

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 54

LES PARABENS DANS LES PRODUITS COSMETIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Raouia MANSOURI
Née le 31 Août 1991 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Parabens – Cosmétiques – Perturbateurs endocriniens.

JURY

Mr. Y. RAHALI

Professeur de Pharmacie Galénique

PRESIDENT

Mr. R. ELJAOUDI

Professeur de Toxicologie

RAPPORTEUR

Mr. Y. BOUSLIMANE

Professeur de Toxicologie

Mme. M. AIT ELCADI

Professeur de Toxicologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUHA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUHA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Pr. EL HASSANI My Rachid

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique

Traumato-Orthopédie

Radiologie

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Immunologie



Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha

Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - Directeur HMI Med V
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiassam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*

Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie

Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre



Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces

Je dédie ce travail,



A mon cher papa,

*Mansouri Abderrahman, mon pilier ,
mon modèle ultime et mon bonheur .*

*Ta patience, ta compréhension, ton encouragement et tes mots
justes m'ont accompagnée durant toute ma vie.*

*Tu es pour moi l'exemple du sérieux, de la droiture
et des sens des responsabilités.*

*Tu es derrière chacun de mes sourires, chacun
de mes pas, et chacune de mes réussites.*

*Unique et irremplaçable, les mots sont impuissants
face à l'expression de mes sentiments les plus sincères.*

*Que Dieu tout puissant, te garde parmi nous, souriant
et en bonne santé.*



A ma chère maman,

*Fatima Oubahassou , autant de phrases aussi expressives
soient-elles ne sauraient quantifier l'amour,
le respect et l'affection que j'éprouve pour toi,
Source de mon bonheur, ombre de ma réussite, je te dois tout.
Ta présence à mes cotés, tes sacrifices, tes mots doux ont pu
atténuer les difficultés rencontrées tout au long de mon parcours.
Tu es derrière ce que je suis, mon inspiration et mon courage,
Merci d'être ce que tu es.
En ce jour tant attendu, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce
travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.
Puisse Dieu tout puissant te donner santé, bonheur et sérénité.*



À mes sœurs

Mounia, Jihane, Sara

Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite dans votre vie professionnelle. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

À mes très chers poussins

Nadir, Salma, Hala, Jad



À mes grands parents maternels

À la mémoire de mes grands parents paternels,

À mes tantes et mes oncles

À mes cousins et cousines

À tous les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon
affection la plus sincère.*



A mes amis (es)

*Chifae, Fatima zahra, Hind, Fadma, Soukaina, Ayoub,
Abdelilah, Mohamad*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et
sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et
je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail*

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.





Remerciements

À notre Maître et Directeur de Thèse
Monsieur le professeur RACHID ELJAOUDI
Professeur de Toxicologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de rabat

*Je vous suis redevable à plus d'un titre : vous m'avez orientée,
encouragée et soutenue tout au long de ma recherche*

*Vos qualités pédagogiques et professionnelles
sont connues et reconnues. L'art avec lequel vous transmettez
les connaissances et vos qualités humaines font de vous le maître auquel
veulent ressembler vos élèves que nous sommes.*

*Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma sincère
reconnaissance et de mon profond respect.*



À notre Maître et Président de Thèse
Mr le professeur YOUNES RAHALI
Professeur de Pharmacie Galénique
à la Faculté de Medecine et de Pharmacie de rabat

*Très cher Maître, la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations
prouve votre générosité et votre modestie.*

*Veuillez recevoir, très cher Professeur, l'expression
de mon profond respect et de ma grande estime.*



A notre Maître et Juge de thèse
M le professeur BOUSLIMAN YASSIR
Professeur de Toxicologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de rabat

Je vous remercie vivement pour avoir accepté de siéger
au sein du Jury de thèse et de prendre le temps de participer
aux travaux du Jury.

Veuillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage
de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.



A notre Maître et Juge de Thèse
Mme le professeur MINA AITELCADI
Professeur de Toxicologie
à la Faculté de Medecine et de
Pharmacie de rabat

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant dans ce jury.
Votre compétence, votre disponibilité ainsi que vos grandes
qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité
en nous une grande estime.
Veuillez trouver ici, cher Maître,
le témoignage de mon profond respect.





Liste des illustrations

LISTE DES ABREVIATIONS

AB	: Agriculture biologique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFNOR	: Association française de normalisation
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APHB	: Acide parahydroxybenzoïque
ARN	: Acide ribonucléique
AS	: Facteur d'asymétrie
ATP	: Adénosine triphosphate
Aw	: Activité de l'eau : water activity
BHA	: Butyl HydroxyAnisol
Bio	: Biologique
BPL	: Bonnes Pratiques de Laboratoire
BuP	: Butylparaben
BzP	: Benzylparaben
CAT	: Chloramphénicol acétyl transférase
CCAM	: Comité de Contrôle de l'Attribution de la Mention
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince
CE	: Communauté Européenne
CIR	: Révision des Ingrédients Cosmétiques
CSSC	: Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs
DEFI	: Dispositif Exclusif Formule Intacte
DJA	: Dose journalière admissible
DL50	: Dose létale 50
EDTA	: Ethylènediaminotétra-acétat
EFSA	: Autorité européenne de sécurité des aliments
EMA	: Agence Européenne des Médicaments
EtP	: Ethylparaben
FDA	: Food and Drug Administration
GRAS	: Generally Recognised As Safe

HAS	: Hyaluronicacidsynthase
HB	: Hydroxybenzoïque
HBA	: Hydroxy-benzoïque-acide
HE	: Huile Essentielle
HpG2	: Human hepatocellular liver carcinoma cell line
HPLC	: Chromatographie Liquide à Haute Performance
I-BuP	: Isobutylparaben
IC 50	: Concentration inhibitrice médiane
ICEA	: Institut de Certification pour l'Éthique et l'Environnement
INCI	: International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
INPI	: Institut National de la Propriété Industrielle
I-PrP	: Isopropylparaben
MCF-7	: Michigan Cancer Foundation-7
MCI	: Méthylchloroisothiazolinone
MeP	: Méhylparaben
MIT	: Methylisothiazolinone
NOAEL	: Dose sans effet toxique observable
OGM	: organismes génétiquement modifiés
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OTC	: Over The Counter
PE	: Perturbateurs Endocriniens
PEG	: Polyéthylène glycol
PHB	: Parahydroxybenzoate
PrP	: Propylparaben
RBA	: Relative binding affinity
Rf	: Rapport frontal
SCCP	: Comité scientifique des produits de consommation
SCF	: Sientific Committee on Food
SCOGS	: Select committe on GRAS Generally Recognized As Safe Substances
UE	: Union Européenne
UHT	: Ultra Haute Température
UVB	: UltraViolet B

LISTE DES FIGURES

Fig.1 : Structure de base des parabènes	7
Fig.2 : Structures des principaux parabens.....	8
Fig.3 : Photographie de poudre de Méthylparabène.....	9
Fig.4 : Une courbe typique de croissance et de production dans les racines de culture d'Oca en fonction du temps : Harmine, harmaline et méthylparaben	12
Fig.5 : Cinétique de la synthèse de 4HBA et de ses esters par la souche A4B-17.....	12
Fig.6 : Synthèse d'acide para-hydroxybenzoïque par la réaction de Kolbe-Schmitt.....	13
Fig.7 : Métabolites de la dégradation du méthylparaben	22
Fig.8 : Schéma métabolique des parabènes chez les animaux de laboratoire.	23
Fig.9 :Crème lavante Lipikar Syndet® de la Roche Posay	33
Fig.10 : liste des ingrédients de Lipikar Syndet®.....	33
Fig.11: Conditionnement secondaire du dentifrice Fluocaril®.....	36
Fig.12: Liste des excipients contenus dans Fluocaril®.....	36
Fig.13 : Représentation de la quantité de méthylparaben libre par rapport à celle non libre en fonction de la concentration en polysorbate 80. A. : 3% en polysorbate 80 ; : B. 5% en polysorbate 80 ; C. 10% en polysorbate 80.....	45
Fig.14: Séparation des pics (D'après la septième directive 96/45/CE du 2 Juillet 1996).....	49
Figure .15: Facteur d'asymétrie des pics (D'après la septième directive 96/45/CE du 2 Juillet 1996).....	49
Fig.16 : Données à consigner sur la« carte d'allergie» du malade	54
Fig.17 : Organisation du Système endocrinien.....	56
Fig.18 : Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens	57

17-bêta oestradiol	58
Fig.19 : Comparaison des structures chimiques du 17bêta-oestradiol et du méthylparaben.....	58
Fig.20 : Soin contour des yeux Dermatherm	77
Fig.21 : Le flacon airless.....	78
Fig.22 : Tube monodose de démaquillant yeux Toleriane de la Roche Posay	79
Fig.23 : Système DEFI, laboratoires AVENE.....	80
Fig.24 : Structure chimique du phénoxyéthanol	89
Fig.25 : Structure chimique du Methylothiazolinone (MIT).....	89
Fig.26: Label Ecocert biologique	97
Fig.27 : Label Ecocert Ecologique	97
Fig.28 : Label Qualité France	98
Fig.29: Label BIO COSMEBIO	100
Fig.30: Label ECO COSMEBIO.....	100
Fig.31 : Label Nature & Progrès.....	102
Fig.32: label AB.	102
Fig.33: Label BDIH.	104
Fig.34: Label Ecogarantie.	105
Fig.35: Label AIAB.....	107
Fig.36: Label Soil Association.	108
Fig.37: label NaTrue.....	109
Fig.38: Label Ecocert-COSMOS.....	112
Fig.39: Label Cosmebio-COSMOS.....	112

