu'une formule ne nécessite pas de conservateur quand elle contient plus de 20% d'éthanol(9)). D'autres ingrédients permettent de réduire la croissance bactérienne, mais leur activité n'est pas suffisante pour protéger totalement la formule. L'ajout d'un système conservateur est dans ce cas nécessaire, mais en concentration moindre que pour une formule ne contenant pas ces additifs.

Certaines formulations réunissent les conditions optimales pour que l'ajout d'un conservateur soit absolument inutile. On peut citer le cas des savons liquides, dont le pH naturellement élevé (9,5-10,5) permet d'écarter une grande partie des risques de contamination. Ce type de produit contient par ailleurs souvent un agent chélatant (par exemple, le tetrasodium EDTA), qui est utilisé pour séquestrer les ions divalents éventuellement présents dans la formule à titre d'impuretés, et responsables d'une précipitation des molécules tensioactives. Or, l'EDTA a une action secondaire antimicrobienne. Sa présence, dans le cas de ces formules déjà très peu sensibles microbiologiquement, permet de s'affranchir totalement de l'utilisation de conservateurs.

Si ces matières premières permettent de ne pas utiliser de conservateur, ou d'en réduire la concentration, certaines d'entre elles présentent, elles aussi, des risques intrinsèques. Les glycols par exemple présentent un potentiel irritant, qui est proportionnel à leur lipophilie(68). L'éthanol possède également des propriétés irritantes. Les huiles essentielles, quant à elles, sont des substances allergènes bien connues. Les formules autoconservées doivent donc faire l'objet d'une évaluation de leur sécurité aussi rigoureuse que pour les produits conservés. Les paramètres physico-chimiques de ces substances sont également susceptibles de limiter leur utilisation : par exemple, l'odeur forte de certaines huiles essentielles les rend inutilisables dans beaucoup de formules, dont elles dénaturent considérablement l'odeur.

Dans un contexte tendu où l'on cherche à limiter au maximum l'utilisation des conservateurs, ces propriétés deviennent pour certaines marques un objectif en soi, où l'autoprotection n'est plus une propriété « collatérale » de la formule, mais bien au cœur du développement du produit. On peut citer l'exemple de la marque Lush qui communique beaucoup en 2017 sur ses formules autoprotégées, qui sont au cœur des axes de recherche de la société(97).

2) Vers une suppression totale des conservateurs dans les cosmétiques ?

L'utilisation de méthodes de conservation physique, ou le développement de formules autoprotégées, permettent de supprimer ou de limiter l'utilisation de conservateurs listés. Or, les méthodes de conservation physique représentent des coûts non négligeables, et les méthodes d'autoprotection ne sont pas applicables à toutes les galéniques, notamment celles qui contiennent une grande quantité d'eau. Ces méthodes ne concernent donc qu'une partie des formules disponibles sur le marché.

Par ailleurs, et comme nous l'avons vu précédemment (partie A – Risques microbiologiques), le CSSC a rappelé que la personne responsable est chargée de mettre en place les moyens adéquats afin de protéger son produit, dans le but d'assurer la sécurité microbiologique des cosmétiques pour le consommateur(28). Ceci implique une exigence d'efficacité des moyens mis en place pour garantir l'absence de contamination des produits, celle-ci pouvant avoir des conséquences dramatiques pour la population (infections pouvant aller jusqu'à des bactériémies chez les personnes à risques). Pour les autres formules du marché, l'utilisation d'un système de conservation efficace apparaît donc indispensable. Il n'est techniquement pas possible de supprimer totalement ces molécules de toutes les formules.

En parallèle, l'article 3 du règlement cosmétique(1) exige que les produits soient sûrs pour la population, c'est-à-dire que les effets indésirables liés aux produits cosmétiques doivent être limités au maximum.

La conservation des formules non autoprotégées, et qui ne bénéficient pas de méthodes de conservation physique, apparaît donc indispensable, tout en relevant d'un double enjeu, d'efficacité et de sécurité d'utilisation.

3) Focus sur les produits « sans conservateur », « sans paraben » ...

Depuis la polémique sur les parabens, les allégations « sans conservateur » et « sans paraben » ont le vent en poupe auprès des consommateurs, ceux-ci y voyant un gage de sécurité. Peut-il y avoir un intérêt pour les professionnels de santé à orienter les consommateurs vers de tels produits ?

La mention « sans conservateur » signifie, dans la majorité des cas, que les produits en question n'ont pas la nécessité d'être conservés, de par leur formulation ou leur conditionnement, comme expliqué dans le paragraphe précédent. Les mentions « sans paraben » ou encore « sans phenoxyethanol », par exemple, indiquent le plus souvent que c'est un autre système conservateur qui a été introduit dans la formule. Ces mentions n'excluent qu'une catégorie d'ingrédients, quand d'autres catégories de molécules peuvent

poser problème chez les sujets à peau sensible ou à terrain atopique* : autres conservateurs mais aussi colorants capillaires, tensioactifs, huiles essentielles, antioxydants, etc. Elles ne peuvent donc exclure totalement tout risque, pour tout individu, et relèvent davantage d'allégations marketing consistant à rassurer le consommateur. Il n'y a donc pas vraiment d'intérêt à conseiller ces produits. Quand un patient est sujet à des allergies et/ou irritations dont la cause a pu être identifiée par un dermatologue, seule la liste complète des ingrédients, en nomenclature INCI, peut l'aider à éviter les molécules indésirables pour lui(98).

Il est à noter que la Commission européenne étudie ces allégations à l'heure actuelle. Elle a indiqué dans son Rapport du 19 septembre 2016 sur les allégations relatives aux produits reposant sur des critères communs dans le domaine des produits cosmétiques(99) que :

- La mention « sans conservateur » est jugée légale et pourrait continuer à être utilisée, quand la formule ne contient effectivement pas de molécule dont la fonction principale est de conserver le produit ;
- La mention « sans paraben » ne devrait pas être autorisée, car elle est de nature à dénigrer toute cette classe de produits, alors que l'innocuité de certains a pu être prouvée, et que l'usage des autres a été restreint, voire interdit selon les cas. Cette mention sera donc peut-être amenée à disparaître prochainement des étiquettes de nos cosmétiques (!).

III. Les conservateurs listés dans la formule cosmétique

1) Critères de choix d'un système conservateur

Il y a de nombreux critères à prendre en compte pour le choix du/des conservateur(s) d'une formule.

Du point de vue du formulateur, le conservateur idéal(100) présenterait l'ensemble des critères suivants :

- Être incolore, inodore et insipide ;
- Être sans incidence sur la texture et la viscosité des formules ;
- Être soluble dans l'eau ;
- Être efficace sur une large gamme de pH ;
- Être capable d'inhiber la croissance d'un large éventail de microorganismes (large spectre) ;
- Être totalement inoffensif pour l'espèce humaine (Absence de potentiel irritant ou allergène, absence d'effet CMR ou perturbateur endocrinien).

A cette liste de critères, nous pouvons ajouter que le prix des molécules doit être raisonnable pour ne pas faire « exploser » le prix de revient des formules. Si le consommateur exige plus de sécurité pour ses produits cosmétiques, il n'est cependant pas prêt à les payer beaucoup plus cher. Enfin, le conservateur idéal doit être autorisé par le plus de réglementations possibles (européenne, nord-américaine, canadienne, chinoise...) afin de pouvoir être commercialisé à large échelle, dans un contexte de mondialisation du marché cosmétique.

Peu de molécules présentent toutes ces caractéristiques. Ainsi, si l'annexe V du règlement cosmétique(1), reprise en annexe 3 de ce document, compte actuellement 56 entrées correspondant à 143 molécules, seules certaines d'entre elles sont régulièrement utilisées(68).

2) Utilisation actuelle des conservateurs

Dans ce paragraphe, nous tenterons de déterminer quels sont les conservateurs les plus utilisés dans les produits cosmétiques, à l'heure actuelle.

Une étude de marché, menée par la société spécialisée Mintel, a permis d'établir la liste des conservateurs les plus retrouvés dans les produits cosmétiques européens, sur la période 2008-2012. Les résultats sont reproduits en figure 39 ci-dessous :

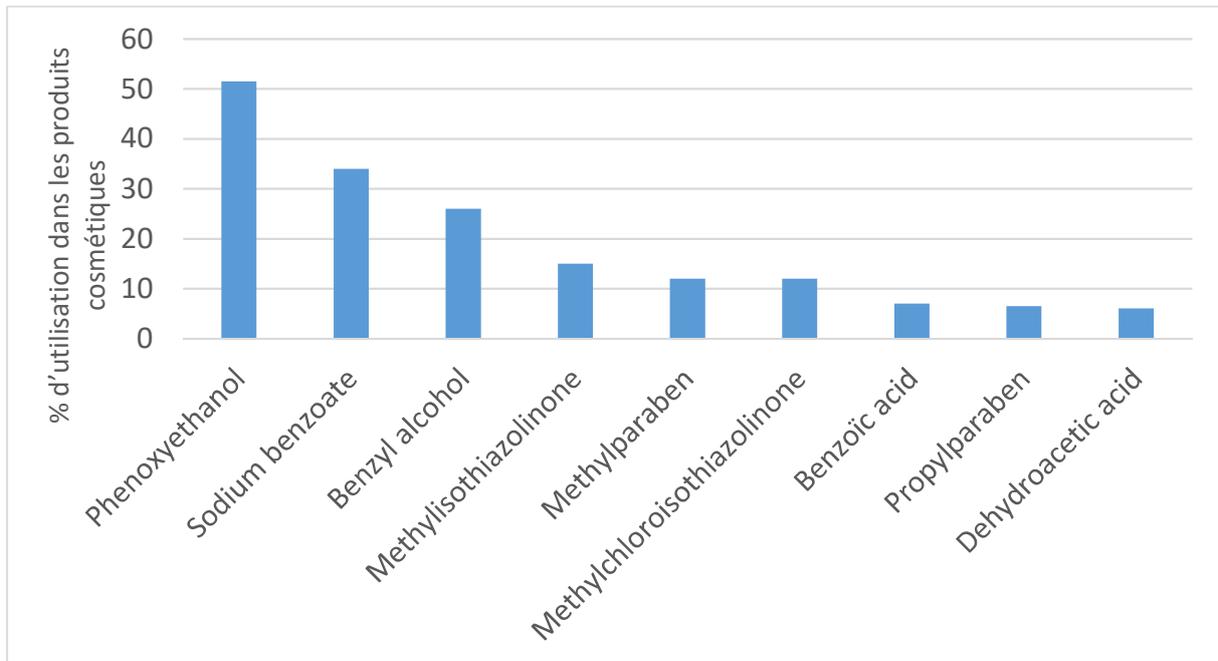


Figure 39 : Fréquence d'utilisation des conservateurs les plus utilisés en Europe dans les produits cosmétiques, sur la période 2008-2012(101)

Une autre étude(102) a été menée en 2010 par la FDA sur l'utilisation des conservateurs aux États-Unis. Si les données sont issues du marché nord-américain, Cosmetics Europe (association européenne pour le commerce des produits cosmétiques) estime qu'ils sont également représentatifs du marché européen(103). Cette étude a l'avantage d'être plus exhaustive que celle citée précédemment. Cosmetics Europe émet cependant une réserve sur l'utilisation des parabens, qui sont utilisés à plus petite échelle en Europe qu'en Amérique du Nord. Les résultats sont présentés en figure 40 ci-dessous. Il est à noter que seules les molécules autorisées par le règlement européen à cette période ont été incluses dans ce graphique.

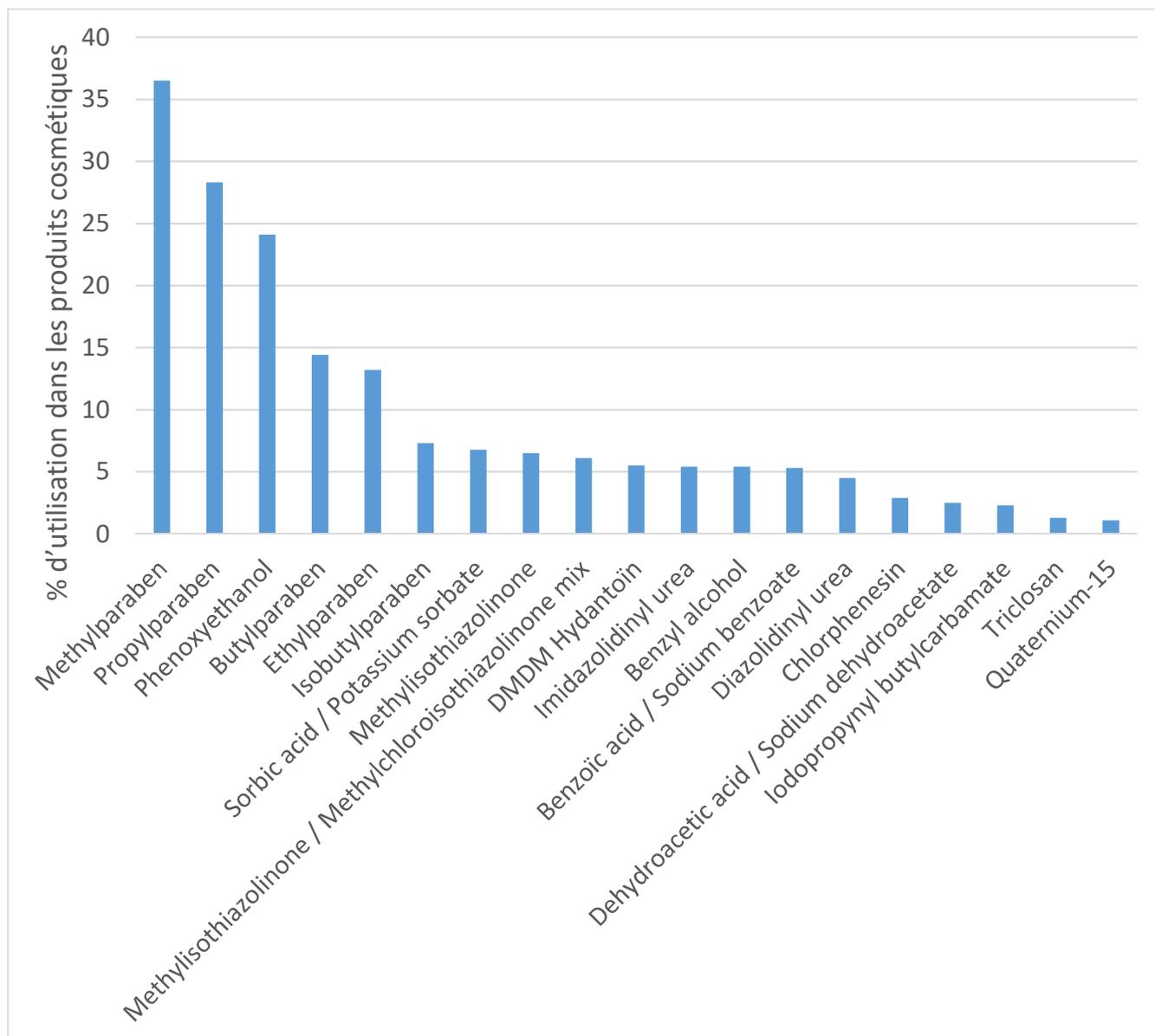


Figure 40 : Fréquence d'utilisation des conservateurs les plus utilisés aux USA dans les produits cosmétiques, en 2010 [adapté de(22)]

Si les résultats de ces deux études ne sont pas exactement identiques, notamment concernant la fréquence d'utilisation des parabens, on y retrouve globalement les mêmes molécules. Ces données nous permettent d'établir la liste des conservateurs les plus utilisés dans les produits cosmétiques, durant cette période, que nous pouvons pour certains regrouper par classe :

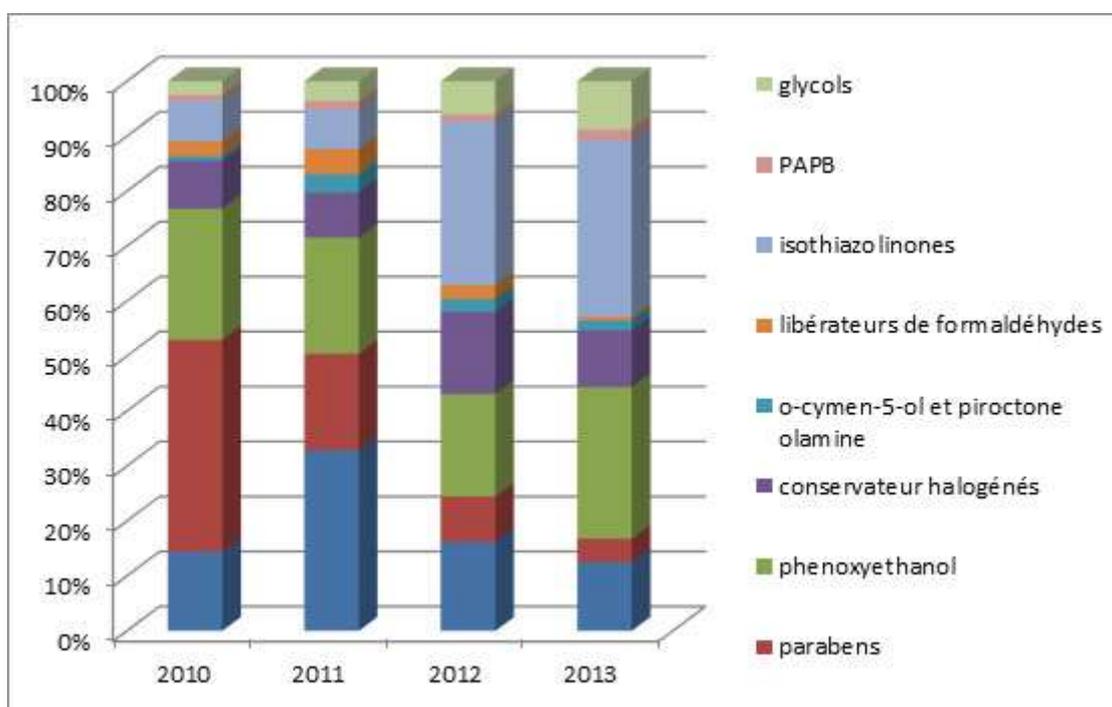
- Parabens ;
- Phenoxyethanol ;
- Methylisothiazolinone / Methylchloroisothiazolinone ;
- Composés organohalogénés : Chlorphenesin, Triclosan ;
- Libérateurs de formaldéhyde : DMDM hydantoin, Imidazolidinyl urea, Diazolidinyl urea ;
- Acides carboxyliques et leurs sels : Sorbic acid / Potassium sorbate, Benzoic acid / Sodium benzoate, Dehydroacetic acid / Sodium dehydroacetate ;
- Benzyl alcool.

Une troisième étude(104) vient compléter ces données. Elle a été menée par la société Cosmepar, spécialisée dans la sous-traitance de tests relatifs aux produits cosmétiques, dans le but d'établir un bilan des reformulations des produits cosmétiques sur la période 2010-2013. 180 000 analyses ont été menées dans le cadre de cette étude, sur les formules élaborées

par leurs clients. Dans la partie qui nous intéresse, la société a comparé la nature des conservateurs utilisés dans les produits cosmétiques, et a regroupé ces données par année. Les résultats sont disponibles en figure 41 ci-dessous. On constate pendant cette période :

- Une réduction de l'utilisation des parabens de 78% ;
- Un accroissement majeur de l'utilisation des isothiazolinones de 327% ;
- Une augmentation de l'utilisation des conservateurs halogénés de 49%, notamment de la chlorphenesin ;
- Un accroissement de l'utilisation des glycols, de l'ordre de 140%. Attention, ceux-ci ne sont pas listés comme conservateurs. Ils font partie des molécules alternatives utilisées pour diminuer l'activité de l'eau des formules.

On peut en conclure que l'usage des parabens a été drastiquement réduit, et supposer que ces molécules ont été remplacées par deux familles de conservateurs principales : les isothiazolinones et les organohalogénés. Ils ont également été remplacés par des molécules alternatives n'ayant pas fonction de conservateurs, mais présentant une activité intéressante contre les microorganismes.



PAPB = PolyAminoPropyl Biguanide

Figure 41 : Evolution de la nature des conservateurs utilisés entre 2010 et 2013(104)

3) Molécules les plus utilisées et risques associés

Les données recueillies sur le marché des agents conservateurs nous ont permis de déterminer les molécules les plus utilisées, ainsi que celles qui l'ont été pour remplacer les parabens. Intéressons-nous maintenant à ces substances, leur structure chimique(10), leurs contraintes réglementaires, leur mode d'action, leur spectre d'efficacité, ainsi que leurs contraintes physico-chimiques. Présentent-elles des risques pour la santé humaine ?

a) Parabens

Les parabens dont on ne pouvait pas s'assurer de l'innocuité, en l'état des connaissances actuelles, ont été interdits. La réglementation des autres a été adaptée aux connaissances techniques, permettant de garantir leur sécurité d'emploi aux concentrations autorisées. Leur efficacité et leur bonne tolérance cutanée fait qu'ils sont toujours largement employés, malgré les réticences des consommateurs.

i. Molécules et statut réglementaire

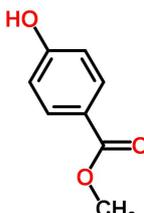
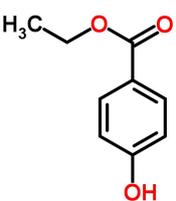
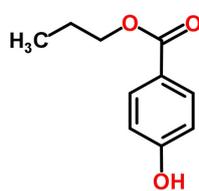
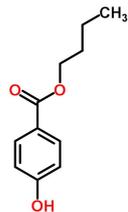
N° d'ordre	Substance	Molécule	Concentration autorisée	Restrictions
12	METHYLPARABEN Methyl 4-hydroxybenzoate (et ses sels de calcium, potassium et sodium)		0,4% (en acide) pour un ester	/
	ETHYLPARABEN Ethyl 4-hydroxybenzoate (et ses sels de calcium, potassium et sodium)		0,8% (en acide) pour les mélanges d'esters	
12 bis	PROPYLPARABEN Propyl 4-hydroxybenzoate (et ses sels de calcium, potassium et sodium)		0,14 % (en acide) pour la somme des concentrations individuelles	Ne pas utiliser dans les produits sans rinçage destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de trois ans. Pour les produits sans rinçage conçus pour les enfants de moins de trois ans : "Ne pas utiliser sur la zone du siège"
	BUTYLPARABEN Butyl 4-hydroxybenzoate (et ses sels de calcium, potassium et sodium)		0,8 % (en acide) pour les mélanges de substances mentionnées aux numéro d'ordre 12 et 12 bis, la somme des concentrations individuelles en butylparaben et en propylparaben et leurs sels ne dépassant pas 0,14 %	

Tableau 7: Numéros d'ordre(1), molécules(10) et contraintes réglementaires(1) des parabens autorisés

ii. Mécanisme d'action, spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions

Le mécanisme d'action des parabens demeure peu connu(89). Ils seraient capables de se fixer sur la membrane cytoplasmique des microorganismes, puis de la rompre, ce qui entraînerait la lyse de la cellule bactérienne, la vidange de son cytoplasme, puis sa mort. Ils seraient capables d'interférer avec les voies métaboliques de nombreux microorganismes : inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN, inhibition enzymatique, et perturbation du transport membranaire.

