

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

**Soutenue publiquement le 12 juin 2020  
Par Mme Florence Colin**

---

**Titre**

Intérêts et fabrication des cosmétiques stériles

---

**Membres du jury :**

**Président : Mme Anne Gayot**, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

**Directeur, conseiller de thèse : Mme Anne Gayot**, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

**Assesseur(s) : Mme Mounira Hamoudi**, MCU, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

**M David Paris**, chef de projet industrialisation (LFB Biomédicaments)

**M Stéphane Plumecocq**, responsable d'unité de production (LFB Biomédicaments)



## Faculté de Pharmacie de Lille



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

☎ 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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale

M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie



### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ***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 souhaite remercier tout particulièrement Madame le Professeur Anne Gayot, qui a su me transmettre son intérêt pour la galénique et pour la production en industrie pharmaceutique. Ses conseils avisés et sa disponibilité ont permis d'aboutir à la rédaction de cette thèse dans les meilleures conditions.

Merci à Monsieur David Paris de m'avoir accompagnée dans la réalisation de mon stage de fin d'études de pharmacie.

Je tiens à remercier Madame Mounira Hamoudi, Monsieur David Paris et Monsieur Stéphane Plumecocq d'avoir accepté d'être jury de ce travail de thèse malgré les circonstances actuelles.

Je remercie également ma famille de m'avoir encouragée tout au long de mes études. Merci à mes parents d'avoir développé mon goût pour les études et de m'avoir incitée à persévérer dans la voie que j'ai choisie. Merci à mes sœurs d'avoir toujours été présentes pour moi ainsi qu'à mon ami pour avoir été un soutien sans faille durant ces six années à la faculté.

## Contenu

Remerciements .....	11
Table des tableaux .....	15
Table des illustrations .....	15
Introduction.....	16
I. Contexte .....	17
1. Définition d'un produit cosmétique.....	17
2. Frontière entre médicament et cosmétique (4) .....	18
a. Monographies de la Pharmacopée Européenne en relation avec les préparations cutanées à usage pharmaceutique (5) .....	19
b. Les dermo-cosmétiques .....	21
3. Formes galéniques des cosmétiques (9).....	22
a. Formes anhydres .....	22
b. Formes aqueuses .....	24
c. Emulsion .....	24
4. La peau (11).....	27
a. L'hypoderme .....	28
b. Le derme .....	28
c. L'épiderme .....	28
d. Les annexes : appareil pilosébacé et glandes sudoripares .. <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
e. Pénétration dans la peau .....	30
5. Exigences réglementaires .....	31
II. Contamination microbienne des cosmétiques et conservateurs.....	33
1. Contamination microbienne des cosmétiques .....	33
a. Origine des contaminations microbiennes (17) .....	33
b. Conséquences des contaminations .....	34
2. Critères de conformité microbiologique .....	34

3.	Les conservateurs .....	35
a.	Conservateurs antioxydants (19) .....	35
b.	Conservateurs antimicrobiens (22) .....	37
c.	Exigences réglementaires (16).....	37
d.	Utilisation des conservateurs .....	38
4.	Contrôle microbiologique d'un produit cosmétique .....	39
5.	Qualification du produit cosmétique en fonction de sa sensibilité microbiologique.....	40
6.	Controverse des conservateurs antimicrobiens (28) .....	41
a.	Les parabènes .....	41
b.	Le phénoxyéthanol.....	45
c.	Les isothiazolinones.....	45
d.	Conclusion .....	46
7.	Surveillance du marché français (37) .....	47
a.	Généralités.....	47
b.	Etude de l'ANSM réalisée en 2009 : contexte .....	47
c.	Etude de l'ANSM réalisée en 2009 : résultats .....	48
III.	Stérilisation par ultra haute température.....	50
1.	Traitement UHT indirect .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.	Traitement UHT direct (38).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
a.	Stérilisation par injection .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
b.	Stérilisation par infusion .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
IV.	Remplissage aseptique de la crème stérilisée par infusion dans des tubes stérilisés (41) .....	58
1.	Généralités .....	58
2.	Environnement de production.....	58
3.	Enceinte stérile .....	61
4.	Conditionnement en tubes stériles .....	63
5.	Flux de production.....	64

V.	Conditionnement multidose adapté au maintien de la stérilité (44) .....	65
1.	Conditionnement maintenant la stérilité.....	65
a.	Conclusion .....	69
2.	Système airless .....	69
3.	En pharmacie : maintien de la stérilité des collyres multidoses.....	71
a.	Système ABAK® (45).....	71
b.	Système COMOD (46) .....	72
VI.	Conditionnement stérile unidose.....	74
1.	Différents types de conditionnement (47) .....	74
2.	Technologie Blow-Fill-Seal (BFS) (48) .....	74
3.	Conclusion.....	76
VII.	Développement de nouveaux conservateurs (49) .....	77
1.	Green Chemistry & Commerce Council (GC3).....	77
2.	Critères utiles à la recherche et au développement .....	77
a.	Critères de performance.....	77
b.	Critères réglementaires .....	77
3.	Critères utiles à l'évaluation et à la commercialisation .....	78
a.	Critères de santé et sécurité .....	78
b.	Critères environnementaux .....	78
4.	Conclusion.....	78
VIII.	Une autre piste : la technologie d'auto-protection (52) .....	79
1.	Le respect des BPF .....	79
2.	Conditionnement approprié .....	79
3.	Type d'émulsion .....	79
4.	Formulation et activité de l'eau .....	80
5.	Contrôle du pH .....	80
6.	Ingédients antimicrobiens multifonctionnels .....	81
	Conclusion.....	82
	Références .....	83

## Table des tableaux

Tableau 1 : Rôles et composition des couches de l'épiderme (12).....	29
Tableau 2 : Différents niveaux de pénétration dans la peau.....	30
Tableau 3 : Spectre d'activité des conservateurs les plus utilisés (25) .....	39
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des résultats .....	48
Tableau 5 : Classes d'air des bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain .....	59
Tableau 6 : Limites recommandées de contamination microbiologique .....	59

## Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique des tocophérols et tocotriénols (20).....	36
Figure 2 : Répartition des voies d'administration des spécialités contenant des parabènes (29) .....	42
Figure 3 : Structure chimique des parabènes .....	43
Figure 4 : Structure chimique du phénoxyéthanol (35) .....	45
Figure 5 : Structure chimique du méthylchloroisothiazolinone (36) .....	46
Figure 6 : Structure chimique du méthylthiazolinone (36).....	46
Figure 7 : Schéma de la stérilisation par injection (40) .....	52
Figure 8 : Schéma de la stérilisation par infusion (40).....	53
Figure 9 : Synoptique de la stérilisation par infusion .....	53
Figure 10 : Schéma du dispositif de remplissage .....	62
Figure 11 : Flux de production .....	64
Figure 12 : Schéma du tube souple.....	65
Figure 13 : Schéma du système de distribution.....	66
Figure 14 : Schéma du système de distribution.....	67
Figure 15 : Schéma du système de double étanchéité .....	68
Figure 16 : Schéma du dispositif de reprise d'air .....	68
Figure 17 : Pompe airless sur un flacon .....	70
Figure 18 : Schéma du système ABAK®.....	72
Figure 19 : Schéma du système COMOD®.....	73
Figure 20 : Schéma du Blow-Fill-Seal .....	75

## Introduction

Les consommateurs sont de plus en plus concernés par les produits qu'ils achètent, alimentaires ou cosmétiques. La tendance est à un retour au naturel, avec l'utilisation de moins d'ingrédients.

Un sujet important est l'utilisation des conservateurs, qui sont suspectés comme étant des perturbateurs endocriniens. Pour éviter leur utilisation, certains laboratoires ont créé des cosmétiques stériles. Ces cosmétiques stériles sont exempts de conservateur, grâce à leur formulation, leur mode de fabrication et leur mode de conditionnement.

Nous verrons dans une première partie le contexte des cosmétiques stériles, puis leur mode de stérilisation, le remplissage aseptique et le conditionnement utilisé. Enfin, nous étudierons le développement de nouveaux conservateurs et une autre piste, la technologie d'auto-protection. Nous terminerons par une conclusion.



## I. Contexte

### 1. Définition d'un produit cosmétique

Selon l'article 2 du règlement cosmétique et l'article L.5131-1 du CSP, un produit cosmétique est « une substance ou un mélange destiné à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ». (1) (2)

Il est nécessaire d'évaluer au cas par cas si un produit appartient aux cosmétiques. En effet, la définition du cosmétique est vaste et englobe de nombreux produits, comme (1) :

- Les émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau,
- Les masques de beauté, les fonds de teint (liquides, pâtes, poudres),
- Les poudres pour maquillage, les poudres à appliquer après le bain, les poudres pour l'hygiène corporelle,
- Les savons de toilette, les savons déodorants, les parfums, eaux de toilette et eau de Cologne, les préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels),
- Les dépilatoires, les déodorants et antiperspirants,
- Les colorants capillaires, les produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux, les produits de mise en plis, les produits de nettoyage pour les cheveux (lotions, poudres, shampoings), les produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles), les produits de coiffage (lotions, laques, brillantines),
- Les produits pour le rasage (savons, mousses, lotions),
- Les produits de maquillage et démaquillage, les produits destinés à être appliqués sur les lèvres,
- Les produits d'hygiène dentaire et buccale, les produits pour les soins et le maquillage des ongles, les produits d'hygiène intime externe,
- Les produits solaires, les produits de bronzage sans soleil, les produits permettant de blanchir la peau et les produits antirides.

Une étude réalisée aux États-Unis montre qu'une femme utilise en moyenne 12 produits cosmétiques chaque jour, ce qui équivaut à un contact avec 168 ingrédients différents, alors que les hommes utilisent en moyenne 6 produits cosmétiques (85 ingrédients différents). Une récente étude française sur 20000 personnes interrogées montre une consommation moyenne de 16 produits quotidiens par femme, et 5 cosmétiques en moyenne chez les enfants avec un usage répété, en particulier sur le siège. (3)

## **2. Frontière entre médicament et cosmétique (4)**

Les médicaments et les produits cosmétiques sont des produits de santé et il est parfois difficile de les différencier. On peut toutefois noter certains points pour les distinguer.

Le lieu d'application d'un produit cosmétique est plus limité que celui d'un médicament. En effet, la définition du produit cosmétique précise que celui-ci est « destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales ». Une certaine absorption du produit cosmétique est possible, mais il ne doit pas avoir d'effet systémique, contrairement au médicament. Pour cette raison, aucun produit administré par voie orale, voie injectable, voie inhalée, voie rectale ou implanté dans l'organisme ne peut être un produit cosmétique, quelle que soit sa fonction.

Leur fonction est également une autre différence majeure entre le médicament et le produit cosmétique. Selon la définition de l'article L 51111-1 du Code de la Santé Publique, « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit, pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». En revanche, un cosmétique ne peut être présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Les fonctions revendiquées pour le produit cosmétique sont de « nettoyer, de parfumer, de modifier l'aspect, de protéger et de maintenir en bon état les diverses parties superficielles du corps humain ou de corriger les odeurs

corporelles ». Il n'y a pas d'action pharmacologique. On parlera d'allégation pour un produit cosmétique et d'indication thérapeutique pour un médicament.

De plus, on parle de principe actif dans un médicament, ce qui n'est pas le cas pour les produits cosmétiques. En effet, la fonction d'un produit cosmétique est obtenue à l'aide d'un actif éventuellement et des excipients. Les composants d'un cosmétique, actif et excipients, sont dénommés ingrédients. Le choix des excipients est donc important pour l'action du cosmétique. L'application de tout produit à la surface de la peau provoque des modifications des caractéristiques biologiques du tégument (teneur en eau, perméabilité à la vapeur, état de surface, cohésion cornéocytaire). Il n'y a pas de formulation placebo sans effet.

Parfois, certaines substances peuvent entrer dans la composition d'un cosmétique ou d'un médicament. La concentration doit être inférieure pour le cosmétique. Par exemple, selon son dosage, la caféine est un principe actif dans les crèmes pour le traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées et actif dans les crèmes à visée amincissante. Le fluor est également considéré soit comme principe actif soit comme actif dans les dentifrices en fonction de son dosage. Il en est de même pour le peroxyde d'hydrogène, utilisé pour ses qualités de blanchiment. Le dentifrice aura un statut de cosmétique si le peroxyde d'hydrogène est présent à la teneur inférieure ou égale à 0,1%, ou de médicament s'il est présent à une teneur supérieure à 0,1%, par exemple dans les kits de blanchiment.

#### **a. Monographies de la Pharmacopée Européenne en relation avec les préparations cutanées à usage pharmaceutique (5)**

Les préparations à appliquer sur la peau peuvent dans certains cas être considérées comme des cosmétiques ou des médicaments, il s'agit de produits frontières. C'est pourquoi quel que soit le statut, il est intéressant de faire référence à la Pharmacopée Européenne. Celle-ci est établie et publiée par la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (EDQM). Une autre mission de l'EDQM est l'établissement des normes et la coordination des contrôles sur les cosmétiques. En effet, les produits cosmétiques et les médicaments sont des produits de santé qui sont contrôlés. Cette notion a été introduite en 1999 avec la création de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) devenue agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en 2012.

Les médicaments pour application cutanée sont définis dans deux monographies de la Pharmacopée Européenne : liquides pour application cutanée et préparations semi-solides pour application cutanée.

Selon la Pharmacopée Européenne 10ème édition, les préparations semi-solides pour application cutanée, ou « praeparationes molles ad usum dermicum », sont « formulées en vue d'une libération locale ou transdermique de substances actives, ou pour leurs actions émoulliente ou protectrice. Elles présentent un aspect homogène ». Ce texte s'applique aux médicaments et aux produits cosmétiques.

La ou les substances actives sont dispersées dans un excipient qui peut avoir une influence sur l'activité de la préparation. Selon sa nature, la préparation aura des propriétés hydrophiles ou hydrophobes. Les excipients utilisés peuvent être des substances d'origine naturelle ou synthétique, et peuvent être monophasés ou multiphasés. D'autres excipients peuvent être utilisés, comme des agents antimicrobiens, des antioxydants, des agents stabilisants, des émulsifiants, des épaississants et des agents de pénétration.

Les préparations semi-solides pour application cutanée regroupent les pommades, les crèmes, les gels, les pâtes, les cataplasmes, les emplâtres médicamenteux ainsi que les dispositifs cutanés.

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux crèmes, qui sont définies comme étant des « préparations multiphasées composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse ». Il existe deux types de crèmes, les crèmes lipophiles et les crèmes hydrophiles.

- Les crèmes lipophiles ont une phase externe lipophile. On retrouve classiquement des agents émulsifiants eau-dans-huile, tels que des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitan et des monoglycérides.
- Les crèmes hydrophiles ont une phase externe hydrophile. Les agents émulsifiants huile-dans-eau utilisés sont généralement des savons de sodium ou de trolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates et des esters d'acides et d'alcools gras polyoxyéthylénés. Les agents émulsifiants huile-dans-eau peuvent éventuellement être utilisés en combinaison avec des agents émulsifiants eau-dans-huile.

Les pommades sont des préparations semi-solides composées d'un excipient monophasé dans lequel peuvent être dispersés des liquides ou des solides. Leur but

est la libération locale ou transdermique des principes actifs, ou une action émolliente ou protectrice.

Les préparations semi-solides pour application cutanée sont rarement stériles. En revanche, selon la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition, « lorsque l'étiquette indique que la préparation est stérile, celle-ci satisfait à l'essai de stérilité ». La conservation doit se faire « en récipient étanche si la préparation contient de l'eau ou d'autres composants volatils. Si la préparation est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable ».

De plus, la Pharmacopée Européenne impose que les préparations semi-solides pour application cutanée « destinées à être appliquées sur une peau gravement lésée soient stériles ». Un cosmétique ne peut pas être appliqué sur une peau lésée, il s'agira obligatoirement d'un médicament.

Selon la Pharmacopée Européenne, « les préparations liquides pour application cutanée sont des préparations de viscosité variable utilisées en vue d'une libération locale ou transdermique de substances actives. Ce sont des solutions, émulsions ou suspensions qui peuvent contenir une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié. Ces préparations peuvent également contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des antioxydants et d'autres excipients tels que des stabilisants, des substances émulsionnantes et épaississantes. » (5) Les shampoings et les mousses pour application cutanée sont des préparations liquides pour application cutanée.

#### **b. Les dermo-cosmétiques**

Il n'existe pas de définition officielle des produits dermo-cosmétiques, qui sont considérés comme des cosmétiques se rapprochant des médicaments. Les produits dermo-cosmétiques répondent à un problème particulier de peau ou de cheveu grâce à leur technicité et à leur qualité. Ils s'appliquent localement sur la peau, le cuir chevelu et les cheveux. Ils conjuguent, comme leur nom l'indique, une action cosmétique et une action dermatologique. La plupart des produits dermo-cosmétiques appartient à la catégorie des produits de « conseil pharmaceutique » et peuvent faire l'objet de recommandations de la part des dermatologues auprès de leurs patients. (6)

Le concept de dermo-cosmétiques est né au sein du laboratoire Pierre Fabre. (7) Ce concept s'articule autour de quatre grands axes :

- L'identification des actifs végétaux et biotechnologiques,
- La formulation,
- Le conditionnement,
- Les tests d'efficacité et d'innocuité.

Le développement des conditionnements a permis l'arrivée de cosmétiques ayant une qualité microbiologique de haut niveau : les cosmétiques stériles.

Ces dermo-cosmétiques sont destinés aux consommateurs ayant une peau dite « hypersensible ». Une peau hypersensible est définie par son hyper-réactivité : picotements, rougeurs, sensations de chaleur, fourmillements, tiraillements, démangeaisons, desquamations... Les personnes ayant une peau hypersensible sont souvent sujettes à des pathologies de la peau comme l'eczéma, la rosacée ou encore la dermatite séborrhéique. Cette sensibilité cutanée peut être provoquée par :

- « Une altération de la barrière cutanée,
- La sécrétion excessive de neuromédiateurs et de cytokines pro-inflammatoires, qui dilatent les vaisseaux sanguins, responsables de la forte réactivité de la peau,
- Le stress oxydatif, à l'origine de sensations d'inconforts. » (8)

### **3. Formes galéniques des cosmétiques (9)**

Les produits dermocosmétiques sont classés en trois catégories :

- Les produits totalement anhydres, qui représentent 20% du marché,
- Les produits totalement aqueux, qui représentent également 20% du marché,
- Les émulsions ou les dispersions, qui sont majoritaires puisqu'elles représentent 60% du marché.