Fig.40: Logotype SANOFLORE	113
Fig.41: Logotype WELEDA.....	114
Fig.42: Logotype DR HAUSCHKA.	115
Fig.43: Logotype NUXE	116
Fig.44: Logotype CATIER.....	117
Fig.45: Logotype Kibio.....	117
Fig.46 : Types de pharmacies.....	128
Fig.47 : Pourcentage de vente de produits de parapharmacie.....	129
Fig.48 : Pourcentage de patients ayant posés des questions sur les parabens.	129
Fig.49 : Types de populations les plus visées par les questions concernant les parabens.....	130
Fig.50 : Types des questions sur les parabens.	130
Fig.51 : Produits contenant les parabens selon les pharmaciens.	131
Fig.52 : Pourcentage de patients ayant posés des questions sur les produits cosmétiques biologiques.	131
Fig.53 : Types des questions sur les produits cosmétiques biologiques.	132
Fig.54 : demande en cosmétique biologique.	132
Fig.55 : Emploi des allégations sans parabens comme argument de vente.....	133
Fig.56 : Connaissances des pharmaciens sur les conservateurs dans les cosmétiques... 	133
Fig.57 : Besoin d’une information pratique sur les conservateurs dans les cosmétiques.....	134

LISTE DES TABLEAUX

Tab.1 : propriétés physico-chimique des principaux parabènes.	10
Tab.2 : Identification des parabens par dénomination internationale, n° CAS et numéro d'additif alimentaire	14
Tab.3. : Exemples de domaines d'utilisation des parabens (MeP, PrP, BuP, EtP)	31
Tab.4 : Exemple de Rf pouvant être obtenus (D'après la septième directive 96/45/CE du 2 Juillet 1996).....	47
Tab.5 : Caractéristiques de l'appareillage HPLC utilisé.	48
Tab.6: Tableau récapitulatif des résultats obtenus pour le calcul de l'IC50 des différents types de parabens dans différentes études.....	59
Tab.7 : Comparaison des affinités de liaison aux récepteurs à œstrogène de l'œstradiol, des phyto-œstrogènes et des parabens	62
Tab.8 : Concentrations moyennes des parabens retrouvés dans 18 tumeurs mammaires	69
Tab.9 : Valeurs d'aw minimales permettant la croissance des microorganismes représentatifs, à 25°C	75
Tab.10 : domaines de pH de croissance des microorganismes	76
Tab.11 : Les conservateurs utilisés dans les principaux labels Bio	81
Tab.12 : Données sur l'origine, la nature et le potentiel antimicrobien des conserateurs « Identique nature » :	82
Tab.13 : Quelques HE antibactériennes	85
Tab.14 : exemples d'extraits aux propriétés conservatrices présents sur le marché de la cosmétique	87
Tab.15 : Comparaison des ingrédients de la cosmétologie classique et bio.....	95

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : LES PARABENES	4
1- GENERALITES	5
1.1- Structure chimique	6
1.2-Propriétés physico-chimiques :	9
1.3- Origines :	10
1.3.1-Naturelle :	10
1.3.2-Synthétique :	13
1.4-Action contre les micro-organismes :	15
1.4.1- Spectre d'activité antimicrobien :	15
1.4.2- Mécanisme d'action :	15
1.4.3- Sensibilité:	16
1.4.3.1- Sensibilité fongique :	16
1.4.3.2- Sensibilité bactérienne :	17
1.4.4- Résistance:	18
1.4.4.1- Résistance fongique :	18
1.4.4.2- Résistance bactérienne :	18
1.5-Pharmacocinétique : Absorption, Métabolisation, Excrétion	19
1.5.1 Absorption :	19
1.5.2 -Métabolisme :	21
1.5.3- Excrétion :	22
2-ETUDES DE TOXICITE :	24
2.1- Toxicité aiguë :	24
2.2- Toxicité sub-chronique et chronique :	24
2.3-Génotoxicité	25

2.4- Tératogénicité / Toxicité reproductive :	26
2.5 -Cytotoxicité :	26
2.6- Neurotoxicité.....	27
2.7- Vieillessement cellulaire photo-induit :	27
3-UTILISATIONS DES PARABENES	29
3.1- Utilisations en association :	30
3.2- Domaines d'utilisation :	31
3.2.1-Cosmétique :	31
3.2.2 -Aliments :	34
3.2.3-Médicaments:	35
4- REGLEMENTATION DES PARABENES :	37
4.1- Dans le domaine cosmétique :	37
4.2 -Dans les Aliments :	38
4.3- Dans les Médicaments :	39
5-AVANTAGES ET LIMITES DES PARABENES :	43
5.1- Avantages :	43
5.2 -Limites :	44
6-Méthodes d'analyses:	46
6.1-Identifications :	46
6.2-Dosage	47
PARTIE 2 : LES PARABENS : DES CONSERVATEURS DANGEREUX ?.....	50
1- REACTIONS D'HYPERSENSIBILITES :	51
1.1- Par voie cutanée :	51
1.2-Par ingestion :	52
1.3- Paradoxes des parabènes	53
1.4 -Mécanisme d'hypersensibilité :	53
1.5 -Test epicutané de dépistage	53
1.6- Risques de réactions croisées ou associées.....	54
2-EFFET PERTURBATEUR ENDOCRINIEN :	55
2.1- Définitions :	55

2.2 -Effets oestrogéniques :	57
2.2.1- Structures des parabens et du 17 β -estradiol :	57
2.2.2 -Affinité de liaison aux récepteurs des oestrogènes et activité oestrogénique.....	58
2.2.3 -comparaisons au phyto-oestrogènes	61
2.2.4 Conclusions :	62
2-3 Effets sur le système reproducteur :	63
2.3.1- Etudes chez l'animal :	63
2.3.1.1- Activité anti-androgénique :	63
2.3.1.2 -Propylparaben et butylparaben :	64
2.3.1.3- Méthyl et éthyl parabènes :	66
2.3.2- Etudes chez l'homme :	66
2.3.3 Hypothèse sur l'activité anti-mitochondriale des parabens sur les spermatozoïdes:	67
3-PARABENES ET CANCER DE SEIN.....	68
3.1- La polémique sur les parabens : Étude de Darbre (2004).....	68
3.2- Y a t-il un lien entre tumeur du sein et parabens?.....	70
PARTIE 3 : LES ALTERNATIVES PROPOSEES	72
1- LA MENTION « SANS PARABENS » :	73
2- ALTERNATIVES DE FORMULATION :	74
2.1- Activité de l'eau :	74
2.2-pH :	76
3- ALTERNATIVES TECHNIQUES :	77
4- LES ALTERNATIVES CHIMIQUES RETROUVEES A L'ETAT NATUREL :	81
5 - LES ALTERNATIVES NATURELLES :	83
5.1- Huiles essentielles :	83
5.2-Alcool :	86
5.3 -Extraits naturels :	86
5.4-Huiles végétales :	88
6- D'AUTRES ALTERNATIVES CHIMIQUES :	88

PARTIE 4 : LES COSMETIQUES BIO	91
1-INTRODUCTION	92
1.1-Définition d'un produit cosmétique biologique :	92
1.2-Différences entre Cosmétique biologique et Cosmétique naturelle	93
1.3- La différence entre cosmétique naturelle/bio et cosmétique conventionnelle	93
2- LABELS ET CERTIFICATIONS	96
2.1-Certification des cosmétiques biologiques	96
2.1.1-Ecocert	96
2.1.2-Qualité France	97
2.2- Labels en cosmétique biologique	98
2.2.1- Qu'est ce qu'un label?	98
2.2.2-Labels en France	99
2.2.2.1- COSMEBIO	99
2.2.2.2- Nature & Progrès	101
2.2.2.3- Le label AB	102
2.2.3- Labels dans d'autres pays européens	103
2.2.3.1- En Allemagne : BDIH	103
2.2.3.2- En Belgique : Ecogarantie	104
2.2.3.3-En Italie : AIAB	105
2.2.3.4-En Angleterre : la Soil Association	107
2.2.4- Harmonisation européenne	108
2.2.4.1-Natrue	108
2.2.4.2- COSMOS	110
3-EXEMPLES DE GAMMES DE COSMETIQUES BIOLOGIQUES PRESENTES A L'OFFICINE	113
3.1- Sanoflore	113
3.2-Weleda	114
3.3-Dr hauschka	115
3.4-Bio beauté by nuxe	115
3.5- Cattier	116

3.6- Kibio ®	117
4- AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA COSMETIQUE BIO.....	118
4.1- Avantages de la cosmétique « bio »	118
4.2-Inconvénients de la cosmétique bio	119
Partie 5 : Enquête sur les parabènes et la cosmétique bio	122
1-INTRODUCTION :	123
2- OBJECTIFS :	123
3- MATERIELS ET METHODES :	123
4-RESULTATS DE L'ENQUETE :	128
5-INTERPRETATION DES RESULTATS	135
6-CONCLUSION DE L'ENQUETE :	138
CONCLUSION	139
RESUMES	142
ANNEXE I	146
BIBLIOGRAPHIE	150

Introduction

Historiquement, les conservateurs constituent la famille d'ingrédients qui a fait le plus l'objet de débats et de controverses médiatiques à l'exemple des parabènes. Ils ont défrayé la chronique pendant plusieurs années car soupçonnées d'être cancérigènes et perturbateurs endocriniens.

Les molécules de la famille des parabènes sont connues et utilisées pour leur activité antimicrobienne depuis plusieurs années. Ils ont d'abord été utilisés au milieu des années 1920 en tant que conservateurs dans les produits cosmétiques. Ces substances s'étant avérées très efficaces, leur utilisation a été étendue à la conservation de produits alimentaires et pharmaceutiques. Leur large spectre d'activité antimicrobienne, leur solubilité dans l'eau, leur stabilité malgré des variations de pH et leur relative sécurité d'utilisation en font des conservateurs idéaux.

Cependant, une étude scientifique menée en Angleterre et publiée en 2004 a lancé la polémique quant à la réelle sécurité d'emploi de ces molécules. En effet, les travaux publiés faisaient état d'un lien possible entre parabènes contenus dans les déodorants et cancer du sein. Des études ont montré que certains parabènes pouvaient avoir une faible activité oestrogénique. Ainsi, les parabènes ont été soupçonnés d'être des perturbateurs endocriniens, autrement dit, des substances qui paraissent influencer sur le fonctionnement du système hormonal. La médiatisation de ce sujet crée un climat d'inquiétude chez le consommateur et l'amènent à chercher des réponses à ses inquiétudes notamment sur internet. En effet, nombre sont les consommateurs qui alimentent de leurs questions et de leurs points de vue, des blogs, des discussions en ligne et des articles tout public. Ce phénomène maintient alors la psychose et la désinformation.