Substance	Spectre d'action	pH optimal	Solubilité	Interactions / Synergies
METHYLPARABEN	Très large spectre. Plus actifs vis-à-vis des levures,			Incompatibles avec :
ETHYLPARABEN	moisissures et bactéries Gram positif.	Bonne efficacité à pH < 7	Acides très peu solubles (Methyl- > Ethyl- > Propyl- > Butyl-paraben)	- Tensioactifs non ioniques - Esters de cellulose - PEG - Gélatine
PROPYLPARABEN	Moins actifs sur les bactéries Gram négatif et les <i>Pseudomonas</i> .	Activité modérée à pH > 7	Les sels de sodium sont parfaitement solubles dans l'eau.	Synergies avec :
BUTYLPARABEN	Activité croissante du methyl- au butyl-paraben.			- Autres parabens - Phenoxyethanol - Imidazolidinyl urea - Propylene glycol

Tableau 8 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles des parabens autorisés(94)

iii. Profil toxicologique

La toxicité des parabens a été largement étudiée, et les risques inhérents à leur utilisation écartés par leurs nouvelles restrictions réglementaires. Peut-on cependant envisager un retour au « tout parabens » ? Cela n'est pas souhaitable, car nous verrons plus bas l'importance de maintenir une grande variabilité des agents conservateurs utilisés dans les produits cosmétiques. De plus, un dossier CoRAP (*Community Rolling Action Plan*) a été déposé auprès des autorités européennes quant à l'utilisation des molécules toujours autorisées(68). Ceci signifie que leur potentiel reprotoxique, et perturbateur endocrinien, sera réévalué prochainement. Ceci pourrait entraîner des restrictions d'usage supplémentaires.

b) Phenoxyethanol

Le phenoxyethanol est un éther monophénolique de l'éthylène glycol, utilisé à la base comme solvant des parabens, dans des mélanges prêts à l'emploi, comme le Phenonip®. Les industriels se sont rendu compte, lors du développement de ces mélanges, de son efficacité contre les bactéries à Gram négatifs, par exemple les *Pseudomonas*(9). Il est depuis largement utilisé comme conservateur. Depuis la polémique sur les parabens, il est également utilisé en association avec d'autres conservateurs, dont l'action antimicrobienne lui est complémentaire.

i. Molécule et statut réglementaire

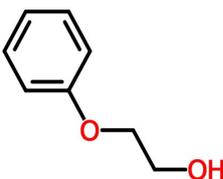
N° d'ordre	Substance	Molécule	Concentration autorisée	Restrictions
29	PHENOXYETHANOL 2-Phenoxyethanol		1,0%	/

Tableau 9 : Numéro d'ordre(1), molécule(10) et contraintes réglementaires(1) du phenoxyethanol

ii. Mécanisme d'action, spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions

Le phenoxyethanol a la capacité d'inhiber certaines enzymes du cycle de Krebs(105), indispensables à la survie de la cellule bactérienne. Il a aussi pour cible la membrane cellulaire, dont il est capable d'augmenter la perméabilité aux ions potassium(77). Cette propriété lui permet par ailleurs de potentialiser l'activité de nombreux autres conservateurs, tels les parabènes, auxquels il est fréquemment associé. En outre, il a un effet inhibiteur direct sur la synthèse de l'ADN et l'ARN des microorganismes.

Substance	Spectre d'action	pH optimal	Solubilité	Interactions / Synergies
PHENOXYETHANOL	Très efficace sur les bactéries Gram négatif (dont <i>Pseudomonas</i>).	4 à 9	Peu soluble dans l'eau. Soluble dans l'alcool et les solutions d'hydroxyde de sodium	Incompatible avec : - Certains tensioactifs non ioniques Synergie avec : - Ammoniums quaternaires - Parabens - Dérivés d'acide indécylénique - Iodopropynyl butylcarbamate

Tableau 10 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles du phenoxyethanol(94)

iii. Profil toxicologique

La toxicité potentielle du phenoxyethanol est au cœur de l'actualité. Certains articles de magazines, comme l'UFC-Que choisir(14), conseillent d'éviter l'usage de produits en contenant, notamment pour les enfants, en raison de ses propriétés hépatotoxiques, et hématotoxiques. Qu'en est-il réellement ?

En 2008, le Comité pour le développement durable en santé (C2DS) avait attiré l'attention sur la toxicité potentielle de certaines substances présentes dans les cosmétiques pour bébés distribués dans les maternités. L'ANSM a évalué son utilisation et émis un rapport(77) faisant état de risques liés à l'utilisation de ce conservateur dans de nombreux produits. En 2009, l'Agence a mené une campagne d'inspections des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans, démontrant que 50% des produits contrôlés contenaient du phenoxyethanol, à concentration proche de 1%, le maximum autorisé. Cette situation soulève des doutes au sein de l'ANSM, quant à l'exposition réelle des consommateurs, notamment les enfants, à ce conservateur, lorsque plusieurs produits cosmétiques contenant 1% de phenoxyethanol sont utilisés, chaque jour. Elle préconise donc, par principe de précaution, de restreindre la concentration maximale du phenoxyethanol à 0,4% dans les cosmétiques destinés enfants de moins de 3 ans, et de l'interdire dans les produits destinés à la zone du siège.

À la suite de cet avis, le CSSC a procédé à une nouvelle évaluation de la sécurité du phenoxyethanol, en tenant compte des possibilités d'expositions cumulées (liées à l'utilisation de plusieurs cosmétiques susceptibles d'en contenir). A chaque fois, les MOS se sont révélées satisfaisantes, permettant de garantir sa sécurité d'emploi, pour les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans, y compris ceux destinés à être appliqués à la zone du siège. La substance a donc été jugée sans danger, et sa concentration maximale autorisée, maintenue à 1%, dans tous les produits cosmétiques.

Il est toutefois important d'apporter une certaine nuance à ce fait : l'évaluation n'a tenu compte que des possibilités d'expositions cumulées dues à des produits cosmétiques, mais pas à d'autres produits tels que les médicaments ou des produits biocides.

c) Methylisothiazolinone / Methylchloroisothiazolinone

La methylisothiazolinone et son dérivé chloré, la methylchloroisothiazolinone, ont été largement utilisés en remplacement des parabens. Leur efficacité à faible concentration, sur un large spectre, et pH-indépendante, en a fait un allié de choix lors de l'éviction des parabens des formules.

i. Molécules et statut réglementaire

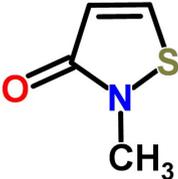
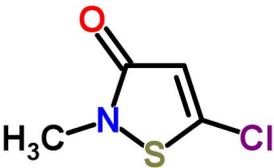
N° d'ordre	Substance	Molécule	Concentration autorisée	Restrictions
57	METHYLISOTHIAZOLINONE 2-Methyl-1,2-thiazol-3(2H)-one		0,01% (0,0015% à partir du 27/04/2018)	Produits à rincer uniquement
39	METHYLCHLOROISO-THIAZOLINONE 5-Chloro-2-methyl-1,2-thiazol-3(2H)-one En mélange avec la METHYLISOTHIAZOLINONE		0,0015 % (d'un mélange dans un rapport 3:1 de methylchloroisothiazolinone et de methylisothiazolinone)	Produits à rincer uniquement

Tableau 11 : Numéros d'ordre(1), molécules(10) et contraintes réglementaires(1) des isothiazolinones

ii. Mécanisme d'action, spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions

Les isothiazolinones montrent une action sur un très large spectre. Ces composés, électrophiles, se lient aux groupements thiols des protéines, inhibant l'activité d'enzymes du cycle de Krebs, indispensables à la respiration et à la production d'énergie par la cellule, entraînant sa mort(106).

Substance	Spectre d'action	pH optimal	Solubilité	Interactions / Synergies
METHYLISOTHIAZOLINONE	Très large spectre (bactéries, levures, moisissures).	1 à 9	Miscible dans l'eau, les alcools, les glycols.	Incompatible avec : - Amines - Sulfites - Mercaptans - pH > 9 Synergie avec : - Phenoxyethanol
METHYLCHLOROISO-THIAZOLINONE	Très large spectre (bactéries, levures, moisissures).	1 à 9	Miscible dans l'eau, les alcools, les glycols.	Incompatible avec : - Amines - Sulfites - Mercaptans - pH > 9

Tableau 12 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles des isothiazolinones(94)

iii. Toxicité

Le mélange de methylisothiazolinone (MIT) et de methylchloroisothiazolinone (MCIT) a été largement utilisé dans les années 80, sous le nom commercial de Kathon CG®. Il avait été

progressivement retiré des formules cosmétiques par les industriels, car une véritable épidémie de dermatites de contact allergiques (DCA) avait été provoquée par son utilisation en Europe, avec une prévalence de 3 à 8% dans la population générale(106). Cependant, la polémique engendrée par les parabens l'a remis au goût du jour depuis le milieu des années 2000, et les problématiques associées sont réapparues, avec une prévalence de 4% de DCA au mélange MIT/MCIT en 2011. Pour remédier aux inconvénients du mélange MIT/MCIT, tout en continuant à profiter de son efficacité, deux alternatives ont été étudiées :

- Son remplacement par le méthylidibromoglutaronitrile. Celui-ci s'est avéré être extrêmement sensibilisant et a été interdit dans les cosmétiques, en Europe, dès 2008 ;
- Son remplacement par la MIT seule, ou en association avec d'autres conservateurs, la MIT étant considérée comme beaucoup moins sensibilisante que le mélange MIT/MCIT. Elle a à cette fin été autorisée seule dans les produits cosmétiques en 2005, à une concentration maximale de 0,01% (contre 0,0015% pour le mélange MIT/MCIT).

Cependant, dès 2010, des cas d'allergies de contact à la MIT seule sont recensés, dont le nombre augmente considérablement avec le temps(106). En France, la proportion de tests positifs à la MIT est passée de 1,50% en 2010 à 5,56% en 2012, chez les patients consultant pour une DCA. En parallèle, une augmentation de la prévalence de l'allergie de contact au mélange MIT/MCIT est à nouveau relevée en Europe à partir de 2009. Ceci peut être expliqué par l'exposition croissante à la MIT dans les produits cosmétiques rincés et non rincés, à des concentrations proches de 0,01%, soit beaucoup plus élevées que dans l'usage précédent. Notons que l'exposition à la MIT est logiquement plus problématique pour les produits non rincés, ceux-ci restant au contact de la peau bien plus longtemps que leurs homologues rincés. L'exposition à ces concentrations de MIT induirait des sensibilités au mélange MIT/MCIT, chez des patients qui n'y étaient pas sensibles avant. De nombreuses publications ont été réalisées sur le sujet, avec des résultats si inquiétants que la MIT a été déclarée « Allergène de l'année » en 2013, par l'*American Contact Dermatitis Society*(52).

Au vu de ces données préoccupantes, et de multiples avis du CSSC, la réglementation a évolué comme ceci :

- Interdiction totale du mélange MIT/MCIT dans les produits non rincés à partir du 16 avril 2016(107) ;
- Interdiction totale de la MIT seule dans les produits non rincés à partir du 12 février 2017(108) ;
- Diminution de la concentration maximale autorisée à 0,0015% pour la MIT seule, dans les produits rincés, à partir de du 27 avril 2018(109). En effet le CSSC a pu attester de la sécurité d'emploi pour cette concentration, ce qui n'a pas été le cas en tenant compte d'une concentration de 0,01%.

En réduisant de près de 7 fois la concentration autorisée en MIT, le risque allergologique est peut-être écarté, mais il est essentiel de noter qu'à cette concentration, l'activité antimicrobienne de la méthylisothiazolinone n'est pas suffisante(68). Cette substance sera donc progressivement éliminée de tous les produits cosmétiques, son usage n'étant plus justifié.

d) Composés organohalogénés : Chlorophenesin, Triclosan

Les composés organohalogénés sont des molécules organiques contenant au moins un halogène tel que le chlore ou le brome. Ces molécules, et notamment la chlorophenesin, font partie de celles qui ont été les plus utilisées en remplacement des parabens. Le triclosan est lui aussi largement utilisé dans les produits cosmétiques actuellement. Ces deux molécules comprennent un (chlorophenesin) ou deux (triclosan) groupement(s) phénol(s), comme on peut le voir dans le tableau 13.

i. Molécules et statut réglementaire

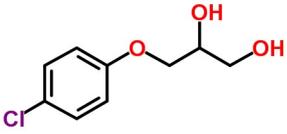
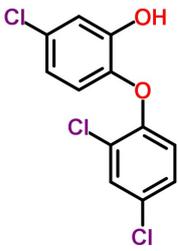
N° d'ordre	Substance	Molécule	Concentration autorisée	Restrictions
50	CHLORPHENESIN 3-(4-Chlorophenoxy)-1,2-propanediol		0,3%	/
25	TRICLOSAN 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol		a) 0,3% pour les Dentifrices / Savons pour les mains / Savons pour le corps / Gels douche / Déodorants (autres que sous forme de spray) / Poudres pour le visage et fonds de teint / Produits pour les ongles destinés au nettoyage des ongles des mains et des pieds avant l'application de préparations pour ongles artificiels b) 0,2% pour les Bains de bouche	/

Tableau 13 : Numéros d'ordre(1), molécules(10) et contraintes réglementaires(1) des composés organohalogénés les plus utilisés

ii. Mécanisme d'action, spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions

Ces molécules agissent par oxydation et dénaturation des protéines et de la membrane cytoplasmique des microorganismes(110), mais aussi par inactivation de leurs acides nucléiques. De plus, elles sont capables d'inhiber leur synthèse enzymatique. Elles ont également une activité sporicide, par action létale sur le cortex des spores bactériennes. Si le triclosan a une action suffisamment importante pour pouvoir être utilisé seul, aux concentrations autorisées, la chlorphenesin nécessite l'utilisation d'autres molécules, avec lesquelles elle agit en synergie (parabens, phenoxyethanol).

Substance	Spectre d'action	pH optimal	Solubilité	Interactions / Synergies
CHLORPHENESIN	Large spectre. Actif sur bactéries Gram positif, Gram négatif, levures et moisissures.	3 à 9	Soluble dans l'eau et les alcools. Insoluble dans les huiles.	Incompatible avec : / Synergie avec : - Phenoxyethanol - Methylparaben - Propylparaben
TRICLOSAN	Large spectre. Plus actif sur les bactéries Gram positif que sur les bactéries Gram négatif et les levures et moisissures.	4 à 9	Insoluble dans l'eau. Soluble dans les solutions alcalines et de nombreux solvants organiques.	Incompatible avec : - Tensioactifs non ioniques - Lécithine organiques.

Tableau 14 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles des composés organohalogénés les plus utilisés(94) (111)

iii. Toxicité

La chlorphenesin présente une bonne tolérance cutanée, même si de rares cas de dermatites de contact allergiques ont été rapportés(112). Il semble qu'elle présente un potentiel légèrement irritant, qui est amplifié en cas d'association avec du phenoxyethanol ou des parabens. La chlorphenesin possède des propriétés immunosuppressives, *in-vitro*, or il a été

démontré que ce potentiel est négligeable, au vu des dosages autorisés dans les produits cosmétiques. Par voie orale, la chlorphenesin a des propriétés myorelaxantes. Il est donc recommandé de ne pas l'utiliser dans des crèmes susceptibles d'être utilisées sur la poitrine des femmes allaitantes, afin d'éviter toute ingestion de cette substance par les nourrissons(113).

Le triclosan présente lui un profil toxicologique plus défavorable. C'est premièrement un allergène et un irritant connu(114). Ensuite, des études ont pu démontrer son potentiel de perturbateur endocrinien *in-vitro* et chez le rat. Il est suspecté de favoriser le cancer du sein, mais aussi d'altérer la qualité des spermatozoïdes, et de provoquer des altérations hépatiques. Il peut par ailleurs être détecté dans le lait maternel, partout dans le monde. En outre, son profil environnemental est également défavorable du fait de sa faible biodégradabilité. Il a de plus été démontré que l'usage du triclosan favorise à terme l'apparition de résistances germales, après l'emploi fréquent de produits finis contenant cette substance. Au vu de ces inconvénients, la réglementation européenne a été adaptée, et son usage a été restreint dans de nombreux produits (c. tableau 13), depuis le 30 juillet 2014(87). Ces restrictions ont été jugées insuffisantes par une partie de la communauté scientifique, et 200 scientifiques et médecins se sont rassemblés en juin 2017 pour lancer un appel mondial à abandonner son usage, *The Florence Statement on Triclosan and Triclocarban*(114).

Actuellement, son usage en tant que conservateur dans les produits cosmétiques tend à diminuer, mais le triclosan reste très utilisé pour son action antibactérienne dans les déodorants, bains de bouche, dentifrices et produits anti-acné. Ce dernier usage risque de poser problème dans les années à venir, car les adolescents sont des populations particulièrement sensibles aux perturbateurs endocriniens.

e) Libérateurs de formaldéhyde : DMDM hydantoïn, Imidazolidinyl urea, Diazolidinyl urea

Les inconvénients relatifs à l'usage du formaldéhyde (allergisant, irritant et très volatile, donc dangereux pour les muqueuses, CMR...(94)) conduisent peu à peu à son abandon et à son interdiction dans les produits cosmétiques. Une alternative à son utilisation consiste à le remplacer par d'autres aldéhydes qui, en solution aqueuse, sont capables de libérer des molécules de formaldéhyde(115). C'est le cas de la DMDM Hydantoïn, de l'imidazolidinyl urea, de la diazolidinyl urea, qui sont les plus utilisées, mais également du bronopol et du quaternium-15. Ces substances, comme elles relarguent la molécule au fil du temps, exposent le consommateur à une concentration moindre en formaldéhyde, et donc diminuent les risques associés. En revanche, afin que le consommateur soit convenablement informé, l'étiquetage des produits doit indiquer la mention « Contient : Formaldéhyde » dès lors que la concentration en formaldéhyde libre dépasse 0,05%, comme spécifié en annexe V du règlement cosmétique(1).

D'après l'étude de Cosmepar(104), les libérateurs de formaldéhyde seraient de moins en moins utilisés en France, après un rebond dans les années 2010-2011.

i. Molécules et statut réglementaire

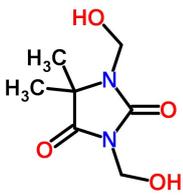
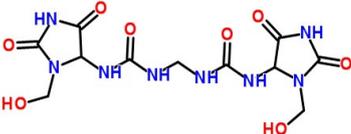
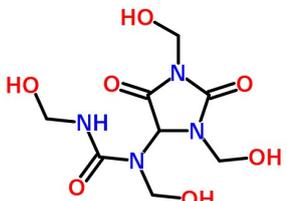
N° d'ordre	Substance	Molécule	Concentration autorisée	Restrictions
33	DMDM HYDANTOIN 1,3-Bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthyl-2,4-imidazolidinedione		0,6%	/
27	IMIDAZOLIDINYL UREA 1,1'-Méthylènebis{3-[3-(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-4-imidazolidinyl]urea}		0,6%	/
46	DIAZOLIDINYL UREA 1-[1,3-Bis(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-4-imidazolidinyl]-1,3-bis(hydroxyméthyl)urea		0,5%	/

Tableau 15 : Numéros d'ordre(1), molécules(10) et contraintes réglementaires(1) des libérateurs de formaldéhyde les plus utilisés

ii. Mécanisme d'action, spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions

La molécule active de formaldéhyde est relarguée par ces conservateurs au fil du temps. Son action antimicrobienne consiste à interagir avec les peptides des parois, à inhiber le transport des métabolites et des acides nucléiques, et à inhiber la synthèse des protéines(110). Elle a une action alkylante sur les protéines et les bases des acides nucléiques(105).

Substance	Spectre d'action	pH optimal	Solubilité	Interactions / Synergies
DMDM HYDANTOÏN	Actif sur les bactéries et les moisissures. Peu actif sur les levures.	4 à 9	Soluble dans l'eau et l'éthanol	Incompatible avec : / Synergie avec : - Iodopropynyl butylcarbamate - Methylparaben - Propylparaben
IMIDAZOLIDINYL UREA	Large spectre d'action, mais activité modérée.	3 à 9	Très soluble dans l'eau, la glycérine, les mélanges hydroalcooliques. Insoluble dans l'éthanol.	Incompatible avec : / Synergie avec : - Parabens - MIT/MCIT - Acide sorbique
DIAZOLIDINYL UREA	Large spectre, mais surtout actif sur les bactéries Gram négatif.	3 à 9	Soluble dans l'eau, la glycérine, le propylène glycol.	Incompatible avec : / Synergie avec : - Iodopropynyl butylcarbamate - Methylparaben - Propylparaben - Propylene glycol

Tableau 16 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles des libérateurs de formaldéhyde les plus utilisés(94)

iii. Toxicité

Si les libérateurs de formaldéhyde présentent une toxicité plus faible, sont moins irritants, et plus compatibles avec les autres ingrédients des formules que la molécule originelle(116), ils ne sont pas totalement dénués de toxicité. Celle-ci peut être liée à la molécule elle-même, ou à celle de formaldéhyde relarguée.