#### **a. Formes anhydres**

On retrouve dans les formes anhydres les sticks, les baumes, les poudres, les huiles et les pommades.

### *i. Les sticks*

Les sticks sont surtout représentés par les sticks labiaux. On retrouve des excipients comme des cires, des huiles hydrogénées et des substances grasses liquides. Ils sont surtout indiqués pour la protection solaire ou la lutte contre les gerçures des lèvres.

### *ii. Les baumes*

Les baumes sont une sorte de pommade anhydre. Leur utilisation est similaire à celle des sticks. Ils contiennent des cires et des huiles surgraissantes. Les cires sont des produits filmogènes qui permettent une protection efficace de la muqueuse contre la déshydratation.

### *iii. Les poudres*

Les poudres contiennent une grande proportion de talc. On peut y ajouter également du kaolin, de la silice colloïdale, du stéarate de magnésium, du carbonate de magnésium, du dioxyde de titane et de l'amidon. Les fonctions de ces excipients sont diluants, agents anti-mottage et facteurs d'adhérence. Les poudres sont utilisées comme antitranspirants podologiques, comme produits de maquillage ou encore pour les enfants sous forme de talc.

### *iv. Les huiles*

Les huiles sont utilisées comme huiles solaires, huiles de massage ou huiles de bain. Elles sont généralement constituées d'un mélange à parties égales d'une huile minérale, d'une huile végétale et d'un ester gras synthétique liquide, additionné d'un antioxydant et d'un parfum.

### *v. Les pommades*

Les pommades sont des préparations constituées d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides. Ce sont essentiellement des pommades hydrophobes. Pour les pommades hydrophobes, les excipients les plus employés sont la vaseline et la paraffine liquide.

## **b. Formes aqueuses**

Les lotions, les gels et les gels-crèmes sont des formes aqueuses.

### *i. Les lotions*

Les lotions sont définies comme étant des solution aqueuses ou hydroalcooliques applicables sur la peau ou sur les muqueuses. Elles peuvent avoir différents sites d'applications :

- Les lotions capillaires,
- Les lotions faciales, florales, toniques,
- Les lotions podologiques,
- Les lotions anti-poux,
- Les lotions après-rasage.

### *ii. Les gels aqueux*

Les gels aqueux sont utilisés pour leurs propriétés rafraichissantes et leur caractère non gras. Les gels sont totalement aqueux, les actifs choisis sont dans la majorité des cas hydrosolubles. L'actif a tendance à rester à la surface de la peau car il est retenu par le caractère filmogène du gel. L'utilisation de solvants, éthanol ou propylène glycol permet de franchir la couche cornée car ces excipients sont des promoteurs d'absorption.

Les gélifiants les plus utilisés pour obtenir des gels sont les dérivés de cellulose non ioniques, la gomme xanthane et les dérivés acryliques dont les carbomères.

### *iii. Les gels-crèmes*

Les gels-crèmes sont des gels dans lesquels ont été incorporés une petite quantité d'huile végétale ou synthétique afin d'éviter le dessèchement cutané. Malgré la présence d'un corps gras, le gel garde ses propriétés rafraichissantes et non-grasses.

## **c. Emulsion**

Les émulsions sont définies comme étant des dispersions d'un liquide dans un autre



liquide, les deux liquides étant non miscibles entre eux. Elles sont composées de deux phases :

- Une phase dite dispersée, interne ou discontinue,
- Une phase dite dispersante, externe ou continue.

Les émulsions sont thermodynamiquement instables, c'est pourquoi un apport d'énergie considérable est nécessaire afin de les obtenir. On utilise en général de l'énergie mécanique.

Il existe différents types d'émulsions :

- Les émulsions simples : elles peuvent être hydrophiles-lipophiles (H/L) ou lipophiles-hydrophiles (L/H),
- Les émulsions multiples : il s'agit de dispersions d'émulsions. Elles peuvent être lipophiles-hydrophiles-lipophiles L/H/L ou hydrophiles-lipophiles-hydrophiles H/L/H,
- Les émulsions submicroniques ou miniémulsions : la taille des particules dispersées est inférieure au micromètre (environ 500 nm à 1  $\mu$ m),
- Les nanoémulsions : la taille des particules dispersées ne dépasse pas quelques centaines de nanomètres (entre 100 et 500 nm),
- Les microémulsions : la taille des particules dispersées est comprise entre 100 nm et 10 nm.

Différents facteurs peuvent avoir une influence sur l'instabilité des émulsions : la tension interfaciale, la pesanteur, le potentiel électrocinétique, la température et la diffusion moléculaire.

#### *i. Tension interfaciale*

La tension interfaciale diminue la surface de séparation des gouttelettes. Ce phénomène est appelé coalescence : les gouttelettes dispersées grossissent de plus en plus jusqu'à aboutir à la séparation des phases.

Pour éviter ce phénomène, la présence de tensioactifs est indispensable à la stabilité de l'émulsion. L'addition de poudres ultrafines qui se positionnent à l'interface des deux phases, rendent plus difficile la coalescence. Elle est souvent associée à l'addition de tensioactifs.

L'énergie d'une émulsion est  $E = \gamma \Delta S$  avec :

- $\gamma$  : tension interfaciale
- $\Delta S$  : surface de contact entre la phase hydrophile et la phase lipophile.

Un système thermodynamiquement stable doit avoir l'énergie la plus faible. Si une des phases est dispersées sous forme de gouttelettes, la surface de contact est élevée. La tension interfaciale doit être la plus basse possible.

### *ii. Pesanteur*

Les gouttelettes dispersées migrent au sein de la phase dispersante selon leur densité. Cette migration obéit à la loi de Stokes :

$$v = \frac{2 r^2 (d_1 - d_2) g}{9 \eta}$$

Avec :

- $r$  : rayon de la particule dispersée
- $d_1$  : densité du milieu dispersant
- $d_2$  : densité du milieu dispersé
- $\eta$  : viscosité du milieu dispersant
- $g$  : constante d'accélération de la pesanteur

Les gouttelettes dispersées peuvent migrer vers le haut, on parlera alors de crémage, ou vers le bas, on parlera de sédimentation. Ces phénomènes peuvent être réversibles. En revanche, si les particules dispersées se déforment et si le film interfacial n'est pas suffisamment résistant, les particules se réunissent et la remise en émulsion sera plus difficile.

Pour éviter les phénomènes de sédimentation et de crémage, on peut diminuer la taille des particules dispersées, choisir des milieux dispersants et dispersés de densités proches ou augmenter la viscosité du milieu dispersant. L'émulsion devient un émulseïde après addition d'agent de consistance ou de viscosité qui piège les gouttelettes. Il faut différencier l'émulsion vraie de l'émulseïde. Une émulsion vraie est constituée de composants liquides à température ambiante, un émulseïde contient un ou plusieurs constituants solides à température ambiante. Ceux-ci jouent le rôle de facteurs de consistance.

### *iii. Potentiel électrocinétique*

Le potentiel électrocinétique, ou potentiel zêta, doit être suffisamment élevé afin de maintenir les gouttelettes dispersées éloignées les unes des autres. Le potentiel zêta représente la différence de potentiel entre la surface de la gouttelette et la charge opposée d'ions associés apportés par le liquide dispersant. Les gouttelettes peuvent être chargées positivement ou négativement. La différence de potentiel avec le milieu environnant doit être suffisamment importante pour que les gouttelettes se repoussent entre elles.

### *iv. Température*

Les solutions aqueuses de tensioactifs non ioniques qui possèdent des groupes hydrophiles polyéthoxylés (polysorbates par exemple) sont sensibles à la température, car ces groupes se déshydratent progressivement au cours du chauffage. Au-dessus d'une certaine température, le tensioactif n'est plus soluble dans l'eau, en présence d'une phase huileuse, le tensioactif désolvaté migre dans cette phase. La température à laquelle intervient ce changement d'affinité est en général celle à laquelle l'émulsion s'inverse. (10)

### *v. Diffusion moléculaire*

La diffusion moléculaire, encore appelée murissement d'Ostwald, consiste en une diffusion des petites gouttelettes vers les plus grosses dont la taille augmente. Cela entraîne une augmentation de la viscosité et concerne les émulsions grossières ou hétérogènes.

## **4. La peau (11)**

Les médicaments à usage cutané, les cosmétiques et les dermo-cosmétiques sont appliqués sur la peau. La peau est une barrière qui représente 5% du poids corporel et qui s'étale sur 1,5 à 2 m<sup>2</sup>. Les produits à son contact peuvent pénétrer dans les différentes couches de la peau. La peau est constituée de trois couches : l'hypoderme, le derme et l'épiderme ainsi que d'annexes comme l'appareil pilosébacé et les glandes sudoripares.

### **a. L'hypoderme**

L'hypoderme est un tissu de soutien qui renferme des lobules graisseux, des adipocytes, des vaisseaux sanguins et des nerfs. Il s'agit d'une couche hydrophile qui a des fonctions de protection et de réserve.

### **b. Le derme**

Le derme est un tissu conjonctif d'une épaisseur de 1 à 4 mm. Les fibroblastes y synthétisent des fibres de collagène et d'élastine. Le derme est composé de deux couches :

- Le derme profond qui contient un abondant liquide hydrophile, des vaisseaux, des filets nerveux et peu de fibres,
- La couche papillaire ou chorion, qui a un rôle de nutrition de l'épiderme. Il est composé de fibres qui jouent un rôle dans l'élasticité, le soutien et la thermorégulation de la peau.

### **c. L'épiderme**

L'épiderme est peu épais, environ 0,2 mm, et est constitué d'un certain nombre de couches au sein desquelles les cellules vont évoluer. Ces cellules se différencient par le processus de kératinisation. On y retrouve des kératinocytes, des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel. On distingue cinq couches, du plus profond au plus haut : la couche basale germinative, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et la couche cornée.

La couche basale repose sur la membrane basale. Elle est formée de cellules hautes qui sont le siège d'une importante activité métabolique. La multiplication de ces cellules conduit à la formation des autres couches. Les cellules se chargent en kératine et s'altèrent pour donner la couche cornée.

La couche cornée est composée de cornéocytes. Ce sont des cellules mortes, aplaties avec une membrane très épaisse et sans noyau. Elles sont composées à 50% de kératine, qui sont des protéines fibreuses riches en soufre et très résistantes aux agents d'hydrolyse. Elles sont également composées de substances hygroscopiques, comme le NMF facteur qui est un facteur naturel d'hydratation

capable de retenir l'eau, l'urée, les acides organiques et les acides aminés. Plus on approche de l'extérieur, plus les cellules sont jointives.

La couche cornée contient 10% d'eau. Cette teneur en eau donne à la peau sa plasticité. Celle-ci diminue avec l'âge ou chez les personnes ayant la peau sèche.

On retrouve entre les cornéocytes des lipides comme des acides gras libres, des stérols libres ou estérifiés et des triglycérides organisés en bicouche. Ceux-ci apportent un caractère lipophile à la couche cornée.

La couche cornée est donc noyée dans les lipides mais elle est capable de fixer l'eau. Elle reste majoritairement lipophile.

Le sébum rentre dans la constitution du film hydrolipidique. On y trouve des cires, des squalènes et des triglycérides. Le sébum peut être éliminé.

La principale barrière de la peau est la couche cornée. Seules les substances qui contiennent un certain degré d'hydrophilie et de lipophilie seront capables de traverser une peau non dénaturée, ce qui est le cas lors de l'utilisation de cosmétiques.

Tableau 1 : Rôles et composition des couches de l'épiderme (12)

Couche de l'épiderme	Composition	Rôles
<b>Couche basale germinative</b>	Kératinocytes basaux et mélanocytes	Kérotogénèse Mélanogène
<b>Couche épineuse</b>	Cellules gorgées de lipides épidermiques Tonifilaments de kératine	Elasticité de la kératine Maintien de l'eau dans les couches inférieures de l'épiderme
<b>Couche granuleuse</b>	Kératinosomes riches en phospholipides Précurseurs du facteur naturel d'hydratation (NMF) Lipides et protéines	Elaborer la préparation du ciment intracellulaire, du NMF et des cornéocytes
<b>Couche claire</b>	Cellules plates	
<b>Couche cornée</b>	Cellules kératinisées, anucléées	Maintien de l'hydratation

#### d. Les annexes : appareil pilosébacé et glandes sudoripares

Un poil est toujours associé à une glande sébacée. Chaque poil provient d'une invagination de l'épiderme. Au niveau du poil, il n'y a plus qu'une couche de cellules, ce qui peut faciliter la pénétration de substances dans la peau. Les glandes sébacées sécrètent le sébum.

On retrouve deux types de glandes sudoripares :

- Les glandes sudoripares eccrines, qui sont réparties sur toute la surface du tégument. Elles sécrètent la sueur, qui est composée à 99% d'eau dans lesquels sont dissous de l'urée, des sels minéraux et des acides comme de l'acide lactique, acétique, formique et butyrique ;
- Les glandes sudoripares apocrines que l'on retrouve au niveau du pubis et des aisselles et qui sécrètent un liquide plus riche en lipide que la sueur.

#### e. Pénétration dans la peau

L'absorption transcutanée est définie comme étant le cheminement d'une molécule à travers toutes les couches cutanées. Dans le cas des cosmétiques, cette absorption transcutanée est très rarement recherchée. Les fonctions d'un cosmétique ne permettent pas une action pharmacologique. L'absorption transcutanée dépend notamment de l'état de la peau, de la nature physicochimique de la molécule appliquée et du véhicule. (9)

Les substances peuvent pénétrer à différents niveaux de la peau, voire être absorbées dans la circulation systémique. (11)

Tableau 2 : Différents niveaux de pénétration dans la peau

Niveau d'action	Effet attendu	Degré de pénétration
<b>Activité de surface</b>		
<b>Surface</b>	Protection	Nul
	Antiseptique	
	Antisolaires	
<b>Couche cornée</b>	Emollient	Faible
	Exfoliant	
<b>Activité épidermique</b>		

<b>Epiderme</b>	Antiseptique	
	Anti-inflammatoires	
	Antiphlogistique	Moyen
	Anesthésique	Parfois action jusqu'au
	Antipruritique	muscle
	Antihistaminique	
<b>Activité dermique ou systémique</b>		
<b>Derme</b>	Hormonal	
	Cardiovasculaire	Elevé

Dans le cas des cosmétiques, le produit ne doit agir qu'au niveau de la surface ou de la couche cornée, c'est-à-dire avoir un degré de pénétration nul ou faible.

## 5. Exigences réglementaires

Le règlement (CE) N°1223/2009 du parlement européen et du conseil relatif aux produits cosmétiques réglemente le produit cosmétique dans l'Union Européenne. Y sont associées des annexes et la norme NF EN ISO 22716 : 2008 relative aux bonnes pratiques de fabrication des cosmétiques.

Contrairement aux médicaments, il n'existe pas d'autorisation préalable de mise sur le marché pour les produits cosmétiques. Il est de la responsabilité des fabricants, notamment de la personne responsable associée à chaque produit, de garantir que leurs produits soient conformes aux exigences législatives, réglementaires, et ne présentent aucun danger pour la santé. (13)

Pour chaque cosmétique est désignée une personne responsable établie dans la Communauté Européenne (article 4 du règlement cosmétique). (1) Il peut s'agir d'une personne morale ou physique. La personne responsable doit s'assurer de plusieurs éléments avant la mise sur le marché des cosmétiques, notamment (14) :

- Le produit cosmétique mis sur le marché est sûr pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles ;
- La composition du produit cosmétique doit être conforme au règlement cosmétique et à ses annexes ;

- Le dossier d'information du produit doit comporter les informations appropriées pour que la sécurité du produit soit évaluée. Ce dossier technique est à tenir à disposition des autorités de contrôle à l'adresse indiquée sur l'étiquetage ;
- Un dossier de sécurité doit être établi conformément à l'annexe I du règlement cosmétique. Ce dossier comporte plusieurs éléments, comme la formule qualitative et quantitative du produit, la description des conditions de fabrication et de contrôle, ainsi que le rapport d'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini.

La fabrication des produits cosmétiques est réalisée conformément aux bonnes pratiques de fabrication. La surveillance et le contrôle des produits cosmétiques est assuré par l'ANSM et la *DGCCRF (Direction générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes)*. Pour ces missions, elle dispose d'évaluateurs, d'équipes d'inspecteurs, de laboratoires d'analyses, et peut prendre des mesures de police sanitaire en cas de danger pour la santé humaine. De plus, un système de vigilance, que l'on appelle cosmétovigilance, est en place au sein de l'ANSM afin de surveiller les effets indésirables résultant de l'utilisation de produits cosmétiques. (15)

La composition des produits cosmétiques doit être conforme à la réglementation cosmétique. Le choix des ingrédients est conditionné par les listes présentées dans les annexes II à VI du règlement (16), qui définissent :

- La liste des substances interdites dans les produits cosmétiques (annexe II) regroupant 1328 substances,
- La liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues (annexe III) regroupant 256 substances,
- La liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques (annexe IV) regroupant 153 colorants,
- La liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques (annexe V) regroupant 56 conservateurs,
- La liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques (annexe VI) regroupant 28 substances.



## II. Contamination microbienne des cosmétiques et conservateurs

### 1. Contamination microbienne des cosmétiques

#### a. Origine des contaminations microbiennes (17)

##### *i. Contaminations survenant au cours de la fabrication*

Les contaminations microbiennes des produits cosmétiques peuvent apparaître à différentes étapes du cycle de vie du produit. Elles peuvent provenir des matières premières :

- L'eau, qui est un agent favorable à la multiplication des bactéries et est très souvent présente à un taux important. La qualité microbiologique de l'eau est donc primordiale,
- Les substances d'origine végétale, animale et tellurique comme l'argile ou le talc,
- Certains colorants ou pigments insolubles,
- Certaines substances d'origine hémisynthétique comme le carboxyméthylcellulose.

Les contaminations peuvent également provenir des locaux et du matériel. Pour éviter ces contaminations, il est nécessaire de mettre en place un nettoyage et une décontamination adaptés. Le matériel doit être facilement nettoyable.

Enfin, le personnel est également source de contamination, soit le personnel de fabrication, de conditionnement et d'entretien. Des règles d'hygiène ainsi que d'habillement permettent de réduire la contamination provenant du personnel.