Du fait de cette crise de confiance des consommateurs, les produits biologiques sont en plein essor. Ils se présentent comme des alternatives efficaces et prônent l'exclusion des substances chimiques pouvant avoir un impact sur la santé. Ils revendiquent notamment l'absence de parabènes. Face à la demande importante des consommateurs, de plus en plus de gammes biologiques sont commercialisées, y compris dans les pharmacies.

C'est dans ce contexte qu'il serait intéressant de faire un état des lieux de la situation autour des parabènes, telle qu'elle est en 2017. Les professionnels de la santé tels que les pharmaciens et médecins sont susceptibles d'être confrontés dans l'exercice de leur métier à des interrogations de personnes inquiètes. Le pharmacien devra de ce fait disposer d'éléments de réponses et d'informations fiables afin de permettre aux consommateurs d'analyser et de prendre du recul vis-à-vis des éléments mentionnés dans les médias.

Dans un premier temps, nous ferons une description complète des parabènes tout en évaluant leurs avantages leurs inconvénients et leurs toxicités.

Puis nous aborderons l'analyse des études qui sont à l'origine de la controverse des parabènes.

Nous discuterons en suite les différentes alternatives aux parabènes disponibles aujourd'hui sur le marché.

Ensuite, nous avons cherché à connaître les différences qu'apportent les cosmétiques biologiques. Pèsent-ils vraiment dans la balance en ce qui concerne notre santé ? Que veulent dire les différents labels apposés sur les Packagings ? Ainsi nous ferons le point sur l'offre actuelle des cosmétiques bio proposées par les pharmacies d'officines.

Ce travail consiste également, dans sa dernière partie, à évaluer les connaissances du pharmacien d'officine autour des parabènes. Ainsi qu'à démontrer une inquiétude de la part des consommateurs envers ces conservateurs.

*Partie 1 :
les parabènes*

1- GENERALITES

Les esters de l'acide p-hydroxybenzoïque (HB), communément appelés Parabens, sont largement utilisés comme conservateurs dans les produits alimentaires, les produits de soins personnels et les produits pharmaceutiques [1] , le méthyl, éthyl, propyl, isopropyl, isobutyl et benzylparaben sont les esters de l'acide hydroxybenzoïque les plus commercialisés [2].

Leur première utilisation en tant que conservateur remonte à 1920 pour remplacer d'autres conservateurs : les formaldéhydes, jugés nocifs pour la santé humaine et d'usage désormais restreint aux vernis à ongles [3].

Selon la définition de la Communauté Européenne [W1] ; on entend par conservateur toute substance “ *qui prolonge la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations dues aux micro-organismes* ”.

Leur activité s'exerce davantage contre les moisissures ou les champignons que contre les bactéries, ces substances peuvent avoir de multiples effets biologiques, mais l'action la plus connue et la plus utilisée est l'effet inhibiteur sur le transport membranaire et sur les processus fonctionnels mitochondriaux. En raison de leur action antimicrobienne synergique, le méthyl et le propyl parabens sont les plus couramment utilisés et sont souvent utilisés en combinaison.

Les parabens répondent à plusieurs critères d'un conservateur idéal (large spectre d'activité antimicrobienne, relativement non irritant, non sensibilisant et de faible toxicité), sont stables sur la gamme de pH, Et sont suffisamment solubles dans l'eau pour produire la concentration efficace en phase aqueuse.

L'activité antimicrobienne du parabens augmente à mesure que la longueur de chaîne du groupe ester augmente [2], Ce sont des allergisants relativement modérés. La concentration maximale autorisée est de 0,4 % pour chacun des parabens, le total de tous les parabens d'un même produit ne pouvant dépasser 0,8 % (calculé en masse d'ester) [4].

D'une manière générale, la présence de parabène(s) dans une préparation préserve sa qualité sanitaire, augmente sa capacité à être transportée, stockée, utilisée plus longtemps, offrant ainsi à l'utilisateur et au consommateur des produits longue conservation sans risque de prolifération de germes toxiques [W1, W2].

L'absence de problèmes liés à leur utilisation depuis 1920 en font des substances considérées comme sûres. Ce n'est que dernièrement que des études ont remis en cause leur utilisation et lance la polémique actuelle, suite à la découverte de leur effet oestrogenisant et de leur présence dans des cellules cancéreuses par la biologiste moléculaire Philippa Darbre.

1.1- Structure chimique :

Les parabens (PARAhydroxyBENZoates) forment un groupe de série homologue dérivés de l'acide hydroxybenzoïque [2], Le nom de parabens est d'ailleurs une compression du nom de PARAhydroxyBENZoates [5].

Les parabens résultent de l'estérification en C4 de l'acide para-hydroxybenzoïque par un alcool, en présence d'un catalyseur acide.

- Méthanol : Parahydroxybenzoate de méthyl ou méthylparaben.
- Ethanol : PHB d'éthyl ou éthylparaben.
- Propanol : PHB de propyl ou propylparaben.
- Isopropanol : PHB d'isopropyl ou isopropylparaben.
- Butanol : PHB de butyl ou butylparaben.
- Isobutanol PHB d'isobutyl ou isobutylparaben.
- Hexanol : PHB d'hexyl ou hexylparaben.
- Isodécanol : PHB d'isodécyl ou isodécylparaben.
- Alcool benzylique : PHB de benzyl ou benzylparaben.
- Phénoxyéthanol : PHB de phénoxyéthyl ou phénoxyéthylparaben.
- Hexamidine: PHB d'hexamidine ou hexamidineparaben (Sel) [6].

La famille de molécules s'articule autour d'un même squelette chimique. Celui-ci est constitué d'un cycle unique aromatique, d'un groupement hydroxyle et d'un groupement ester en position *para* du cycle. Les molécules diffèrent entre elle grâce à la longueur de la chaîne alkyl [7].

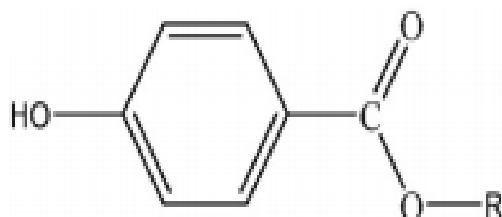


Fig.1 : Structure de base des parabènes [8].

Les parabènes peuvent être classés en deux catégories. La première est celle des parabènes à chaîne dite « courte » et comprend les Methylparabène (MeP) et Ethylparabène (EtP). La seconde est celle des parabènes à chaîne dite « longue » et englobe les Propylparabène (PrP), Isopropylparabène (i-PrP), Butylparabène (BuP), Isobutylparabène (i-BuP) et Benzylparabène (BzP) [7].

La figure 2 représente les structures chimiques des principaux parabens.

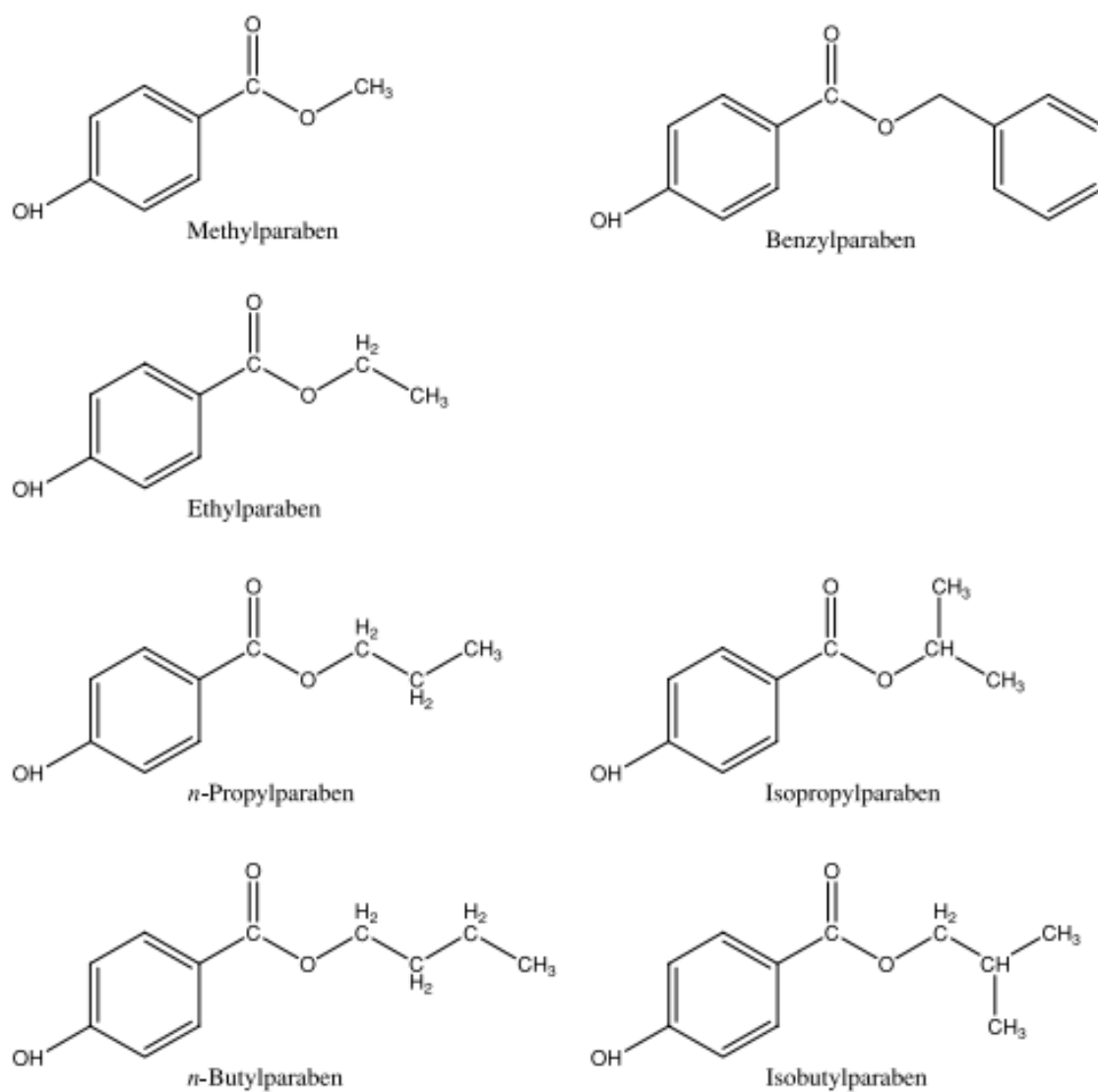


Fig.2 : Structures des principaux parabens [9].