Ainsi, la DMDM Hydantoïn, l'imidazolidinyl urea et la diazolidinyl urea présentent toutes les trois des profils allergisants(116). En cas d'allergie à un libérateur de formaldéhyde, il n'est pas rare de voir apparaître des allergies croisées avec d'autres libérateurs, ou avec le formaldéhyde lui-même.

f) Acides carboxyliques et leurs sels : Sorbic acid / Potassium sorbate, Benzoïc acid / Sodium benzoate, Dehydroacetic acid / Sodium dehydroacetate

Les acides organiques sont des conservateurs très utilisés à l'heure actuelle. En formulation cosmétique, leur origine est souvent synthétique, mais le fait qu'ils soient naturellement retrouvés dans de nombreuses plantes, leur confère une image naturelle. D'ailleurs, ce sont les seuls conservateurs de cette liste (avec le benzyl alcohol), qui sont autorisés par les référentiels biologiques comme Cosmos, par exemple. Les plus utilisés à l'heure actuelle sont les acides sorbique, benzoïque, déhydroacétique, et certains de leurs sels (voir tableau 17 ci-dessous). L'association synergique « potassium sorbate + sodium benzoate » est l'un des systèmes conservateurs les plus retrouvés sur les étiquettes des produits d'hygiène, à l'heure actuelle.

i. Molécules et statut réglementaire

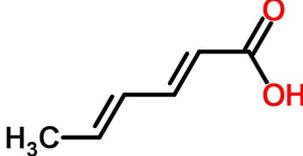
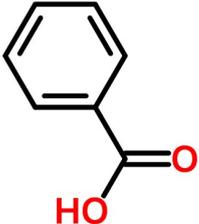
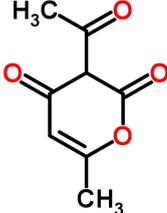
N° d'ordre	Substance	Molécule	Concentration autorisée	Restrictions
4	SORBIC ACID (2E,4E)-2,4-Hexadienoic acid (et ses sels de calcium, potassium et sodium)		0,6 % (acide)	/
1	BENZOIC ACID Benzoic acid (et son sel de sodium)		a) 2,5 % (acide) pour les produits à rincer, sauf les produits bucco-dentaires b) 1,7 % (acide) pour les produits bucco-dentaires c) 0,5 % (acide) pour les produits sans rinçage	/
13	DEHYDROACETIC ACID 3-Acetyl-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione (et son sel de sodium)		0,6 % (en acide)	Ne pas utiliser dans les aérosols (sprays)

Tableau 17 : Numéros d'ordre(1), molécules(10) et contraintes réglementaires(1) des acides carboxyliques les plus utilisés

ii. Mécanisme d'action, spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions

Les acides carboxyliques agissent par modification de pH cytoplasmique. Sous leur forme acide, non dissociée, ils sont lipophiles, et par là sont capables de traverser la membrane plasmique des microorganismes. Une fois dans la cellule, ils se dissocient et provoquent l'acidification du milieu. La cellule, pour survivre, utilise beaucoup d'énergie pour rétablir le pH du cytoplasme, en évacuant les protons et en internalisant des ions sodium environnants. Elle finit par s'épuiser, ce qui a pour effet de diminuer sa vitesse de multiplication. Ces modifications entraînent également la baisse du pH extracellulaire, ce qui favorise la protonation des molécules d'acide qui se trouvent en périphérie, qui est leur forme active, et son passage à l'intérieur de la cellule. Ces phénomènes finissent par tuer le microorganisme.

Ces molécules sont actives à pH acide, car plus la valeur du pH est basse, plus la proportion de molécules sous forme protonée est importante. Afin que la substance choisie soit active, il est nécessaire de tamponner le pH de la formule dans une tranche de valeurs inférieures au pKa de l'acide, ce qui permet de maintenir les molécules sous forme majoritairement protonées. Ainsi, pour un pH défini, l'acide qui sera le plus actif, est celui dont le pKa est le plus élevé.

Les sels d'acides carboxyliques sont moins actifs que les formes acides, car ils nécessitent d'être protonés pour être actifs. Cependant, ils sont davantage utilisés, notamment dans les produits moussants, car ils sont plus faciles à solubiliser dans la phase aqueuse.

Enfin, certains acides, comme l'acide sorbique, sont sensibles à la photooxydation, et nécessitent donc des flacons opaques ou anti-UV adaptés(89). De plus, l'acide sorbique est

instable dans les flacons en verre brun, en PVC et en polypropylène. Ces matériaux doivent donc être évités dans les conditionnements primaires des produits cosmétiques contenant cette substance.

Les contraintes de pH, de solubilité et de packaging qui leur sont associées font qu'ils ne peuvent pas être utilisés dans la totalité des formules cosmétiques.

Substance	Spectre d'action	pH optimal	Solubilité	Interactions / Synergies
SORBIC ACID	Actif sur les levures et les moisissures. Peu actif sur les bactéries.	< 6	Acide peu soluble dans l'eau. Plus soluble à l'état de sel.	Incompatible avec : - Tensioactifs non ioniques (incompatibilité modérée) Synergie avec : - Parabens - Benzoic acid (et ses sels)
BENZOIC ACID	Actif sur les levures et les moisissures. Modérément actif sur les bactéries	3 à 5	Acide peu soluble dans l'eau. Plus soluble à l'état de sel.	Incompatible avec : - Tensioactifs non ioniques - Composés quaternaires - Gélatine - Sels de fer - Protéines - Glycérine Synergie avec : - Sorbic acid (et ses sels)
DEHYDROACETIC ACID	Actif sur les levures et les moisissures. Modérément actif sur les bactéries. Inefficace sur les <i>Pseudomonas</i> .	< 7	Soluble dans l'eau, les alcools. Insoluble dans les huiles.	Incompatible avec : / Synergie avec : - Benzyl alcohol

Tableau 18 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles des acides carboxyliques les plus utilisés(94) (117)

iii. Toxicité

Les acides carboxyliques et leurs sels sont assez bien tolérés. Ils sont relativement irritants pour les yeux et la peau, mais restent peu sensibilisants(94). Des cas de dermatites de contact irritatives ont été mis en évidence. Ces réactions restent très rares avec les produits cosmétiques rincés, et sont majoritairement dues à l'utilisation dans des produits non rincés (crème visage, rouge à lèvres...)(68). Il apparaît que le potentiel irritant soit augmenté par l'association « potassium sorbate + sodium benzoate », mais seulement lorsque la somme de leurs concentrations dépasse 0,3%.

g) Benzyl alcool

L'alcool benzylique est utilisé dans les parfums pour son odeur amandée, et comme solubilisant de ceux-ci. Son pouvoir antimicrobien en fait un conservateur, listé comme tel en annexe V du règlement cosmétique(1). En formulation cosmétique, son action sur les bactéries Gram positif en fait un bon complément des acides organiques, surtout actifs sur les levures et moisissures. Le benzyl alcohol est retrouvé à l'état naturel dans de nombreuses plantes,

dans des fruits, dans le thé, mais aussi dans le vin(118). Il est autorisé par les référentiels biologiques comme Cosmos, bien qu'on utilise plutôt, dans l'industrie, des molécules d'origine synthétique.

i. Molécules et statut réglementaire

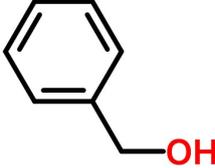
N° d'ordre	Substance	Molécule	Concentration autorisée	Restrictions
34	BENZYL ALCOHOL Phenylmethanol		1,0%	/

Tableau 19 : Numéro d'ordre(1), molécule(10) et contraintes réglementaires(1) du benzyl alcohol

ii. Mécanisme d'action, spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions

Le benzyl alcohol agit en désintégrant les membranes des microorganismes, et notamment des bactéries Gram positif(105). Sa bonne solubilité dans l'eau et sa stabilité sur une large gamme de pH en font un conservateur couramment utilisé dans les produits cosmétiques, rincés ou non. Il présente cependant quelques inconvénients : son odeur bien présente, qui peut être incompatible avec certaines formules à la senteur délicate ; sa teinte, jaune pâle mais qui a tendance à s'intensifier avec le temps, et surtout avec l'exposition aux UV, confère une coloration aux formules qui le contiennent. Enfin, il interagit avec le polyéthylène et le polystyrène, ce qui implique une sélection soigneuse des packagings pour les formules qui le contiennent.

Substance	Spectre d'action	pH optimal	Solubilité	Interactions / Synergies
BENZYL ALCOHOL	Bonne activité sur les bactéries Gram positif. Peu actif sur les bactéries Gram négatif, les levures et les moisissures.	< 8	Soluble dans l'eau.	Incompatible avec : - Tensioactifs non ioniques Synergie avec : - Dehydroacetic acid

Tableau 20 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles du benzyl alcohol(94)

iii. Toxicité

Le benzyl alcohol a un profil toxicologique relativement positif (non cancérigène, non génotoxique), bien qu'il soit susceptible de provoquer des irritations et des dermatites de contact allergiques(118). Cette molécule fait d'ailleurs partie de la liste dite des « allergènes étiquetables » des composants de parfum devant faire l'objet d'une mention dans la liste des ingrédients, au-delà d'une certaine concentration (voir annexe 1).

4) Bilan

Les reformulations en urgence, qui ont fait suite à la polémique sur les parabens, ont fait la part belle à des molécules (isothiazolinones et composés organohalogénés, notamment) qui présentent un profil toxicologique défavorable, parfois pire que celui des parabens. Le bilan de Cosmepar sur les reformulations(104) démontre une augmentation de la proportion de formules moins bien protégées microbiologiquement (donc à risque de développement bactérien) : le nombre de challenge-tests non conformes est passé de 3 à 8% entre 2010 et 2012. Cette étude met aussi en évidence un nombre croissant de formules présentant un caractère irritant, celui-ci ayant été multiplié par 2 entre les périodes 2008-2011 et 2012-2013,

passant de 3,9 à 7,8% des formules. L'explosion du nombre d'allergies à la MIT depuis le début des années 2010 confirme ce phénomène. C'est un véritable paradoxe qui est mis en évidence ici : les industriels ont reformulé leurs produits pour en écarter des substances présumées néfastes, mais certaines des solutions mises en place se sont avérées inappropriées, avec une augmentation des phénomènes d'irritation, d'allergie et de contaminations.

Il est important de prendre en compte le fait que les conservateurs sont des molécules destinées à tuer des cellules vivantes et que, en tant que tels, ils ne peuvent être totalement dénués de toxicité potentielle pour les cellules du corps humain. Par ailleurs, il ressort des données recueillies ci-dessus que le conservateur idéal, réunissant l'ensemble des critères de sélection évoqués précédemment, n'existe pas (ou pas encore !). Chaque molécule présente des contraintes physico-chimiques, ou d'efficacité, qui sont à prendre en compte dans chaque formule, au cas par cas. La solution-miracle, qui serait applicable à toutes les formules et ne présenterait aucun risque toxicologique, reste pour l'instant une chimère technique... La connaissance approfondie des propriétés des conservateurs, et de leur profil toxicologique, associée à une gestion efficace des risques qui leur sont associés, sont capitales pour écarter les dangers qu'ils pourraient provoquer.

IV. Evolutions de l'usage des conservateurs et risques associés

1) Evolutions législatives récentes, et potentielles, liées aux conservateurs

Le tableau 21 ci-dessous reprend l'ensemble des modifications législatives concernant les agents conservateurs des produits cosmétiques, ayant été mises en place depuis 2013.

Ingrédient	Avant	Maintenant	Mise en application
Propylparaben Butylparaben	0,4 et 0,8% (mélange)	0,14 et 0,8% (mélange)	En application
Isopropylparaben, isobutylparaben, phenylparaben, benzylparaben, pentylparaben	0,4 et 0,8% (mélange)	Interdits	En application
Mélange MIT/MCIT	0,0015% tous produits	0,0015% produits à rincer. Interdiction produits non rincés.	En application
MIT	0,01% tous produits	Interdiction produits non rincés. 0,01% produits à rincer. 0,0015% produits à rincer	En application 04/2018
Triclosan	0,3% tous produits	0,3%, uniquement pour certaines catégories de produits : Dentifrices, Savons pour les mains, Savons pour le corps/gels de douche, Déodorants (autres que sous forme de spray), Poudres pour le visage et fonds de teint, Produits pour les ongles destinés au nettoyage des ongles des mains et des pieds avant l'application de préparations pour ongles artificiels 0,2% bains de bouche	En application
Mélange Citric acid/Silver citrate	0,2% tous produits	0,2% tous produits, sauf : Interdiction produits bucco-dentaires et pour les yeux	En application
Ethyl lauroyl arginate HCl	0,4% tous produits, sauf : Interdiction produits pour les lèvres, bucco- dentaires, et les formes spray	0,15% bains de bouche, sauf : interdit enfants < 10 ans. 0,4% tous produits sauf : produits pour les lèvres, bucco-dentaires (exception bains de bouche), et les formes spray	En application
Chloroacetamide	0,3% tous produits	Interdiction	En application (en France seulement)

Tableau 21 : Synthèse des modifications réglementaires concernant les conservateurs, depuis juillet 2013 (Règlement cosmétique)[adapté de(101) (68)]

Sur les 13 substances, ou mélanges de substances, de ce tableau :

- 6 molécules ont été complètement interdites : isopropyl-, isobutyl-, phenyl-, benzyl- et pentyl-paraben, et leurs sels, ainsi que la chloroacetamide (uniquement à l'échelle du territoire français, pour l'instant).
- Les 7 autres substances, ou mélanges de substances, ont fait l'objet de restrictions : soit leur concentration maximale autorisée a été revue à la baisse, soit leur usage a été réduit à certaines catégories de produits.

Le tableau 22 ci-dessous fait état, quant à lui, des modifications réglementaires en cours concernant les agents conservateurs dans les produits cosmétiques.

Ingrédient	Actuellement	Processus d'autorisation / de restriction / d'interdiction
BIT <i>(butylisothiazolinone)</i>	/	Nouveau conservateur. Dossier d'autorisation déposé. Avis CSSC favorable mais émission de doutes quant à son potentiel sensibilisant (cf. MIT/MCIT) => dossier abandonné
Cetylpyridinium chloride	/	Nouveau conservateur. En attente d'avis CSSC pour utilisation à hauteur de : <ul style="list-style-type: none"> - 0,1% : dentifrices - 0,5% : autres produits bucco-dentaires - 0,2% : crèmes visage et corps - 2% : déodorants antiperspirants
Chloroacetamide	0,3% tous produits	Classé CMR 2 et avis CSSC défavorable => interdiction en cours au niveau européen
Climbazole	0,5% tous produits	Réévaluation de la sécurité par le CSSC en cours. 3 avis favorables pour 3 catégories de produits. Cependant, il n'a pas été possible de déterminer une marge de sécurité sûre pour l'utilisation des 3 catégories simultanément, pour l'instant. La concentration recommandée a été modifiée par le CSSC, passant de 0,5% à 0,3%.
EcoG+	/	Nouveau conservateur. Opinion favorable. Mise à jour du règlement en cours.
Formaldehyde Paraformaldehyde	0,1% Produits bucco-dentaires 0,2% autres produits Interdiction formes spray	Interdiction en tant que conservateur.
o-phenylphenol Sodium o-phenylphenate Potassium o-phenylphenate MEA o-phenylphenate	0,2% tous produits	Réévaluation de la sécurité par le CSSC en cours. La Commission a demandé une réévaluation de ces molécules, à la suite d'une requête de l'ANSM concernant l'o-phenylphenol (Perturbateur endocrinien suspecté). L'industrie avait soumis des nouvelles données concernant o-Phenylphenol, le Sodium o-phenylphenate, et le Potassium o-phenylphenate. Le CSSC a pu confirmer la sécurité de l'o-phenylphenol, mais avec modification des concentrations préconisées : <ul style="list-style-type: none"> - 0.15 % : produits non rincés - 0.2% : produits rincés Seul l'o-phenylphenol devrait continuer à être autorisé, aux concentrations indiquées ci-dessus.
Phenoxyethanol	1% tous produits	Nouvelle évaluation en cours, sur demande de l'ANSM. Tous les avis sont positifs à ce jour, pour un usage sûr, dans tous les produits, à hauteur de 1%.
Polyaminopropyl biguanide (PHMB)	0,3% tous produits	Classé CMR 2. Dossier de dérogation en fin d'évaluation, en tant que conservateur. Avis CSSC défavorable pour une concentration maximale de 0,3%, mais favorable pour 0,1% (hors formes sprays). Modification de réglementation en cours.
Quaternium-15	0,2% tous produits	Classé CMR 2 et avis CSSC défavorable => Interdiction en cours
Salicylic acid	0.5% (acide) Interdiction produits	Evaluation pour classement CMR 2 en cours. Avis CSSC défavorable => Interdiction future probable.

destinés aux
moins de 3
ans, à
l'exception
des
shampooings

Tableau 22 : Synthèse des modifications réglementaires potentielles concernant les conservateurs [adapté de(101) (68)]

Sur les 15 substances figurant dans ce tableau :

- 8 sont en cours d'interdiction (chloroacetamide, formaldéhyde, paraformaldéhyde, sodium o-phenylphenate, potassium o-phenylphenate, MEA o-phenylphenate, quaternium-15) ;
- 2 sont en cours de réévaluation (phenoxyethanol et salicylic acid) ;
- 3 sont en cours de restriction d'usage (concentration ou catégories de produits) ;
- 3 sont des nouveaux conservateurs soumis à évaluation pour intégration à l'annexe V. Les dossiers concernant l'Eco-G+ et le cetylpyridinium chloride sont en bonne voie d'autorisation, tandis que celui relatif à la butylisothiazolinone est en voie d'abandon au vu des réserves émises par le CSSC quant à son potentiel allergisant.

Le cetylpyridinium chloride est un ammonium quaternaire, et les propriétés antibactériennes de cette classe de molécules sont bien connues. D'ailleurs, d'autres molécules de la même catégorie figurent déjà à l'entrée 44 de l'annexe V du règlement cosmétique(1) (voir annexe 3) : on peut citer par exemple le behentrimonium chloride et le cetrimonium bromide. L'EcoG+ est quant à lui un conservateur d'un nouveau genre. Il s'agit d'une poudre de verre phosphate contenant des particules d'argent, que l'on intègre directement dans le packaging primaire des cosmétiques. Les particules d'argent sont ensuite relarguées dans la formule durant toute la durée de vie du produit, y exerçant leur activité antibactérienne. Le CSSC a conclu à l'innocuité de ce nouveau conservateur dans son opinion du 6 octobre 2016(119).

On observe, à partir de ces données, une augmentation du nombre de molécules interdites, quand l'autorisation de nouvelles molécules reste limitée. En outre, les perspectives de voir se multiplier les nouvelles entrées à l'annexe V du règlement cosmétique sont relativement faibles, de par l'interdiction des tests sur animaux. Celle-ci restreint en effet les possibilités de pouvoir constituer des dossiers complets de sécurité toxicologique, sur de nouvelles molécules. Concernant le cetylpyridinium chloride, les fabricants qui ont déposé le dossier disposaient de données anciennes de toxicologie, avec des résultats de tests sur animaux, qui leur ont permis de prouver l'innocuité de la substance, dans les conditions prévisibles d'exposition(27). On peut présumer qu'il sera difficile de constituer de nouveaux dossiers de sécurité pour des substances « nouvelles », qui n'ont pas fait l'objet de tests sur animaux avant 2004, et ceci tant que la liste officielle des méthodes de tests alternatives n'aura pas été étoffée. On peut donc déduire, à partir de ces données, que le nombre d'agents conservateurs disponibles dans l'éventail du formulateur a tendance à diminuer avec le temps.

Une nuance est cependant à apporter à ce phénomène : concernant les molécules dont la réglementation a été modifiée, près de la moitié ont vu leur usage restreint (type de produits, concentration...), mais pas totalement interdit. Ces restrictions font suite à la réévaluation des risques toxicologiques liés aux substances par le CSSC. Il se base sur l'actualisation des données scientifiques relatives aux substances, et à l'exposition des populations à celles-ci, pour établir ses recommandations réglementaires. Ces restrictions permettent donc d'augmenter la sécurité des consommateurs, tout en préservant les usages ne présentant pas de risque pour la santé humaine.

2) Evolutions liées à la pression populaire et médiatique

Lorsque des produits sont soumis à des polémiques telles que celle sur les parabens, ceux-ci se voient instantanément rejetés par les consommateurs. Pour revenir dans les bonnes grâces

de leurs clients, les industriels mettent un point d'honneur à retravailler leurs formules au plus vite. Ils choisissent souvent d'éliminer, de « *black-lister* », les éléments rendus indésirables par la pression populaire et médiatique, sans attendre les résultats des réévaluations scientifiques par les instances qui en sont chargées (CSSC). Au fil des ans, de nombreux conservateurs ont été pointés du doigt par les médias : phenoxyethanol, methylisothiazolinone, propylparaben, butylparaben(14)... Ceci a pour effet de limiter encore davantage le choix du conservateur par le formulateur, qui peut être amené à se tourner vers des molécules moins efficaces et/ou plus toxiques, mais étant les seules à être compatibles avec la formule, le packaging, la cible prix et la « *black-list marketing* ».

Ainsi, les contraintes législatives et marketing, cumulées aux contraintes techniques (pH-dépendance, charge ionique...) et financières, qui s'imposent au formulateur, ont eu pour effet, ces dernières années, de diminuer drastiquement l'éventail des possibilités de conservation pour les produits cosmétiques, comme illustré en figure 42 ci-dessous.