##### *ii. Contaminations survenant après la fabrication*

Les contaminations peuvent apparaître après la fabrication. Les produits cosmétiques sont souvent sujets à cette contamination secondaire. Les conditionnements utilisés peuvent être inappropriés : flacons avec large ouverture, utilisation d'emballages en carton.... L'utilisation pendant une longue durée du produit cosmétique ou un stockage inapproprié, à des températures et des taux d'humidité favorisent la prolifération microbienne.

## **b. Conséquences des contaminations**

Les contaminations des produits cosmétiques sont préjudiciables pour le consommateur et pour le fabricant. Le risque pour le consommateur est fonction de la nature du germe contaminant et du site corporel où sera déposé le produit. Le risque sera par exemple plus important au voisinage d'une muqueuse.

Suite à cette contamination peuvent apparaître des modifications de caractères organoleptiques et physico-chimiques, ce qui pourra détourner le client de l'achat, comme :

- Un changement de coloration,
- L'apparition de troubles ou de floculats dans les produits limpides,
- L'apparition de gaz,
- La modification des caractères rhéologiques,
- Des changements olfactifs.

Ces modifications peuvent être des indicateurs de réactions secondaires suite à l'application d'une crème contaminée. Si le germe est pathogène, les conséquences peuvent être dramatiques. Cela peut en effet entraîner des infections de la peau et des yeux, voire une septicémie chez les personnes immunodéprimées.

## **2. Critères de conformité microbiologique**

Le règlement (CE) n°1223/2009 relatif aux produits cosmétiques n'indique pas de critère de conformité microbiologique. En revanche, la norme NF EN ISO 17516 « Cosmétiques – Microbiologie – Limites microbiologiques » clarifie les spécifications des produits finis avec deux limites acceptables de contamination microbienne :

- Pour les produits topiques, la limite acceptable est  $< 1\ 000$  UFC/g de produit,
- Pour les produits utilisés proche de l'œil ou des muqueuses, ou spécifiquement destinés à des enfants de moins de 3 ans, la limite est réduite à  $< 100$  UFC/g. (18)

Dans la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition (5), les critères d'acceptation pour la voie cutanée sont :

- 100 UFC/g ou UFC/mL de germes aérobies totaux,
- 10 UFC/g ou UFC/mL de moisissures et levures totales,

- L'absence de *Staphylococcus aureus*,
- L'absence de *Pseudomonas aeruginosa*.

Les critères de la Pharmacopée Européenne sont donc plus restrictifs que la norme NF EN ISO 17516.

### 3. Les conservateurs

Les agents conservateurs ont un rôle de protection tout au long du cycle de vie du produit cosmétique. Il existe deux grandes familles d'agents conservateurs : les conservateurs antimicrobiens et les conservateurs antioxydants. Pour les conservateurs antimicrobiens, ce rôle commence dès la production, en le protégeant des contaminations pouvant être apportées par les matières premières, les articles de conditionnement, l'atmosphère des locaux ou encore le personnel. Les agents conservateurs doivent également protéger le produit cosmétique lors de l'utilisation par le consommateur. (19)

#### a. Conservateurs antioxydants (19)

De nombreux acides gras, qui sont la base de tous les corps gras (huiles, cires, beurres...) ont des doubles liaisons carbone-carbone. On parle d'acides gras monoinsaturés quand il n'existe qu'une seule double liaison et d'acides gras polyinsaturés quand il y en a plusieurs. Les conservateurs antioxydants sont utilisés afin d'éviter les cassures de ces doubles liaisons, qui provoquent l'oxydation des acides gras et le rancissement du produit. Plus ces liaisons sont nombreuses, plus le risque qu'elles soient endommagées est élevé. Deux principaux phénomènes sont responsables de l'oxydation :

- L'autooxydation, qui est catalysée par la température, les ions métalliques ou les radicaux libres,
- La photo-oxydation, qui est initiée par la lumière en présence de photosensibilisants.

L'oxydation génère un phénomène de rancissement, c'est pourquoi l'ajout de conservateurs antioxydants est indispensable. Ce type de conservateurs est utilisé pour tous les cosmétiques contenant des corps gras insaturés, mais aussi dans les produits dont les phases aqueuses contiennent des extraits végétaux riches en

oxydases, responsables de la réduction de l'oxygène en eau ou en peroxyde d'hydrogène.

Les conservateurs antioxydants sont généralement utilisés à une concentration massique comprise entre 0,02 et 0,05%. Les conservateurs synthétiques les plus utilisés sont l'hydroxytoluène butylé (BHT) et l'hydroxyanisole butylé. Les antioxydants naturels les plus utilisés sont le tocophérol (forme de la vitamine E), l'acide ascorbique (vitamine C), les polyphénols et les flavonoïdes.

La vitamine E est composée de huit molécules organiques : quatre tocotriénols et quatre tocophérols, les alpha-, bêta-, gamma- et delta-tocophérols. Les tocophérols peuvent être d'origine synthétique ou naturelle. Dans le dernier cas, ils sont obtenus par extraction à partir d'huiles végétales comme l'huile de pépins de raisin, l'huile de figue de Barbarie ou de germes de blé. Ils sont plus coûteux à produire que les tocophérols synthétiques et sont utilisés dans les cosmétiques naturels ou biologiques. L'efficacité des deux formes semble être équivalente. Les tocophérols sont également utilisés pour accroître la stabilité des matières premières à usages pharmaceutique et cosmétique.

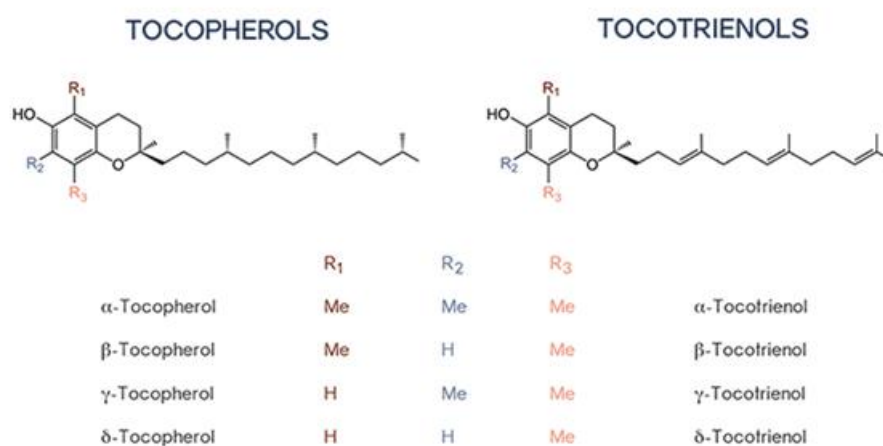


Figure 1 : Structure chimique des tocophérols et tocotriénols (20)

L'ingrédient cosmétique d'appellation INCI (international nomenclature of cosmetic ingredients) tocophérol se présente sous la forme d'un liquide épais et visqueux. Il se solubilise très bien dans toutes les phases grasses ou dans les huiles essentielles. La forme acétate est préférée lorsqu'un ingrédient dispersé dans une phase aqueuse est à protéger. Elle présente une solubilité plus élevée, bien que son pouvoir antioxydant soit un peu plus faible.

La concentration optimale en tocophérol dans le produit fini varie de 0,05% à 0,3%. Des dosages plus importants sont susceptibles d'entraîner des réactions d'irritations ou de sensibilisations de la peau. (21)

## **b. Conservateurs antimicrobiens (22)**

Il existe différents types de conservateurs antimicrobiens :

- Les bactériostatiques, qui empêchent le développement des bactéries,
- Les bactéricides, qui tuent les bactéries,
- Les fongistatiques, qui empêchent le développement des champignons,
- Les fongicides, qui tuent les champignons.

Les concentrations d'agents conservateurs utilisées varient en fonction de la composition du produit cosmétique. Ainsi, si un produit cosmétique est constitué d'un environnement pauvre en éléments nutritifs pour les microorganismes (eau, sucres ou acides aminés), la concentration en agents conservateurs sera faible. A l'inverse, un produit cosmétique riche en éléments nutritifs contiendra une plus grande concentration en conservateur. Cette concentration doit rester inférieure à la concentration maximale autorisée. Un mélange de plusieurs agents conservateurs à faible concentration est préféré à un seul agent conservateur en grande concentration.

Les conservateurs antimicrobiens peuvent être d'origine naturelle comme les huiles végétales ou les huiles essentielles, ou être de synthèse comme les parabènes.

## **c. Exigences réglementaires (16)**

Le règlement (CE) N°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques fixe la liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques. On retrouve dans l'annexe V de ce règlement une liste positive de 57 substances avec leur concentration maximale autorisée pouvant être utilisées dans un produit cosmétique. Certaines de ces substances sont soumises à des limitations et des exigences, par exemple :

- L'acide salicylique et ses sels ne peuvent pas être utilisés dans les préparations destinées aux enfants en dessous de trois ans, à l'exception des shampooings,
- Le formaldéhyde et le paraformaldéhyde sont interdits dans les aérosols.

Des conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage sont aussi décrits dans cet article, par exemple :

- Pour le chloroacétamide, la phrase « contient du chloroacétamide » doit apparaître sur l'étiquetage,
- Pour le glutaraldéhyde, l'étiquetage doit faire mention de la présence de cette substance si sa concentration dans le produit fini dépasse 0,05%.

Certaines substances ne sont pas listées dans l'annexe V mais possèdent des propriétés de conservation antimicrobienne, comme certaines huiles essentielles, des lipoaminoacides ou des enzymes (23). Ces substances peuvent être ajoutées aux produits cosmétiques afin de contribuer à la conservation du produit mais ne seront pas considérées comme des conservateurs.

#### **d. Utilisation des conservateurs**

Il est nécessaire de justifier la nécessité et l'efficacité du conservateur. Pour cela, on démontre la contamination microbienne sans conservateur. Il faut également prouver que la quantité de conservateur est nécessaire et suffisante, en mettant la préparation au contact de milieux de culture et en étudiant l'éventuelle prolifération microbienne : il s'agit d'étudier le pouvoir inhibiteur intrinsèque du produit. La concentration utilisée doit toujours être la plus faible possible. La qualité microbiologique est évaluée après fabrication, à la date limite d'utilisation.

Pour utiliser la concentration minimale, il est nécessaire de travailler avec de l'eau purifiée et de ne pas introduire de germes lors de la production.

Les conservateurs antimicrobiens synthétiques les plus répandus dans les cosmétiques sont les parabens, le phénoxyéthanol, le triclosan, et le méthylisothiazolinone. Ils sont utilisés pour leur large spectre d'activité sur les bactéries. Les conservateurs antimicrobiens naturels les plus utilisés dans les cosmétiques dits bio sont l'acide benzoïque et l'acide sorbique.

Tableau 3 : Spectre d'activité des conservateurs les plus utilisés (24)

Conservateur	Spectre
<b>Parabènes</b>	Très large spectre. Plus actifs vis-à-vis des levures, moisissures et bactéries Gram positif. Moins actifs sur les bactéries Gram négatif et les Pseudomonas
<b>Phénoxyéthanol</b>	Très efficace sur les bactéries Gram négatif (dont Pseudomonas).
<b>Triclosan</b>	Large spectre. Plus actif sur les bactéries Gram positif que sur les bactéries Gram négatif et les levures et moisissures.
<b>Méthylisothiazolinone</b>	Très large spectre (bactéries, levures, moisissures).
<b>Acide benzoïque</b>	Actif sur les levures et les moisissures. Modérément actif sur les bactéries
<b>Acide sorbique</b>	Actif sur les levures et les moisissures. Peu actif sur les bactéries

#### 4. Contrôle microbiologique d'un produit cosmétique

Le contrôle microbiologique d'un produit cosmétique permet de garantir la sécurité du consommateur. Il permet en effet d'éviter que des produits contenant des microorganismes présentant un risque pour la santé de l'utilisateur ne soient commercialisés. Il permet également d'assurer au produit une qualité organoleptique et une conservation dans le temps. (17)

Les méthodes officielles de contrôles microbiologiques, décrites dans la Pharmacopée Européenne (5), sont les suivantes :

- Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien,
- Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés,

##### *i. Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien*

Ce contrôle permet le dénombrement des bactéries mésophiles et des moisissures

et levures capables de croître en aérobiose. Ces essais sont en premier lieu destinés à déterminer si une substance ou préparation satisfait à une spécification préétablie en matière de qualité microbiologique. Le dénombrement est réalisé avec la filtration sur membrane ou dénombrement sur plaque.

*ii. Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés*

La recherche de microorganismes spécifiés permet de contrôler l'absence, ou la présence limitée, de microorganismes spécifiés pouvant être décelés dans les conditions décrites. Les microorganismes spécifiés sont les suivants : bactéries gram négatives résistantes aux sels biliaires, Escherichia coli, Salmonelles, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Clostridies et Candida albicans. (17)

*iii. Détermination du pouvoir inhibiteur intrinsèque (17)*

Le pouvoir inhibiteur intrinsèque d'un produit est défini comme la faculté que possède ce produit d'empêcher le développement de microorganismes dans les conditions décrites. Ce pouvoir inhibiteur peut être dû à la présence d'une substance chimique ou à la formulation.

Le produit est mis en contact avec une suspension de microorganismes. Après incubation, le pouvoir inhibiteur intrinsèque est positif si la culture des microorganismes est inhibée.

Trois souches sont préconisées pour réaliser ce test : Staphylococcus aureus, Klebsellia pneumoniae et Saccharomyces cerivisiae.

## **5. Qualification du produit cosmétique en fonction de sa sensibilité microbiologique**

Selon les lignes directrices pour l'application de l'annexe I du règlement (CE) n°1223/2009 concernant le rapport sur la sécurité du produit cosmétique (25), on distingue trois catégories de produits selon leur sensibilité microbiologique :

- « 1) les produits à faible risque microbiologique (par exemple, les produits dont la teneur en alcool est > 20 %, les produits à base de solvants organiques, les produits à pH élevé/faible), pour lesquels il n'est pas



nécessaire de soumettre le produit fini à un « challenge test » pour la conservation, ni à des contrôles microbiologiques. Une justification scientifique est toutefois requise ;

- 2) les produits à usage unique et les produits qui ne sont pas en contact avec l'air (par exemple, dont le conditionnement permet de doser le produit sans que celui-ci n'entre en contact avec l'air), pour lesquels seuls des contrôles microbiologiques sur le produit fini sont nécessaires. Une justification scientifique est toutefois requise ;
- 3) tous les autres produits, pour lesquels un « challenge test » pour la conservation et des contrôles microbiologiques sur le produit fini sont nécessaires ». (26) Le « challenge test », ou essai de l'efficacité de la conservation antimicrobienne, consiste à démontrer l'efficacité du système conservateur en inoculant une concentration connue de germes dans le produit. Sont dénombrées ensuite les bactéries, levures et moisissures par analyse microbiologique à différents intervalles de temps pendant 28 jours. »  
(5)

Les produits cosmétiques stériles répondent à la deuxième catégorie de produits : soit il s'agit de produits à usage unique, soit ils ont un conditionnement permettant de limiter le contact avec l'air. Seuls des contrôles microbiologiques sur le produit fini sont donc nécessaires.

## **6. Controverse des conservateurs antimicrobiens (27)**

### **a. Les parabènes**

Les parabènes sont des conservateurs essentiellement utilisés dans les cosmétiques, dans les médicaments et dans certains aliments (par exemple dans les produits à base de viande, les fruits séchés ou les légumes conservés dans du vinaigre). Dans les médicaments, ils sont majoritairement utilisés par voie orale. La répartition des voies d'administration est la suivante :

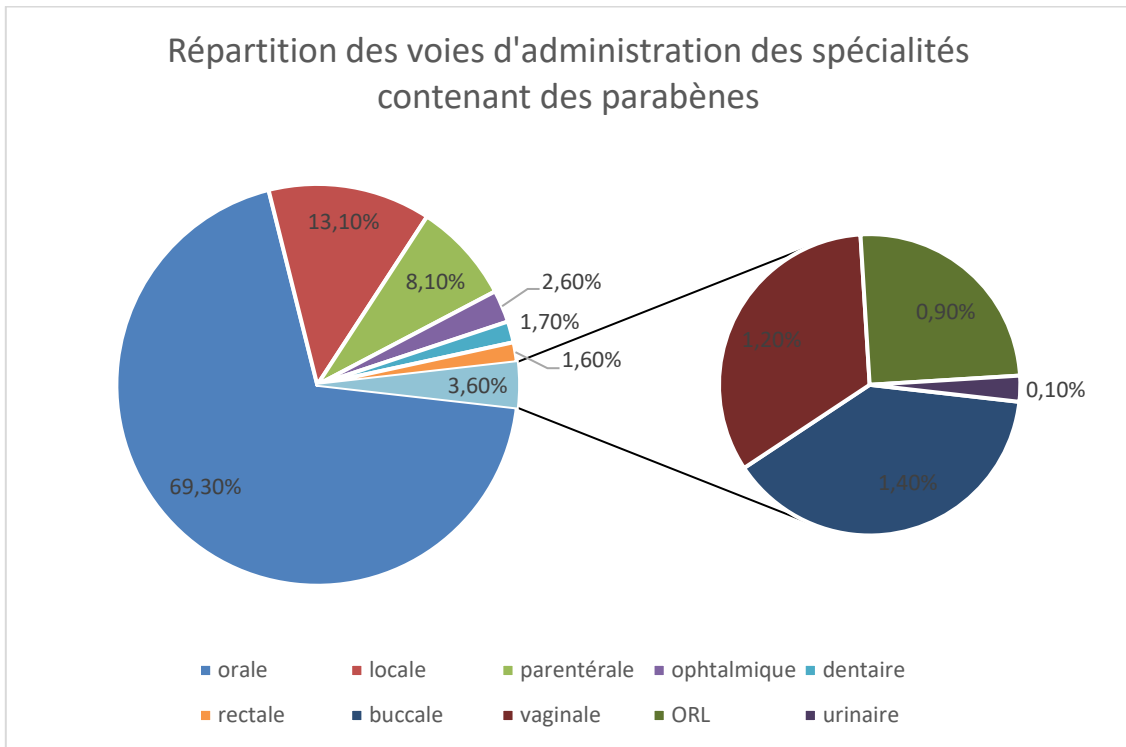


Figure 2 : Répartition des voies d'administration des spécialités contenant des parabènes (28)

Dans les médicaments, la présence et la quantité de conservateur doit être scientifiquement justifiée dans le dossier de demande d'AMM conformément à la note explicative CPMP/CVMP/QWP/115/95. (29)

Les parabènes sont des substances synthétiques dérivées de l'acide parahydroxybenzoïque. Leur spectre d'activité est large, c'est pourquoi ils sont très utilisés en cosmétique, en pharmacie et en alimentaire. Leur concentration est réglementée dans les cosmétiques. Ils ont pour avantage d'être de bons conservateurs, peu coûteux, inodores, incolores et biodégradables.