Les parabens sont utilisés seuls ou en combinaison pour exercer une activité antimicrobienne et antifongique et les plus fréquemment utilisés sont le méthyle et propylparaben surtout dans les aliments [2].

1.2-Propriétés physico-chimiques :

Les parabènes sont sous forme de poudre cristalline ou de petits cristaux incolores, inodores et sans saveur. Ils sont inertes, biodégradables et peu toxiques [10].



Fig.3 : Photographie de poudre de Méthylparabène [7].

Ils sont hygroscopiques et leur solubilité dans l'eau diminue avec la longueur de la chaîne du groupement alkyl [10], et lorsque la solubilité en phase aqueuse diminue elle devient plus sensible aux attaques microbiennes.

Il est alors fréquent d'utiliser les molécules plus solubles dans l'eau, bien que moins actifs. Cette différence d'activité/solubilité selon la longueur de la chaîne explique l'utilisation de la combinaison de plusieurs parabènes [11].

Donc la structure de ces molécules joue un rôle déterminant dans leurs propriétés physico chimiques : le méthyl et l'éthylparaben «paraben à chaîne courte» sont beaucoup plus solubles que le propyl et le butylparaben «paraben à chaîne longue» [11].

Toutefois, la résistance à l'hydrolyse dans l'eau chaude, froide ou dans les solutions acides augmente avec la longueur de la chaîne alkyl. Ils sont stables à température ambiante et dans le milieu dont le pH est compris entre 4,5 et 7,5.

Le coefficient de partage octanol-eau ($\log K_{ow}$) augmente en fonction de l'accroissement de la longueur de la chaîne alkyle. Il permet d'évaluer l'accumulation

possible des molécules dans les tissus vivants. Pour les parabènes, celle-ci paraît faible mais semble augmenter de façon proportionnelle avec la longueur de la chaîne alkyle [7].

Les valeurs de pKa oscillent entre 8,22 et 8,37 selon les parabènes. Le pH de l'eau étant en général de l'ordre de 7, les parabènes se trouvent sous leur forme acide dans ce milieu.

La pression de vapeur saturante à 25°C largement inférieure à 100 Pa montre que les parabènes sont des composés très peu volatils. Les points d'ébullition des parabènes sont assez élevés. Ceci montre une certaine stabilité des molécules [7].

Les principaux esters (et leurs sels) utilisés et leurs propriétés physico chimiques sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tab.1 : propriétés physico-chimique des principaux parabènes [12].

R	Méthyl	Ethyl	Propyl	Butyl
N°CAS	99-76-7	120-47-8	94-13-3	94-26-8
Désignation additif (ester/sel)	E218/E219	E214/E215	E216/E217	-
Masse molaire (g/mol)	152 ,05	166,06	180,08	194,09
Point de fusion (°C)	131	116-118	96-98	68-69
Point d'ébullition (°C)	270-280	297-298	-	-
Solubilité dans l'eau a 25 °C	0,25%	0,17%	0,05%	0,02%
Pka	8,17	8,22	8,35	8,37
Apparence (à 25 °C)	Cristaux incolores sans odeur et sans goût			

La température de fusion des parabens est assez haute, cela permet de les utiliser dans des produits qui peuvent être placés à très forte chaleur sans les dénaturer [2].

1.3- Origines :

1.3.1-Naturelle :

Les parabens sont généralement d'origine synthétique, mais existent également à l'état naturel dans différents aliments. Les produits de l'abeille (propolis, gelée royale,...) en sont particulièrement riches, mais c'est également le cas de fruits et légumes comme l'orge, la fraise, le cassis, la pêche la carotte et l'oignon, les haricots blancs, la vanille....et aussi dans des aliments préparés à partir de plantes comme les jus de raisins et d'autres fruits, les extraits de levure, le vinaigre de vin et également les fromages [12].

Dans le corps humain, et plus particulièrement dans la femme ils sont des précurseurs du coenzyme Q10 (ubiquinone) [13].

L'étude d'Ali et al. en 1998 montre la présence de méthylparaben et de propylparaben dans la partie aérienne de la plante *Stocksia brahuica* (Famille: Sapindaceae) [14].

Egalement en 1979 GOODWIN a identifié le méthylparaben comme composant des sécrétions vaginales de chiennes pendant l'œstrus. Des analyses de sécrétions à d'autres points de leur cycle œstral n'ont révélé aucune présence de méthylparaben. Les auteurs de cette étude ont donc suggéré que le méthylparaben est une phéromone sexuelle (hormone sexuelle) de chiens [15].

Le méthylparaben est trouvé également dans les graines de pamplemousse, et dans les plants d'Oca (*Oxalis Tuberosa*) [5].

L'étude de Bais *et al.* menée sur des plants d'Oca, (*oxalis tuberosa*) non-modifiés et modifiés à l'aide d'*Agrobacterium rhizogenes*, met en évidence la présence de méthylparaben, harmine et harmaline. Ces trois molécules sont reconnues pour leur activité antibactérienne et antifongique, et elles sont trouvées principalement dans la racine de l'oca et plus particulièrement dans les exsudats [16].

Peng et al montrent aussi que les parabens peuvent être synthétisés en tant que métabolite secondaire par certaines bactéries marines (souche A4B-17 pour laquelle la production est la plus importante) [17].

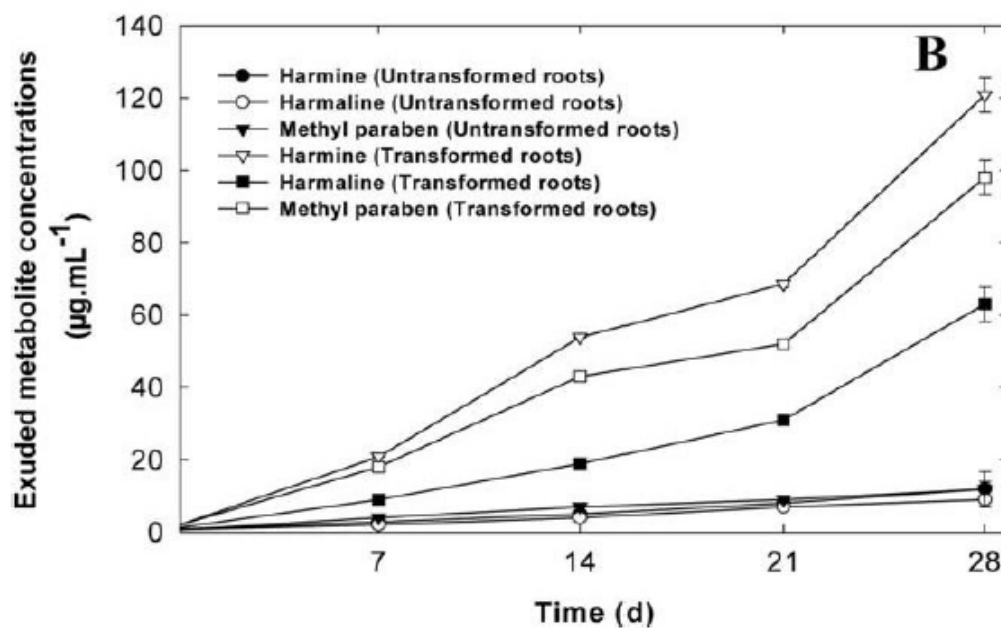


Fig.4 : Une courbe typique de croissance et de production dans les racines de culture d'Oca en fonction du temps : Harmine, harmaline et méthylparaben [16].

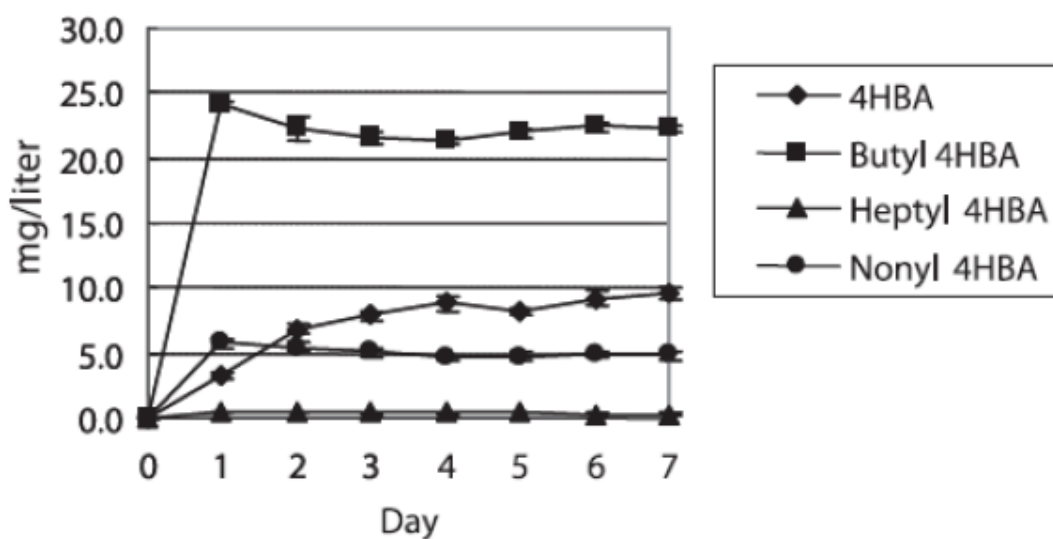


Fig.5 : Cinétique de la synthèse de 4HBA et de ses esters par la souche A4B-17 [17].