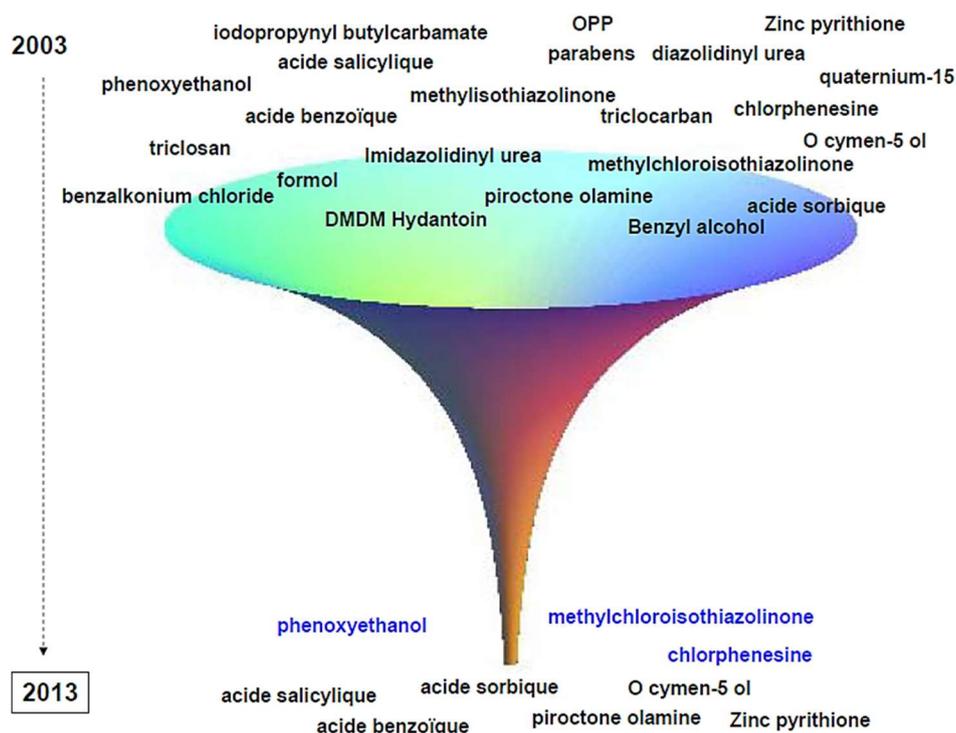


Figure 42 : Diminution du nombre de conservateurs utilisés dans les produits cosmétiques entre 2003 et 2013(32)

Le nombre de molécules disponibles étant donc en constante diminution, ce sont souvent les mêmes conservateurs qui sont utilisés dans les différents produits appliqués par les consommateurs, et ce phénomène devrait s'amplifier au fil du temps. Ceci a pour effet que la population se retrouve en contact avec moins de substances, mais en plus grande quantité. Or, l'augmentation de l'exposition des consommateurs à un nombre restreint de substances, n'est pas sans représenter de risques.

3) Risques liés à ces perspectives d'évolution

a) Augmentation du nombre d'allergies et d'irritations

Les chapitres précédents ont permis de mettre en évidence le fait que les agents conservateurs sont susceptibles de causer différents types de pathologies humaines cutanées, notamment irritatives ou allergiques. Quand l'exposition des personnes à certaines substances augmente, les probabilités de passer outre les seuils de déclenchement de pathologies irritatives ou allergiques augmentent également. Ainsi, des molécules qui faisaient preuve d'une bonne tolérance cutanée pourraient déclencher, de façon inédite, de telles

pathologies. Leur prévalence dans la population générale risque donc de croître dans les années à venir.

b) Perturbations du microbiote cutané

Les conservateurs ayant pour cible des microorganismes susceptibles d'être présents dans les formules, il existe un risque qu'ils inhibent également le développement de certaines bactéries de la flore résidente. Des études ont pu montrer l'effet inhibiteur direct de certains conservateurs, aux concentrations maximales autorisées dans les produits cosmétiques, sur les bactéries de la flore résidente cutanée(52). On peut citer les molécules suivantes : methylparaben, ethylparaben, propylparaben et phenoxyethanol, qui font partie des molécules les plus retrouvées dans les produits cosmétiques. Le fait d'utiliser toujours les mêmes agents conservateurs dans les formules cosmétiques risque d'augmenter l'exposition de la flore résidente à ces substances, et donc de potentialiser sa déstabilisation. Or, comme nous l'avons vu précédemment, en cas de déséquilibre de la flore résidente, c'est toute l'homéostasie de la barrière cutanée qui risque d'être déstabilisée, avec comme conséquences possibles l'apparition de phénomènes d'irritation, une plus grande pénétration des allergènes, mais également le développement d'une flore pathogène. Ce phénomène est par ailleurs susceptible d'amplifier les pathologies causées directement par le contact des conservateurs sur les cellules cutanées.

c) Apparition de phénomènes de résistances bactériennes et fongiques

Quand l'exposition des personnes à certaines substances augmente, il existe un risque de développement de résistances à ces mêmes molécules, comme l'expérience médicale nous l'a montré avec les antibiotiques. Il est établi que le triclosan favorise les phénomènes de résistance à d'autres conservateurs. Le CSSC a également émis un avis(36) faisant état de préoccupations concernant les phénomènes de résistance fongique au climbazole. En outre, la résistance des microorganismes à ce conservateur entraînerait des résistances croisées à certains médicaments antifongiques* azolés. Ceci pourrait avoir un impact négatif sur l'efficacité de certains antibiotiques*, à plus ou moins long terme.

Ainsi, les pressions s'exerçant sur le choix des conservateurs mènent à l'augmentation de l'usage de ceux d'entre eux qui ont les plus « faciles » à utiliser (compatibilité chimique, stabilité, efficacité, prix raisonnable, bonne tolérance cutanée, pas de polémique médiatique associée...). Leur utilisation croissante mène à une augmentation de l'exposition des populations à ceux-ci, qui risque elle-même d'entraîner de nouveaux problèmes de santé publique (allergies, résistances microbiennes, pathologies irritatives...). Afin de limiter ce phénomène, il apparaît nécessaire de maintenir une variabilité dans l'utilisation, et dans l'autorisation, des conservateurs. Pour ce faire, les industriels se doivent de mettre en place des stratégies de conservation optimisées de leurs produits, afin de garantir un usage pérenne des molécules, tout en limitant au maximum les risques qui y sont associés. Le chapitre suivant fait état des règles à respecter pour maximiser la sécurité microbiologique et toxicologique des produits cosmétiques.

V. Optimisation de la conservation des produits cosmétiques

1) Gérer le risque microbiologique, de la réception des matières premières, à l'utilisation par le consommateur

Afin de lutter efficacement contre les contaminations, il est nécessaire de maîtriser le risque microbiologique tout au long de la chaîne d'approvisionnement, et du cycle de vie du produit. Pour cela, il faut au préalable identifier les étapes présentant les risques les plus importants pour le produit, et qui sont en général celles(27) :

- De la fabrication et du stockage des matières premières et articles de conditionnement ;
- De la fabrication et du conditionnement du produit fini ;

- De l'ouverture et du stockage du produit fini chez le consommateur.

a) Gestion du risque lié à la fabrication et au stockage des matières premières et articles de conditionnement

i. L'eau

L'eau est la substance la plus utilisée dans les produits cosmétiques(94). C'est un composé particulier car elle est utilisée comme matière première, mais également comme produit de nettoyage et de rinçage des locaux et équipements. Elle est donc omniprésente. Cette omniprésence explique en partie que l'eau soit la matière première la plus souvent incriminée en cas de contamination, et ceci est renforcé par le fait qu'elle est indispensable au développement microbien (les produits anhydres, ou les émulsions eau dans huile, ne présentant que peu de risque microbiologique – dans le cas des émulsions, la phase continue huileuse représente un frein à la propagation des microorganismes).

Il est indispensable de pouvoir déceler et traiter toute éventuelle colonisation des tuyaux et autres cuves de fabrication et de stockage. En cas de colonisation des tuyaux, il arrive qu'un ensemble de bactéries adhère à la surface et produisent des exopolymères, qui agissent comme une colle très adhérente qui engluie les bactéries contre les parois des tuyaux(94). L'ensemble est appelé biofilm. Les biofilms représentent un risque important de contamination des produits, en cours de fabrication. Ils sont résistants à l'action chimique de la plupart des agents désinfectants, et nécessitent l'utilisation d'un traitement mécanique, en sus du traitement chimique, capable de dissocier la matrice du biofilm, exposant les bactéries au désinfectant, qui pourra alors les neutraliser.

La qualité microbiologique de l'eau doit donc faire l'objet d'une surveillance particulière, et elle ne devrait pas comporter de charge microbienne supérieure aux normes applicables aux produits finis. Les conservateurs ajoutés au produit ont pour fonction principale de protéger celui-ci des contaminations ultérieures, et pas de désinfecter un produit contaminé à la base.

ii. Les autres matières premières

La connaissance des matières premières, et de leur résistance aux microorganismes, est nécessaire, afin de pouvoir maîtriser les risques liés à leur stockage et à leur utilisation.

Certaines matières premières ne présentent pas, ou peu, de risque de contamination(94). Leur résistance peut être liée à un pH extrême (acides et bases fortes), à une activité de l'eau très faible ou inexistante (poudres anhydres synthétique, huiles végétales...), ou parce qu'ils présentent des propriétés antimicrobiennes intrinsèques suffisantes (alcools concentrés). Pour ces substances, les conditions de fabrication, de stockage, et de conditionnement ne nécessitent pas de vigilance particulière, le seul respect des BPF est suffisant.

En revanche, d'autres matières premières ont des prédispositions importantes à la contamination, et nécessitent la mise en place de mesures particulières, comme l'ajout de conservateurs, mais aussi l'élaboration d'un strict cahier des charges contenant les normes de qualité microbiologique, qui sera imposé au fournisseur. Pour la plupart de ces matières premières, le risque de contamination est lié au fait que ces substances servent directement de nutriments aux microorganismes. Il peut s'agir de(94) :

- Produits d'origine végétale : eaux florales, extraits végétaux, sucs, résines, gommes, amidons, pectines...
- Produits d'origine animale : protéines, colorant carmin...
- Produits d'origine tellurique : bentonites, argiles, kaolin...
- Agents de surface.

On remarque que beaucoup des matières premières concernées sont utilisées comme agents de texture (gommes, pectine, bentonite...). Le réseau aqueux souvent formé de sucres qu'ils forment en solution est particulièrement nutritif pour les microorganismes.

Le risque de contamination est augmenté lorsque les fûts de matières premières sont ouverts, sujets à prélèvement pour fabrication, puis refermés. L'opérateur de fabrication peut y introduire des microorganismes, de façon non intentionnelle, et ceux-ci peuvent ensuite s'y multiplier, et contaminer le prochain lot de produit fini dans lequel la matière première sera introduite. Pour les matières premières dites sensibles, il est donc intéressant de privilégier les petits conditionnements, contenant la quantité nécessaire pour assurer une fabrication unique, afin de s'affranchir de ce risque. Ceci n'est pas toujours facile à mettre en place, car cela implique de multiplier les fûts, ce qui monopolise davantage d'espace dans la zone de stockage. De plus, les coûts des matières premières sont souvent plus importants pour les petits conditionnements. Il peut être difficile de convaincre de l'intérêt de ces mesures, dans un contexte de rationalisation des coûts... Une autre solution consiste en la mise en place de contrôles microbiologiques avant chaque utilisation de matière première identifiée comme sensible.

iii. Les articles de conditionnement

Certains articles de conditionnement primaire sont susceptibles d'entraîner une contamination des produits finis. Il s'agit par exemple des pots et flacons dont les bouchons sont pourvus de joints mobiles. Le risque est d'autant plus important si ce joint comporte une couche de carton ou de liège, collée sous une pellicule en métal ou en cellulose (la cellulose, le carton et le liège étant facilement contaminables)(94). Ces systèmes sont donc à éviter pour les formules particulièrement sensibles. De plus, il est préférable que les articles de conditionnement primaire soient isolés de leur carton de conditionnement par un sac en plastique, le carton pouvant véhiculer des contaminants de type moisissures.

Afin de s'assurer de la propreté microbiologique des articles de conditionnement primaire, des contrôles périodiques devraient être mis en place.

b) Gestion du risque lié à la fabrication et au conditionnement du produit fini

Lors de la fabrication et du conditionnement des produits cosmétiques, les risques de contamination sont multipliés. La formation du personnel, mais aussi la propreté des locaux et des équipements, sont des paramètres capitaux dans la lutte contre les contaminations.

i. Formation des personnels

Les opérateurs de fabrication et de conditionnement, mais aussi le personnel d'entretien, apportent sur eux (chaussures, vêtements, peau, cheveux) des poussières susceptibles de transporter des microorganismes, poussières qui risquent de se déposer dans les locaux de fabrication ou conditionnement entraînant la contamination des produits(94). Des procédures permettant d'assurer la qualité microbiologique doivent être mises en place et validées. Une information rigoureuse de ces personnels, leur explicitant clairement les dangers associés à leurs comportements, s'avère également nécessaire, afin d'obtenir leur adhésion totale. Ces mesures comportent notamment :

- L'obligation de se laver efficacement les mains avant chaque retour au poste de travail ;
- Le port de vêtements de travail spécifiques, propres et bien fermés, ainsi que de chaussures de sécurité, qui seront destinés à être portés uniquement en zone de fabrication, et devront donc être mis juste avant l'entrée de la zone, et retirés à sa sortie, dans un sas prévu à cet effet ;
- Le port d'équipements de protection individuelle (charlotte, gants, masques, etc) ;
- La limitation des déplacements autour des postes de travail où le produit est en contact direct avec l'air ambiant, afin de limiter le dépôt des particules issues des opérateurs au niveau de cet espace.

ii. Conception et entretien des locaux

La propreté des locaux de fabrication et de conditionnement est une notion capitale dans la lutte antimicrobienne. Il convient de la prendre en compte dès leur conception (place dans l'usine, sélection de matériaux de construction et de revêtements de surface adaptés). Certains écueils sont à proscrire absolument :

- Doubles plafonds non étanches ;
- Tuyauteries apparentes et difficilement accessibles pour le nettoyage ;
- Surfaces horizontales non lisses (par exemple carrelage), qui offrent de meilleures possibilités d'adhérence aux microorganismes....

Les surfaces horizontales (sols, paillasse) sont un lieu de contamination préférentiel, car ils sont sujets au dépôt des particules apportées par l'atmosphère, les opérateurs... Ils doivent être nettoyés de façon quotidienne, à l'aide de produits bactéricides et/ou fongicides. Leur lavage ne doit pas provoquer la dissémination microbienne, il est donc proscrit de procéder à leur balayage, à leur époussetage, ou encore à leur aspiration (sauf si filtres spécifiques adaptés).

Certains germes pouvant être aéroportés, un contrôle périodique de la qualité microbiologique de l'air ambiant peut être mis en place.

En cas de contamination des locaux, une décontamination gazeuse, au formol par exemple(94), peut être proposée afin de décontaminer efficacement les locaux.

iii. Conception et entretien des équipements

Comme pour les locaux, le souci du nettoyage et de la décontamination des équipements doit être pris en considération dès leur conception. Ceci intervient dans le choix des matériaux (94) (de préférence l'acier inoxydable) et de la géométrie des tuyauteries (limitation du nombre de coudes pour limiter les zones favorisant l'accumulation des microorganismes).

Après utilisation, les équipements doivent être nettoyés (détergent), désinfectés (désinfectant) et rincés à l'eau chaude (75-85°C) et stérile. L'eau de javel (hypochlorite de sodium) est un exemple de décontaminant couramment utilisé(94) : diluée au 1/200^e, dans de l'eau à 75-85°C, avec un temps de contact de 15 à 30 minutes. Il est par ailleurs préconisé de laisser l'eau de rinçage dans les tuyauteries en fin de procédure, et d'éliminer les poches d'air éventuelles, l'eau pure étant hostile au développement des bactéries. Cette eau sera éliminée par rinçage avant la prochaine utilisation du matériel.

Afin de restreindre au minimum les risques de contamination, les procédures d'assainissement des équipements doivent être définies (nature des produits, température, temps de contact...), validées et facilement accessibles au personnel concerné. Des contrôles périodiques de leur propreté microbiologique sont à mettre en place, afin de s'assurer de la qualité et du respect de ces procédures.

c) Gestion du risque lié à l'ouverture et au stockage du produit fini chez le consommateur

L'utilisation du produit par le consommateur est souvent la période la plus à risque de contamination microbiologique(94). Premièrement, certains types de conditionnements favorisent les contaminations, parce qu'ils permettent une entrée d'air ou d'eau dans le produit (tubes de gels douche, shampooings...) ou favorisent les contacts répétés entre la formule et le consommateur (pots de crème). Deuxièmement, la conservation dans la salle de bain, à température élevée, est un facteur favorisant le développement des microorganismes. La présence de la date de durabilité et/ou de la PAO, sur le produit, permettent de limiter ces risques(27). Encore faut-il que le consommateur les respecte... L'éducation du consommateur au respect de la PAO, et aux mesures d'hygiène élémentaire (se laver les mains avant utilisation, refermer le pot après usage...), dans les magazines consacrés aux cosmétiques, par exemple, permettrait de limiter ces risques.

d) Gestion des autres risques

Les autres étapes sont celles qui représentent moins de risques microbiologiques, durant le cycle de vie du produit. Il s'agit des étapes de transport et de stockage, que ce soit au sein de

l'usine du fabricant, de la centrale d'achat, du réseau de distribution, et même chez le consommateur, avant ouverture du produit.

Durant toutes ces étapes, le produit est censé rester fermé, et ne se trouve donc pas en contact avec l'environnement extérieur (air, eau, doigts du consommateur). Cependant, il est nécessaire de s'assurer que les partenaires commerciaux du fabricant (transporteurs, prestataires de stockage, distributeurs...) respectent les règles d'hygiène élémentaire, et gardent le produit au sec, à l'abri de la lumière, et à une température raisonnable(27). Des produits stockés pendant plusieurs mois dans une cour, en plein soleil, et à température élevée, présentent plus de risques de favoriser un développement microbien, que ceux stockés dans un entrepôt fermé et thermostaté.

De même, concernant le stockage chez le consommateur, il peut être judicieux d'indiquer, sur l'étiquette du produit, la mention « Avant ouverture, conserver dans un endroit sec et à l'abri de la lumière ».

En guise de synthèse, le tableau 23 ci-dessous reprend le niveau de risque microbiologique associé à chaque étape du cycle de vie des produits cosmétiques, et les actions nécessaires pour le gérer efficacement.

	Etape		Risque microbiologique	Action
PARTIE INDUSTRIELLE	Matières premières et articles de conditionnement	Fabrication	Important	⇒ Ajout de conservateurs + Maîtriser l'hygiène
		Stockage	Faible	
		Transport	Faible	
	Fabricant de produits cosmétiques	Stockage des MP	Important	⇒ Ajout de conservateurs + Maîtriser l'hygiène + Ajuster les emballages
		Fabrication	Important	
		Conditionnement	Important	
Stockage PF		Faible		
Transport		Faible		
PARTIE COMMERCIALISATION	Centrale d'achats	Stockage	Faible	Maîtriser les conditions de stockage
		Transport	Faible	
	Réseau de distribution	Stockage	Faible	Maîtriser les conditions de stockage
PARTIE CONSOMMATEUR	Voiture	Transport	Faible	
	Maison, SDB	Stockage	Faible	Maîtriser les conditions de stockage
	Utilisation	Ouverture et stockage	Important	Respecter les PAO et l'hygiène personnelle

Tableau 23 : Evaluation des risques microbiologiques associés aux étapes du cycle de vie des produits cosmétiques, et les actions à y associer[adapté de(27)]

En cas de contamination, il est indispensable d'en identifier la source (matière première, tuyauterie, personnel, stockage inadapté, consommateur...), afin de pouvoir proposer la

solution la plus adaptée (désinfection des locaux, habillage du personnel, protection d'une matière première...). Le but est de neutraliser la source efficacement, et le plus rapidement possible. Proposer une solution inadaptée, par exemple la désinfection gazeuse des locaux de conditionnement, alors que la contamination est due à la formation d'un biofilm dans les tuyauteries, ne sera d'aucune utilité(94).

2) Intégrer la stratégie de conservation en amont du développement produit

Les nombreuses contraintes qui font pression sur le choix des conservateurs à l'heure actuelle transforment profondément la démarche de formulation d'un produit. Le système conservateur n'est plus une *commodity*, qu'on ajoute en fin de développement, mais l'un des actifs principaux de la formule, qu'il convient de prendre en compte dès le début du développement, selon la séquence indiquée ci-dessous. Afin de faciliter la compréhension de cette partie, les divers éléments de la marche à suivre seront illustrés par un exemple.

a) Analyser, sur le brief marketing, les contraintes liées à l'usage et au conditionnement

Le but est d'analyser les points caractéristiques du produit à développer, son packaging, ainsi que les conditions dans lesquelles il sera conditionné.

Exemple : Nous avons pour mission le développement d'un gel exfoliant corps, naturel, produisant une mousse abondante, délicatement parfumé, et de teinte rose pâle. Il sera conditionné en tube en polyéthylène transparent à large diamètre, dans des conditions BPF standard, mais pas en conditions de stérilité. Ce produit est destiné à un public adulte, et n'est pas destiné à être appliqué sur le contour des yeux et des muqueuses. Il sera commercialisé sur le marché européen.

Nous avons à disposition les 19 conservateurs ci-dessous, avec pour consigne de ne pas référencer de nouvelle matière première :

- Methyl-, Ethyl-, Butyl- et Propylparaben ;
- Phenoxyethanol ;
- Methylisothiazolinone et Methylchloroisothiazolinone ;
- Chlorphenesin, Triclosan ;
- DMDM Hydantoin, Imidazolidinyl urea, Diazolidinyl urea ;
- Sorbic acid et Potassium sorbate, Benzoic acid et Sodium benzoate, Dehydroacetic acid et Sodium dehydroacetate ;
- Benzyl alcohol.

Par sa fonction, le produit n'est pas susceptible d'être utilisé sur zone sensible, ou chez les enfants. Le risque microbiologique est donc restreint. De plus, c'est un produit rincé, destiné à rester en contact avec la peau durant un temps court. En revanche, le produit sera un gel visqueux, conditionné en conditions standard, et son conditionnement peut favoriser, lors de l'ouverture et de la fermeture, l'entrée d'air et d'eau à l'intérieur du produit. Nous pouvons en conclure que le produit sera sensible aux contaminations de par son packaging, son utilisation dans la douche.

b) Identifier, dès le brief marketing, les matières premières indispensables à la nature voulue du produit, et leurs implications sur le choix du système conservateur

Il s'agit ici d'identifier les substances les plus importantes, qui seront indispensables pour donner au produit ses caractéristiques voulues. Une fois sélectionnées parmi les matières premières disponibles, il faut prendre en compte leurs caractéristiques, et ce qu'elles impliquent pour le choix du système conservateur.