Un parabène est un parahydroxybenzoate d'alkyle, c'est-à-dire un ester résultant de la condensation de l'acide parahydroxybenzoïque avec un alcool. Le groupe R sur la figure (3) est un alkyle.

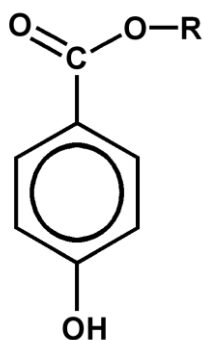


Figure 3 : Structure chimique des parabènes

L'AFSAPPS a étudié les parabènes dès 2004, suite à la publication d'une étude britannique montrant la présence de parabènes dans des biopsies de tumeurs du sein, et faisant le lien entre exposition aux parabènes et ce type de cancer. Cette étude a ensuite été décriée pour ses insuffisances méthodologiques. (30) De nombreuses évaluations du comité d'expert européen indépendant (CSSC) ont été menées sur les parabènes et aucune étude ne confirme le lien entre cancer du sein et parabènes. Les parabènes sont cependant classifiés dans les excipients à effet notoire en raison de leur risque allergisant (en Europe 0,5 à 1 % de patients sensibilisés, entre 0,6 et 1,4 % aux États-Unis). Les excipients à effet notoire sont décrits dans la note explicative « Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use » de l'EMA.

Les parabènes et le triclosan sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens par l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Selon l'OMS, un perturbateur endocrinien est une « substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations ». (31)

Le système endocrinien est un système de communication entre organes. Il regroupe les organes qui sécrètent les hormones, comme la thyroïde, les ovaires, les testicules, ou l'hypophyse. Les médiateurs chimiques sont libérés dans la circulation sanguine afin d'agir à distance sur certaines fonctions de l'organisme comme la croissance, le métabolisme, le développement sexuel, le développement cérébral ou la reproduction. Les perturbateurs endocriniens altèrent le fonctionnement de ce système, en agissant sur la synthèse, la dégradation, le transport et le mode d'action des hormones. L'effet toxique n'est donc pas direct.

En l'état actuel des connaissances, les données toxicologiques et épidémiologiques ne permettent pas de caractériser ni de quantifier le risque, notamment cancérigène, qui pourrait être associé à la perturbation endocrinienne. En revanche, des effets toxiques du propyl paraben et du butyl paraben sur la reproduction ont été mis en évidence chez le jeune rat. Les études ont été réalisées à des doses susceptibles d'être compatibles avec les expositions humaines et suggèrent un risque potentiel pour la fertilité masculine. En 2011, une étude réalisée chez l'homme ne montrait pas d'association entre les concentrations de parabènes urinaires et les taux d'hormones ou la qualité du sperme. Cependant cette étude présente de nombreuses limites : la variabilité intra-individuelle de l'exposition, une taille d'échantillon faible (Meeker, 2011). Aucun effet n'a été mis en évidence avec le methyl paraben ni avec l'ethyl paraben. (32) Cela est expliqué par le fait que plus la chaîne alkyle des parabènes est longue, plus ils ont une activité endocrinienne : les methylparaben et ethylparaben sont considérés comme sûrs d'emploi par l'ANSM et par le CSSC (comité d'experts scientifiques européen) alors qu'il est conseillé de restreindre l'utilisation des parabènes à plus longue chaîne, comme le butylparaben et le propylparaben. (33)

La multiplié des sources d'exposition et la probabilité d'un effet toxique additionnel sont à prendre en compte dans le domaine des effets toxiques liés à l'exposition au perturbateurs endocriniens. (28)

Une étude de l'université de médecine de Tokyo de 2006 a démontré la capacité du methylparaben à accélérer le vieillissement cutané et favoriser l'apparition des rides lors d'une exposition aux rayons UV, à des concentrations semblables à ce qu'on peut trouver dans les crèmes (y compris solaires) et dans des conditions d'ensoleillement analogues à celles rencontrées un jour d'été. (33)

En avril 2014, les isopropylparaben, isobutylparaben, phenylparaben, benzylparaben et pentylparaben sont interdits, du fait du manque de données pour évaluer leur sécurité d'emploi.

En septembre 2014, la Commission européenne a suivi les avis de son Comité d'experts et a publié un règlement pour limiter l'utilisation des butylparaben et propylparaben. Désormais quand ils sont présents tous deux dans un produit cosmétique, la somme des concentrations individuelles ne doit pas dépasser 0,19 % en esters, soit 0,14 % en acide parahydroxybenzoïque. Ils sont de plus interdits dans

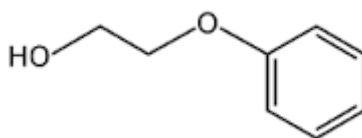
les produits sans rinçage destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de trois ans, le risque de pénétration cutanée étant plus élevé.

Depuis 2015, seuls quatre parabènes restent autorisés : méthyl-, éthyl-, propyl- et butyl-parabènes, à une concentration limitée.

Tous les autres parabènes, quand ils sont utilisés seuls, sont limités en concentration par la réglementation européenne à 0,4 % du produit fini (en acide). En cas de mélange de plusieurs d'entre eux, la concentration maximale autorisée est fixée à 0,8 %. (33)

### **b. Le phénoxyéthanol**

Le phénoxyéthanol est un ester de glycol. Il a un large spectre d'activité et est essentiellement utilisé en cosmétique. Sa concentration maximale autorisée est de 1%. Suite à des études, l'ANSM recommande de ne pas utiliser ce composé dans les produits cosmétiques destinés au siège des bébés.



*Figure 4 : Structure chimique du phénoxyéthanol (34)*

### **c. Les isothiazolinones**

La suppression progressive des parabènes a eu pour conséquence de voir réapparaître dans les cosmétiques des conservateurs pourtant connus comme très allergisants. Ainsi, dans les années 1980, le mélange méthylchloroisothiazolinone (MCI)/ méthylisothiazolinone (MI) également nommé Kathon CG a entraîné de très nombreux cas d'eczéma de contact (Europe : 4,1% ; États-Unis : 6,4 %). Ce mélange a donc été réglementé par le règlement européen de 2009 ; sa concentration totale ne devant pas excéder 0,0015 % dans les mélanges. Un amendement de 2014 a également limité son utilisation aux produits rincés uniquement. Les industriels ont donc progressivement utilisé dans les cosmétiques de la MI seule, pour laquelle la réglementation était moins stricte (utilisable à des concentrations inférieures à 0,01%). Mais sa présence a déclenché de nombreux cas d'eczéma de contact dans de nombreux pays d'Europe et outre-Atlantique. Les taux de sensibilisation sont évalués entre 4,5 et 6 % en Europe et 10,9 % aux États-Unis.

De plus, cette substance est également présente dans de nombreux produits ménagers, des lingettes, des peintures à l'eau, des cuirs, des textiles, des jeux pour enfants..., multipliant les sources d'exposition domestiques et professionnelles, chez l'adulte comme chez l'enfant. L'allergie se produit par contact direct avec la peau mais également par voie aéroportée, et peut parfois être photoaggravée. Devant cette situation inquiétante, une commission de régulation européenne de 2017 a limité son utilisation aux produits cosmétiques rincés à une concentration inférieure à 0,0015%. (3) A cette concentration, la substance ne serait plus efficace comme conservateur. Il est donc nécessaire d'utiliser des matières premières avec une qualité microbiologique.

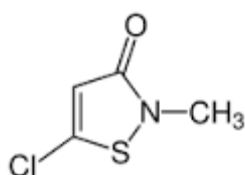


Figure 5 : Structure chimique du méthylchloroisothiazolinone (35)

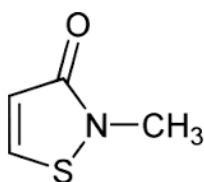


Figure 6 : Structure chimique du méthylthiazolinone (35)

#### d. Conclusion

Les conservateurs antimicrobiens ont une fonction sur les germes, les bactéries et les champignons. De ce fait, ils sont potentiellement toxiques pour l'homme. Ils sont souvent remis en cause pour leur potentiel irritant et allergisant. Ce potentiel allergisant est notamment lié à leur large utilisation. En effet, plus une personne est exposée à une substance allergisante, plus elle risque de déclencher une allergie. Il est cependant difficile de prouver les autres potentiels toxiques des conservateurs, comme le lien entre cancer du sein et les parabènes. Les parabènes à chaîne alkyle longue présenteraient un risque d'être perturbateurs endocriniens ou d'avoir une activité reprotoxique, c'est pourquoi ceux à chaîne courte sont utilisés préférentiellement. Par mesure de précaution, pour éviter leur exposition, on peut utiliser des dermo-cosmétiques stériles, qui sont produits sans aucun conservateur.

## 7. Surveillance du marché français (36)

### a. Généralités

En France, le marché des cosmétiques est régulièrement contrôlé par l'ANSM et par la DGCCRF (direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) avec un système d'alerte appelé RAPEX (Rapid Alert System).

Entre 2008 et 2014, 51 cosmétiques présentaient une concentration trop élevée en conservateurs par rapport aux limites autorisées (formaldéhydes, méthylisothiazolinone, chlorure de benzalkonium et triclosan) et 15 contenaient du méthylidibromoglutaronitrile qui est désormais interdit. La majorité de ces cosmétiques était issue de pays extérieurs à l'Europe. (3)

### b. Etude de l'ANSM réalisée en 2009 : contexte

L'ANSM a, en 2009, réalisé une enquête de surveillance du marché des produits cosmétiques labellisés BIO et revendiquant l'absence de conservateurs ou de certains d'entre eux tels que les parabènes ou le phénoxyéthanol.

Vingt-huit échantillons de produits cosmétiques divers ont été prélevés sur le territoire français. Les contrôles en laboratoire ont été mis en œuvre par le laboratoire de l'ANSM (Direction des laboratoires et des Contrôles DLC – site de Vendargues dans les unités microbiologie et physicochimie).

Les contrôles effectués sur les échantillons sont les suivants :

- Examen de l'étiquetage,
- Contrôle physico-chimique : une chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec détection à barrettes de diodes est utilisée pour doser les conservateurs,
- Contrôle en microbiologie : un contrôle de la contamination microbienne a été effectué selon la Pharmacopée Européenne ainsi que l'évaluation de la protection antimicrobienne selon la norme AFNOR NF T 75-611. Cette norme intitulée « Cosmétiques – microbiologie – évaluation de la protection antimicrobienne d'un produit cosmétique » est remplacée par la norme NF EN ISO 11930 en février 2019. (37)

### c. Etude de l'ANSM réalisée en 2009 : résultats

Les résultats sont les suivants :

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des résultats

Allégations sur les produits	Sans conservateur de la liste positive	Sans paraben et /ou sans phénoxyéthanol	Total
Nombre de produits	12	16	28
Nombre de non conformité	1	1	1
Nombre d'analyses avec remarques	2	6	8

Sur les 12 échantillons sans conservateur de la liste positive, un seul présente une non-conformité. Cette non-conformité concerne une contamination importante par *Pseudomonas putida*, qui est une bactérie opportuniste. Cela a entraîné un retrait de 2 lots en stock ainsi qu'un rappel de produit.

Sur les 8 remarques observées, 7 concernent les essais physico-chimiques et 1 les essais microbiologiques. En physico-chimie, ces remarques portent sur la présence de traces de conservateurs de sels d'acide benzoïque ou sorbique ou de méthylparaben à des teneurs comprises entre 0,01% et 0,04% dans les produits finis. Cependant, cette teneur observée est 20 à 60 fois plus faible que la teneur autorisée par la réglementation. Leur présence peut être expliquée par l'utilisation de ces conservateurs dans les matières premières, notamment d'origine végétale, elles ne sont donc pas destinées à protéger le produit fini.

Les analyses microbiologiques d'un échantillon démontrent une protection antimicrobienne insuffisante, ce qui risquerait d'induire des risques microbiologiques pendant son utilisation.

Il est à noter que pour les produits revendiquant l'absence de conservateur de la liste positive, la présence d'extraits végétaux et/ou d'alcools est souvent observée.



En conclusion, de faibles teneurs de conservateurs de la liste positive sont présents dans les cosmétiques labellisés BIO, provenant des matières premières. Sur 12 échantillons, un seul présente une contamination importante. Il est donc possible de ne pas utiliser des conservateurs de la liste positive tout en ayant une qualité microbiologique.

### III. Stérilisation par ultra haute température

Selon la Pharmacopée Européenne V.10.0. (5), la stérilité est « l'absence de microorganismes viables, définie par un niveau d'assurance de stérilité de valeur inférieure ou égale à  $10^{-6}$  ». Il est à noter que la stérilité de produits ne peut ni être garantie ni démontrée dans l'absolu. Afin d'obtenir un produit stérile, le produit doit être préparé dans des conditions appropriées et utiliser des conditionnements adaptés. Le récipient et le système de fermeture doivent « assurer le maintien de la stérilité du produit pendant toute sa durée de conservation ».

Le niveau d'assurance stérilité (NAS) est défini comme étant « la probabilité de présence de microorganismes survivants dans une unité du produit considéré, après exposition au procédé de stérilisation ». Par exemple, un NAS de  $10^{-6}$  correspond à la probabilité qu'une unité maximum soit non stérile sur  $1 \times 10^6$  unités stérilisées. La contamination microbienne est exprimée en termes de nombre, type et résistance des microorganismes.

Une émulsion stérile a pour intérêt de ne pas contenir de conservateurs. La tolérance du produit en sera améliorée mais aussi les problèmes de comptabilité entre les conservateurs et les autres ingrédients ne seraient plus à prendre en considération.

Une émulsion peut présenter des phénomènes d'instabilité comme le crémage, la floculation ou la coalescence. Ceux-ci sont influencés par la taille des gouttelettes et la viscosité de la phase externe. Plus les particules de la phase interne sont fines ou plus la phase externe est visqueuse, plus l'émulsion sera stable, et inversement.

La stabilité des crèmes, qui sont des émulsioïdes contenant des constituants solides à température ambiante, est plus élevée que celle des laits. La stabilité physique d'une émulsion est définie par la durée de conservation à une température donnée, nécessaire pour la perte du caractère émulsif. La stérilisation des émulsions et des crèmes ne se fait pas dans un autoclave conventionnel dans les conditions standard décrites à la Pharmacopée Européenne (121 °C pendant 15 minutes) en raison de l'instabilité physique.

La technique de stérilisation par ultra haute température (UHT) est obtenue en portant un liquide instantanément entre 135 et 150 °C pendant un temps très court (2 à 5 secondes), puis en le refroidissant tout aussi rapidement.

La stérilisation par ultra haute température est surtout utilisée en alimentation, notamment pour la stérilisation du lait, qui est une émulsion huile dans eau (H/E). Le procédé permet de tuer les micro-organismes et d'inactiver les enzymes potentiellement présentes dans le lait. Après la stérilisation, le lait est conditionné aseptiquement. L'emballage est imperméable à l'air et à la lumière afin de conserver les caractères organoleptiques et la stérilité du lait.

Il existe deux méthodes de traitement UHT : la méthode indirecte et la méthode directe.

### **1. Traitement UHT indirect**

Le traitement par UHT indirect est difficilement utilisable dans le cas des dermo-cosmétiques. L'émulsion est chauffée indirectement dans des bains chauffants et réfrigérants au travers d'une gaine qui assure l'absence de contact du produit avec les bains. Le produit à stériliser n'entre donc pas en contact direct avec la source de chaleur. Un gradient de température se crée entre le produit au contact des parois et entre le début et la fin du passage dans un même bain. Il est donc difficile de contrôler la valeur létale de stérilisation, soit de contrôler les temps de chauffage et le maintien du produit à haute ou basse température si nécessaire.

De plus, le contact du produit avec les parois chaudes de la gaine est susceptible de dégrader le produit, tandis que le contact avec les parois froides dans les zones de refroidissement a tendance à figer le produit avec des difficultés voire une impossibilité d'homogénéisation ultérieure.

Cette méthode est utilisée notamment pour traiter le lait. Elle présente une consommation énergétique moindre que la méthode directe, mais avec une qualité de produit moindre.

### **2. Traitement UHT direct (38)**

Dans le traitement UHT direct, la vapeur d'eau est utilisée pour atteindre une température de chauffage entre 135 et 150 °C. La vapeur est directement incorporée à la préparation à stériliser. Il existe deux méthodes d'incorporation de vapeur qui permet de chauffer rapidement le produit :

- L'injection : la vapeur est directement injectée dans le produit,

- L'infusion : le produit doit être finement pulvérisé dans une enceinte chargée en vapeur d'eau.

#### a. Stérilisation par injection

De la vapeur est injectée rapidement dans le produit et le chauffe instantanément en le faisant passer de 80° à la température UHT (entre 135 et 150 °C). Il est ensuite soumis à une phase de condensation (de seulement 0,1 seconde) avant qu'il ne retrouve une température équilibrée. L'association d'une température de stérilisation élevée et d'un temps de chauffage court garantit la destruction des micro-organismes et des spores, et réduit l'impact sur le goût et la couleur du produit. Le processus génère également un très faible dépôt, et offre par conséquent une facilité de nettoyage exceptionnelle, ainsi que des temps d'interruption et des coûts de nettoyage réduits. Cette méthode est utilisée dans l'alimentaire. (39)

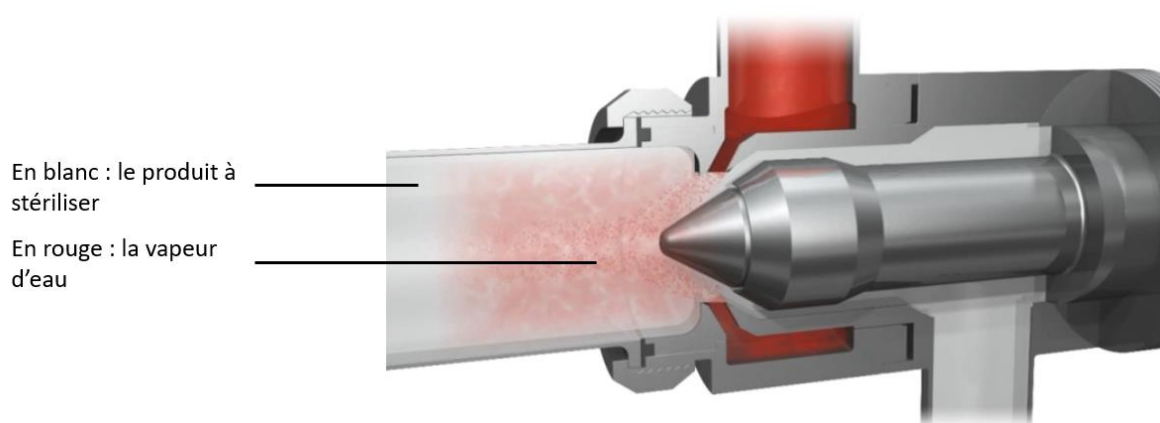


Figure 7 : Schéma de la stérilisation par injection (39)

#### b. Stérilisation par infusion

L'infusion est un procédé de stérilisation à ultra haute température (UHT). Cette méthode peut s'appliquer à une émulsion, un gel, une crème, un lait ou une suspension.