1.3.2-Synthétique :

Les parabens, en tant qu'esters, sont préparés à partir de l'acide para-hydroxybenzoïque et l'alcool correspondant à la chaîne alkyle souhaitée. Le procédé industriel utilise le phénol comme précurseur de l'acide, selon la réaction de Kolbe-Schmitt.

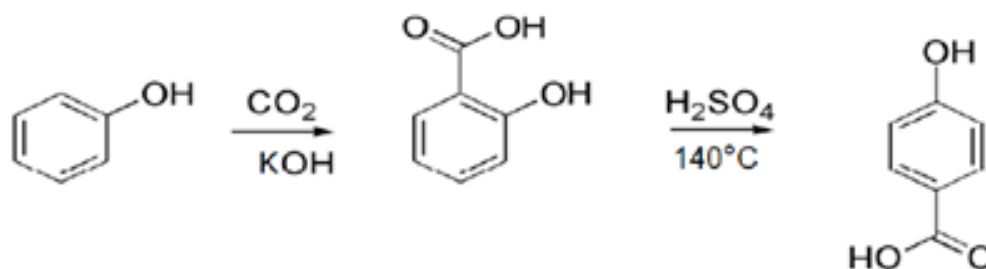


Fig.6 : Synthèse d'acide para-hydroxybenzoïque par la réaction de Kolbe-Schmitt [7].

L'APHB est l'isomère en para de l'acide salicylique, préparé par réaction de Kolbe-Schmitt en présence de dioxyde de carbone et de phénolate de potassium suivie d'une isomérisation thermique. La position en para est orientée par l'utilisation du sel de potassium, d'où l'utilisation de potasse (KOH) dans la synthèse industrielle, cette réaction se fait sous des conditions de synthèse idéales (pour une température de 140°C et sous 5 atm de pression) [18, W3].

L'acide para-hydroxybenzoïque est ensuite engagé dans une réaction d'estérification. L'acide sulfurique y est employé industriellement en tant que catalyseur [17]. En variant l'alcool utilisé, on peut ainsi obtenir toute la famille des parabens.

La réaction s'effectue à chaud, non pas pour améliorer le rendement car l'estérification est une réaction pratiquement athermique mais afin d'atteindre plus rapidement l'état d'équilibre [19].

L'industrie alimentaire utilise essentiellement le méthyle et l'éthyleparabens, l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) recommande de ne plus utiliser le propyle dans les gâteaux, les pâtisseries, les boissons sucrées, les confitures, les conserves. Mais ce sont surtout les industries cosmétique et pharmaceutique qui en consomment une grande quantité : 80% des 4000 tonnes utilisées annuellement dans le monde le sont par l'industrie cosmétique [20]. Pour identifier un parabens dans un produit, on utilise la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) [4]. Le système de numérotation européenne offre à chaque parabène un code utilisant la lettre « E » suivie d'un chiffre.

Tab.2 : Identification des parabens par dénomination internationale, n° CAS et numéro d'additif alimentaire [4].

Dénomination internationale	Numéro CAS	N°d'additif alimentaire
Méthylparaben	CAS n° [99-76-3]	E218
Sel sodique	CAS n° [5026-62-0]	E219
Ethylparaben	CAS n° [120-47-8]	E214
Sel sodique	CAS n° [35285-68-8]	E215
Propylparaben	CAS n° [94-13-3]	E216
Sel sodique	CAS n° [35285-69-9]	E217
Isopropylparaben	CAS n° [4191-73-5]	
Butylparaben	CAS n° [94-26-8]	
Isobutylparaben	CAS n° [4247-02-3]	
Phénylparaben	CAS n° [17696-62-7]	
Benzylparaben	CAS n° [94-18-8]	
Phénoxyéthylparaben	CAS n° [55468-88-7]	

1.4-Action contre les micro-organismes :

1.4.1- Spectre d'activité antimicrobien :

Les parabens possèdent un large spectre d'activité antifongique et antibactérien à faible dose. Leur efficacité sur les levures et moisissures est supérieure à celle exercée sur les bactéries Gram positif, elle-même supérieure à celle observée sur les bactéries Gram négatif [2].

Les parabens agissent sur les deux phases, germinatives et végétatives, du développement des micro-organismes, avec une efficacité plus importante sur la germination [21], ils agissent en milieu acide, neutre ou légèrement alcalin mais, au-delà d'un pH de 8, ils sont hydrolysés et leur efficacité antimicrobienne diminue [2].

Leur activité croît en même temps que la longueur de la chaîne alkyle mais s'accompagne d'une diminution de solubilité en phase aqueuse. Or, la réplication microbienne survient en phase aqueuse ; c'est donc la quantité de parabène dissoute en phase aqueuse qui détermine la capacité conservatrice de celui-ci [22]. C'est pourquoi, en formulation, l'on préfère souvent utiliser une combinaison des différents parabens, à chaînes alkyles courtes et moyennes, plutôt qu'un seul [23].

Le spectre d'action des parabènes comprend les bactéries à Gram positif ainsi que quelques bactéries à Gram négatif les levures et les moisissures. Mais Leur activité est cependant faible sur les spores bactériennes et nulle sur les virus, les mycobactéries et les prions [7].

1.4.2- Mécanisme d'action :

Malgré le fait qu'on les utilise depuis plus de 50 ans, le mécanisme d'action des parabens est à l'heure actuelle encore mal connu. Les parabens agissent contre un grand nombre de microorganismes au niveau de voies métaboliques clés. En effet, il est supposé que les parabens inhibent la synthèse de l'ADN et de l'ARN [24] ou de certaines enzymes clefs des microorganismes comme les ATPases et les phosphotransférases [25] ou encore qu'ils perturbent les processus de transport membranaire au sein de ces cellules vivantes [26].

Ils agiraient en se fixant sur la membrane cytoplasmique des microorganismes entraînant une rupture puis une destruction de cette dernière. Il en résulterait une fuite extracellulaire des électrolytes et des constituants vitaux de la bactérie qui se viderait alors d'une partie de son contenu, ce qui conduirait à sa mort.

Une étude en 2005 [27] concernant les effets de l'éthylparaben et le propylparaben sur l'ouverture des canaux mécano sensitifs de la bactérie E.Coli, montre que les parabens exercent un mécanisme d'activation moléculaire de ces canaux, ils interagissent avec eux induisant leur ouverture et désorganisant le gradient osmotique de la bactérie. Ces canaux correspondent à des "valves de sécurité" des bactéries qui leurs permettent de résister à un choc osmotique ; lorsque la bactérie est brutalement plongée dans l'eau pure, un flux entrant d'eau provoque le gonflement de la cellule. Ce gonflement fait augmenter la tension membranaire de la cellule et provoque l'ouverture du canal. La sortie d'ions et de petites molécules permet une diminution de la tension et évite l'éclatement de la cellule. Lorsque les parabens activent ces canaux, ceux-ci s'ouvrent anormalement et une partie du contenu cytoplasmique indispensable à la survie de la bactérie, est expulsé. S'ensuit la lyse de la cellule.

Une autre étude en 2005 de la faculté de médecine de Marseille confirme ces résultats, cette étude a démontré que le propylparaben conduit à une libération du potassium cytoplasmique d'E.coli, de façon tout à fait comparable à l'action de la polymyxine B [28].

1.4.3- Sensibilité:

1.4.3.1- Sensibilité fongique :

❖ Candida albicans :

Deux études, réalisées en 1951 [29] et 1954 [30], montrent que les méthyl et éthylparabènes inhibent la croissance de *Candida albicans*.

L'étude en 1951 qui porte sur 186 patients sujets à des candidoses à *candida albicans*, montre que les parabens peuvent avoir un effet inhibiteur sur le développement du germe, durant un traitement antibiotique. Ainsi, une administration de méthylparaben et propylparaben par voie orale, vaginale ou rectale diminue le risque de développement d'une

candidose lors d'un traitement antibiotique par l'auréomycine. Chez trois patientes présentant des candidoses vaginales, l'application journalière intra-vaginale de 200 mg de parabens améliore les symptômes.

L'autre étude compare deux groupes de patients. Le premier ne reçoit que de l'auréomycine par voie orale et sert de groupe contrôle. Le deuxième comporte 17 patients recevant un mélange de parabènes (méthyl et propyl) et de l'auréomycine par voie orale. Les résultats de cette étude montrent une augmentation de l'effet antifongique en présence de parabènes.

❖ **Aspergillus niger et autres espèces :**

L'action inhibitrice des parabènes sur le développement d'*Aspergillus niger* a été étudiée par McRobbie et Parker en 1974. Il apparaît que l'activité antifongique croît avec la longueur de la chaîne alkyle : cela signifie que le butylparabène est plus efficace que le méthylparabène. Mais l'allongement de la chaîne alkyle du parabène s'accompagne aussi de l'augmentation du caractère lipophile : le butylparabène est moins soluble dans l'eau que le méthylparabène. Or, dans une émulsion, c'est la phase aqueuse qui risque d'être contaminée : cela limite donc l'efficacité des parabènes à longue chaîne tels que les propyl et butylparabènes [31].

On peut noter également une activité des parabènes vis-à-vis des espèces suivantes : *Fusarium* et *Penicillium*, les butyl et propylparabènes sont les plus efficaces car ils inhibent complètement la croissance mycélienne de la majorité des souches testées pour des concentrations comprises entre 1 et 2 mM [32].

1.4.3.2- Sensibilité bactérienne :

Streptococcus mutans G5 est une bactérie Gram positif qui, dans la cavité buccale humaine, peut provoquer des caries. Elle agit en transformant les sucres issus de notre alimentation en molécules cariogènes qui creusent la dent grâce à la réaction de glycolyse.