Exemple : Pour illustrer cette étape, les caractéristiques voulues pour le produit fini, les matières premières qu'elles imposent, et les paramètres à prendre en compte sont repris dans le tableau 24 ci-dessous :

Caractéristiques voulues	Conséquence	Implications pour le système conservateur
Gel aqueux	Phase aqueuse largement majoritaire	Risque microbiologique accru par la présence importante d'eau. Le système conservateur doit être soluble dans l'eau
Exfoliant naturel	Utilisation de billes exfoliantes (poudre de noyaux d'abricot, pépins de kiwi, poudre de bambou...) et de gélifiants naturels (xanthan gum)	Risque microbiologique accru par la présence d'éléments d'origine végétale
Mousse abondante	Utilisation de tensioactifs anioniques et/ou amphotères	Tensioactifs anioniques : Eviter les conservateurs de nature cationique Tensioactifs amphotères : Eviter les pH supérieurs à leur pKa
Parfum délicat	L'odeur des matières premières ne doit pas masquer le parfum	Le conservateur choisi doit avoir une odeur faible. Certaines matières premières favorisant l'autoprotection des formules, comme l'éthanol ou les huiles essentielles, ne peuvent pas être utilisées
Teinte rose pâle	La teinte des matières premières ne doit pas interférer sur la couleur du produit	La teinte du conservateur doit être discrète et ne pas provoquer de jaunissement de la formule au cours du temps

Tableau 24 : Exemples de contraintes techniques à prendre en compte dans le choix du système conservateur

Une fois ces contraintes identifiées, il est possible d'appliquer de premiers filtres au choix du système conservateur. Dans notre exemple, le benzyl alcohol doit être écarté, car il a une odeur assez forte et a tendance à jaunir dans le temps. Le DHA (Dehydroacetic acid) et ses sels, ayant également tendance à jaunir dans le temps, sont à écarter aussi. Le triclosan, les acides carboxyliques (sous forme acide), le phenoxyethanol et les parabens (sous forme acide), peu solubles dans l'eau, ne seront pas non plus adaptés à notre formule (ce qui n'est pas le cas des sels d'acides carboxyliques). Si l'un de nos conservateurs était de nature cationique, il serait aussi à éliminer. Ce n'est pas le cas ici. Notre système conservateur devra par ailleurs présenter une efficacité importante, car le produit présente des risques microbiologiques accrus.

A la fin de cette étape, les conservateurs listés ci-dessous restent à notre disposition :

- *Methylisothiazolinone et Methylchlorisothiazolinone ;*
- *Chlorphenesin ;*
- *DMDM Hydantoïn, Imidazolidinyl urea, Diazolidinyl urea ;*
- *Potassium sorbate, Sodium benzoate.*

c) Identifier les autres contraintes qui s'appliquent au produit

Il s'agit ici d'appliquer à notre sélection les filtres supplémentaires qui s'imposent à notre système. Ceux-ci peuvent être de nature :

- Réglementaire (population ciblée, zones d'application ; usage rincé ou non) ;
- Marketing (*black-list*) ;
- Financière (cible-prix à respecter) ;

- Technique (disponibilité des matières premières, compatibilité avec les matériaux de conditionnement).

Exemple :

Contrainte	Implications pour le système conservateur
Règlementaire	Notre produit est destiné aux adultes, et est destiné à être rincé après utilisation : pas de contrainte particulière pour les conservateurs encore disponibles.
Black-list client : - Libérateurs de formaldéhyde - Isothiazolinones	Impossibilité d'utiliser ces molécules
Financière	Les coûts représentés par les conservateurs présélectionnés sont compatibles avec la cible-prix.
Disponibilité des matières premières	OK
Compatibilité des conservateurs avec le packaging	Le tube étant en polyéthylène, il ne présente pas d'incompatibilité avec les conservateurs présélectionnés. En revanche, si l'acide sorbique ou le potassium sorbate est sélectionné, il faudra prévoir l'ajout de filtres UV dans le polyéthylène du tube, afin d'éviter la photooxydation

A la fin de cette étape, il ne nous reste plus que 3 molécules :

- Chlorphenesin ;
- Potassium sorbate, Sodium benzoate.

d) Identifier la liste des conservateurs potentiellement utilisables

Les différentes étapes ci-dessus nous ayant permis, en procédant par élimination, d'établir une *short-list* des molécules disponibles et effectivement utilisables pour notre projet.

Exemple : Il ne reste plus sur notre short-list que la Chlorphenesin, le Potassium sorbate et le Sodium benzoate.

e) Sélectionner le système conservateur

L'étape suivante sera de sélectionner le système conservateur de façon à ce qu'il soit efficace, et ne cause pas de danger pour le consommateur, selon des critères qui seront abordés dans le prochain paragraphe. N'ayant pas la possibilité de procéder à des essais techniques pour ce travail bibliographique, il nous sera impossible de déterminer ici quel sera le système conservateur le plus adapté à notre formule.

f) Sélectionner les matières premières restantes en fonction de leur compatibilité avec le système conservateur, et avec les actifs indispensables

Les matières premières restantes, qu'on peut comparer aux excipients du médicament, seront ensuite sélectionnées en fonction de leur compatibilité avec le conservateur retenu.

Auparavant, l'usage voulait que la formule soit constituée, quasiment dans sa globalité, avant que la problématique de la conservation ne soit abordée. Aujourd'hui, ce n'est plus le cas, l'objectif est de choisir un système conservateur le plus tôt possible dans la démarche de développement produit, et de concevoir le reste de la formule en tenant compte des contraintes qui lui seront associées.

3) Conserver efficacement

Afin de conserver efficacement un produit cosmétique, les règles ci-dessous devraient être mises en œuvre de façon rigoureuse, celles-ci permettant d'augmenter l'efficacité des systèmes conservateurs, tout en limitant les concentrations de ces molécules au strict minimum.

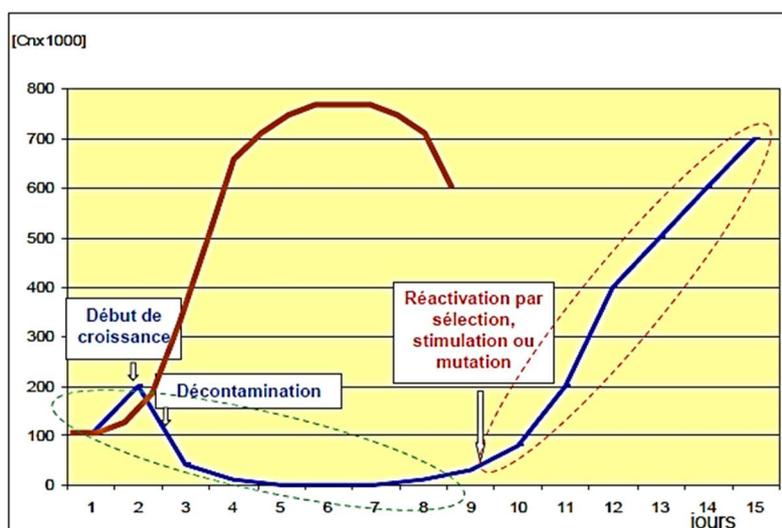
a) Sélectionner le système conservateur en fonction de son spectre d'action et de la sensibilité de la formule

Il est primordial de déterminer précisément quels sont les risques microbiologiques qui concernent la formule, afin de sélectionner un système conservateur qui y sera efficace. Par exemple, si l'on prend le cas d'une lotion tonique aux AHA, avec un pH acide, de valeur 4. La formule aurait une faible prédisposition à la contamination bactérienne, en revanche son pH pourrait favoriser le développement de levures et moisissures. Le système conservateur choisi devrait avoir une action renforcée sur ce spectre (par exemple, parabens, acides organiques). Les conservateurs ciblant préférentiellement les bactéries Gram négatif, comme le phenoxyethanol, n'auront pas d'utilité dans ce cas.

b) Utiliser au minimum 2 conservateurs ayant des cibles différentes

En utilisant au moins deux agents conservateurs dans une même formule, l'objectif est de tirer parti de synergies entre les molécules. Il s'agit d'interactions positives entre deux molécules, dont l'activité antimicrobienne conjointe est supérieure à la somme des activités de chacun des deux, prises séparément. Le principe est le même que celui des associations d'antibiotiques dans le traitement de maladies infectieuses. Comme l'activité des deux agents conservateurs est supérieure à la somme de l'activité de chacun d'entre eux, séparément, cela permet d'en diminuer les concentrations dans la formule(95). En diminuant les concentrations en conservateurs, on diminue évidemment leur toxicité potentielle sur le corps humain, mais aussi les coûts qui leur sont associés. En outre, le fait d'associer des molécules, de façon judicieuse, permet de lutter contre l'apparition de résistances bactériennes.

La figure 43 ci-dessous présente l'évolution normale de la croissance bactérienne, en milieu non conservé et non renouvelé (courbe marron), comparée à celle de la croissance bactérienne en milieu conservé (courbe bleue).



Evolution normale de la croissance bactérienne en milieu non renouvelé.

Evolution normale de la croissance bactérienne en présence de conservateur et possible réactivation de la croissance

Figure 43 : Evolutions normales de la croissance bactérienne, en milieux conservé et non conservé(95)

Dans la formule non conservée, on note une croissance de type exponentielle, suivie d'une phase de déclin, lorsque les bactéries ont consommé l'essentiel des éléments nutritifs disponibles dans le milieu. Dans la formule conservée, on note un début de croissance, puis une phase de décontamination (le conservateur commence à agir après un certain temps de contact, ici 2 jours). Le produit est ensuite totalement décontaminé pendant une période (ici,

5 jours) puis, il arrive, comme ici, que l'on assiste à une réactivation de la croissance : il y a apparition d'une résistance bactérienne.

Les résistances bactériennes peuvent être de deux natures :

- La résistance intrinsèque. Dans ce cas, la bactérie est naturellement dotée d'équipements la protégeant de certains conservateurs, par exemple la présence d'une paroi contenant du peptidoglycane, la capacité à former des biofilms, la capacité à expulser les protons par une pompe d'efflux... Ici, le conservateur peut annihiler la croissance de presque tous les microorganismes de la formule, sauf de ceux qui sont naturellement résistants, qui auront alors toute la place laissée libre par les autres microorganismes, pour se développer. On dit ici que le conservateur sélectionne les bactéries qui lui sont résistantes.
- La résistance acquise. Ici le microorganisme n'est pas initialement doté du mécanisme de résistance, mais il l'acquiert au cours de sa vie, par exemple par acquisition de plasmides de résistance qui lui sont transmis par d'autres bactéries, ou par mutation spontanée.

Les agents conservateurs utilisés en formulation cosmétique ont des modes d'action variés, et visent donc des cibles différentes sur les microorganismes, comme illustré en figure 44 ci-dessous. Par exemple :

- Les séquestrants sont capables de fixer des éléments de la membrane plasmique, entraînant la lyse de celle-ci. Ils peuvent aussi séquestrer des ions du milieu servant de substrats aux bactéries ;
- Les solvants sont capables de lyser la membrane plasmique ;
- Les oxydants agissent par oxydation (et dégradation) des lipides membranaires, des ribosomes...
- Les alkylants dénaturent chimiquement l'ADN ;
- Les chaotropiques dénaturent les protéines et acides nucléiques (ADN et ARN) par destruction de leur structure 3D ;
- Les cationiques s'adsorbent à la surface des cellules, en perforant la membrane, ce qui entraîne la fuite de composés cytoplasmique ;
- Les acides organiques modifient le cytoplasme de la cellule...

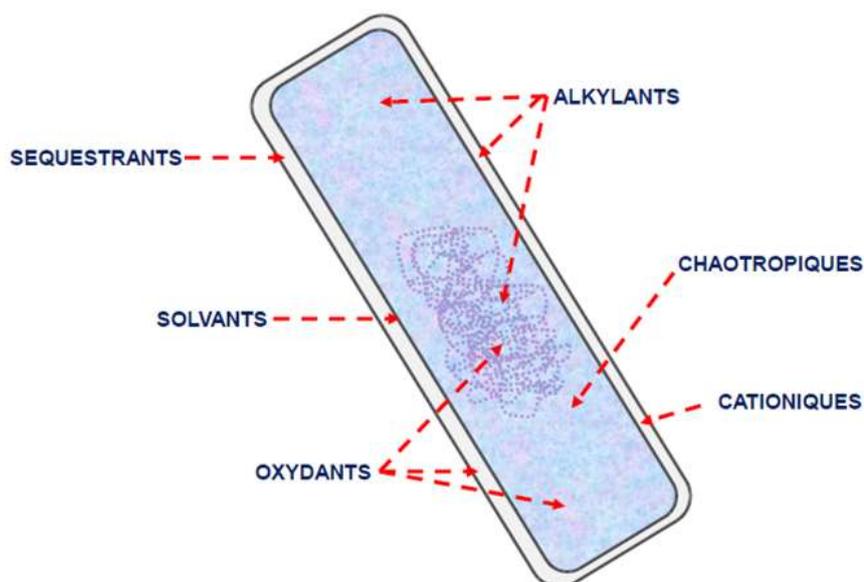


Figure 44 : Exemples de modes d'action de conservateurs complémentaires(95)

Afin de lutter efficacement contre les résistances bactériennes, il est nécessaire de viser au moins deux cibles différentes chez les microorganismes.

En effet, prenons un exemple(95). Si, statistiquement :

- Il existe une probabilité que $1/10^6$ bactérie développe une résistance au conservateur A, par un mécanisme d'action Y ;

- Il existe une probabilité que $1/10^9$ bactérie développe une résistance au conservateur B, par un mécanisme d'action Z ;
- Alors seule $1/10^{15}$ bactérie sera susceptible d'acquérir les deux mécanismes de résistance différents Y et Z, lui permettant de résister à A et à B simultanément. ($1/10^6 \times 1/10^9 = 1/10^{15}$)

En revanche, si A et B avaient la même cible, l'acquisition par la bactérie d'un seul facteur de résistance suffirait à rendre le système A+B inefficace.

Il est donc inutile d'utiliser dans la même formule, deux conservateurs ayant exactement la même cible : leur utilisation conjointe n'apporterait pas de synergie d'action, et pourrait même favoriser les risques d'apparition de résistances croisées chez les microorganismes.

c) Réaliser un screening des systèmes conservateurs utilisables

Afin de choisir le système conservateur le plus adapté, et d'en optimiser la concentration, il s'avère nécessaire de réaliser des screenings(120). Le principe est de tester l'efficacité dans le produit des molécules pré-sélectionnées, à différentes concentrations, selon un plan d'expérience défini à l'avance, afin de déterminer le ou les systèmes conservateurs les plus efficaces, et leur concentration suffisante pour obtenir l'action recherchée sur les microorganismes.

Conscients des coûts que représentent les challenge tests pour les industriels, certaines entreprises travaillent au développement de méthodes moins coûteuses et plus rapides, permettant un pré-screening, avant validation de la solution sélectionnée par un challenge-test. C'est le cas par exemple de la méthode Biolumix, proposée par la société Cosmepar, qui permettrait de diminuer de 60% les délais de prise de décision, et de 50% les coûts globaux(120).

La méthode consiste à introduire les 5 souches de bactéries du challenge test, dans 5 tubes différents contenant le produit à tester. S'il y a un développement de microorganismes, ceci va se traduire par un dégagement de dioxyde de carbone proportionnel au nombre de germes. La méthode Biolumix permet de mesurer ce dégagement gazeux, et par conséquent de quantifier le développement des germes. Cette méthode permet donc de s'affranchir des lectures sur boîte du challenge test, et donc de réduire les quantités de consommables utilisées, ainsi que les coûts, et les délais (14 jours contre 28 jours pour un challenge-test). Cette méthode ne permet cependant pas de remplacer totalement le challenge-test, il reste nécessaire d'en réaliser un sur la formule finale, comme l'exige la réglementation.

d) Ne jamais utiliser de concentrations sublétales

La Concentration Minimum Inhibitrice (CMI) est la plus faible concentration en conservateur, capable d'inhiber toute culture visible, après 18 h d'incubation(95). Afin d'obtenir une activité antimicrobienne suffisante, il faut s'assurer que les doses employées ne permettent pas aux microorganismes de croître malgré la présence des conservateurs. A cet effet, il est conseillé de conserver une formule en utilisant 4 à 5 fois la dose correspondant à la CMI du système conservateur sur les microorganismes susceptibles de contaminer le produit, tout en restant bien sûr dans les limites de concentrations autorisées par la réglementation(95).

e) Créer un environnement hostile au développement des microorganismes

Afin de limiter le risque de développement bactérien, il peut s'avérer judicieux de créer un environnement naturellement hostile au développement des microorganismes. Les paramètres physico-chimiques peuvent être adaptés (pH <5 ou >9, diminution de l'activité de l'eau) ou les substances concourant à l'autoprotection des formules privilégiées. Il est cependant nécessaire de rappeler que ces substances ne doivent pas avoir pour fonction principale la conservation du produit, auquel cas leur utilisation serait illégale.

Ces paramètres peuvent agir en synergie avec le système conservateur sélectionné, et donc permettre d'en diminuer la concentration.

f) Valider l'efficacité du système conservateur

Une fois le système conservateur sélectionné, il est nécessaire de s'assurer de son efficacité en conditions réelles d'utilisation. Ainsi, le fait de réaliser un challenge-test sur la formule finale, fabriquée au laboratoire, n'est pas suffisant. Un challenge-test (ou test type Biolumix) devrait ainsi être réalisé à l'issue des étapes suivantes :

- Après réalisation des tests de stabilité, sur les échantillons ayant été soumis aux conditions les plus dégradantes (45°C et UV) ;
- Après réalisation d'un test d'usage, sur les produits restants dans les conditionnements primaires ;
- Après la réalisation du premier pilote ;
- Après fabrication du premier lot industriel.

Il est à noter que la réalisation de tels essais sur les échantillons qui ont été exposés à 45°C est sujet à controverse. En effet, ce paramètre est utilisé pour simuler un vieillissement accéléré des produits (on considère par convention que 3 mois à 45°C équivalent à 3 ans en conditions réelles d'utilisation). Or certains conservateurs sont sensibles à la température, et sont détruits par des valeurs supérieures à 40°C. C'est le cas par exemple de l'Imidazolidinyl urea. Il est évident qu'après 3 mois à 45°C, ce conservateur ne peut plus être efficace. Or, dans nos régions tempérées, il n'y a que très peu de chances que le produit fini soit exposé à une température importante pendant une longue période. Dans ce cas, les résultats du challenge test ne seraient donc pas représentatives de la réalité.

g) Anticiper les modifications de la réglementation

Les modifications de législation sont souvent faciles à anticiper en menant une veille efficace. Les avis rendus par le CSSC sont souvent suivis de modifications réglementaires, et lorsque celles-ci paraissent au Journal Officiel, des délais raisonnables sont octroyés aux industriels pour mettre leurs produits en conformité. Pour les entreprises de type PME, qui n'ont pas toujours les moyens de pratiquer une veille réglementaire constante, il existe des associations d'industriels, comme COSMED ou encore la FEBEA, qui proposent de l'effectuer pour elles. L'anticipation des changements législatifs est la clé pour pouvoir remplacer un agent conservateur prochainement interdit, en le substituant par des substances dont l'efficacité et la sécurité d'emploi pourront être mis à l'épreuve dans les délais impartis.

4) Préserver la sécurité du consommateur

Afin d'assurer un usage sûr des produits cosmétiques par les consommateurs, certaines précautions sont nécessaires, et à prendre en compte dans le choix du système conservateur. Moins il y aura de problèmes de santé publique causés par les conservateurs, plus leur usage sera protégé, garantissant une variabilité importante dans leur utilisation, elle-même indispensable, sur le long terme, à la bonne tolérance de ces substances par le consommateur.

a) Utiliser les conservateurs en concentration nécessaire et suffisante

Il est nécessaire d'introduire les conservateurs en concentration suffisante, pour obtenir une efficacité satisfaisante. Cependant, afin de limiter les risques pour la santé, il est primordial de diminuer au maximum l'exposition des populations aux substances, et donc de ne surtout pas utiliser plus de conservateurs que nécessaire. Les comportements de certains industriels, que j'ai pu rencontrer à titre personnel, consistant à dire « Utilisons la quantité maximale autorisée afin d'être certains de l'efficacité conservatrice, tout en réduisant le nombre de tests de screening » sont absolument dangereux et contraires à l'intérêt de la profession. Il est du devoir des scientifiques de transmettre ces notions au sein des entreprises où elles sont employées, même si ce type de démarche n'est pas toujours facile.

De même, lorsqu'une formule présente une bonne autoprotection, et est conditionnée dans un emballage airless, en conditions stériles, il n'est pas nécessaire de la saturer de conservateurs « par sécurité » !

b) Varier au maximum les molécules utilisées

Bien qu'il puisse être tentant, une fois que l'on a identifié un système conservateur efficace dans de multiples produits, de l'utiliser dans tous les développements futurs, ce type de démarche est à éviter. Il est nécessaire de varier au maximum les molécules employées, afin que les utilisateurs ne soient pas toujours exposés aux mêmes molécules, au risque de les voir poser de nouveaux problèmes à l'avenir (allergies, irritations, perturbations du microbiote...).

c) Utiliser des adjuvants capables de préserver le microbiote cutané

La préservation du microbiote cutané fait l'objet de nombreuses recherches actuellement. Certaines sociétés ont même mis récemment sur le marché des actifs destinés à préserver le microbiote. Pour contrebalancer les effets potentiellement néfastes d'un système conservateur sur la flore résidente cutanée, il peut être intéressant d'utiliser, conjointement, de tels actifs. Par exemple, la société française Codif, basée à Saint-Malo, a lancé l'ingrédient Actibiome(121). Composé notamment d'extraits d'algues et de sucres, et conservé au phenoxyethanol « boosté » à l'ethylhexylglycerine (INCI : Aqua, Maris aqua, Glycerin, Laminaria digitata extract, Chlorella vulgaris extract, Saccharide isomerate, Phenoxyethanol, Ethylhexylglycerin), cet ingrédient apporte des nutriments favorisant la prolifération de la flore cutanée résidente, lui permettant d'occuper le terrain face aux pathogènes.

d) Privilégier les molécules au profil écotoxicologique favorable

Le développement durable et la préservation de l'environnement sont des valeurs qui prennent de plus en plus d'importance, auprès des entreprises, des autorités et du grand public. Lorsqu'on choisit un système conservateur, ou des molécules favorisant l'autoprotection des formules, il apparaît nécessaire de privilégier celles dont le profil écotoxicologique est favorable. Il n'y a aucun intérêt, sur le long terme, à substituer des molécules toxiques pour la peau, par des molécules toxiques pour l'environnement, ou qui ne sont pas biodégradables. Cela ouvrirait la porte à de nouvelles polémiques, et il est même probable que de telles substances se retrouvent interdites à l'avenir, comme ce fut le cas récemment pour les microbilles plastiques utilisées dans les gels exfoliants(122)... Ce qui nécessiterait, à terme, une nouvelle substitution !

e) En cas de problème de tolérance sur une formule, identifier précisément la molécule incriminée

Lorsque des cas d'allergie ou d'irritation à un produit se présentent, lors des tests préalables à la mise sur le marché, ou après commercialisation, la démarche classique consiste à considérer que le plus probable est que le problème soit lié au conservateur, et à substituer celui-ci par un autre. Or, de nombreuses substances sont capables de provoquer de telles manifestations, comme nous l'avons vu précédemment (parfums, huiles essentielles, colorants, tensioactifs...). Ceci risque de mener une société à bannir totalement l'usage de certaines molécules, alors qu'en réalité elles ne posaient pas de problème particulier. De plus, la substance problématique, dans ce cas, reste présente dans le produit, entraînant le risque de nouvelles manifestations néfastes chez d'autres consommateurs. Dans de tels cas, il est nécessaire que les industriels aillent au bout de la démarche d'identification précise de la substance problématique, afin de l'éliminer du produit, et même si cela prend davantage de temps. Ceci permet de protéger efficacement le consommateur, tout en ne réduisant pas l'éventail des possibilités de conservation pour les formulateurs.