Le principe de l'infusion de vapeur est que le produit est finement pulvérisé dans une enceinte chargée en vapeur d'eau. Le système de diffusion du produit peut varier, mais la taille des gouttes de produit obtenues doit être uniforme, afin de préserver un taux de transfert thermique régulier. Le processus d'infusion de la vapeur est similaire au système d'injection de la vapeur mais plus doux (moins de cisaillement), ce qui confère une meilleure stabilité au produit. Cependant, il nécessite plus de

vapeur, de l'eau de refroidissement et occasionne des pertes de produits supplémentaires, ce qui le rend 4 à 8 % plus onéreux que le processus d'injection de vapeur. (39)

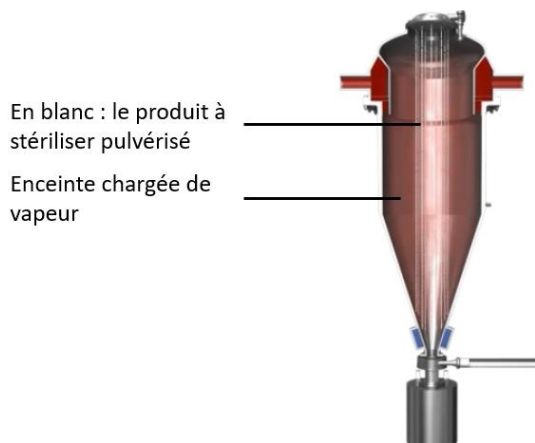


Figure 8 : Schéma de la stérilisation par infusion (39)

Le procédé de stérilisation par infusion peut être schématisé de cette façon :

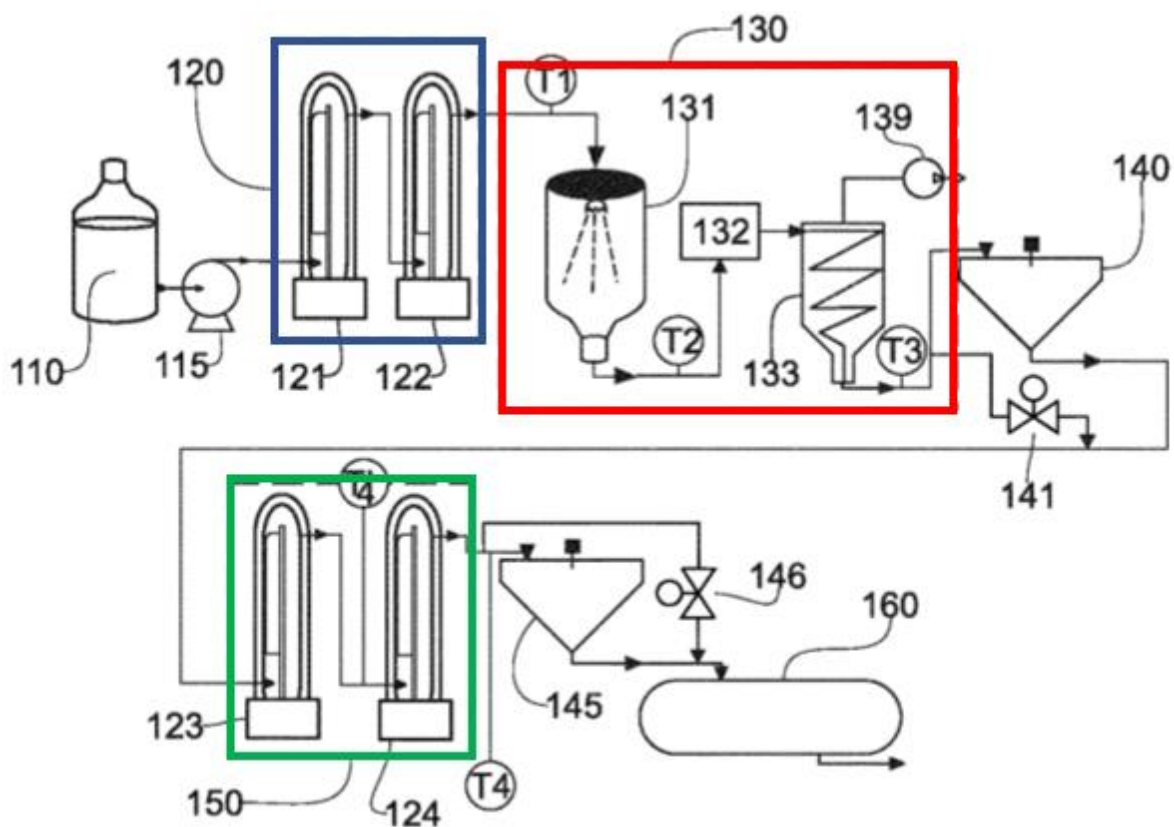


Figure 9 : Synoptique de la stérilisation par infusion (38)

Les éléments suivants sont décrits dans la figure (9) :

- 110 : réservoir de vrac non stérile
- 115 : moyens de pompage

- 120 (cadre bleu) : étape de préchauffage
- 121, 122, 123, 124 : échangeurs thermiques à parois raclées
- 130 (cadre rouge) : étape de stérilisation
- 131 : phase de chauffage avec pulvérisation du produit
- 132 : phase de maintien
- 133 : refroidissement rapide = flash
- 139 : moyens permettant la mise sous vide
- 140 : étape d'homogénéisation
- 141 : vanne de dérivation
- 150 (cadre vert) : étape de refroidissement progressif
- 145 : étape d'homogénéisation finale
- 146 : vanne de dérivation
- 160 : réservoir stérile

La stérilisation par infusion est un procédé de stérilisation en continu et à haute température. Les étapes pour obtenir un produit stérile sont les suivantes :

- L'émulsion est préchauffée jusqu'à une température de préchauffage appelée T1, qui correspond à la limite de stabilité de l'émulsion. Cette étape est représentée par le cadre bleu de la figure (9),
- L'émulsion est ensuite stérilisée à ultra-haute température par infusion, c'est-à-dire qu'elle est chauffée à une température T2 de stérilisation. La stérilisation est représentée par le cadre rouge sur la figure (9). Elle est maintenue à cette température pendant une durée déterminée. Elle est ensuite refroidie à une température de fin de stérilisation. Pour cela, elle est mise sous vide,
- L'émulsion est refroidie sous agitation à une température T4 qui correspond à la température de stockage. Cette étape correspond au cadre vert de la figure (9).

Toutes les phases de chauffage et de refroidissement sont réalisées progressivement, ce qui permet :

- Lors de l'étape de chauffage, d'amener l'émulsion dans un état de fluidité adapté au procédé de stérilisation par infusion sans casser l'émulsion,
- Lors de l'étape de refroidissement, de permettre à l'émulsion de retrouver sa qualité qui a été partiellement dégradée lors de l'opération de stérilisation.

Les vitesses de chauffage et de refroidissement sont fixées par la thermodynamique du procédé.

- **Préchauffage**

Le produit à stériliser est stocké sous forme d'émulsion dans un réservoir (110). Un système de pompage (115) permet d'amener le produit vers deux échangeurs (121 et 122) qui portent le produit à la température de préchauffage, qui correspond à la limite de stabilité de l'émulsion (T1). La température augmente de façon très progressive et de manière homogène. La vitesse de préchauffage est comprise entre 0,1 °C/s et 1 °C/s.

Le nombre d'échangeurs est choisi en fonction du débit souhaité. Ce débit est déterminé afin d'assurer un traitement en continu. Le débit choisi est supérieur à 1 m<sup>3</sup>/h. L'échangeur est composé d'un stator et d'un rotor pourvu de pâles. Le stator est composé d'une double paroi dans laquelle circule un fluide afin de le chauffer à la température souhaitée. La paroi interne est ainsi amenée à la température T1, par exemple 55 °C. L'émulsion est ainsi amenée à la fluidité souhaitée sans se dégrader. Les pales du rotor raclent en permanence la paroi interne de l'échangeur afin de limiter au maximum le contact instantané d'une partie de l'émulsion encore froide avec la paroi de l'échangeur à la température T1, ce qui pourrait créer un choc thermique et dégrader l'émulsion.

- **Stérilisation**

La stérilisation est réalisée par infusion. Un jet de produit est pulvérisé dans une enceinte remplie de vapeur d'eau à la température désirée. L'émulsion doit être quasiment liquide pour être pulvérisée. La surface d'échange entre les gouttes de produit et la vapeur est très élevée. Ainsi, le chauffage du produit à la température de stérilisation T2 est quasiment instantané dans tout le volume injecté dans la chambre de stérilisation. Lors de la montée en température, le produit absorbe de l'eau par condensation. La quantité absorbée correspond à la quantité de vapeur ayant transmis sa chaleur au produit. Le produit est maintenu à la température T2 (132), par exemple 145 °C pendant 6 secondes, avant d'être dirigé vers un dispositif de refroidissement rapide (133). La température et le temps de maintien cités permettent d'obtenir une valeur stérilisatrice F0 de 22 minutes.

- **Refroidissement rapide**

Le produit, chauffé à la température T2, est mis en contact avec une chambre (133) sous vide à l'aide d'un système approprié (139). Le produit est aspiré dans la chambre et subit une détente brusque accompagnée d'une libération violente de vapeur. La chaleur latente de vaporisation prélève de l'énergie thermique au produit et le refroidit. L'eau absorbée lors de la stérilisation est récupérée sous forme de condensat.

L'étape de refroidissement est réalisée par paliers de moins de 15 °C pour éviter tout choc thermique qui pourrait dégrader d'émulsion. Cette étape comprend deux paliers de température réalisés avec un échangeur thermique à parois. Cela permet d'éviter le contact du produit avec des parois trop froides ce qui conduirait à figer les corps gras. Ce système est adapté aux volumes de production industrielle.

- **Etape d'homogénéisation**

Cette étape est réalisée en fonction de la nature du produit, notamment si le produit n'est pas stable. Cela permet d'amener toutes les gouttelettes à une faible taille et à la même taille. Elle est réalisée à l'aide d'un malaxeur à disques qui permet d'homogénéiser rapidement l'émulsion et de stopper les phénomènes de coalescence. Cette étape est réalisée à une température de 50 °C, pour stopper tout début de coalescence, crémage ou floculation de l'émulsion.

- **Refroidissement progressif**

Une dernière étape de refroidissement progressif est réalisée à l'aide de plusieurs échangeurs (123, 124) à parois raclées. L'émulsion est amenée à une température légèrement supérieure à la température ambiante afin de permettre son stockage. La vitesse de refroidissement est comprise entre 0,01 °C/s et 0,5 °C/s. La température T4 est généralement de 30 °C. A cette température, les émulsions sont stables mais suffisamment fluides pour permettre leur stockage et cela permet d'éviter les phénomènes de condensation dans la cuve.

- **Etape d'homogénéisation**

Si cela s'avère nécessaire, une dernière étape d'homogénéisation avec un malaxeur à disque peut être réalisée.



La préparation est ensuite stockée dans une cuve tampon reliée par une canalisation stérile au dispositif de conditionnement. Ainsi, le produit n'est pas en contact avec l'air, ce qui élimine tout risque de contamination avant le remplissage.

Cette méthode de stérilisation peut s'appliquer à une émulsion, un gel, une crème, un lait ou une suspension.

Elle est compatible avec la production en continu de crèmes stériles conditionnées en tube. L'installation comprend :

- Un dispositif de stérilisation ultra-haute température par infusion,
- Des échangeurs thermiques à parois pour le préchauffage et le refroidissement de l'émulsion à stériliser,
- Des moyens de traitement mécanique par cisaillement de l'émulsion à la sortie du dispositif de stérilisation UHT.

## **IV. Remplissage aseptique de la crème stérilisée par infusion dans des tubes stérilisés (40)**

### **1. Généralités**

Les produits stériles sont préparés dans des conditions appropriées, et conditionnés dans des récipients adaptés. Le remplissage aseptique permet de réaliser un conditionnement industriel d'un produit stérile vrac dans un contenant stérile. Les produits pouvant être conditionnés sont sous forme liquide, gel ou crème. Le produit ainsi conditionné est stérile sans qu'aucune stérilisation post-conditionnement ne soit réalisée.

Après conditionnement, le produit est stérile, ce qui signifie que la probabilité de présence d'un microorganisme est inférieure à  $10^{-6}$ .

### **2. Environnement de production**

Selon les bonnes pratiques de fabrication cosmétique, les locaux doivent être « situés, conçus, construits et utilisés de façon à :

- Assurer la protection du produit,
- Permettre une maintenance, un nettoyage, et si nécessaire une désinfection efficaces,
- Minimiser le risque de mélange des produits, de matières premières et d'article de conditionnement »

Les zones doivent être séparées ou définies pour chaque tâche : la production, le contrôle de la qualité, les zones connexes, les toilettes et les sanitaires. (41)

Les bonnes pratiques cosmétiques ne décrivent pas de locaux adaptés à la fabrication de produits stériles. Dans ce cas, bien que non opposables, les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain peuvent fournir des indications intéressantes.

Les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) sont des zones dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini. Elles sont construites et utilisées de façon à réduire l'introduction et la multiplication de

substances contaminantes. Selon les BPF (42) et la norme EN/ISO 14644-1, les classes sont définies comme décrit dans le tableau ci-dessous (tableau 5).

Tableau 5 : Classes d'air des bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.			
	0.5 µm (d)	5 µm	0.5 µm (d)	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Le flux d'air doit être unidirectionnel. Il est maîtrisé : il traverse l'ensemble d'un plan de coupe d'une zone propre et possède une vitesse régulière et des filets à peu près parallèles. Cette configuration d'écoulement de l'air a pour effet l'évacuation directe des particules de la zone propre. Des bouches de reprises d'air sont situées sur les murs du local.

Selon la classe, les contrôles microbiologiques doivent respecter les limites des BPF (42), décrites dans le tableau 6.

Tableau 6 : Limites recommandées de contamination microbiologique

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

Selon les bonnes pratiques de fabrication des médicaments (5), « les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être surveillés « en activité » de façon systématique et les emplacements de prélèvements doivent être définis sur la base

d'une analyse de risque documentée et des résultats obtenus pendant les essais de classification des locaux et /ou des dispositifs d'atmosphère contrôlée ».

Les contrôles de l'air font référence à l'aérobiocontamination. On appelle aérobiocontamination la contamination de l'air d'une salle propre ou d'une zone propre par des particules viables qui se composent d'un ou de plusieurs microorganismes vivants, ou de particules servant de support aux microorganismes. Il existe deux méthodes de contrôle de l'aérobiocontamination qui sont utilisées en parallèle :

- Le prélèvement d'air actif par impaction : ce prélèvement consiste à aspirer un volume d'air prédéfini au travers d'un couvercle criblé par l'intermédiaire d'une turbine, ce qui a pour effet d'accélérer les particules et de les impacter sur un milieu gélosé, c'est-à-dire une boîte de pétri ;
- Le prélèvement d'air passif par sédimentation : une boîte de pétri renfermant un milieu gélosé stérile est laissée ouverte pendant toute la durée de l'activité de production. Le temps d'exposition de ces boîtes doit être défini et validé.

Des prélèvements par contact peuvent également être réalisés sur les opérateurs à la fin de la production à l'aide d'un milieu gélosé, notamment au niveau des gants et de la poitrine.

Le conditionnement de la crème stérile dans un tube se fait en classe A. Le personnel doit respecter des règles strictes d'habillement afin de limiter tout risque de contamination. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments décrivent cet habillement, qui est différent selon la classe d'air du local :

- Classe A/B : une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur. » (42)

Les BPF précisent pour les formes stériles telles que les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions que la préparation et le remplissage doivent se faire à un poste de travail de classe A dans un local de classe B si le produit est exposé et n'est pas filtré ultérieurement.

### 3. Enceinte stérile

Le conditionnement est réalisé dans une enceinte stérile. Dans cette enceinte stérile, on retrouve :

- Une trémie qui contient le vrac. Elle comprend selon une direction axiale une partie réservoir cylindrique et une partie de déversement raccordée à la partie cylindrique,
- Un dispositif de transfert apte à transporter sous la trémie le contenant en vue de son remplissage dans une zone dite de remplissage,
- Un dispositif de soufflage d'air ultra-filtré du plafond vers le sol de l'enceinte, apte à produire un flux d'air laminaire, dit flux de protection autour de la zone de remplissage. L'air est filtré avec des filtres HEPA (high-efficiency particule air, ou filtre à particules aériennes à haute efficacité), qui filtrent au moins 99,97% des particules de diamètre supérieur ou égal à 0,3  $\mu\text{m}$ ,
- L'axe de déversement de forme conique dissymétrique est excentré par rapport à l'axe de la partie réservoir de sorte à déporter l'orifice de déversement vers la paroi externe du réservoir.

Ainsi, la trémie est placée au plus proche de la zone de remplissage, minimisant de ce fait la longueur de la canalisation entre le vrac et les contenants.