Une étude montre qu'un mélange de méthyl et de propylparabènes contenu dans un système galénique buccal à libération lente, réduit de manière significative et prolongée le nombre de ces bactéries cariogènes dans la cavité buccale [33].

Ces deux parabènes exercent leur effet bactéricide en inhibant irréversiblement la glycolyse au niveau de la plaque dentaire, par le blocage d'une enzyme clé appartenant à la famille des phosphotransférases.

Egalement, le propylparabène semble avoir un rôle prophylactique dans la survenue d'alvéolite dentaire, lorsqu'il est administré immédiatement après extraction de la dent [34].

D'autres études montrent une sensibilité de *Klebsiella pneumoniae* (CMI = 4,28 mM), de *Serratia marcescens*, de *Salmonella typhimurium* et de *Clostridium botulinum* au propylparabène [35-37].

1.4.4- Résistance:

1.4.4.1- Résistance fongique :

Saccharomyces cerevisiae est une levure utilisée en tant que ferment ou levain, pour fabriquer des produits alimentaires tels que le pain, les yaourts, le vin ou encore la bière.

Ce germe est impliqué dans la survenue de vaginite, Il compromettrait également le pronostic vital des patients immunodéprimés atteint d'un cancer ou du Sida. C'est pourquoi, il est considéré comme un pathogène opportuniste malgré sa très faible virulence [38]. Ce germe résiste aux parabènes grâce à un système d'efflux.

Zygosaccharomyces bailii est aussi une levure qui contamine des produits alimentaires à base de fruits, se rendant ainsi responsable de pertes économiques considérables pour l'industrie alimentaire [39]. Elle résiste à tous les acides organiques faibles et par conséquent aux parabènes.

1.4.4.2- Résistance bactérienne :

Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas cepacia* et *Enterobacter cloacae* sont des bactéries responsables d'infections nosocomiales de type urinaire, ORL et bronchique ou encore de septicémies. Ces bactéries peuvent survivre en présence de parabènes, puisqu'elles possèdent une estérase capable d'hydrolyser la liaison ester de ces parabènes, afin d'utiliser les résidus comme source de carbone [40-42].

1.5-Pharmacocinétique : Absorption, Métabolisation, Excrétion :

Dans la littérature, quatre espèces animales ont servi à l'étude toxicocinétique des parabènes (rat, chien, chat et lapin) [43].

1.5.1 Absorption :

❖ Voie orale :

Par voie orale, tous les types de parabens sont très rapidement absorbés par le tube digestif [44], la liaison ester est ensuite hydrolysée par les estérases hépatiques et rénales [12].

En 2012, Aubert *et al.* ont étudié l'absorption du méthyl et propyl parabènes après une administration unique par voie orale à des rats à la dose de 100 mg/kg [45]. L'absorption est rapide car il a été observé un pic de concentration dans le sang entre 30 minutes et 1 heure, et presque complète (88 à 95 % de la dose).

Le faible nombre d'études réalisées chez l'Homme par voie orale montre des résultats similaires à ceux observés chez les animaux de laboratoire [46, 47]. L'administration par voie orale de méthyl parabène ou d'éthyl parabène donne lieu à une absorption rapide, une métabolisation importante et rapide et une forte excrétion.

❖ Voie cutanée :

La plupart des études sur la voie cutanée ont utilisé le rat comme modèle. Or, certaines données ont montré des différences dans les capacités métaboliques des peaux d'homme et de rat, qui remettraient en cause ce modèle dans l'étude de l'absorption des parabènes par voie cutanée [43].

En 2007, Jewell *et al.* ont remarqué que le mini porc constituait un meilleur modèle que le rat pour l'étude de l'absorption des parabènes par voie cutanée, remettant ainsi en cause les résultats de nombreuses études [48]. Les parabènes sont absorbés au niveau de la peau et peuvent être métabolisés. Le taux de pénétration cutanée augmente avec leur degré de liposolubilité, et donc avec la longueur de la chaîne alkyle.

Une étude de Pedersen *et al.* [49] montre également que le degré de pénétration des parabens dépend de leur solubilité. Ainsi, nous obtenons par ordre décroissant de passage, le

MeP, l'EtP puis le PrP. Le passage de ces trois parabens a été étudié par l'application de trois cosmétiques présents sur le marché, sur la peau d'oreille de lapin. Après 8 heures de contact avec la peau, 60% de MeP, 40% d'EtP et 20% de PrP ont traversé.

Dans une autre étude en 2007 [50], El Hussein et son équipe se sont intéressés à la pénétration cutanée de 4 parabens (MeP, EtP, BuP et PrP) présents dans une lotion cosmétique, à travers des fragments de peau humaine. L'étude est faite sur 2 groupes : dans le 1^{er}, une dose unique de la lotion est étudiée à différents temps, dans le 2^{ème} groupe, 3 doses égales sont déposées à différents instants (t 0,12 et 24h).

Les résultats du premier groupe montrent que, plus la molécule est liposoluble, moins elle traverse la peau (BuP<PrP<EtP<MeP). Pour le second groupe, après chaque application de lotion, la quantité de parabens qui a traversé la peau augmente. Celui qui passe le moins est le butylparaben. D'après les auteurs, plus le nombre d'applications augmente, et plus il y a un passage important. Le butylparaben présenterait, selon leurs analyses, le plus fort pouvoir de bioaccumulation dans la couche cornée. Les résultats de ces études rejoignent ceux obtenus par, Nicoli *et al.* en 2008 [51], Thiago *et al.* en 2010 [52] et Aubert *et al.* en 2012 [45].

Le passage des parabens à travers la peau peut être aussi influencé par la présence d'autres agents dans le cosmétique. Ainsi, l'ajout de tensioactifs tels que le polysorbate 80, le polyéthylène glycol 400 (PEG) diminue le passage des parabens au travers de la peau, tandis que leur activité antimicrobienne est augmentée [53].

En revanche, d'autres études ont montré que la présence d'alcool peut inhiber les estérases de la peau *in vitro*, augmenter la pénétration du MeP à travers la peau chez le cochon d'Inde, et permettrait la trans-estérification du MeP en BuP [54].

De même, les parabènes sont souvent utilisés en association en raison de leur effet synergique antibactérien (par exemple méthyl + propyl). Caon et al. [55] ont montré en 2010, que les combinaisons de parabènes fréquemment retrouvées dans les formulations cosmétiques (MeP + EtP, ou MeP + PrP) avaient une capacité de pénétration cutanée inférieure à celle d'un parabène seul sur un modèle de peau de porc.

1.5.2 -Métabolisme :

❖ Voie orale : [15]

La quasi totalité de la dose de parabènes administrés par voie orale est transformée en 5 à 72 h en acide para-hydroxybenzoïque et ses conjugués. Cette transformation se fait par une hydrolyse estérasiq ue et une conjugaison par les systèmes enzymatiques hépatiques et rénaux.

Jusqu'à 86 % du méthylparaben est excrété dans l'urine 24 h après son administration ; le métabolisme est rapide, des métabolites apparaissent au niveau urinaire trente minutes après l'ingestion des parabènes. Une étude suggère que les estérases hépatiques et rénales sont très efficaces dans l'hydrolyse des parabens (100% d'hydrolyse en 3 minutes).

❖ Voie cutanée :

Il existe des estérases de la peau, capables de métaboliser les parabens au niveau de la peau. Il s'agit des 4-carboxyesterases. Elles sont beaucoup moins nombreuses que celles du foie. Cette dégradation permet d'éviter un passage de parabens non métabolisés dans la circulation sanguine [56].

Pourtant, une étude *in vitro* mené chez le rat montre que, 30% du PrP appliqué par voie locale subit un passage transdermique sans être transformé par les carboxyestérases en acide para- hydroxybenzoïque. Il en va de même pour le BuP mais en moindre quantité (4%) [57]. Une autre étude *in vivo* sur des volontaires humains indique quand à elle que moins de 1% d'une forte dose de butylparaben appliquée sur la peau était absorbée intacte par celle-ci [58].

Des parabens sous forme intacte peuvent donc passer la barrière cutanée suite à une administration topique, notamment lorsque le métabolisme enzymatique cutané est saturé. Ce qui pourrait être le cas lors de l'emploi au long cours de produits cosmétiques contenant des parabènes.

De même, Wooi *et al.* [59] et Seko *et al.* [60] rapportent que 70% du propylparaben appliqué sur la peau de rats est métabolisé. En employant du diisopropylfluorophosphate (inhibiteur d'estérase), ils constatent l'absence de métabolites actifs et montrent que les carboxyl estérases, présentes dans la peau et la graisse sous-cutanée, sont responsables de cette métabolisation.

1.5.3- Excrétion :

Les parabènes sont très rapidement métabolisés par voie orale et cutanée, et conduit à l'hydrolyse de ces derniers en acide para-hydroxybenzoïque (PABA) qui est le métabolite principal. Ce métabolite peut être ensuite conjugué notamment avec la glycine, l'acide glucuronique ou le sulfate pour former l'acide para-hydroxyhippurique, le glucuronide para-hydroxybenzoïque ou le sulfate paracarboxyphényle [7].

L'excrétion est très rapide et principalement urinaire car divers métabolites sont présents dans l'urine dans l'heure suivant l'administration (plus de 90 % de la dose excrétée) [46].

Dans une série d'études chez le lapin, Tasukamoto *et al.* [61] ont suivi le devenir métabolique des parabènes administrés par gavage ; ceux-ci ne s'accumulent pas dans l'organisme, les métabolites majoritaires sont excrétés dans les urines par ordre décroissant : acide para-hydroxybenzoïque libre (39%), glycine (15%), acide glucuronique et certains acides sulfuriques conjugués. L'excrétion urinaire est rapide, 86% des métabolites sont éliminés en 24h. Il s'avère que le taux d'excrétion urinaire de l'acide para-hydroxybenzoïque diminue lorsque la longueur de la chaîne alkyle augmente.