5) Communiquer auprès du public

Afin de pérenniser leur activité, les industriels se doivent de revoir leur façon de réagir aux polémiques. Jusqu'à présent, comme nous l'avons vu plus haut dans ce document, les industriels ont eu une démarche de soumission, voire d'opportunisme commercial, face à celles-ci.

Lorsque la polémique a été déclenchée sur l'usage des parabens, nombre d'entre eux se sont empressés de sortir des produits estampillés « sans parabens », pour se démarquer de la concurrence en offrant une illusion de sécurité maximisée à leurs consommateurs (or, bien souvent, ceux-ci avaient été remplacés en toute hâte par de la méthylisothiazolinone...). Le même cas de figure a été observé avec le phenoxyethanol. Or, de tels comportements ont eu des conséquences désastreuses auprès de l'opinion publique, imprimant dans l'esprit des consommateurs que l'ensemble des parabens, ainsi que le phenoxyethanol étaient néfastes. On a vu par la suite, grâce aux nombreuses études réalisées sur le sujet, que ce n'était pas le cas. Il aurait été dans l'intérêt de toute l'industrie, au contraire, de communiquer auprès des consommateurs, sur les risques réels des molécules qui posaient problème, tout en défendant l'usage de celles qui ne présentent pas de risque pour la santé. A ce jour, les mentalités semblent avoir évolué, et les initiatives en ce sens, bien que timides pour l'instant, commencent à apparaître. Ainsi, en septembre 2017, la Febea (Fédération des Entreprises de la BEauté) a lancé une campagne de communication destinée au grand public et intitulée « Cosmétiques : Démêlez le vrai du faux »(123). Celle-ci consiste en 6 spots diffusés sur la plateforme Youtube, qui expliquent, dans une démarche de vulgarisation scientifique, l'intérêt de certains ingrédients controversés, et comment ils peuvent être utilisés de façon sûre. Parmi eux, deux spots concernent justement... les parabens et le phenoxyethanol. De même, il pourrait être judicieux que ces associations de consommateurs multiplient les communiqués de presse communs (comme elles le font déjà parfois) afin de défendre l'intérêt de certaines molécules lorsque des accusations injustes leur sont associées.

Par ailleurs, dans l'objectif de sécuriser totalement l'usage des produits cosmétiques, il serait envisageable d'associer à cette communication de « défense » de certains conservateurs, des conseils simples permettant aux consommateurs d'utiliser leurs produits cosmétiques sans favoriser le développement de microorganismes en leur sein. On peut citer par exemple les conseils suivants :

- Se laver les mains avant utilisation d'un produit cosmétique ;
- Ne pas remettre dans le pot l'excédent de produit, lorsqu'on en a trop prélevé ;
- Stocker les produits dans un endroit frais et à l'abri de la lumière ;
- Eviter de reconditionner ses produits cosmétiques dans des contenants « maison ».

Cette communication devrait se faire notamment au sein de spots télévisuels, dans les magazines et blogs consacrés à la beauté et à la santé, ou encore directement sur l'emballage des produits.

La formation des personnels de vente en pharmacies, parapharmacies et parfumeries, qui sont directement en contact avec les consommateurs et souvent responsables de l'acte d'achat, est dans ce domaine capitale.

Un des problèmes qui peut être soulevé est le financement de ces campagnes. Certains industriels peuvent être frileux à l'idée de payer pour une campagne de communication dont profiteraient sur le long terme leurs concurrents (surtout si dans l'intervalle, lesdits concurrents augmentent leurs profits en revendant des produits « sans » les molécules incriminées...). Le fait que ces campagnes puissent être menées par des associations de professionnels semble être une solution idéale : les financeurs sont alors multiples (toute la charge n'incombe pas à une seule entreprise ou à un seul groupe), et les différents acteurs impliqués se doivent alors d'adopter une démarche de communication loyale et responsable.

CONCLUSION

Les agents conservateurs, par leur action sur les microorganismes, permettent de garantir la sécurité d'emploi des produits cosmétiques. Cependant, leur activité inhibitrice sur les cellules vivantes leur confère, par nature, des propriétés toxicologiques souvent peu favorables. Ils sont susceptibles de provoquer, entre autres, des pathologies cutanées telles qu'irritations et hypersensibilités. Il existe heureusement des alternatives, comme la conservation physique ou l'autoprotection des formules. Mais celles-ci ne sont hélas pas applicables à tous les produits. Le recours à l'utilisation de conservateurs listés se révèle donc bien souvent indispensable.

Or, depuis quelques années, les pressions exercées sur le choix de ces molécules ont été démultipliées : pressions réglementaires, galéniques, commerciales et budgétaires limitent le choix des molécules. Les contraintes commerciales et marketing peuvent aller jusqu'à impliquer une reformulation immédiate de certaines formules, excluant des molécules ayant « mauvaise presse ». C'est ce qu'il s'est passé avec la polémique sur les parabens. La pression populaire et médiatique fut telle que les industriels, pour ne pas voir leurs produits boycottés par la population, ont dû reformuler en urgence la plupart de leurs formules. Ils ont souhaité exclure ces substances le plus rapidement possible, sans toutefois attendre les conclusions scientifiques des autorités compétentes. Or, avec le recul, nous avons pu démontrer que certaines molécules utilisées pour la substitution présentaient un profil toxicologique plus défavorable que les parabens. En outre, l'innocuité de certains parabens a pu être démontrée, *a posteriori*. L'urgence induite par la pression populaire a donc conduit les industriels à mettre sur le marché nombre de formules dont la sécurité d'emploi était moindre, que pour les précédentes formules.

De plus, la diminution de l'éventail des possibilités de conservation implique une plus forte exposition des consommateurs aux molécules restant disponibles. Ceci n'est pas sans représenter de risques pour la population. On a d'ailleurs constaté, ces dernières années, une augmentation des cas de cosmétovigilance liés à l'utilisation de certains conservateurs, qui ne posaient que très rarement problème auparavant.

Ainsi, en réduisant drastiquement le portefeuille de molécules disponibles pour la conservation des produits cosmétiques, c'est un cercle vicieux qui se met en place, avec une augmentation des risques que l'on souhaitait, au départ, circonscrire. Afin de limiter ce phénomène, il apparaît donc nécessaire de maintenir une variabilité suffisante de molécules disponibles, tout en interdisant ou en restreignant l'usage de celles qui présentent véritablement des risques pour la santé humaine. Les industriels, s'ils souhaitent maintenir leur activité sur le long terme, doivent s'investir pleinement dans la mise en place de stratégies de conservation optimisées. Ceci passe par la pratique d'une conservation raisonnée des produits cosmétiques, permettant notamment de préserver le fragile équilibre cutané, y compris son microbiote, et par le recours à des méthodes alternatives, lorsque cela est possible.

L'optimisation de la conservation des produits cosmétiques consiste en l'application de plusieurs principes. D'abord, il est nécessaire de gérer efficacement le risque microbiologique tout au long du cycle de vie du produit, de la réception des matières premières servant à sa fabrication, à son utilisation par le consommateur. Il faut aussi intégrer la stratégie de conservation en amont du développement produit, et non pas en fin de formulation. Les quantités d'agents conservateurs utilisées doivent être consciencieusement ajustées dans le but d'avoir une activité antimicrobienne suffisante pour une action efficace. Elles ne doivent cependant pas être trop importantes, pour limiter au strict minimum l'exposition de la population à ces substances. Enfin, il est indispensable de regagner la confiance des consommateurs, en mettant à leur disposition des sources d'informations scientifiques sérieuses et accessibles, afin de limiter certains emballages médiatiques parfois injustifiés.

Index des figures

Figure 1 : Molécule d'alcool benzylique (phenylmethanol) [alcool simple](10)	19
Figure 2 : Molécule de sorbitol ((2R,3R,4R,5S)-Hexan-1,2,3,4,5,6-hexol) [polyol](10).....	19
Figure 3 : Molécule de squalane (2,6,10,15,19,23-Hexamethyltetracosane)(10)	20
Figure 4 : Molécule d'alcool stéarique (1-Octadecanol)(10).....	20
Figure 5 : Molécule d'octyldodecanol (2-Octyl-1-dodecanol)(10).....	20
Figure 6 : Molécule d'acide palmitique (1-hexadecanoic acid)(10).....	21
Figure 7 : Molécule d'acide oléique ((9Z)-9-Octadecenoic acid)(10).....	21
Figure 8 : Schéma d'une molécule de triglycéride, où R1, R2 et R3 sont des chaînes carbonées d'acides gras	21
Figure 9 : Molécule de palmitate de stéaryle (Octadecyl palmitate)(10).....	22
Figure 10 : Molécule de phosphatidylinositol ((2R)-3-[(Hydroxy{[(2R,3R,5S,6R)-2,3,4,5,6-pentahydroxycyclohexyl]oxy}phosphoryl)oxy]-1,2-propanediyl diformate)(10)	22
Figure 11 : Schéma d'une molécule tensioactive [adapté de(9)].....	23
Figure 12 : Molécule de tetrasodium EDTA (Tetrasodium 2,2',2'',2'''-(1,2-ethanediyl)dinitrilo)tetraacetate)(10)	26
Figure 13: Logo Triman(20).....	28
Figure 14 : Logo de date de durabilité minimale(1).....	38
Figure 15 : Logo PAO, pour une période après ouverture de 12 mois(1).....	38
Figure 16 : Logo « livre ouvert »(1).....	38
Figure 17 : Exemple d'étiquetage d'un produit cosmétique.....	39
Figure 18 : Schéma de coupe transversale de peau humaine(36).....	42
Figure 19 : Schéma de coupe transversale d'épiderme humain(37)	43
Figure 20 : Schéma de coupe transversale d'un adipocyte(44)	47
Figure 21 : Schéma représentant les annexes cutanées [adapté de(45)]	47
Figure 22 : Schéma de coupe longitudinale de follicule pilo-sébacé [adapté de(45)]	49
Figure 23 : Schéma de coupe transversale d'un cheveu(46)	50
Figure 24 : Représentation schématique de l'anatomie normale de l'appareil unguéal(47)...	51
Figure 25 : Représentation schématique des voies de passage transcutané [adaptée de(48)]	52
Figure 26 : Répartition de la flore cutanée obtenue par métagénomique (The human microbiome project)(52).....	55
Figure 27 : Photographie d'une urticaire de contact causée par une crème anti-âge(61).....	59
Figure 28 : Photographie d'un eczéma de contact à la paraphénylènediamine contenue dans une teinture capillaire(62)	59
Figure 29 : Photographie illustrant la technique du patch test(58)	60
Figure 30 : Photographies illustrant la technique du prick test(60).....	60
Figure 31 : Photographie d'une dermatite de contact irritative causée par un usage répété de produits lavants riches en tensioactifs(66).....	62
Figure 32 : Photographie d'une réaction phototoxique causée par une huile essentielle (non spécifiée)(70)	63
Figure 33 : Photographie d'une dermatite de contact photoallergique causée par l'octocrylene(72).....	63
Figure 34 : Molécule de methylparaben(10)	67
Figure 35 : Molécule de propylparaben(10)	67
Figure 36 : Schéma d'un dispensateur airless(91).....	72
Figure 37 : Schéma du dispensateur D.E.F.I.(91).....	73
Figure 38 : Photographie d'un tube monodose(91).....	73
Figure 39 : Fréquence d'utilisation des conservateurs les plus utilisés en Europe dans les produits cosmétiques, sur la période 2008-2012(101).....	78
Figure 40 : Fréquence d'utilisation des conservateurs les plus utilisés aux USA dans les produits cosmétiques, en 2010 [adapté de(22)].....	79
Figure 41 : Evolution de la nature des conservateurs utilisés entre 2010 et 2013(104)	80
Figure 42 : Diminution du nombre de conservateurs utilisés dans les produits cosmétiques entre 2003 et 2013(32).....	97

Figure 43 : Evolutions normales de la croissance bactérienne, en milieux conservé et non conservé(95)	106
Figure 44 : Exemples de modes d'action de conservateurs complémentaires(95).....	107

Index des tableaux

Tableau 1 : Tableau des propriétés des tensioactifs en fonction de leur HLB(9).....	24
Tableau 2 : Exemples de tests permettant l'évaluation de la tolérance d'un produit cosmétique [adapté de(22) (23) (24)]	34
Tableau 3 : Spécifications microbiologiques selon les catégories de produits(28)	35
Tableau 4 : Exemples de tests d'efficacité pour les produits cosmétiques [adapté de(29)] ...	37
Tableau 5 : Espèces représentatives des flores cutanées résidente et transitoire(51).....	54
Tableau 6 : Exemples de valeurs d'a _w nécessaires pour inhiber le développement de certains microorganismes [adapté de(94)]	74
Tableau 7: Numéros d'ordre(1), molécules(10) et contraintes réglementaires(1) des parabens autorisés	81
Tableau 8 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles des parabens autorisés(94).....	82
Tableau 9 : Numéro d'ordre(1), molécule(10) et contraintes réglementaires(1) du phenoxyethanol.....	82
Tableau 10 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles du phenoxyethanol(94).....	83
Tableau 11 : Numéros d'ordre(1), molécules(10) et contraintes réglementaires(1) des isothiazolinones.....	84
Tableau 12 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles des isothiazolinones(94).....	84
Tableau 13 : Numéros d'ordre(1), molécules(10) et contraintes réglementaires(1) des composés organohalogénés les plus utilisés.....	86
Tableau 14 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles des composés organohalogénés les plus utilisés(94) (111).....	86
Tableau 15 : Numéros d'ordre(1), molécules(10) et contraintes réglementaires(1) des libérateurs de formaldéhyde les plus utilisés	88
Tableau 16 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles des libérateurs de formaldéhyde les plus utilisés(94)	89
Tableau 17 : Numéros d'ordre(1), molécules(10) et contraintes réglementaires(1) des acides carboxyliques les plus utilisés.....	90
Tableau 18 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles des acides carboxyliques les plus utilisés(94) (117)	91
Tableau 19 : Numéro d'ordre(1), molécule(10) et contraintes réglementaires(1) du benzyl alcohol.....	92
Tableau 20 : Spectre d'action, caractéristiques physico-chimiques et interactions potentielles du benzyl alcohol(94)	92
Tableau 21 : Synthèse des modification réglementaires concernant les conservateurs, depuis juillet 2013 (Règlement cosmétique)[adapté de(101) (68)]	94
Tableau 22 : Synthèse des modifications réglementaires potentielles concernant les conservateurs [adapté de(101) (68)]......	96
Tableau 23 : Evaluation des risques microbiologiques associés aux étapes du cycle de vie des produits cosmétiques, et les actions à y associer[adapté de(27)]	102
Tableau 24 : Exemples de contraintes techniques à prendre en compte dans le choix du système conservateur	104

Bibliographie :

1. Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques [Internet]. JOUE, n°L342 du 22 décembre 2009, p. 59-209. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF>
2. Article L5131-1 du Code de la Santé publique [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000023385246&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110419>
3. Martini M-C. Législation. In: Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. 3ème édition. Paris: Lavoisier; 2011. p. 1-11.
4. Landry Y. Structures administratives dédiées au médicament. In: Initiation à la connaissance du médicament - UE6: PACES [Internet]. Ediscience; 2013 [cité 22 nov 2016]. p. 82. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=PXqyAAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=fr#v=onepage&q&f=false>
5. Potier M. Influence des scandales sanitaires (1945-2012) sur l'environnement juridique des produits de santé d'origine industrielle [Internet] [Th. D : Pharm]. Université Claude Bernard de Lyon; 2014 [cité 30 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.worldcat.org/title/influence-des-scandales-sanitaires-1945-2012-sur-lenvironnement-juridique-des-produits-de-sante-dorigine-industrielle/oclc/880553035>
6. Article L5111-1 du Code de la Santé Publique [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689866&dateTexte=&categorieLien=cid>
7. Autorité de régulation professionnelle de la publicité. Recommandation ARPP Produits Cosmétiques. 2013.
8. VIDAL. Monographie - Percutaféine, gel [Internet]. VIDAL - La Base de données en ligne des prescripteurs libéraux. 2016 [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/percutafeine-12966.htm>
9. Lafforgue C. Matières premières et produits cosmétiques. Cours de Master 2 Formulation et valorisation des produits cosmétiques présenté à; Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Châtenay-Malabry, 2010.
10. Royal Society of Chemistry. Chemical Identifier Search [Internet]. ChemSpider. 2015 [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Search.aspx>
11. Martini M-C. Matières premières utilisées dans la formulation cosmétique des topiques cutanés. In: Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. 3ème édition. Paris: Lavoisier; 2011. p. 278-313.
12. Loubat-Bouleuc N. Les esters en cosmétologie : généralités et fonctionnalités. OI Corps Gras Lipides. 1 nov 2004;11(6):454-6.
13. Règlement (UE) n° 655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées [Internet]. JOUE, n°L190 du 11 juillet 2013, p. 31-4. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:fr:PDF>

14. Maleysson F, Landry G. Cosmétiques : Pistez les ingrédients indésirables. Que Choisir. 2016;(545):16-22.
15. Judde A. Prévention de l'oxydation des acides gras dans un produit cosmétique : mécanismes, conséquences, moyens de mesure, quels antioxydants pour quelles applications ? OI Corps Gras Lipides. 15 nov 2004;11(6):414-8.
16. Gervais F. Réhabilitation de matrices contaminées par du cobalt à l'aide du CO₂ supercritique. Contribution à la compréhension des mécanismes de complexation et de transferts diphasiques [Internet] [Th. : Chimie]. Institut National des Sciences Appliquées de Lyon; 2001 [cité 20 oct 2016]. Disponible sur: <http://theses.insa-lyon.fr/publication/2001ISAL0047/these.pdf>
17. Directive 2003/15/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques [Internet]. JOUE, n°L66 du 11 mars 2003, p. 26-35. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0015&from=FR>
18. European Chemical Agency. REACH - ECHA [Internet]. Site officiel de l'ECHA. [cité 11 août 2015]. Disponible sur: <http://echa.europa.eu/fr/regulations/reach>
19. European Chemical Agency. CLP - ECHA [Internet]. Site officiel de l'ECHA. [cité 11 août 2015]. Disponible sur: <http://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/>
20. Premier ministre, Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, Ministère de l'économie, de l'industrie et du numérique. Décret n° 2014-1577 du 23 décembre 2014 relatif à la signalétique commune des produits recyclables qui relèvent d'une consigne de tri [Internet]. JORF, n°0298 du 26 décembre 2014, p. 22232. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029958108&cat](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029958108&categorieLien=id)
[egorieLien=id](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029958108&cat)
21. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les autorités en charge des produits cosmétiques [Internet]. ANSM. 2015 [cité 12 août 2015]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Les-autorites-en-charge-des-produits-cosmetiques/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Les-autorites-en-charge-des-produits-cosmetiques/(offset)/4)
22. Crestey L. Evolutions de la réglementation des produits cosmétiques et impacts sur l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine [Internet] [Th. D : Pharm]. UFR des Sciences Pharmaceutiques de Caen; 2011 [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://gatox.fr/wp-content/uploads/2014/07/These-Laure-CRESTEY.pdf>
23. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations promoteurs et prestataire TCFS / Produits cosmétiques [Internet]. 2008. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ff5ac46708d1177b3641d011a3af6190.pdf
24. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations aux promoteurs et aux prestataires de service TCFS PT / Produits cosmétiques [Internet]. 2009 [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d3dce14abbacd3a678aa5f896eed83a.pdf
25. Règlement (CE) n° 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008, établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation de substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

- [Internet]. JOUE, n°L142 du 31 mai 2008, p. 1-379. Disponible sur: http://www.admynet.com/eur/loi/leg_euro/fr_392L0069.html
26. Commission européenne. Search Rapid Alert System notifications - European Commission [Internet]. 2016 [cité 23 nov 2016]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/consumers/consumers_safety/safety_products/rapex/alerts/main/?event=main.search#searchResults
 27. Sellam S. Optimisation de la conservation des produits cosmétiques avec des conservateurs listés. L'indispensable conservation. « Avec ou sans », l'avenir des conservateurs en cosmétique, par l'association COSMED; 2016 sept 30; Montpellier.
 28. Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs. Guidelines on microbiological quality of the finished cosmetic product. In: Revision of the SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, 9th revision [Internet]. Commission européenne; [cité 29 nov 2016]. p. 151. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_190.pdf
 29. Pensé-Lhéritier A-M, Aubert A, Audebert F, Barlier P, Beriolli R, Charmel C, et al. Evaluation des produits cosmétiques. L'objectivation. Céline Poiteaux. Paris: Lavoisier / Tec & Doc; 2016. 211 p. (Cosmetic valley France).
 30. Lafforgue C, Thiroux J, Béchaux S, Pomarède N, Marty J-P, Beaulieu P. Produits dermocosmétiques, mode d'emploi. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer : Le Moniteur des pharmaciens : Arnette; 2008. 419 p.
 31. Society of Dyers and Colourists, AATCC. Colour Index | About us [Internet]. Colour Index. [cité 3 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.colour-index.com/about>
 32. Article L121-1 à L121-5 du Code de la consommation [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=9307BAFD9F4B98872067A3A21B572A26.tpdila15v_2?idSectionTA=LEGISCTA000018048139&cidTexte=LEGITEXT000006069565&dateTexte=20170206
 33. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Glossaire des vigilances [Internet]. 2011 [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/669b2151e254e27ff9b48ba1cdabf78f.pdf
 34. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Cosmétovigilance [Internet]. ANSM. 2016 [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0)
 35. République française. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [Internet]. JORF, n°185 du 11 août 2004, p. 14277. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&categorieLien=id>
 36. Popa I. Physiologie de la peau. Cours de Master 2 Formulation et valorisation des produits cosmétiques présenté à; Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Châtenay-Malabry, 2010.
 37. Salamé N. La structure de la peau et les cellules pigmentaires de l'épiderme [Internet]. Accès - Institut français de l'éducation. 2016 [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/evolution/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/terminale-2012/un-regard-sur-levolution-de-lhomme/evolution-dans-la-lignee-humaine/quelques-aspects-genetiques-de-levolution-des-populations-humaines-homo-sapiens->

sapiens/Histoire%20evolutive%20de%20la%20pigmentation%20de%20la%20peau%20humaine/structure-de-la-peau

38. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2009;136:S247-51.
39. Bernard D, Méhul B, Thomas-Collignon A, Delattre C, Donovan M, Schmidt R. Identification and Characterization of a Novel Retroviral-Like Aspartic Protease Specifically Expressed in Human Epidermis. *J Invest Dermatol*. août 2005;125(2):278-87.
40. Pashkovsi E, Lips A, Petko M. Mechanisms of natural moisturizing factors for skin hydration. *J Am Acad Dermatol*. mars 2009;60(3, supplément 1):AB37.
41. L'Oréal. La peau, un organe révélé [Internet]. L'Oréal Skin-science. [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: http://www.skin-science.fr/_int/_fr/topic/topic_rub.aspx?tc=SKIN_SCIENCE_ROOT^AN_ORGAN_REVEALED&cur=AN_ORGAN_REVEALED
42. Prost-squarcioni C, Fraitag S, Heller M, Boehm N. Histologie fonctionnelle du derme. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdata/revues/01519638013501P308702060](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2/fr/data/revues/01519638013501P308702060). 5 mai 2008;135(1P3):5-20.
43. Rozieres A, Bensaid B, Berard F. Système immunitaire cutané. *EMC - Dermatol*. juill 2013;8(3):1-7.
44. Le stockage [Internet]. ObNet: network of semantic associations for obesity. 2001 [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: <http://obnet.chez-alice.fr/p0254.htm>
45. Structure des annexes cutanées. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 nov 2005;132(11):33-46.
46. Lazazzera T-M. Structure des Cheveux [Internet]. Beyond Hair Basics. 2013 [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: <https://beyondhairbasics.wordpress.com/2013/03/24/structure-des-cheveux/>
47. Dumontier C, Nakache S, Abimelec P. Traitement des déformations post-traumatiques du lit unguéal par greffe fine de lit d'ongle. *Chir Main*. nov 2002;21(6):337-42.
48. Martini M-C. Pénétration cutanée. In: Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. 3ème édition. Paris: Lavoisier; 2011. p. 35-45.
49. Barrière cutanée - Absorption percutanée. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 nov 2005;132(11):51-2.
50. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations relatives aux caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans [Internet]. 2010 [cité 1 mars 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/15cea0c14af0db3e575273e17ff20551.pdf
51. Mokni M, Abdelhak S. Flore cutanée, microbiote et microbiome. In: Dermatologie infectieuse [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 15 févr 2017]. p. 1-4. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294732843000016>
52. Percoco G. The human skin microbiote. L'indispensable conservation. « Avec ou sans », l'avenir des conservateurs en cosmétique, par l'association COSMED; 2016 sept 30; Montpellier.
53. Flore cutanée. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 nov 2005;132(11):53.

54. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapports/Synthèses - Produits cosmétiques [Internet]. ANSM. 2017 [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Rapports-Syntheses-Produits-cosmetiques#folder_8246
55. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité 2015 [Internet]. 2016 [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a0837cbdce9c17e820813035455d67f6.pdf
56. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bulletin des vigilances de l'ANSM. avr 2015;(65):10.
57. Heuls B, Vaugelade C. Compte-rendu de séance du groupe de travail « Produits cosmétiques, les substances et produits biocides et produits de tatouage » de l'ANSM, du 8 juillet 2014 [Internet]. 2014 [cité 24 mars 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/392abb6dad3d77760c94637276d56581.pdf
58. Abbal M, Didier A. Cours sur l'hypersensibilité - physiopathologie [Internet]. Facultés de Médecine de Toulouse - Université Paul Sabatier Toulouse III. 2012 [cité 27 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem1/immunologie/hypersensibilite%20DFGSM-3%202012%202013.pdf>
59. Bangash HK, Petronic-Rosic V. Acral manifestations of contact dermatitis. Clin Dermatol. janv 2017;35(1):9-18.
60. Vigan M. Urticaire de contact immunologique aux cosmétiques. Ann Dermatol Vénéréologie. juin 2009;136(6-7):557-61.
61. Olaiwan A, Pecquet C, Mathelier-Fusade P, Francès C. Urticaire de contact aux hydrolysats de protéines de blé contenus dans des cosmétiques. Ann Dermatol Vénéréologie. 2010;137(4):281-4.
62. Tennstedt D, Jacobs M-C, Baeck M, Lachapelle J-M. Dermatite allergique de contact. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesde298-41200](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesde298-41200) [Internet]. 17 janv 2012 [cité 27 avr 2017];98. Disponible sur: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/686301/resultatrecherche/5>
63. Salverda JGW, Bragt PJC, de Wit-Bos L, Rustemeyer T, Coenraads PJ, Tupker RA, et al. Results of a cosmetovigilance survey in The Netherlands. Contact Dermatitis. 1 mars 2013;68(3):139-48.
64. Collet E, Jeudy G, Dalac S. Dermatites de contact aux produits d'hygiène. Rev Fr Allergol. 2009;49(4):360-5.
65. Quartier S, Garmyn M, Becart S, Goossens A. Allergic contact dermatitis to copolymers in cosmetics-case report and review of the literature. Contact Dermatitis. 2006;55(5):257-67.
66. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: Implications for contact dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):300-13.
67. Pons-Guiraud A, Frick C, Goldstein N, Sabouraud D. Allergie et cosmétiques. Rev Fr Allergol Immunol Clin. déc 2004;44(8):682-5.

68. Nalin A. La sécurité des conservateurs : l'approche du toxicologue. L'indispensable conservation. « Avec ou sans », l'avenir des conservateurs en cosmétique, par l'association COSMED; 2016 sept 30; Montpellier.
69. Avenel-Audran M, Sarre ME. Phytophotodermatoses. Rev Fr Allergol. 2016;56(3):230-2.
70. Master Reiki-Aromatherapist (Pseudo). What you need to know about Essential Oils and Phototoxicity before your day of fun in the sun. [Internet]. Our Healer's Bouquet. 2012 [cité 2 mai 2017]. Disponible sur: <https://ourhealersbouquet.wordpress.com/2012/04/21/dont-let-this-happen-to-you-what-you-need-to-know-about-essential-oils-and-phototoxicity-before-your-day-of-fun-in-the-sun/>
71. Milpied B, Marguery M-C, Castelain M, Boursault L, Darrigade A-S, Giordano-Labadie F, et al. Les isothiazolinones sont-elles aussi photosensibilisantes ? À propos de trois cas. Ann Dermatol Vénérologie. déc 2015;142(12, Supplement):S507-8.
72. Gilaberte Y, Carrascosa JM. Sun Protection in Children: Realities and Challenges. Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed. 2014;105(3):253-62.
73. European Chemical Agency. Groupe d'experts sur les perturbateurs endocriniens [Internet]. ECHA. [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/addressing-chemicals-of-concern/substances-of-potential-concern/endocrine-disruptor-expert-group>
74. Guiné F. En tardant à définir les perturbateurs endocriniens, « on instrumentalise la science ». Le Monde.fr [Internet]. 04 2017 [cité 3 mai 2017]; Disponible sur: http://www.lemonde.fr/planete/article/2017/04/07/en-tardant-a-definir-les-perturbateurs-endocriniens-on-instrumentalise-la-science_5107907_3244.html
75. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environ Toxicol Pharmacol. 2015;40(1):241-58.
76. Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs. Opinion SCCS/1538/14 – Opinion on the safety of the use of formaldehyde in nail hardeners. [Internet]. Commission européenne; 2014 [cité 14 juin 2017]. Disponible sur: <http://dx.publications.europa.eu/10.2772/51186>
77. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evaluation du risque lie a l'utilisation du phenoxyethanol dans les produits cosmetiques [Internet]. 2012 [cité 6 mai 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0b46fedc079e8bb174a40b7b6f16d04c.pdf
78. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bulletin des vigilances de l'AFSSAPS. 2005;(27):5.
79. Chenevoy C. Face à la polémique des parabens, la cosmétique bio est-elle la bonne alternative ? [Internet] [Th. D : Pharm]. Faculté de Pharmacie de Grenoble; 2011 [cité 17 mai 2017]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00643261/document>
80. Prospector. Fiche technique électronique de la spécialité cosmétique Phenonip™ de la société Clariant - Personal Care - Personal Care & Cosmetics [Internet]. Ulprospector.com. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.ulprospector.com/en/na/PersonalCare/Detail/1022/42562/Phenonip>
81. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. J Appl Toxicol. 2004;24(1):5-13.

82. Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs. Opinion SCCS/1348/10 – Opinion on parabens [Internet]. Commission européenne; 2010 [cité 17 mai 2017]. Disponible sur: <http://dx.publications.europa.eu/10.2772/30176>
83. Flower C. Observations on the paper by Darbre et al. J Appl Toxicol. 2004;24(4):304-5.
84. Jeffrey AM, Williams GM. The paper by Darbre et al. (2004) reports the measurement of parabens in 20 human breast tumors. J Appl Toxicol. 2004;24(4):301-3.
85. Ingrédients cosmétiques controversés : ce qu'en pensent les consommateurs - Les résultats de l'enquête de l'Observatoire des Cosmétiques. L'Observatoire des cosmétiques [Internet]. 2 sept 2015 [cité 23 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.observatoireDESCOSMETIQUES.com/pro/actualite/tendances/ingrédients-controverses-ce-qu%E2%80%99en-pensent-les-consommateurs-3149>
86. Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs. Opinion SCCS/1446/11 – Clarification on Opinion SCCS/1348/10 in the light of Danish clause of safeguard banning the use of parabens in cosmetic products intended for the children under three years of age. Commission européenne; 2011.
87. Règlement (UE) n°358/2014 de la Commission du 9 avril 2014 modifiant les annexes II et V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques [Internet]. JOUE, n°L107/5 du 10 avril 2014, p. 5-9. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32014R0358>
88. Règlement (UE) n°1004/2014 de la Commission du 18 septembre 2014 modifiant l'annexe V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques [Internet]. JOUE, n°L282 du 26 septembre 2014, p. 5-8. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32014R1004>
89. Kerdudo A. Optimisation de la conservation des cosmétiques: impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation [Internet]. [Nice]: Nice; 2014 [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2014NICE4050>
90. Bourgeois J-Y. Cosmoprof Asia 2009 : la poussée de l'airless [Internet]. Premium Beauty News. 2009 [cité 10 août 2017]. Disponible sur: <http://www.premiumbeautynews.com/Cosmoprof-Asia-2009-la-poussee-de,1432>
91. D.E.F.I Nouveau système de conditionnement par Avène. Beauté-test.com [Internet]. 10 sept 2009 [cité 10 août 2017]; Disponible sur: http://www.beaute-test.com/mag/actu-d_e_f_i_nouveau_systeme_de_conditionnement_par_avene.php
92. Marchin L. Comment vos gammes d'emballages actuels peuvent protéger vos formules de la contamination à l'usage ? L'indispensable conservation. « Avec ou sans », l'avenir des conservateurs en cosmétique, par l'association COSMED; 2016 sept 30; Montpellier.
93. Demazeau G. L'optimisation de la conservation avec des nouveaux process : technologie des hautes pressions. L'indispensable conservation. « Avec ou sans », l'avenir des conservateurs en cosmétique, par l'association COSMED; 2016 sept 30; Montpellier.
94. Martini M-C, Seiller M. Conservateurs antimicrobiens. In: Actifs et additifs en cosmétologie. 3ème édition. Paris: Lavoisier / Tec & Doc; 2006. p. 763-807.
95. Grascha P. L'optimisation de la conservation des produits cosmétiques - Une approche moderne. L'indispensable conservation. « Avec ou sans », l'avenir des conservateurs en cosmétique, par l'association COSMED; 2016 sept 30; Montpellier.

96. Mesure de l'Aw : Activity of water [Internet]. Agir CRT. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://www.agir-crt.com/blog/mesure-aw/>
97. Conservé ou auto-conservé ? Telle est la question... [Internet]. Lush France. 2016 [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <https://fr.lush.com/article/preserved-or-self-preserving-question-fr>
98. Castelain F, Pelletier F, Girardin P, Vigan M. Y-a-t-il un rationnel pour conseiller des cosmétiques « sans » ? Rev Fr Allergol. juin 2016;56(4):389-90.
99. Commission européenne. Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil sur les allégations relatives aux produits reposant sur des critères communs dans le domaine des produits cosmétiques [Internet]. 2016 [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A52016DC0580>
100. Walters RM, Khanna P, Hamilton M, Mays DA, Telofski L. Human Cumulative Irritation Tests of Common Preservatives Used in Personal Care Products: A Retrospective Analysis of Over 45 000 Subjects. Toxicol Sci. 1 nov 2015;148(1):101-7.
101. Weber A. Etat des lieux et perspectives réglementaires des conservateurs. L'indispensable conservation. « Avec ou sans », l'avenir des conservateurs en cosmétique, par l'association COSMED; 2016 sept 30; Montpellier.
102. Steinberg DC. 2010 Frequency of Preservative Use. Cosmet Toilet. nov 2010;125(11):46-51.
103. Ferret P-J. Parabens, Isothiazolinones, Phénoxyéthanol : produits de substitution, problèmes associés et solutions [Internet]. Congrès annuel de la Société Française de Toxicologie; 2014 oct 16 [cité 6 juin 2017]; Annecy. Disponible sur: <http://www.sftox.com/congres/sft2014/programme/index.html>
104. Fiacre J-L. Reformulation Cosmétique : bilan [Internet]. Cosmepar. 2013 [cité 9 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.cosmepar.fr/reformulation-cosmetique-bilan/>
105. Le Coz C. Les biocides : anges ou démons ? De l'activité antimicrobienne aux effets indésirables. In: Progrès en dermato-allergologie [Internet]. Strasbourg: John Libbey Eurotext; 2010 [cité 23 août 2017]. p. 101-22. Disponible sur: https://books.google.com/books/about/Progr%C3%A8s_en_dermato_allergologie.html?hl=fr&id=9s69SAZQ1q0C
106. Giordano-Labadie F. Méthylisothiazolinone : un allergène émergent. Rev Fr Allergol. juin 2014;54(4):311-4.
107. Règlement (UE) n°1003/2014 de la Commission du 18 septembre 2014 modifiant les annexes II et V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques [Internet]. JOUE, n°L282 du 26 septembre 2014, p. 1-4. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32014R1003>
108. Règlement (UE) n°2016/1198 de la Commission du 22 juillet 2016 modifiant l'annexe V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques [Internet]. JOUE, n°L198 du 23 juillet 2016, p. 10-2. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2016.198.01.0010.01.FRA
109. Règlement (UE) n°2017/1224 de la Commission du 6 juillet 2017 modifiant l'annexe V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits

cosmétiques [Internet]. JOUE, n°L174 du 7 juillet 2017, p. 16-8. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R1224&from=EN>

110. Mounier M, Pestourie N, Ploy M-C, Denis F. Les détergents et les désinfectants : rôle en médecine (1re partie). *Antibiotiques*. 1 sept 2009;11(3):177-84.
111. MinaSolve. Fiche technique électronique de la spécialité cosmétique MinaCare Presine™ de la société MinaSolve [Internet]. *Minasolve.com*. 2008 [cité 3 août 2017]. Disponible sur: http://www.minasolve.com/molecules_view.asp?n=17&mi=17
112. Johnson Jr W, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Safety Assessment of Chlorphenesin as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol*. 2014;33(2_suppl):5S–15S.
113. Dayan N. *Handbook of Formulating Dermal Applications: A Definitive Practical Guide* [Internet]. Scrivener Publishing LLC. John Wiley & Sons; 2016 [cité 18 août 2017]. 702 p. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=vMa7DQAAQBAJ&pg=PA477&lpg=PA477&dq=scss+chlorphenesin&source=bl&ots=uk2fZP7WBg&sig=-v8xcuW2tDuZfT4EocAidZxfcu0&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwj19vyq9eDVAhUJORoKHeMrDbcQ6AEIUDAG#v=onepage&q=scss%20chlorphenesin&f=false>
114. Halden RU, Lindeman AE, Aiello AE, Andrews D, Arnold WA, Fair P, et al. The Florence Statement on Triclosan and Triclocarban. *Environ Health Perspect*. 20 juin 2017;125(6):1-13.
115. George P. Les substances sur la sellette dans les cosmétiques : risques, alternatives et conseils à l'officine [Internet] [Th. D : Pharm]. Université du droit et de la santé de Lille 2; 2014 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-2687>
116. Mussard J. Les parabènes, des conservateurs omniprésents : un risque pour la santé ? [Internet] [Th. D : Pharm]. Université de Nantes; 2006 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: <http://www.sudoc.abes.fr/DB=2.1//SRCH?IKT=12&TRM=099517469&COOKIE=U10178,Klecteurweb,l250,B341720009+,SY,NLECTEUR+WEBOPC,D2.1,E291ee978-19eb,A,H,R90.41.99.117,FY>
117. Aroma-Zone. Fiche technique électronique de la spécialité cosmétique Cosgard™ de la société Aroma-Zone [Internet]. *Aroma-zone.com*. 2017 [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/conservateur-cosgard-aroma-zone>
118. Corcoran GB, Ray SD. Benzyl Alcohol. In: *Encyclopedia of Toxicology* [Internet]. 3ème édition. Londres: Elsevier; 2014 [cité 23 août 2017]. p. 429-32. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123864543002517>
119. Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs. Opinion SCCS/1577/16 – Opinion on preservative EcoG+ [Internet]. Commission européenne; 2016 [cité 23 août 2017]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_198.pdf
120. Reinier C. Evaluation d'efficacité de conservateurs : le screening. L'indispensable conservation. « Avec ou sans », l'avenir des conservateurs en cosmétique, par l'association COSMED; 2016 sept 30; Montpellier.
121. Actibiome : l'ingrédient cosmétique qui rééquilibre le microbiote - L'Observatoire des Cosmétiques. *L'Observatoire des cosmétiques* [Internet]. 11 sept 2017 [cité 4 oct 2017];

Disponible sur: <http://www.observatoireDESCOSMETIQUES.com/pro/actualite/ingredient-du-mois/actibiome%C2%A0-ingredient-cosmetique-qui-reequilibre-le-microbiote-4634>

122. Premier ministre, Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer, chargée des relations internationales sur le climat, Secrétaire d'Etat chargée de la biodiversité. Décret n° 2017-291 du 6 mars 2017 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'interdiction de mise sur le marché des produits cosmétiques rincés à usage d'exfoliation ou de nettoyage comportant des particules plastiques solides et des bâtonnets ouatés à usage domestique dont la tige est en plastique [Internet]. JORF, n°0057 du 8 mars 2017,. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/3/6/DEVL1702157D/jo>
123. Fédération des Entreprises de la BEAuté. CAMPAGNE FEBEA – « DÉMÊLEZ LE VRAI DU FAUX » [Internet]. Febea.fr. 2017 [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.febea.fr/fr/vos-produits-cosmetiques/le-saviez-vous/campagne-febea-demelez-le-vrai-du-faux>
124. Règlement (UE) 2017/1410 de la Commission du 2 août 2017 modifiant les annexes II et III du règlement (CE) N° 1223/ 2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques [Internet]. JOUE, n°L202 du 2 août 2017, p. 1-3. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R1410&from=DE>
125. Buzek J, Ask B. RÈGLEMENT (CE) n° 1223/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques - Version consolidée du 3 septembre 2017. Rev Droit Union Eur. 2017;(4):827.

Table des Annexes :

Annexe 1 : Liste des 26 constituants de parfum considérés comme allergènes.....	126
Annexe 2 : Fiche de déclaration d'effet(s) indésirable(s) suite à l'utilisation d'un produit cosmétique.....	127
Annexe 3 : Annexe V du Règlement cosmétique.....	129

Annexe 1 : Liste des 26 constituants de parfum considérés comme allergènes

Liste établie par le SCCNFP (*Scientific Committee for Cosmetic and Non Food Products*) et apparaissant à l'annexe III du Règlement (CE) n°1223/2009(1). Les noms des substances sont indiqués en nomenclature INCI.

- Alpha-Isomethyl ionone
- Amyl cinnamal
- Amylcinnamyl alcohol
- Anise alcohol
- Benzyl alcohol
- Benzyl benzoate
- Benzyl cinnamate
- Benzyl salicylate
- Butylphenyl methylpropional
- Cinnamal
- Cinnamyl alcohol
- Citral
- Citronellol
- Coumarin
- Eugénol
- Evernia prunastri extract (interdiction totale à partir du 23 août 2021(124))
- Evernia furfuracea extract (interdiction totale à partir du 23 août 2021(124))
- Farnesol
- Geraniol
- Hexyl cinnamal
- Hydroxycitronellal
- Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (interdiction totale à partir du 23 août 2021(124))
- Isoeugenol
- Limonene
- Linalool
- Methyl 2-octynoate

Annexe 2 : Fiche de déclaration d'effet(s) indésirable(s) suite à l'utilisation d'un produit cosmétique



Cette fiche est à faxer dans les plus brefs délais au 01 55 87 42 60 ou à renvoyer à l'adresse en bas de page ou par courriel à cosmetovigilance@ansm.sante.fr

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

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

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

* entourer la bonne réponse

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

Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage, 143/147 Bd A. France, F-93285 Saint Denis cedex
Tél 01 55 87 42 59 - Fax 01 55 87 42 60

Nom utilisateur (3 premières lettres) :

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

Antécédents de la personne concernée par l'effet indésirable :

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

Evolution de la réaction indésirable :

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

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

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

Enquête allergologique :

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

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

Test(s) sur les ingrédients ou allergènes suspectés :

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

Test de réintroduction :

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

Conclusions :

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

Commentaires :

Annexe 3 : Annexe V du Règlement cosmétique

(version consolidée du 3 septembre 2017(125))

1. Dans la présente liste, on entend par :

- Sels : les sels des cations sodium, potassium, calcium, magnésium, ammonium et éthanolamines ; des anions chlorure, bromure, sulfate, acétate ;
- Esters : les esters de méthyle, d'éthyle, de propyle, d'iso-propyle, de butyle, d'isobutyle, de phényle.