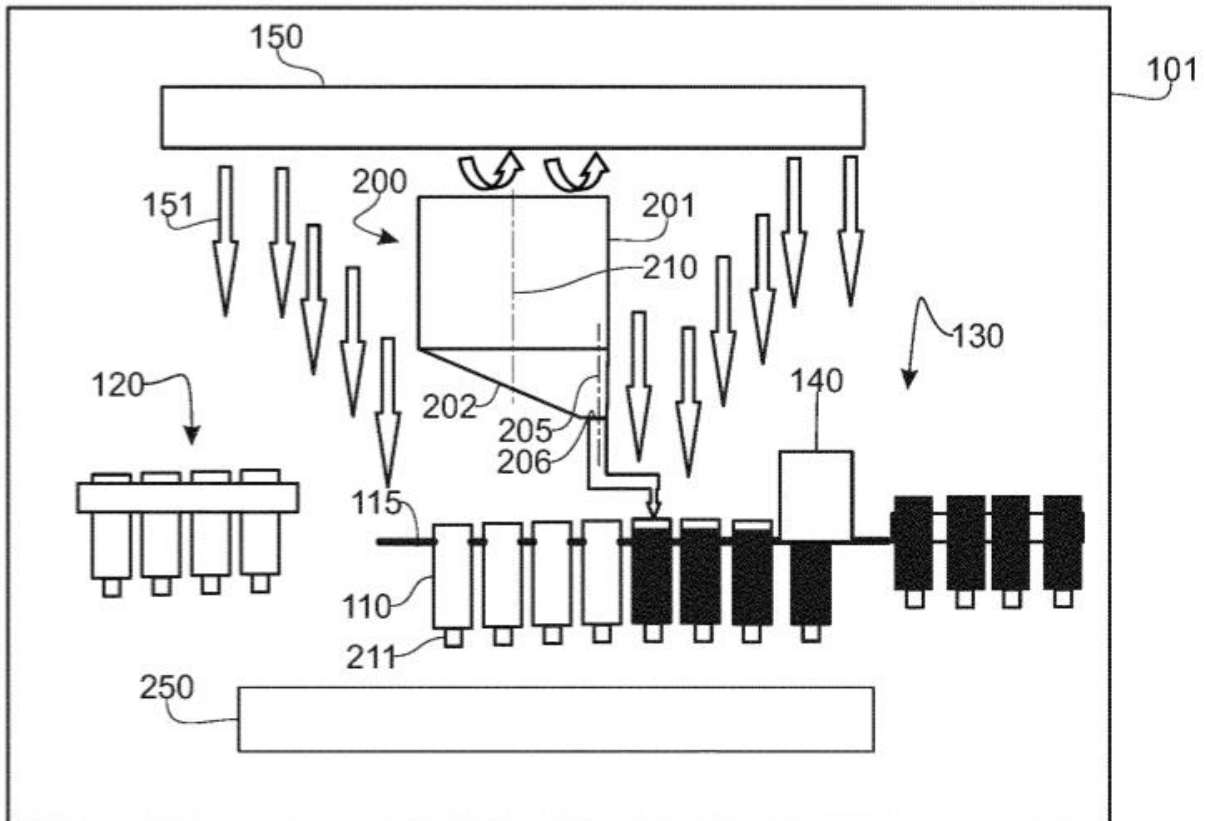


Figure 10 : Schéma du dispositif de remplissage (40)

La figure (10) représente schématiquement le dispositif de remplissage. Les différents composants sont les suivants :

- Une enceinte stérile (101),
- Une trémie qui contient le vrac (200),
- Une partie de déversement de la trémie (202) avec un orifice de déversement (206) selon un certain axe (205), directement reliée à un réservoir cylindrique (201),
- Un dispositif de transfert (115) qui permet de transporter les tubes ou autres conditionnements (110) avec des bouchons particuliers (211) sous la trémie pour leur remplissage dans une zone de remplissage,
- Une station de chargement des contenants (120) et une station de déchargement des contenants (130),
- Un poste d'obturation des contenants (140),
- Un dispositif de soufflage d'air ultra-filtré (150) du plafond vers le sol de l'enceinte qui génère un flux d'air de protection laminaire (151) autour de la zone de remplissage,
- Le dispositif de soufflage d'air est relié à un système d'aspiration (250) ce qui crée un flux d'air de classe A balayant le dispositif de remplissage.

La trémie doit être positionnée de telle sorte à ne pas perturber l'écoulement laminaire du flux d'air de protection dans la zone de remplissage, afin d'éviter les turbulences et éliminer les risques de contamination du produit au remplissage par des particules amenées par ce flux.

Des moyens d'aspiration aptes à créer un flux d'air balayant le dispositif de transfert sont mis en place. Cela favorise l'obtention d'un flux d'air protecteur laminaire autour de la zone de remplissage, et oriente toute particule susceptible de contaminer le produit vers les moyens d'aspiration où elle est évacuée en dehors de la zone de remplissage.

Le générateur de vapeur du dispositif de stérilisation par infusion est utilisé pour stériliser l'ensemble de l'installation, par la circulation de vapeur dans l'ensemble du circuit de production - conditionnement, c'est-à-dire notamment les canalisations, les dispositifs de chauffage - refroidissement, la cuve tampon et la trémie, lorsque ledit circuit est vidé de la présence de tout produit. Les tubes sont stérilisés par rayonnement bêta ou gamma.

#### **4. Conditionnement en tubes stériles**

Dans le cas de conditionnement en tube, le tube est maintenu sur le dispositif de transfert de façon à présenter l'extrémité ouverte sous l'orifice de déversement. La contenance du tube peut varier de 50 à 400 mL. Afin de refermer le tube, une station de scellage est disposée après la zone de remplissage mais toujours sous flux de protection.

Les tubes sont ainsi scellés dans un environnement contrôlé juste après leur remplissage et le produit déversé dans le tube ne reste exposé qu'un temps très réduit à l'air et toujours sous un flux de protection d'air ultra-filtré.

Idéalement, le tube est constitué d'un matériau thermoplastique et le sertissage est réalisé par une soudure bord à bord de l'extrémité ouverte du tube. Ainsi, le tube est hermétiquement fermé avant de quitter la zone stérile de conditionnement. L'autre côté du tube est constitué d'un bouchon permettant d'éviter la rétrocontamination du produit dans le tube.

Les tubes sont maintenus sur un dispositif de transfert comportant un conteneur alvéolaire dans lequel sont insérés les tubes.

## 5. Flux de production

Le flux de production peut être représenté ainsi :

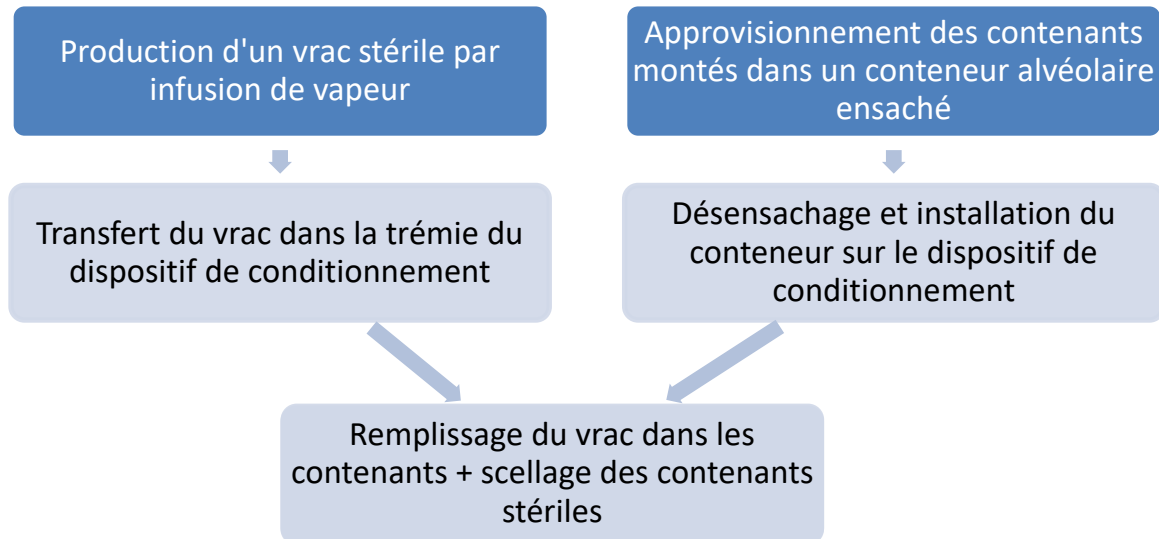


Figure 11 : Flux de production

Les étapes de préparation du vrac et des contenants stériles sont réalisées en parallèle, ce qui offre une flexibilité de production.

Ce procédé peut être adapté à une production en continu, en transférant directement le produit du dispositif d'infusion vers la trémie par des canalisations stériles afin que le vrac n'entre pas en contact avec l'air.

Dans le cas contraire, le produit peut être stocké dans une cuve stérile fermée, puis il sera transféré vers la trémie.



## V. Conditionnement multidose adapté au maintien de la stérilité (43)

Afin de maintenir la stérilité tout au long du cycle de vie du cosmétique, des systèmes de maintien de la stérilité au sein même du conditionnement permettent d'éviter les contaminations lors de l'utilisation.

### 1. Conditionnement maintenant la stérilité

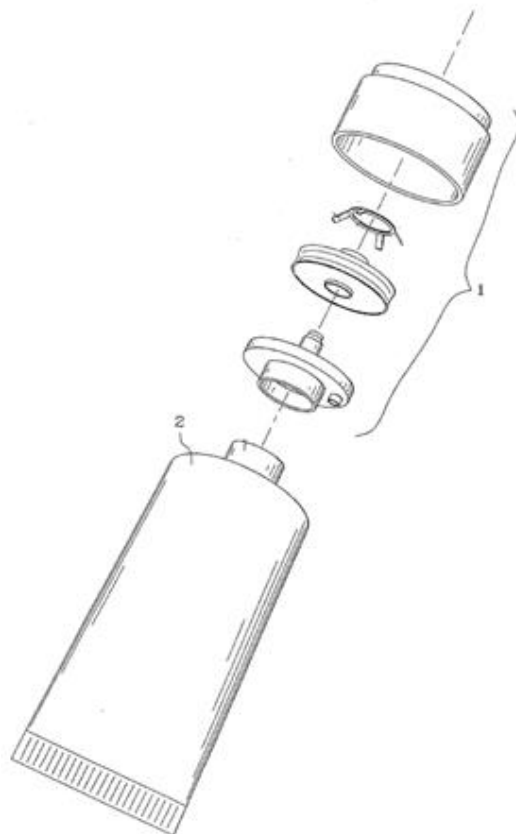


Figure 12 : Schéma du tube souple (43)

Le système de conditionnement est composé d'un tube souple (2) qui contient le produit sous forme liquide ou pâteuse et d'un système de distribution et de fermeture (1). L'évacuation du produit se fait par pression sur le tube.

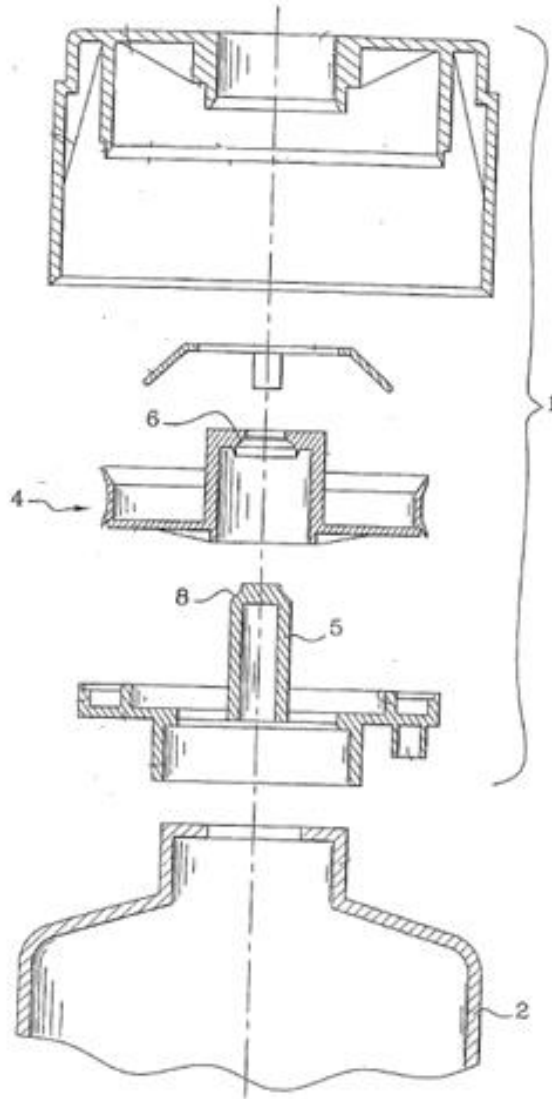


Figure 13 : Schéma du système de distribution (43)

Le système de distribution et de fermeture est composé d'une soupape comprenant deux organes concentriques. Le premier est le clapet mobile cylindrique (4) qui comporte à sa partie supérieure centrale une ouverture (6). Le deuxième organe est le corps cylindrique (5), dont l'extrémité supérieure fermée (8) coopère avec l'ouverture centrale du clapet mobile (6) afin de permettre la fermeture du clapet mobile (4) au moyen de deux zones d'étanchéité.

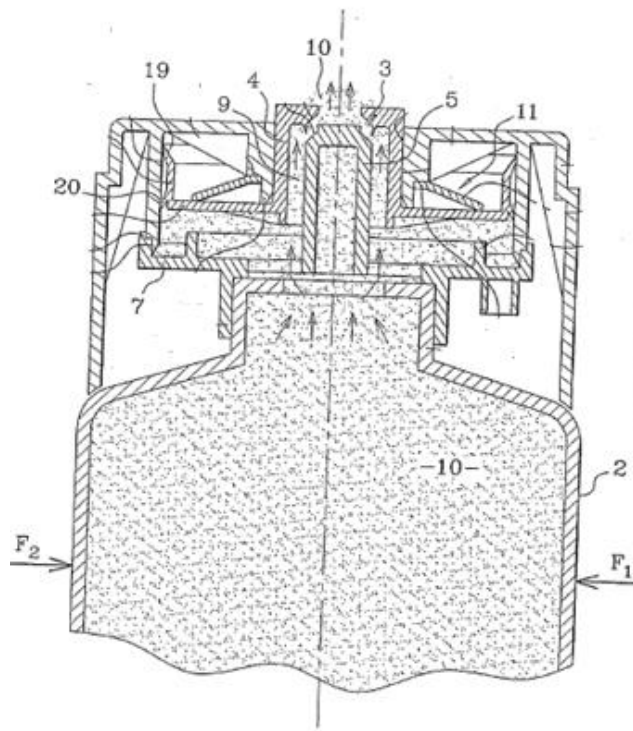


Figure 14 : Schéma du système de distribution (43)

Le corps cylindrique (5) est relié à une plaque de liaison (7) avec le tube. Les deux organes de la soupape (3), soit le clapet cylindrique (4) et le corps cylindrique (5) forment un espace annulaire (9) par lequel le produit transite lors d'une pression manuelle (F1, F2) sur le tube (2). En exerçant une pression manuelle (F1, F2), le produit contenu dans le tube (10) a une action directe sur le clapet mobile (4). L'ouverture du clapet mobile (4) va à l'encontre d'un système de fermeture élastique (11), qui laisse échapper le produit sous l'effet de la pression manuelle et qui se referme automatiquement quand on relâche la pression, ce qui permet de n'avoir aucun retour vers l'intérieur possible du produit quand il est déjà sorti.

Le clapet mobile (4) comporte une lèvre supérieure (19) et une lèvre inférieure (20) qui assurent l'étanchéité du flacon lors de la position fermée.

Le tube (2) et le système de distribution et de fermeture (2) doivent constituer un tout indémontable afin d'assurer l'étanchéité du conditionnement, et ainsi préserver la stérilité du produit.

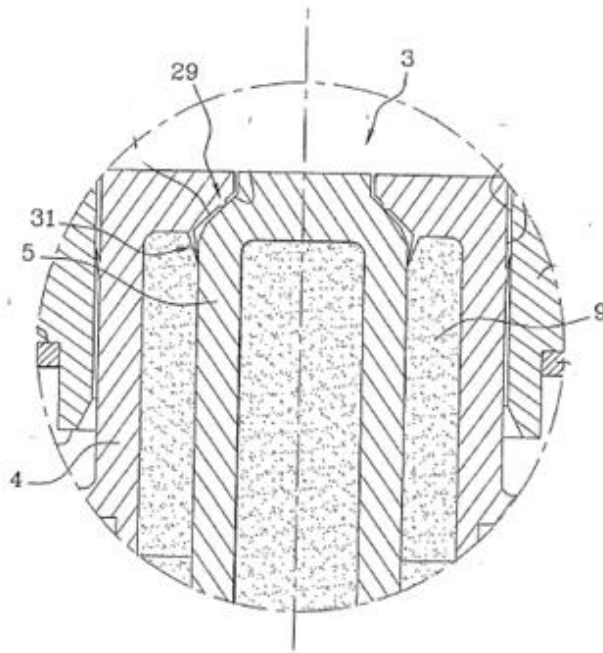


Figure 15 : Schéma du système de double étanchéité (43)

Une double étanchéité est obtenue au niveau de la zone d'ouverture fermeture de la soupape (3) par la combinaison d'une première lèvre périphérique (29) et d'une seconde lèvre périphérique (31). L'ouverture de ces lèvres est décalée dans le temps afin d'expulser le résidu de produit localisé entre les deux lèvres vers l'extérieur lors de la fermeture du système.

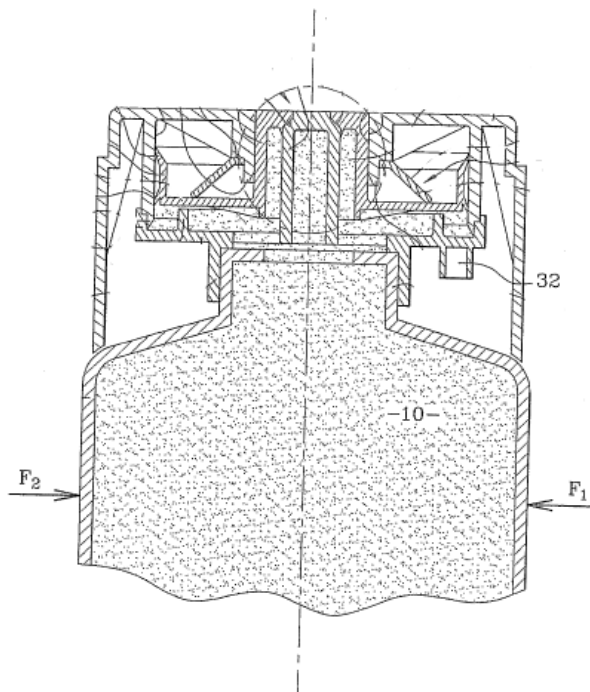


Figure 16 : Schéma du dispositif de reprise d'air (43)

Le système peut être équipé d'un dispositif de reprise d'air constitué d'un embout (32), ce qui permet de redonner au tube sa forme initiale. Un filtre antibactérien

poreux est disposé au niveau du dispositif de reprise d'air afin d'empêcher la pénétration des bactéries de l'extérieur vers l'intérieur et l'échappement du produit de l'intérieur vers l'extérieur.