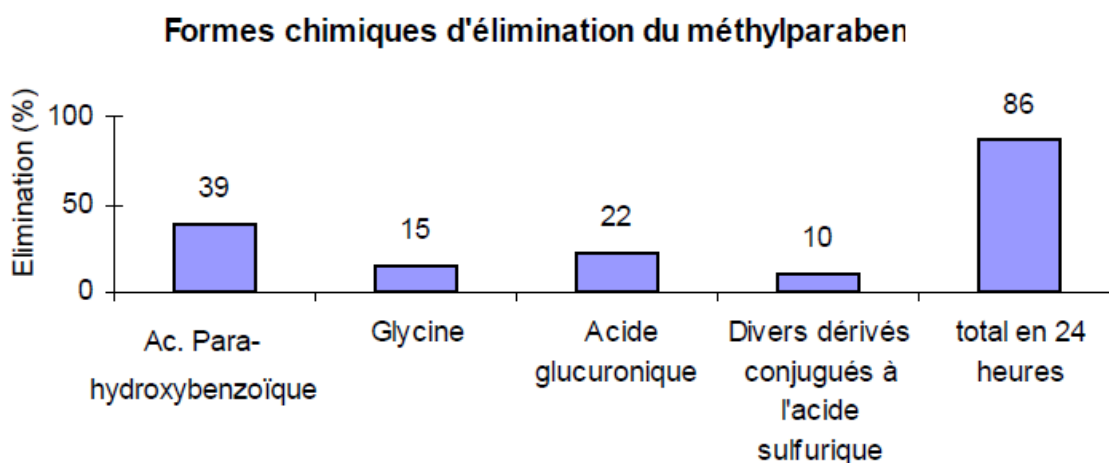


Fig.7 : Métabolites de la dégradation du méthylparaben [12].

Le schéma suivant reprend les étapes toxicocinétiques définies par les différents tests effectués sur les animaux :

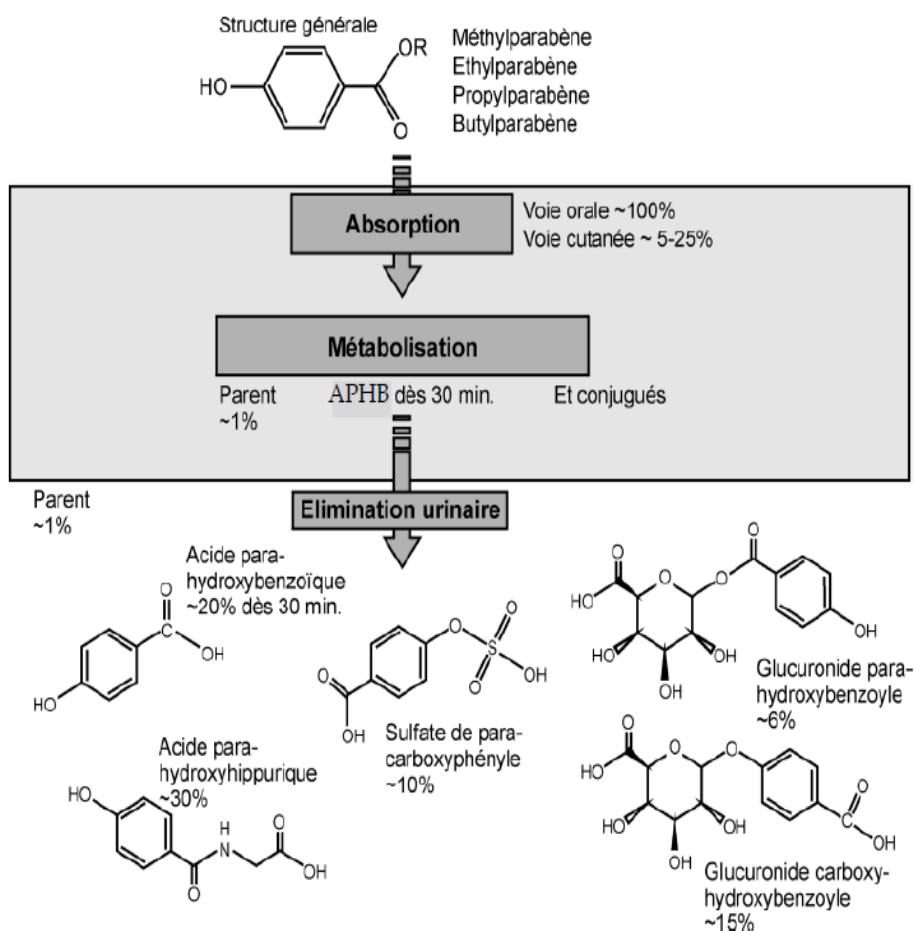


Fig.8 : Schéma métabolique des parabènes chez les animaux de laboratoire [43].

2-ETUDES DE TOXICITE

2.1- Toxicité aiguë :

Les plus anciennes études de toxicité à court terme datent de 1956 et 1984 [23, 62]. Il a été prouvé que la toxicité aiguë des parabènes diminuait avec l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle car le temps d'hydrolyse est plus important.

Le rapport de SCF (Scientific Committee on Food) affirme que la toxicité aiguë des parabènes n'apparaît qu'à doses élevées. Une valeur NOAEL (no-observed-adverse-effect level) de 1000 mg/kg/jours est acceptée pour tous les esters [63].

Les symptômes consécutifs à l'administration d'une importante dose de parabènes ou de leurs sels étaient une rapide ataxie, une dépression du système nerveux central et s'achevaient par une mort rapide. Néanmoins, le rétablissement après une dose non létale était rapide [7].

Les doses létales entraînant 50% de décès chez l'homme (DL50) sont : [64]

- 8 g/kg pour les méthyl-, éthyl- et propylparabènes.
- 5 g/kg pour le butylparabène.

Les dernières études ont été faites sur des espèces de poissons [65-67] afin de mesurer le potentiel toxique des parabènes en milieu aquatique. Aucune étude de toxicité aiguë n'a été recensée depuis 2004 sur des animaux plus physiologiquement proches de l'Homme.

2.2- Toxicité sub-chronique et chronique :

Les toxicités sub-chroniques et chroniques ont été testées chez les animaux, à savoir chez le rat, la souris et le chien [62]. Ces études indiquent que les parabènes ne sont pratiquement pas toxiques et les doses requises sont trop élevées par rapport aux doses usuelles d'utilisation : on en conclut que les toxicités à moyen et long termes sont très faibles.

En ce qui concerne la toxicité chronique, la dose sans effet toxique du méthylparabène a été fixée à 1050 mg/kg/j [15].

2.3-Génotoxicité

Certaines études montrent que les parabens peuvent avoir un effet indirect sur le génome. En effet, en influençant certaines molécules, ils créent des confusions au sein de l'organisme, ce qui entraîne ou bloque la transcription de certaines hormones.

Byford *et al.* Montrent en 2002 [68] que les parabens peuvent avoir un effet sur la transcription de gène CAT (Chloramphenicol acetyl transferase) chez des cellules MCF7 (lignée tumorale mammaire). L'étude se divise en deux étapes distinctes, tout d'abord les cellules sont laissées au contact de parabens pendant 24h, puis les résultats sont relevés. Le contrôle négatif (culture de cellules sans aucun ajout) permet de vérifier la transcription basale du gène. Le contrôle positif, ici du 17 β -oestradiol permet d'étalonner le niveau le plus important de l'expression du gène CAT. Au bout de 24h, on observe que l'éthylparaben, le n-propyl paraben et le n-butyl-paraben provoquent une augmentation de l'expression du gène CAT à une concentration de 10⁻⁴ ou 10⁻⁵ M. Le 17 β -oestradiol lui permet une expression du gène CAT deux fois plus importante que les parabens à une concentration de 10⁻⁸. La deuxième étape consiste à laisser les cellules en présence de parabens pendant 7 jours. Après la période de 7 jours, c'est le n-propyl-paraben qui permet l'expression la plus importante du gène CAT à 10⁻⁵ M, suivent le methyl et l'ethylparaben à 10⁻⁵ M mais le 17 β -oestradiol reste toujours deux fois plus puissant à 10⁻⁸ M. Les parabens sont donc capables de stimuler l'expression de gènes oestradiols dépendants.

D'autres études du même type ont été menées [69, 70] mais d'une part, les parabens n'atteignent jamais l'efficacité de l'oestradiol, d'autre part, ils réagissent différemment selon leur type.

D'un autre côté en 2004, les études recensées par l'EFSA avaient montré que les parabènes pouvaient induire des aberrations chromosomiques sur des cellules de poumon de hamster chinois. En revanche, le méthylparaben ne produisait pas d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules embryonniques humaines de poumon ni sur des cellules de moelle épinière de souris et de rats [71]. Et en 2008, Tayama et al. [72] ont montré que le propylparaben et le butylparaben pouvaient causer des dommages sur l'ADN, détectables par des tests spécifiques, sous la forme d'aberrations chromosomiques. Ces effets étaient observés à de fortes doses (0,75 mM et 1 mM).

2.4 - Tératogénicité / Toxicité reproductive :

En 2009, Shaw et al. [73] ont réalisé un test en deux temps chez la souris. En premier lieu, l'exposition au butylparaben s'est faite par voie sous-cutanée à des doses allant de 0,05 à 35 mg/animal/jour, sur des souris inséminées et entre le premier et le 4^{ème} jour de gestation. Aucune modification de la taille de la descendance, du nombre de souriceaux ou de leur poids n'a été observée. Dans la deuxième expérience, des doses de 35 et 40 mg de propylparaben ont été administrées par voie sous-cutanée chez des souris inséminées et sacrifiées au 6^{ème} jour de gestation. Il a été observé que l'administration de propylparaben jusqu'à la dose de 40 mg n'avait pas d'impact sur le nombre de sites d'implantation utérins.

2.5 -Cytotoxicité :

Les résultats de plusieurs anciennes études sont contradictoires. Les principales observations de toxicité induites par les parabènes concernent des effets de prolifération dans les cellules d'estomac de souris [7].