2. 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 %.

Numéro d'ordre	Identification des substances				Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCI	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres	
1	Acide benzoïque et son sel de sodium	Benzoic acid Sodium Benzoate	65-85-0 532-32-1	200-618-2 208-534-8	a) Produits à rincer, sauf les produits bucco-dentaires b) Produits bucco-dentaires c) Produits sans rinçage	a) 2,5 % (acide) b) 1,7 % (acide) c) 0,5 % (acide)		
1b	Les sels d'acide benzoïque autres que ceux listés sous le numéro d'ordre 1 et les esters d'acide benzoïque	Ammonium benzoate, calcium benzoate, potassium benzoate, magnésium benzoate, MEA-benzoate, methyl benzoate, ethyl benzoate, propyl benzoate, butyl benzoate, isobutyl benzoate, isopropyl benzoate, phenyl benzoate	1863-63-4, 2090-05-3, 582-25-2, 553-70-8, 4337-66-0, 93-58-3, 93- 89-0, 2315- 68-6, 136- 60-7, 120- 50-3, 939- 48-0, 93-99- 2	217-468-9, 218- 235-4, 209-481- 3, 209-045-2, 224-387-2, 202-259-7, 202-284-3, 219-020-8, 205-252-7, 204-401-3, 213-361-6, 202-293-2		0,5 % (acide)		
2	Acide propionique et ses sels	Propionic acid, ammonium propionate, calcium propionate, magnésium propionate, potassium propionate, sodium propionate	79-09-4, 17496-08-1, 4075-81-4, 557-27-7, 327-62-8, 137-40-6	201-176-3, 241-503-7, 223-795-8, 209-166-0, 206-323-5, 205-290-4		2 % (acide)		
3	Acide salicylique (1) et ses sels	Salicylic acid, calcium salicylate, magnesium salicylate, MEA-salicylate, sodium salicylate, potassium salicylate, TEA-salicylate	69-72-7, 824-35-1, 18917-89-0, 59866-70-5, 54-21-7, 578-36-9, 2174-16-5	200-712-3, 212-525-4, 242-669-3, 261-963-2, 200-198-0, 209-421-6, 218-531-3		0,5 % (acide)	Ne pas utiliser dans les produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans, à l'exception des shampoings	Ne pas employer chez les enfants de moins de 3 ans (2)
4	Acide sorbique et ses sels	Sorbic acid, calcium sorbate, sodium sorbate, potassium sorbate	110-44-1, 7492-55-9, 7757-81-5, 24634-61-5	203-768-7, 231-321-6, 231-819-3, 246-376-1		0,6 % (acide)		
5	Formaldéhyde et paraformaldéhyde (3)	Formaldehyde Paraformaldehyde	50-00-0, 30525-89-4	200-001-8	Produits bucco-dentaires Autres produits	0,1 % (en formaldéhyde libre) 0,2 % (en formaldéhyde libre)	Ne pas utiliser dans les aérosols (sprays)	
6	Déplacé ou supprimé							

7	Biphényle-2-ol et ses sels	o-Phénylphenol, sodium, o-phenylphenate, potassium o-phenylphenate, MEA o-phenylphenate	90-43-7, 132-27-4, 13707-65-8, 84145-04-0	201-993-5, 205-055-6, 237-243-9, 282-227-7	0,2 % (en phénol)				
8	Pyrithione de zinc (4)	Zinc pyrithione	13463-41-7	236-671-3	1,0 % 0,50%	Produits pour les cheveux et la pilosité du visage Autres produits	Uniquement pour les produits à rincer Ne pas utiliser dans les produits bucco-dentaires		
9	Sulfites et bisulfites inorganiques (5)	Sodium sulfite, ammonium bisulfite, ammonium sulfite, potassium sulfite, potassium hydrogen sulfite, sodium bisulfite, sodium metabisulfite, potassium metabisulfite	757-83-7, 10192-30-0, 10196-04-0, 10117-38-1, 7773-03-7, 7631-90-5, 7681-57-4, 16231-55-8	231-821-4, 233-469-7, 233-484-9, 233-321-1, 231-870-1, 231-548-0, 231-673-0, 240-795-3	0,2 % (en SO2 libre)				
10	Déplacé ou supprimé								
11	1,1,1-Trichloro-2-méthylpropanol-2 (Chlorobutanol)	Chlorobutanol	57-15-8	200-317-6	0,5%		Ne pas utiliser dans les aérosols (sprays)		Contient: Chlorobutanol
12	Acide 4-hydroxybenzoïque, ses esters de méthyle et d'éthyle ainsi que leurs sels	Acide 4-hydroxybenzoïque	99-96-7	202-804-9	0,4% (en acide) pour un ester 0,8% (en acide) pour les mélanges d'esters				
		méthylparabène	99-76-3	202-785-7					
		potassium éthylparabène	36457-19-9	253-048-1					
		potassium parabène	16782-08-4	240-830-2					
		/	/	/					
		sodium méthylparabène	5026-62-0	225-714-1					
		sodium éthylparabène	35285-68-8	252-487-6					
		/	/	/					
		/	/	/					
		éthylparabène	120-47-8	204-399-4					
		sodium parabène	114-63-6	204-051-1					
		potassium méthylparabène	26112-07-2	247-464-2					
/	/	/							
/	/	/							
calcium parabène	69959-44-0	274-235-4							
4-Hydroxybenzoate de butyle et ses sels	Butylparabène	94-26-8	202-318-7	0,14 % (en acide) pour la somme des concentrations individuelles 0,8 % (en acide) pour les mélanges de substances mentionnées aux numéros d'ordre 12 et 12 bis, la somme des concentrations individuelles en butylparabène et en propylparabène et leurs sels ne dépassant pas 0,14 %			Pour les produits sans rinçage conçus pour les enfants de moins de trois ans : "Ne pas utiliser sur la zone du siège"		
4-Hydroxybenzoate de propyle et ses sels	Propylparabène	94-13-3	202-307-7						
	Sodium propylparabène	35285-69-9	252-488-1						
	Sodium butylparabène	36457-20-2	253-049-1						
	Potassium butylparabène	38566-94-8	254-009-1						
	Potassium propylparabène	84930-16-5	284-597-5						

13	Acide déhydroacétique et ses sels	Dehydroacetic acid, sodium dehydroacetate	520-45-6, 4418-26-2, 16807-48-0	208-293-9, 224-580-1			0,6 % (en acide)	Ne pas utiliser dans les aérosols (sprays)	
14	Acide formique et son sel de sodium	Formic acid, sodium formate	64-18-6, 141-53-7	200-579-1, 205-488-0			0,5 % (en acide)		
15	1,6-DI (4-amidino-2-bromophénoxy)- <i>n</i> -hexane (Dibromohexamidine) et ses sels (y compris l'isethionate)	Dibromohexamidine Isethionate	93856-83-8	299-116-4			0,1%		
16	Thiosalicylate d'éthylmercure sodique (Thiomersal)	Thimerosal	54-64-8	200-210-4	Produits pour les yeux		0,007 % (en Hg) En cas de mélange avec d'autres composés mercuriels autorisés par le présent règlement, la concentration maximale en Hg reste fixée à 0,007 %		Contient: Thiosalicylate d'éthylmercure sodique
17	Phénylmercure et ses sels (y compris le borate)	Phenyl Mercuric Acetate, Phenyl Mercuric Benzoate	62-38-4, 94-43-9	200-532-5, 202-331-8	Produits pour les yeux		0,007 % (en Hg) En cas de mélange avec d'autres composés mercuriels autorisés par le présent règlement, la concentration maximale en Hg reste fixée à 0,007 %		Contient des composés phénylmercuriels
18	Acide undécylénique et ses sels	Undecylenic acid, potassium undecylenate, sodium undecylenate, calcium undecylenate, TEA-undecylenate, MEA-undecylenate	112-38-9, 6159-41-7, 3398-33-2, 1322-14-1, 84471-25-0, 56532-40-2	203-965-8, 222-264-8, 215-331-8, 282-908-9, 260-247-7			0,2 % (en acide)		
19	1,3-bis(2-Éthylhexyl)hexahydro-5-méthyl-5-pyrimidinamine	Hexetidine	141-94-6	205-513-5			0,1%		
20	Bromo-5-nitro-5-dioxane 1,3	5-Bromo-5-nitro-1,3-dioxane	30007-47-7	250-001-7	Produits à rincer		0,1%	Éviter la formation de nitrosamines	
21	Bromo-2 nitro-2 propanediol 1,3 (Bronopol)	2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol	52-51-7	200-143-0			0,1%	Éviter la formation de nitrosamines	
22	Alcool dichloro-2,4-benzyle	Dichlorobenzyl Alcohol	1777-82-8	217-210-5			0,2%		

23	1-(4-Chlorophényl)-3-(3,4-dichlorophényl)urée (6)	Triclocarban	101-20-2	202-924-1			0,2%	Critères de pureté: 3-3'-4-4'-Tétrachloroazobenzène < 1 ppm 3-3'-4-4'-Tétrachloroazoxybenzène < 1 ppm	
24	Chlorocrésol	p-Chloro-m-Cresol	59-50-7	200-431-6		Ne pas utiliser dans les produits destinés aux muqueuses	0,2%		
25	5-Chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy)phénol	Triclosan	3380-34-5	222-182-2		a) Dentifrices Savons pour les mains Savons pour le corps/gels de douche Déodorants (autres que sous forme de spray) Poudres pour le visage et fonds de teint Produits pour les ongles destinés au nettoyage des ongles des mains et des pieds avant l'application de préparations pour ongles artificiels b) Bains de bouche	a) 0,3 % b) 0,2 %		
26	Chloroxyénon	Chloroxyénon	88-04-0	201-793-8			0,5%		
27	N,N'-Méthylènebis[N'-[3-(hydroxyméthyl)-2,5-dioximidazolidine-4-yl]urée]	Imidazolidinyl urea	39236-46-9	254-372-6			0,6%		
28	α, ω-bis[[[(Aminoiminométhyl)amino]iminométhyl] amino-poly(méthylène), dichlorhydrate	Polyaminopropyl biguanide	70170-61-5, 28757-47-3, 133029-32-0				0,3%		
29	Phénoxy-2-éthanol	Phénoxyéthanol	122-99-6	204-589-7			1,0%		
30	Méthénamine	Méthénamine	100-97-0	202-905-8			0,15%		
31	Chlorure de 1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane	Quaternium-15	4080-31-3	223-805-0			0,2%		
32	1-Imidazolyl-1-(4-chlorophénoxy) 3,3-diméthyl- butane-2-one	Climbazole	38083-17-9	253-775-4			0,5%		

33	Diméthylol, diméthylhydatoïne	DMDM Hydantoin	6440-58-0	229-222-8			0,6%		
34	Alcool benzylque (7)	Benzyl alcohol	100-51-6	202-859-9			1,0%		
35	1-Hydroxy-4-méthyl-6 (2,4,4-triméthyl-penty) 2-piridon et son sel de monoéthanol amine	1-Hydroxy-4-méthyl-6-(2,4,4-triméthylpenty) 2-pyridon, Proctone Olamine	50650-76-5, 68890-66-4	272-574-2	Produits à rincer Autres produits		1,0 % 0,5 %		
36	Déplacé ou supprimé								
37	2,2'-Méthylènebis(6-bromo-4-chlorophénol)	Bromochlorophene	15435-29-7	239-446-8			0,1%		
38	Isopropyl-métacrésol	o-Cymen-5-ol	3228-02-2	221-761-7			0,1%		
39	Mélange de 5-chloro-2-méthyl-isothiazol-3(2H)-one et de 2-méthylisothiazol-3(2H)-one	Méthylchloroisothiazolinone (et) méthylisothiazolinone (17)	26172-55-4, 2682-20-4, 55965-84-9	247-500-7, 220-239-6	Produits à rincer		0,0015 % (d'un mélange dans un rapport 3:1 de 5-chloro-2-méthyl-isothiazol-3 (2H)-one et de 2-méthylisothiazol-3(2H)-one)		
40	Benzyl-2-chloro-4-phénol	Chlorophene	120-32-1	204-385-8			0,2%		
41	Chloracétamide	Chloroacetamide	79-07-2	201-174-2			0,3%		Contient: Chloroacetamide
42	N,N'-bis(4-Chlorophényl)-3,1,2-diimino-2,4,1,1,1,3-tétrazazatétradécane diamidine: acétate, gluconate et chlorhydrate	Chlorhexidine, Chlorhexidine Diacetate, Chlorhexidine Digluconate, Chlorhexidine Dihydrochloride	55-56-1, 56-95-1, 18472-51-0, 3697-42-5	200-238-7, 200-302-4, 242-354-0, 223-026-6			0,3 % (en chlorhexidine)		
43	Phénoxypropanol (8)	Phenoxyisopropanol	770-35-4	212-222-7	Uniquement pour les produits à rincer		1,0%		
44	Alkyles (C12-22) triméthylammonium, bromure d', chlorure d'	Behentrimonium chloride (15), cetrimonium bromide, cetrimonium chloride (16), laurtrimonium bromide, laurtrimonium chloride, steartrimonium bromide, steartrimonium chloride (16)	17301-53-0, 57-09-0, 112-02-7, 1119-94-4, 112-00-5, 1120-02-1, 112-03-8	241-327-0, 200-311-3, 203-928-6, 214-290-3, 203-927-0, 214-294-5, 203-929-1			0,1%		

45	4,4-Diméthyl-1,3-oxazolidine	Dimethyl Oxazolidine	51200-87-4	257-048-2			0,1%	pH > 6	
46	N-(hydroxyméthyl)-N-(dihydroxyméthyl)-1,3-dioxo-2,5-imidazolidinyl-4)-N-(hydroxyméthyl)urée	Diazolidinyl Urea	78491-02-8	278-928-2			0,5%		
47	4,4'-(1,6-Hexanediyloxy)bis(5-benzénecarboximide et ses sels (incluant l'iséthionate et le p-hydroxybenzoate)	Hexamidine, Hexamidine diséthionate, Hexamidine paraben	3811-75-4, 659-40-5, 93841-83-9	211-533-5, 299-055-3			0,1%		
48	Glutaraldéhyde (1,5-pentanedial)	Glutaral	111-30-8	203-856-5			0,1%	Ne pas utiliser dans les aérosols (<i>sprays</i>)	Contient: Glutaral (9)
49	5-Éthyl-3,7-dioxo-1-azabicyclo [3.3.0] octane	7-Ethylbicyclooxazolidine	7747-35-5	231-810-4			0,3%	Ne pas utiliser dans les produits bucco-dentaires et dans les produits destinés aux muqueuses	
50	3-(p-Chlorophénoxy)propane- 1,2 diol	Chlorphenesin	104-29-0	203-192-6			0,3%		
51	Hydroxyméthylamino acétate de sodium	Sodium Hydroxyméthylglycinate	70161-44-3	274-357-8			0,5%		
52	Chlorure d'argent déposé sur dioxyde de titane	Silver chloride	7783-90-6	232-033-3			0,004 % (en AgCl)	20 % AgCl (m/m) sur TiO2. Ne pas utiliser dans les produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans; dans les produits bucco-dentaires et dans les produits pour les yeux ou les lèvres	
53	Chlorure de N,N-diméthyl-N-[2-[2-[4-(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)phénoxy]éthoxy]éthyl]benzénéméthaniminum	Benzethonium Chloride	121-54-0	204-479-9			0,1%	a) Produits à rincer b) Produits sans rinçage autres que les produits bucco-dentaires	

54	Chlorure, bromure et saccharinate de benzalkonium (10)	Benzalkonium chlorure, benzalkonium bromide, benzalkonium saccharinate	8001-54-5 63449-41-2 91080-29-4 68989-01-5 68424-85-1 68391-01-5 61789-71-7 85409-22-9	264-151-6 293-522-5 273-545-7 270-325-2 269-919-4 263-080-8 287-089-1	0,1 % (en chlorure de benzalkonium)	0,1 %	Éviter le contact avec les yeux
55	(Phénylméthoxy)méthanol	Benzylhemiformal	14548-60-8	238-588-8	0,15%	Produits à rincer	Ne pas utiliser pour les produits bucco-dentaires et les produits pour les lèvres a) Ne pas utiliser dans des produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans, sauf dans des produits de bain/des gels de douche et des shampoings b) Ne pas utiliser dans les lotions et crèmes pour le corps (13) b) et c) Ne pas utiliser dans des produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans
56	Carbamate de 3-iodo-2-propénylbutyle	Iodopropényl butylcarbamate	55406-53-6	259-627-5	a) 0,02 % b) 0,01 % c) 0,0075 %	a) Produits à rincer b) Produits sans rinçage c) Déodorants/ antiperspirants	a) Ne pas utiliser pour des enfants âgés de moins de 3 ans (11) b) et c) Ne pas utiliser pour des enfants âgés de moins de 3 ans (12)
57	2-Méthyl-2H-isothiazole-3-one	Methylisothiazolinone (18)	2682-20-4	220-239-6	0,0015% (15ppm)	Produits à rincer	
58	N-alpha-dodécanylo-L-arginate d'éthyle, chlorhydrate (14)	Ethyl lauroyl arginate HCl	60372-77-2	434-630-6	a) 0,15 % b) 0,4 %	a) Bains de bouche b) Autres produits	a) Ne pas utiliser dans les préparations destinées aux enfants de moins de 10 ans. b) Ne pas utiliser dans les produits pour les lèvres, les produits bucco-dentaires (autres que les bains de bouche) et les sprays
59	Acide 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylique, monohydrate et acide 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylique, sel d'argent (1+), monohydrate	Citric acid (et) Silver citrate	-	460-890-5	0,2 %, correspondant à 0,0024% d'argent		Ne pas utiliser dans les produits bucco-dentaires et les produits pour les yeux

- (1) Pour une utilisation autre que comme agent conservateur, voir annexe III, n° 98.
- (2) Uniquement pour les produits qui pourraient éventuellement être utilisés chez les enfants âgés de moins de 3 ans et qui restent en contact prolongé avec la peau.
- (3) Pour une utilisation autre que comme agent conservateur, voir annexe III, n° 13.
- (4) Pour une utilisation autre que comme agent conservateur, voir annexe III, n° 101.
- (5) Pour une utilisation autre que comme agent conservateur, voir annexe III, n° 99.
- (6) Pour une utilisation autre que comme agent conservateur, voir annexe III, n° 100.
- (7) Pour une utilisation autre que comme agent conservateur, voir annexe III, n° 45.
- (8) Pour une utilisation autre que comme agent conservateur, voir annexe III, n° 54.
- (9) Seulement si la concentration dépasse 0,05 %.
- (10) Pour une utilisation autre que comme agent conservateur, voir annexe III, n° 65.
- (11) Uniquement pour les produits, autres que les produits de bain/gels de douche et shampooings, susceptibles d'être utilisés pour des enfants âgés de moins de 3 ans.
- (12) Uniquement pour les produits susceptibles d'être utilisés pour des enfants âgés de moins de 3 ans.
- (13) Concerne tous les produits destinés à être appliqués sur une partie étendue du corps.
- (14) Pour les utilisations autres que comme agent conservateur, voir annexe III, n° 197.
- (15) Pour une utilisation autre que comme agent conservateur, voir annexe III, no d'ordre 287.
- (16) Pour une utilisation autre que comme agent conservateur, voir annexe III, ligne no d'ordre 286.
- (17) La méthylisothiazolinone est également réglementée à la ligne 57, Les deux lignes s'excluent mutuellement : l'utilisation du mélange « méthylchloroisothiazolinone (et) méthylisothiazolinone » est incompatible avec l'utilisation de méthylisothiazolinone seule dans le même produit.
- (18) La méthylisothiazolinone est également réglementée à la ligne 39 de l'annexe V, en mélange avec la méthylchloroisothiazolinone. Les deux lignes s'excluent mutuellement : l'utilisation du mélange « méthylchloroisothiazolinone (et) méthylisothiazolinone » est incompatible avec l'utilisation de méthylisothiazolinone seule dans le même produit.



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DEBACKER Mélodie.....INE : 0998067184k

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 18 / 05 / 2018 à 18h15. Amphithéâtre ou salle : CURIE.....
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : SIERMANN.....

Prénom : Florence.....

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15/3/18
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : SIERMANN.....

Prénom : Florence.....

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15/3/18
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen

D. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : Debacker
Prénom : Mélodie

Titre de la thèse : CONSERVATION DES PRODUITS COSMETIQUES : EVOLUTIONS, RISQUES ASSOCIES ET STRATEGIES D'OPTIMISATION

Mots-clés : Produits cosmétiques – Réglementation cosmétique – Conservateurs – Cosmétovigilance – Parabens – Methylisothiazolinone – Hypersensibilité – Intolérance aux produits cosmétiques – Microbiote cutané – Optimisation de la conservation

Résumé :

Les produits cosmétiques sont toujours plus utilisés par les consommateurs. S'ils permettent d'embellir la peau, ils ne doivent pas nuire à son fragile équilibre. Depuis le milieu des années 2000, les consommateurs deviennent de plus en plus attentifs à la composition des produits qu'ils utilisent. Certains ingrédients, et plus particulièrement les conservateurs, sont sujets à de nombreuses polémiques. Il existe des alternatives à l'utilisation de ces molécules, notamment la conservation physique ou l'autoprotection des formules. Cependant, celles-ci ne sont pas applicables à tous les produits, et l'utilisation d'agents conservateurs s'avère souvent indispensable.

Si l'éviction de certaines molécules est nécessaire, le bannissement de toute substance supposée nocive, sans évaluation scientifique sérieuse, risque de poser sur le long terme de nombreux problèmes de santé publique. Ceux-ci sont liés notamment au fait d'exposer la population à un nombre toujours plus restreint de conservateurs, en quantités plus importantes.

Dans ce document figure une évaluation de ces risques, ainsi que la proposition de méthodes de conservation raisonnée, permettant de maintenir l'usage des conservateurs de façon sécurisée, et sur le long terme.

Membres du jury :

Président : Dr. Florence SIEPMANN, Professeur des Universités, HDR.
Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Dr. Elisabeth SINGER, Maître de conférences des Universités. Laboratoire de Bactériologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Mme Sophie CAUCHE, Docteur en Pharmacie. Responsable Laboratoire R&D, Sarbec Cosmetics.