L'organe élastique (11) doit permettre une fonction ressort. Pour cela, il peut être obtenu par moulage d'un polypropylène avec des fibres de verre ou d'un polyacétal.

Le tube (2) est fabriqué dans une matière plastique lui donnant des propriétés de souplesse par déformation permanente.

Les pièces du système de distribution sont réalisées en matière plastique contenant des ions d'argent, permettant d'assurer une absence de prolifération bactérienne sur la pellicule résiduelle de matière.

### **a. Conclusion**

Ce système de conditionnement primaire permet de conserver des préparations stériles. Plusieurs points permettent de garantir la stérilité du produit :

- Il n'y a pas de rentrée de matière dans le tube,
- Il n'y a pas de reprise d'air ou, si elle existe, un filtre antimicrobien poreux empêche la pénétration de bactéries,
- Il existe un système de double étanchéité,
- Il est prévu une protection bactériostatique à certains endroits par des ions argent intégrés à la matière plastique.

Toutefois, il faut s'interroger sur la présence d'une pellicule de produit au niveau du système de distribution. Elle n'est pas ignorée par les concepteurs : les ions en argent de la matière plastique du conditionnement permettent d'assurer une absence de prolifération bactérienne.

## **2. Système airless (44)**

Les systèmes airless permettent de conserver un produit en évitant toute entrée d'air dans le flacon. Le système de pompe évite également le contact des doigts avec la préparation, minimisant ainsi le risque de contamination du produit.



*Figure 17 : Pompe airless sur un flacon*

Les systèmes airless permettent la distribution des formes galéniques suivantes : les solutions, les émulsions, les suspensions ou les poudres additionnées d'excipients mais également des pommades et des savons. Une pompe est sertie sur le flacon. La pompe permet la distribution du produit par simple pression. Pour éviter la contamination du produit cosmétique par l'air, un piston est placé sur la partie inférieure du récipient. Celui-ci remonte au fur et à mesure de la distribution du produit, évitant ainsi la formation d'une poche d'air.

On retrouve également des récipients métalliques contenant une poche interne en matière plastique ou en aluminium déformable permettant la séparation du propulseur et de la préparation. Cela permet également la restitution totale de la poche sans entrée d'air. L'expulsion est réalisée par la pression exercée sur la poche, obtenue grâce à l'injection à la partie inférieure du récipient de gaz comprimé ou liquéfié, ou par un moyen mécanique simple (ressort ou élasticité propre de la poche en caoutchouc).

Des études de compatibilité contenu-poche interne sont nécessaires lors de la formulation.

Un volume mort peut persister dans la tête de distribution. Cet espace est rempli de produit qui est en contact avec l'air extérieur, ce qui peut entraîner une rétro-contamination. Ces contenants permettent donc de réduire la quantité de conservateurs utilisée dans les formules mais ne permettent pas de les supprimer entièrement.

### 3. En pharmacie : maintien de la stérilité des collyres multidoses

#### a. Système ABAK® (45)

Le système ABAK® (de A privatif et BAK benzalkonium), développé par le laboratoire Théa, permet d'instiller un collyre sans conservateur. Les anciennes générations de systèmes ABAK adsorbaient le conservateur de façon à débarrasser le collyre lors de l'instillation tandis que les dernières générations ABAK permettent d'avoir une formulation sans conservateur.

Le système ABAK se présente sous la forme d'un flacon multidose équipé d'un dispositif comportant une membrane filtrante (0,2 microns) qui protège le collyre contre la contamination microbienne durant la période d'utilisation. La membrane qui permet une filtration stérilisante du produit est composée en polyéther sulfane (PES), d'un polymère hydrophile. La membrane est rendue en partie hydrophobe par un traitement de surface. La membrane est donc bifonctionnelle hydrophile/hydrophobe, le flacon n'est ainsi pas déformé après émission des gouttes. En effet, si la membrane était uniquement hydrophile, elle ne serait pas perméable aux gaz après mouillage. L'émission des gouttes ne serait ainsi pas compensée par une administration d'air, cela créerait un vide qui nécessiterait le recours à un réservoir déformable.

Il s'agit d'un réservoir souple contenant jusqu'à 300 gouttes stériles. La paroi est constituée de polyéthylène basse densité sans additif. Un système de crantage permet l'addition d'une bague anti-violabilité, et un anneau de calibration permet la délivrance de gouttes calibrées de 30 µL.

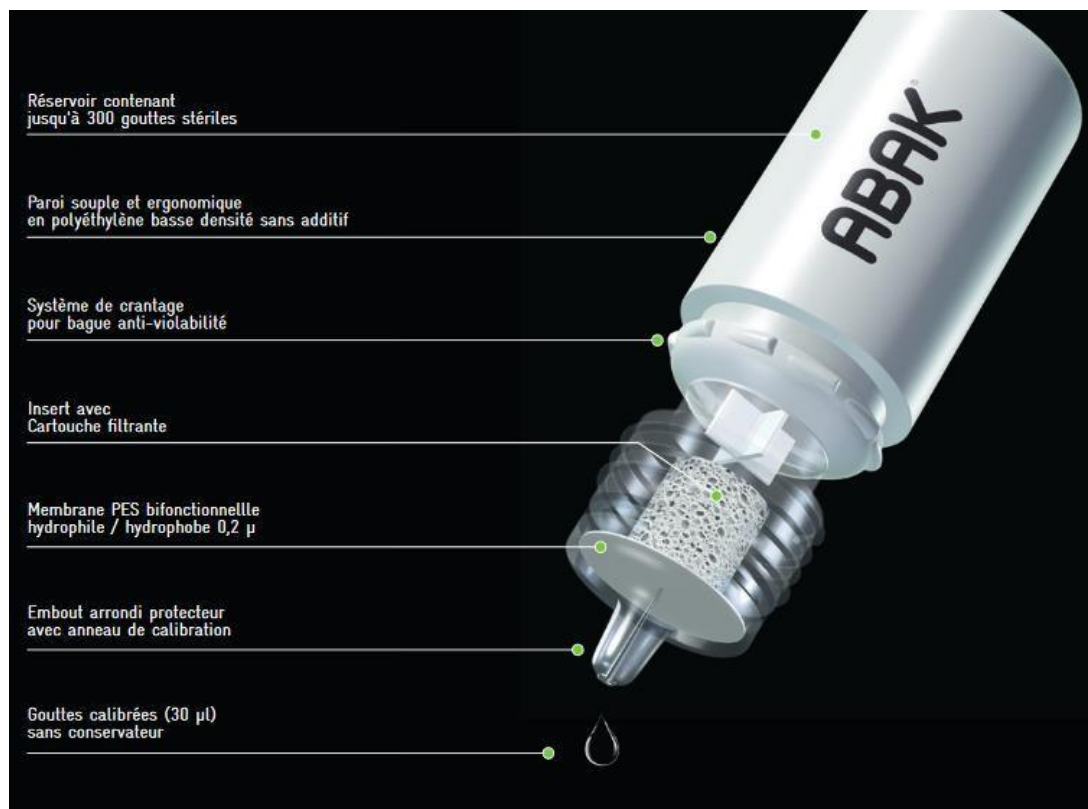


Figure 18 : Schéma du système ABAK®

Huit spécialités utilisent le système ABAK pour traiter différentes pathologies :

- Le glaucome : Timabak®,
- La sécheresse oculaire : Fluidabak®, Larmabak®,
- Les conjonctivites allergiques : Naabak®, Zalerg®,
- Les interventions chirurgicales : Voltarenophtabak®,
- L'hydratation et la lubrification de l'œil et des lentilles de contact : Hyabak®,
- Syndrome de l'œil sec : Thealose®

#### b. Système COMOD (46)

Le système COMOD® développé par le laboratoire Ursapharm, pour COntinuous Mono Dose, est un système d'application airless pour la délivrance de collyres. En appuyant sur la pompe doseuse, un conduit de ventilation empêche la solution contenue dans le flacon d'entrer en contact avec l'air ambiant, empêchant ainsi tout rétro-contamination. Après l'instillation de la solution, l'égalisation de pression se fait en dirigeant le volume d'air dans l'espace situé entre la paroi du flacon et celle du réservoir interne flexible. Le réservoir se contracte progressivement au fur et à mesure des instillations. Ce système permet d'éviter l'utilisation de conservateurs.



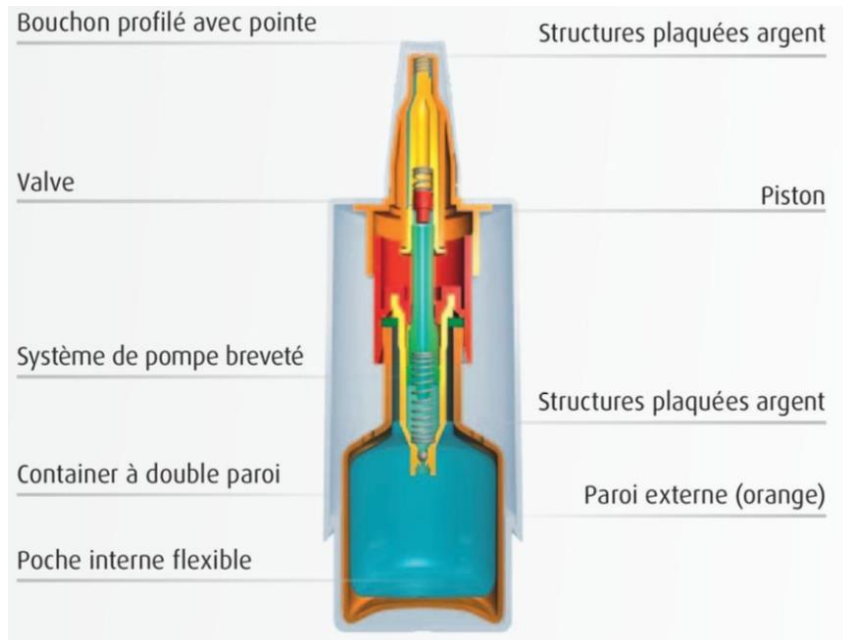


Figure 19 : Schéma du système COMOD®

## **VI. Conditionnement stérile unidose**

### **1. Différents types de conditionnement (47)**

Différentes formes galéniques peuvent être conditionnées en unidose et stérilisées, comme les poudres, les crèmes, les cires molles, les solutions, les émulsions ou encore les baumes. Elles peuvent être utilisées par exemple pour hydrater la peau, comme antiride, comme nettoyant pour la peau, ou comme déodorant.

Les excipients choisis sont les excipients classiquement utilisés en cosmétique, comme l'huile de ricin et ses dérivés, les colorants, les pigments, les silicones, les minéraux, l'oxyde de fer, le talc ou des huiles naturelles.

Le produit peut être conditionné dans une seringue qui sera elle-même conditionnée dans un packaging en plastique ou en feuille de métal. La seringue peut être composée avec un ou plusieurs corps de seringues, avec un composant permettant le mélange des produits à la fin de la seringue. Par exemple, une seringue à 2 compartiments peut contenir un composant anhydre instable en présence d'eau dans un premier compartiment et de l'eau ou un gel aqueux dans le deuxième compartiment, qui seront mélangés à l'utilisation. Cela permet de séparer les composants huileux de l'eau, améliorant la stabilité du produit.

### **2. Technologie Blow-Fill-Seal (BFS) (48)**

Le produit peut être conditionné dans un flacon en matière plastique en utilisant la technologie Blow-Fill-Seal (BFS), ou formage, remplissage, scellage, qui permet de conditionner des produits stériles sous formes unidoses sans conservateur.

Le concept de base de BFS est qu'un récipient est formé, rempli et scellé dans un processus continu sans intervention humaine, dans une zone fermée stérile à l'intérieur d'une machine. Ainsi, cette technologie peut être utilisée pour fabriquer de

manière aseptique des formes galéniques liquides stériles.

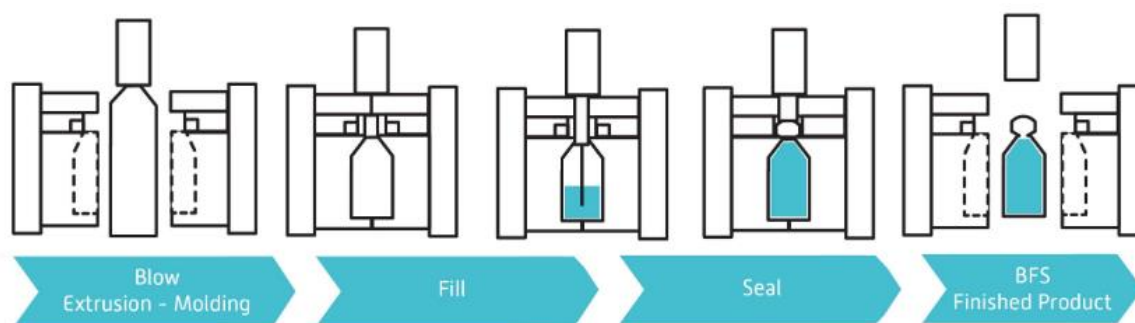


Figure 20 : Schéma du Blow-Fill-Seal

La technologie Blow-Fill-Seal (BFS) est une technique de fabrication utilisée pour produire de petits contenants remplis de liquide (0,1 ml) jusqu'à de grands volumes (500 ml).

Selon les bonnes pratiques de fabrication, « les unités de formage/remplissage/scellage sont des machines spécifiquement conçues pour façonner des récipients à partir de granulés thermoplastiques, les remplir, puis les sceller, en une chaîne continue et automatisée d'opérations. » (42)

Le processus est réalisé en plusieurs étapes : tout d'abord, la résine plastique est extrudée à la chaleur verticalement à travers une gorge circulaire pour former un tube suspendu appelé paraison. Ce tube extrudé est ensuite enfermé dans un moule en deux parties, et le tube est coupé au-dessus du moule. Le moule est transféré dans la zone de remplissage, ou espace de remplissage stérile, où les aiguilles de remplissage (mandrins) sont abaissées et utilisées pour gonfler le plastique pour former le récipient dans le moule. Après la formation du récipient, le mandrin est utilisé pour remplir le récipient de liquide. Après le remplissage, les mandrins sont rétractés et un moule supérieur secondaire scelle le récipient. Toutes ces étapes sont réalisées dans une enceinte stérile. Le produit fini est ensuite déchargé dans une zone non stérile pour l'étiquetage, l'emballage et la distribution.

La technologie Blow-Fill-Seal réduit l'intervention du personnel, ce qui en fait une méthode plus robuste pour la préparation aseptique de produits stériles. Généralement, les récipients en plastique sont constitués de polyéthylène et de polypropylène. Le polypropylène est plus couramment utilisé pour former des récipients qui sont stérilisés par autoclavage car le polypropylène a une plus grande thermostabilité.

Selon les bonnes pratiques de fabrication, « une unité de formage/remplissage/scellage pour la production aseptique équipée d'une douche d'air efficace de classe A peut être installée dans un local de classe C au moins, pour autant que des vêtements de protection de classe A/B soient utilisés. « Au repos », le local se doit être conforme aux limites microbiologiques et particulaires et, « en activité », aux limites microbiologiques seulement. Le matériel de formage/remplissage/scellage utilisé pour la fabrication de produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être installé dans des locaux de classe D au moins. » (42)

### **3. Conclusion**

Le conditionnement stérile unidose présente des avantages, notamment l'impossibilité de retro-contaminer le produit après utilisation. Cependant, celui-ci est coûteux à produire et est peu respectueux de l'environnement avec un nombre de déchets plus élevé qu'avec un conditionnement multidose.

Celui-ci peut donc être utilisé dans des cas bien particuliers, notamment en pharmacie, mais est peu utilisé en cosmétique.

## **VII. Développement de nouveaux conservateurs (49)**

### **1. Green Chemistry & Commerce Council (GC3)**

Une alternative aux cosmétiques stériles est l'utilisation de conservateurs efficaces et sûrs. Le Green Chemistry & Commerce Council (GC3) est un réseau intersectoriel d'entreprises et d'autres organisations qui travaillent en collaboration afin de faire progresser la chimie verte dans tous les secteurs et dans les chaînes d'approvisionnement.

Le GC3 a développé un guide pour aider au développement et à l'évaluation de nouveaux conservateurs. Ce guide développe différents critères pour le développement de conservateurs sûrs, leur évaluation et leur commercialisation. Les critères sont divisés en deux parties : ceux utiles pour la recherche et le développement et ceux utiles pour l'évaluation et la commercialisation.

#### **2. Critères utiles à la recherche et au développement**

Les critères utiles à la recherche et au développement sont divisés en grandes parties : les critères de performance et les critères réglementaires.

##### **a. Critères de performance**

On retrouve par exemple dans les critères de performance :

- L'activité : le conservateur doit avoir un large spectre d'activité sur les microorganismes. On retrouve en requis supplémentaire la non-génération de résistance microbiennes,
- Le pH : le pH du conservateur doit être compris entre 5 et 8,
- La durée de conservation doit être au minimum de deux ans,
- Le conservateur doit être efficace à une concentration inférieure à 2%. Il est préférable qu'il soit efficace à une concentration inférieure à 0,5%,
- La solubilité doit être adaptée à l'application,
- Le conservateur ne doit pas affecter la couleur ou l'odeur du produit.

##### **b. Critères réglementaires**

Les cosmétiques ne peuvent pas être testés sur l'animal. Une autorisation devra être

accordée au conservateur qui ne doit pas faire partie des substances à utilisation restreinte.

### **3. Critères utiles à l'évaluation et à la commercialisation**

Les critères utiles à l'évaluation et à la commercialisation sont divisés en deux parties : les critères de santé et de sécurité et les critères environnementaux.

#### **a. Critères de santé et sécurité**

Les critères de santé et sécurité regroupent les irritations de la peau et des yeux, les effets sur la peau avec notamment un faible pouvoir allergisant et sur le système respiratoire, la carcinogénicité, la neurotoxicité ou encore la toxicité sur l'appareil reproductif.

#### **b. Critères environnementaux**

Le conservateur ne doit pas être toxique pour le milieu aquatique. Il doit être biodégradable afin d'assurer un faible impact environnemental. Il ne doit pas présenter d'effets sur le système endocrinien.

### **4. Conclusion**

Le GC3 a lancé un concours pour le développement de nouveaux conservateurs. Celui-ci permet d'identifier et d'accélérer la mise sur le marché de ceux-ci. (50) Un des finalistes du concours, Aviscosa Ltd, développe un conservateur issu d'une plante, l'*Inula viscosa* qui a un large spectre d'activité sur les microorganismes en inhibant leur croissance. (51)

## **VIII. Une autre piste : la technologie d'auto-protection (52)**

Le principe de la technologie d'auto-protection (self-preserving technology en anglais) est le suivant : une partie des microorganismes présents dans la préparation va survivre au premier obstacle. De ceux qui ont survécu, certains peuvent surmonter le deuxième obstacle, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de survivants.

Les obstacles sont basés sur différents principes : le respect des BPF, l'utilisation de conditionnement approprié, le type d'émulsion, l'activité de l'eau, le contrôle du pH et l'utilisation d'ingrédients antimicrobiens fonctionnels.

### **1. Le respect des BPF**

La production doit être effectuée dans un environnement extrêmement propre afin de diminuer le nombre de microorganismes dans la préparation. Dans ce cadre, le matériel doit être désinfecté et l'habillement des opérateurs adaptés (combinaison, charlotte, surchausses...). La qualité des ingrédients est testée microbiologiquement, et l'eau utilisée sera de qualité adaptée.

### **2. Conditionnement approprié**

L'utilisation de conditionnement unidose permet de ne pas avoir de contamination pendant l'utilisation. Cependant, ce type de conditionnement est coûteux. Il existe des systèmes de conditionnement multidoses comme les systèmes airless, qui permettent de limiter l'entrée des microorganismes grâce à un système de valves sans retour.

### **3. Type d'émulsion**

Les émulsions eau dans huile sont moins enclines à une altération bactérienne que les émulsions huile dans eau. Elles nécessitent cependant également un système de conservation antioxydant.

## 4. Formulation et activité de l'eau

Les microorganismes ont besoin d'eau pour se développer, on peut donc envisager de limiter la disponibilité de l'eau pour réduire la croissance microbienne. L'activité de l'eau, nommée  $a_w$ , donne une indication sur l'eau biologiquement disponible. Elle est déterminée en comparant la pression de vapeur de la formule contenant de l'eau à celle de l'eau pure. Il est à noter que le besoin d'eau est supérieur pour les développements des moisissures et levures que pour les bactéries. Les bactéries Gram négatif ont un besoin en eau supérieur aux bactéries Gram positif.

Pour réduire l'activité de l'eau, on peut utiliser des excipients qui lient l'eau, comme les polyols, les hydrolysats de protéines, les acides aminés ou les hydrocolloïdes. Les excipients les plus utilisés dans ce contexte sont le sorbitol et le glycérol à une concentration de 20% w/w. Une forte concentration de ces excipients apportent néanmoins une sensation de produit collant, ce qui peut être désagréable pour l'utilisateur.

L'utilisation d'hydrogel peut également aider à réduire l'activité de l'eau. Les hydrogels sont transparents, fortement visqueux et absorbent l'eau. Ils ne sont pas toxiques, pas irritants, et apportent des propriétés hydratantes pour la peau. On peut citer par exemple l'hydrogel de glycerylpolyacrylate qui permet la conservation d'émulsion huile dans eau et de formulations aqueuses.

Il n'est pas cependant toujours possible de diminuer l'activité de l'eau, surtout dans les crèmes, lotions, shampoings, après-shampoings et savons liquides.

## 5. Contrôle du pH

Il existe un pH optimum pour la croissance des microorganismes. Ce pH est différent selon le type de microorganisme. Beaucoup de levures et moisissures survivent à pH acide, mais ne survivent pas à des conditions de pH extrêmes (<4 ou > 10). Ces pH extrêmes entraînent cependant des irritations cutanées et ne peuvent pas être utilisés pour tous les cosmétiques. Les crèmes dépilatoires ou les décolorants pour cheveux ont ce type de pH.



## 6. Ingrédients antimicrobiens multifonctionnels

Les agents conservateurs que peuvent contenir les cosmétiques sont décrits dans une liste (arrêté du 6 février 2001), mais d'autres ingrédients ont des propriétés antimicrobiennes tels que les alcools, les huiles essentielles ou les surfactants. Les ingrédients suivants peuvent participer à une action antimicrobienne :

- Composés polaires à chaîne moyenne
  - o Caprylyl glycol
  - o Acides gras et leurs monoesters
  - o Alcools phénethyl
  - o Ethylexyglycérine
- Agents chélatants
- Antioxydants phénoliques
- Huiles essentielles et extraits dérivés de plantes
  - o Huile essentielle de thymus vulgaris
  - o Combinaison synergiques de fractions de Origanum vulgare, Thymus vulgaris, Rosmarinus officinalis, Lavandula officinalis, Cinnamomum zeylanicum et Hydrastis canadensis
  - o Huile de Artemisia afra et huile de Pteronia incana
  - o Huile essentielle de Calamintha officinalis
  - o Extrait de Lonicera caprifolium et extrait de Lonicera japonica
  - o Huile essentielle de Melaleuca alternifolia

Ces excipients peuvent avoir des effets bénéfiques sur la peau mais n'assurent pas l'absence complète d'effets indésirables, comme des effets irritants ou allergisants.

En résumé, la formulation et les conditions de fabrication des produits cosmétiques doivent être définis pour que la contamination microbienne initiale soit la plus faible possible et pour éviter le développement des microorganismes pendant l'utilisation. La stérilité ne peut pas être revendiquée.

## Conclusion

En conclusion, l'utilisation de cosmétiques stériles permet d'éviter l'introduction de conservateurs dans les formulations de cosmétiques. Cependant, ces cosmétiques restent à un prix élevé en raison de leur coût de fabrication. Ces produits sont donc restreints à une population limitée. Le développement d'autres méthodes, comme la méthode « d'auto-protection », permet de réduire les coûts de fabrication, celle-ci permettant de limiter la contamination microbienne sans avoir de conservateur. L'utilisation de produits stériles est favorisée par les conseils des professionnels de santé, comme les dermatologues ou les pharmaciens d'officine.

La stérilisation par infusion permet de stériliser des émulsions et des émuloïdes. Cette méthode permet d'obtenir un niveau d'assurance de stérilité nécessaire à l'appellation « stérile » sans dégrader le produit final. Le remplissage aseptique permet de ne pas introduire de germes dans le conditionnement final lors du remplissage. Le type de conditionnement utilisé est très important, notamment parce qu'un cosmétique est utilisé plusieurs fois par le consommateur. Cette utilisation prolongée provoque un risque de contamination sur le long terme. Ces conditionnements permettent de ne pas contaminer le produit lors de l'utilisation et de maintenir la stérilité malgré la potentielle présence d'une pellicule de produit au niveau du système de distribution. C'est la revendication du laboratoire qui met sur le marché ces produits multidoses stériles. Une autre solution est l'utilisation de conditionnement unidose, mais cela est peu rentable et peu pratique.

Un vide réglementaire existe pour définir les dermo-cosmétiques, produits frontières entre le médicament et le cosmétique. Une définition officielle serait nécessaire afin d'élargir leur développement.

Les cosmétiques stériles ont un intérêt de santé publique pour les consommateurs. Leur futur développement est basé sur la mise en œuvre de méthodes de stérilisation utilisées dans l'industrie agro-alimentaire ou dans l'industrie des dispositifs médicaux. Il nécessite aussi la mise au point de conditionnements permettant de maintenir cette stérilité pendant l'utilisation.

## Références

1. **Parlement Européen et Conseil** . Règlement (CE) No 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. 2009.
2. **Code de la santé publique**. Article L5131-1. 2011.
3. **C. Bernier**. *Conservateurs des cosmétiques : vérités et idées reçus*. Réalités thérapeutiques en dermato-vénéréologie. 2018, Vol. 277. Pages 1155-2492.
4. **H. Pauchet**. *Produits cosmétiques : réglementation et comparaison des bonnes pratiques de fabrication des produits cosmétiques aux bonnes pratiques de fabrication du médicament*. Thèse de pharmacie Université de Lille. 2016. 61 pages.
5. **EDQM**. *Pharmacopée Européenne 10ème édition*. 2020.
6. **ACL**. Produits de santé. [En ligne] [Citation : 15 Novembre 2019.] <https://www.aclclub.org/produits-de-sante/>.
7. **Pierre Fabre**. De la nature à la peau. [En ligne] 2019. [Citation : 23 Novembre 2019.] <https://www.pierre-fabre.com/fr/innovation-et-partenariats/notre-recherche-et-developpement/rd-dermo-cosmetique>.
8. **Santédiscount**. Peau très sensible cosmétique cosmétique stérile Avène. *Santédiscount*. [En ligne] [Citation : 28 02 2020.] <https://www.santediscount.com/blog/sos-peau-tres-sensible-cosmetique-sterile>.
9. **M.C. Martini**. *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie*. s.l. : Lavoisier, 2011. ISBN : 978-7430-1270-0.
10. **N. Pierat**. *Thèse - Préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation*. 2010.
11. **M. Seiller ; C. Vaution**. *Les pommades*. Le moniteur internat. 1989. N14, 11-12
12. **L. Ledreney-Grosjean**. *ABC du conseil dermocosmétique en pharmacie*. s.l. : Le moniteur des pharmacies, 2012. ISBN 979-10-90018-18-1.

13. **ANSM.** Produits cosmétiques. [En ligne] 2017. [Citation : 03 Octobre 2019.]  
<https://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques>.
14. **ANSM.** Questions/réponse réglementation des produits cosmétiques. [En ligne] Novembre 2014.  
[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6733575728ba78af0829d41102651e82.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6733575728ba78af0829d41102651e82.pdf). [Citation : 12 Octobre 2019.]
15. **ANSM.** Glossaire de l'ANSM. [En ligne] 2017.  
[https://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/p](https://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/p). [Citation : 22 Octobre 2019.]
16. **Journal officiel de l'Union Européenne.** Règlement (CE) N°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (refonte). 2009.
17. **M-A. Martini ; M. Seiller.** *Actifs et additifs en cosmétologie*. s.l. : Technique et documentation - Lavoisier, 1992. Pages 247 à 250. ISBN 2-85206-770-6.
18. **A. Crozier.** *Sécurité microbiologique des produits cosmétiques : Enjeux et Réalités*. La vague. s.l. : A3P, 10 2016, ISSN 1298-047.
19. **X. Fernandez ; F. Merck ; A. Kerdudo.** *Conservateurs pour cosmétiques - Antioxydants et anti-UV*. Techniques de l'ingénieur. 2012.
20. **BGG.** TheaPRIME Palm-Rice-Annatto. *BGG your natural partner*. [En ligne] 2020. <https://bggworld.com/theraprime-alpha-tocopherols/>. [Citation : 30 05 2020.]
21. **CosmeticObs.** Tocophérol(s) : agents secrets de la lutte anti-oxydation. *CosmeticObs*. [En ligne] 03 09 2012. <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/tocopherols-agents-secrets-de-la-lutte-anti-oxydation-1307>. [Citation : 25 03 2020.]
22. **X. Fernandez ; F. Merck ; A. Kerdudo.** *Conservateurs pour cosmétiques - Généralités et conservateurs antimicrobiens*. s.l. : Techniques pour l'ingénieur, 2012.
23. **LW CosmeticOBS.** La mention "sans conservateur". *CosmeticOBS*. [En ligne] 17 12 2018. <https://cosmeticobs.com/fr/articles/apprendre-a-lire-les-etiquettes-4/la-mention-sans-conservateur-5>. [Citation : 18 03 2020.]

24. **M. Debacker.** *Conservation des produits cosmétiques : évolutions, risques associés et stratégies d'optimisation.* Thèse de pharmacie Université de Lille. 2018. 139 pages.
25. **Journal officiel de l'Union Européenne.** Lignes directrices pour l'application de l'annexe I du règlement (CE) No 1223/2009. [En ligne] 22 12 2009. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013D0674&from=FR>. [Citation : 05 02 2020.]
26. **Journal officiel de l'Union Européenne.** *LIGNES DIRECTRICES POUR L'APPLICATION DE L'ANNEXE I DU RÈGLEMENT (CE) No 1223/2009.* [En ligne] 22 12 2009. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013D0674&from=FR>. [Citation : 05 02 2020.]
27. **JS CosmeticOBS.** Conservateurs : qui a peur du grand méchant loup ? *CosmeticOBS.* [En ligne] 09 01 2019. [Citation : 18 03 2020.]
28. **ANSM.** *Groupe parabens, compte rendu de la réunion du 2 juin 2004.* 2004.
29. **ANSM.** *Discussion sur les parabens, compte-rendu. Réunion GTMG n°182.* 2010.
30. **ANSM.** Médicaments et parabènes - Point d'information. *ANSM.* [En ligne] 23 05 2011. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information#4>. [Citation : 02 03 2020.]
31. **INSERM.** Perturbateurs endocriniens. [En ligne] 02 Octobre 2018. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/perturbateurs-endocriniens>. [Citation : 14 Novembre 2019.]
32. **ANSM.** *Vigilances - bulletin n°27.* 2005.
33. **CosmeticObs.** Les parabènes. *CosmeticObs.* [En ligne] 29 09 2014. <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/les-parabenes-134>. [Citation : 12 05 2020.]
34. **INRS.** 2-phénoxyéthanol, fiche toxicologique n°269. *INRS, santé et sécurité au travail.* [En ligne] 2008. [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_269](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_269). [Citation : 30 05 2020.]

35. **INRS**. CMIT/MIT, fiche toxicologique n°290. *INRS, santé et sécurité au travail*. [En ligne] 2013.  
[http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_290](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_290).  
[Citation : 30 05 2020.]
36. **ANSM**. Produits cosmétiques sans conservateur portant la mention « bio » ou « naturel ». *ANSM*. [En ligne] 06 03 2009. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Produits-cosmetiques-sans-conservateur-portant-la-mention-bio-ou-naturel>. [Citation : 04 02 2020.]
37. **AFNOR**. NF EN ISO 11830 Février 2019. *AFNOR boutique*. [En ligne] 02 2019. <https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-iso-11830/cosmetiques-microbiologie-evaluation-de-la-protection-antimicrobienne-d-un-produit-cosmetique/article/912821/fa193153>. [Citation : 18 03 2020.]
38. **J.C. Delaunay, F. Legendre**. *Dispositif et procédé pour la stérilisation à ultra haute température d'une émulsion, notamment dermo-cosmétique, instable à la température de stérilisation*. WO 2013/007755 A1 17 Janvier 2013.
39. **TetraPak**. Un niveau de qualité supérieur avec le procédé UHT direct. *TetraPak*. [En ligne] <https://www.tetrapak.com/fr/processing/uht-treatment/tetra-therm-aseptic-vtis>. [Citation : 20 05 2020.]
40. **B. Cormary**. *Dispositif et procédé de remplissage aseptique*. WO 2015/169972 26 Avril 2017.
41. **Norme ISO**. ISO 222716 - Cosmétiques - Bonnes pratiques de fabrication (BPF) - Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication. 2008.
42. **ANSM**. Bonnes pratiques de fabrication. 2019.
43. **P. Lautre et P. Hennemann**. *Système de distribution stérile d'un produit contenu dans un récipient notamment un tube souple*. 13 Décembre 2001.
44. **J.M. Aiache, S. Aiache**. *Initiation à la connaissance du médicament*. 2008.
45. **Théa**. Le labo du sans conservateur. *Laboratoires Théa*. [En ligne] <https://www.laboratoires-thea.com/fr/groupe/le-labo-du-sans-conservateur>. [Citation : 27 04 2020.]

46. **Ursupharm.** Le système COMOD(r) d'Ursupharm. *Ursupharm*. [En ligne] [Citation : 27 04 2020.]
47. **R. Kronenthal.** *Sterile compositions for human cosmetic products*. US 10,058,159 B2 30 08 2017.
48. **Unither Pharmaceuticals.** Blow-Fill-Seal (BFS). *Unither Pharmaceuticals*. [En ligne] 2019. <https://www.unither-pharma.com/fr/technologies/blow-fill-seal-bfs>. [Citation : 07 04 2020.]
49. **GC3.** *GC3. Need Statement & Development Criteria for New Preservatives for Personal Care & Household Products*. [En ligne] 2017. Document PDF. <https://greenchemistryandcommerce.org/documents/GC3PreservatvesCriteria1.pdf>. [Citation : 03 12 2019.]
50. **G3C.** Preservatives project. GC3. [En ligne] 2017. <https://greenchemistryandcommerce.org/projects/innovation/preservatives-project>. [Citation : 03 12 2019.]
51. **Avisco Ltd.** Inula Viscosa. *Inulav*. [En ligne] 2018. <http://www.inulav.com/>. [Citation : 08 01 2020.]
52. **A. Varvaresou, S. Papageorgiou, E. Tsirivas et al.** *Self-preserving cosmetics*. 2009, International Journal of Cosmetic Science. Pages 163-173.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom** : Colin  
**Prénom** : Florence

**Titre de la thèse** : Intérêts et fabrication des cosmétiques stériles

**Mots-clés** : cosmétiques stériles, stérilisation par infusion, conditionnement adapté au maintien de la stérilité

---

**Résumé :**

Pour éviter l'utilisation des conservateurs, certains laboratoires ont développé des cosmétiques stériles. Ces cosmétiques stériles sont exempts de conservateur, grâce à leur formulation, leur mode de fabrication notamment grâce à la stérilisation par infusion et leur mode de conditionnement qui permet le maintien de la stérilité tout au long de l'utilisation du produit.

---

**Membres du jury :**

**Président : Mme Anne Gayot**, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

**Directeur, conseiller de thèse : Mme Anne Gayot**, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

**Assesseur(s) : Mme Mounira Hamoudi**, MCU, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

**M David Paris**, chef de projet industrialisation (LFB Biomédicaments)

**M Stéphane Plumecocq**, responsable d'unité de production (LFB Biomédicaments)