En 2010, Barse et al. [66] a observé des modifications histologiques chez la carpe commune (*Cyprinus carpio*) exposée au Méthylparaben pendant 26 jours par le biais de l'eau. A haut dose d'exposition, une dégénération histologique, des vacuolisations et des nécroses ont été observées dans le foie des poissons. Des modifications des tissus testiculaires de type fibrose et atrophie de l'épithélium germinale ont également été relevées. En conséquence, une diminution du nombre de spermatozoïdes a été remarquée.

Et en 2012, Khanal et al. [74] ont étudié la cytotoxicité des parabènes sur des cultures cellulaires de type HepG2 (cellules hépatiques humaines, utilisées comme modèles *in vitro* pour l'étude de l'induction enzymatique). Pour cela, les cellules ont été exposées aux différents parabènes durant 24 heures et leur viabilité a été mesurée. Les résultats ont montré que le butylparaben était le parabène le plus cytotoxique, entraînant des fragmentations de l'ADN. En revanche, l'acide para-hydroxybenzoïque n'a montré aucune toxicité envers les cellules, et ce même jusqu'à la plus forte dose de 1 mmol/L. Le Méthylparaben s'est montré très légèrement toxique avec une viabilité de 90% au bout de 24 heures. Le propylparaben en revanche a entraîné une viabilité d'environ 20% seulement après le même temps d'exposition.

2.6- Neurotoxicité

Très peu d'études ont été menées concernant la neurotoxicité des parabènes, En 2009, Kawaguchi et al. [75] ont exposé des rattes gestantes à de l'isobutylparaben sous forme de capsules sous-cutanées. Les résultats suggèrent que les rats mâles sont plus affectés par cette exposition précoce. Celui-ci entraînerait de l'anxiété à l'âge adulte et des troubles de la capacité d'apprentissage.

En 2013, Ali et al. [76] ont exposé des rattes gestantes à des doses de Butylparaben de 200 mg/kg de poids corporel par voie orale et vois sous-cutanée. Les résultats montrent des désordres du développement neuronal sur la descendance, similaires à ceux observés chez des modèles autistes de rats. Aucune étude n'a cependant pu confirmer ces résultats à ce jour.

2.7- Vieillissement cellulaire photo-induit :

Une étude menée par Nishizawa *et al.* en 2006 [77] montre que les parabens peuvent engendrer un stress oxydatif sur la peau. Un mélange de méthyl ou éthylparaben avec du glutathion et du dioxygène est réalisé. Il y a production de 1,4-Benzoquinone et d'hydroquinone à partir des parabens et la formation du glutathion conjugué. Cela entraîne la consommation d'un antioxydant (le glutathion) mais également la synthèse de peroxyde d'hydrogène, ces deux facteurs pouvant provoquer un stress oxydatif.

Une autre étude en 2006 [78] montre les effets du méthylparaben sur les kératinocytes humains avec une exposition aux UVB. L'exposition des cellules aux UVB ou au méthylparaben seuls ne provoque pas de changements au niveau du stress oxydatif, de la production d'oxyde nitrique, de la peroxydation des lipides ou encore de l'activation de facteurs de transcription. Par contre, il apparaît que les deux combinés renforcent ces paramètres. Après l'expérience, ils observent également une augmentation du nombre de cellules mortes. Egalement, le méthylparabène appliqué sur la peau réagit avec les UVB donnant ainsi des sous-produits du méthylparabène causant des dégradations de l'ADN [79].

Il apparaît donc après cette étude que l'exposition au soleil combinée à la présence de méthyl paraben sur la peau peut s'avérer risquée surtout que le le méthylparaben est souvent employé dans les formulations cosmétiques de type protection solaire.

Une autre étude a été menée sur des kératinocytes en 2007 [80] ou une fois encore, le méthyl-paraben qui a été testé. Selon l'étude, le méthylparaben diminue l'expression de l'ARN messager de la HAS (Hyaluronicacidsynthase) 1 et 2 et du collagène de type IV. La modification de concentration de ces composés naturels de la peau serait responsable d'un changement de conformation des kératinocytes, entraînant une incapacité pour ces cellules de proliférer. Or, la peau est en renouvellement constant. L'incapacité pour la peau de se renouveler entraîne inexorablement une irritation cutanée

3-UTILISATIONS DES PARABENES

Les parabènes sont utilisés depuis 1920, comme agents conservateurs pour prévenir la contamination bactérienne des produits cosmétiques, pharmaceutiques et alimentaires. De nombreuses propriétés en font des conservateurs privilégiés pour les industriels ; citons entre autres [81]:

- Un large spectre d'activité contre les bactéries, les moisissures et les levures.
- Une grande stabilité chimique vis-à-vis de la température pour des niveaux de pH compris entre 4,5 et 7,5.
- Un degré de toxicité généralement jugé faible.
- Une absence de goût ou d'odeur.
- Un coût de production faible.
- Une solubilité compatible avec les usages attendus.

Ils ont une activité antimicrobienne d'autant plus grande que la chaîne alkyle est grande, mais une solubilité dans l'eau d'autant plus faible ; c'est pour cette raison que méthyl-, éthyl- et propyl-parabène restent les parabènes les plus communément utilisés [81].

L'importance de leur emploi, toute catégorie de produits confondue, classe par ordre décroissant le méthylparaben, le propylparaben, le butylparaben, puis l'éthylparaben [6].

Les concentrations et le type de parabènes sont différents selon les produits. Il n'existe donc pas d'approche commune. Concernant le médicament, la question intègre toujours l'évaluation d'un rapport bénéfices/risques [82].

Plusieurs études convergent vers une exposition moyenne des individus de l'ordre de 78 mg/jour pour une personne de 60 kg, cette exposition :

- Provenant pour les deux tiers des cosmétiques, un tiers des médicaments et marginalement (autour de 1%) de l'alimentation.
- Se traduisant par un niveau très élevé de détection des parabènes dans les urines de la population.

Une étude menée en Allemagne a ainsi montré des concentrations supérieures à 0,5 µg/L dans 79% à 99% des échantillons pour le méthyl, éthyl et propylparabens et ce de manière quasi constante depuis 1995 [81].

3.1- Utilisations en association :

On a vu que l'augmentation de la chaîne alkyl induisait une augmentation de la lipophilie mais une réduction de la solubilité en milieu aqueux. Ainsi, pour augmenter la solubilité d'un parabène en milieu aqueux on peut agir de différentes façons [6]:

- Un mélange de parabens de chaînes d'alkyles de longueurs différentes, ce qui permet d'augmenter la concentration totale en conservateur. Cette association a pour résultat l'addition des effets antimicrobiens. L'association la plus rencontrée est celle comportant du méthyl et du propylparaben.
- L'ajout des agents solubilisant ou co-solvants comme le propylène glycol, une étude réalisée par DARWISH et BLOOMFIELD a montrée l'augmentation significative de la solubilité des méthyl et propylparaben avec l'ajout d'un co-solvant.
- L'utilisation des parabènes en association avec d'autres conservateurs antimicrobiens comme le phénoxyéthanol qui améliore l'activité vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, l'imidazolidinyl urée ou la diazolidinyl urée.
- L'ajout de l'EDTA (éthylènediaminotétra-acétat) permet aussi d'augmenter en synergie l'activité antimicrobienne des parabens, l'EDTA possède un effet chélateur sur le fer, un élément essentiel à la croissance bactérienne. La même chose pour l'antioxydant le BHA (butylhydroxyanisol) qui possède de bonnes propriétés antimicrobiennes contre les bactéries Gram positif.

3.2- Domaines d'utilisation :

Tab3. : Exemples de domaines d'utilisation des parabens (MeP, PrP, BuP, EtP) [56].

Produits cosmétiques	Très nombreux produits d'hygiène, de soins et de maquillage, crèmes dépilatoires, crèmes solaires, dentifrices, déodorants, gels, poudres, savons, shampoings, teintures capillaires, crèmes amincissantes, antirides, crèmes hydratantes ...
Médicaments	Crèmes, pommades, onguents, lotions, ovules, suppositoires, solutions injectables/nasales/ophtalmiques/auriculaires, comprimés, sirops ...
Aliments	Assaisonnements, conserves, crèmes, jambons, gelées, jus de fruit, sauces industrielles
Divers	Colles et pansements, graisses industrielles, huiles et cirages.

3-2-1-Cosmétique :

Les parabens, esters de l'acide parahydroxybenzoïque, sont des conservateurs ajoutés dans les produits cosmétiques afin de prévenir le développement d'agents bactériens et/ou fongiques.

Ils sont présents dans environ 80 % des produits cosmétiques en raison de leur efficacité antimicrobienne et de leur relative innocuité, en particulier vis-à-vis des effets sensibilisants. Ils sont donc indispensables car ils participent à l'innocuité des produits pour les consommateurs [83].

Leur usage fréquent dans les produits cosmétiques est dû essentiellement à leurs propriétés organoleptiques (sans odeur ni saveur) et à leur inertie chimique ne causant ni décoloration ni durcissement du produit [2]. Les produits contenant les parabènes peuvent être autoclavés sans perte significative de leur activité microbienne résultant de l'hydrolyse. Les parabènes à chaîne courte (méthyl, éthyl et propyl) sont le plus utilisés dans les solutions aqueuses en suspension comme les savons liquides alors que les parabènes à longue chaîne (butyl et isobutyl) sont utilisés surtout dans les crèmes à base d'huile [51]. Ils ont été utilisés dans presque tous les types de cosmétiques, avec une utilisation signalée dans plus de 13200 formulations [2].

La présence des parabens dans les produits cosmétiques a fait l'objet de plusieurs études :

- ✓ Une étude en 2003 montre que le méthylparaben, propylparaben et éthylparaben étaient utilisés dans 82% des 17907 formulations cosmétiques recensées. Les butyl, isobutyl et isopropyl et benzylparaben étaient contenus respectivement dans 13%, 1,3%, 0,2% et 0,02% de ces mêmes formulations [84].
- ✓ Une étude de Rastogi en 2006 a montré la présence majoritairement, dans les cosmétiques, Du méthylparaben, puis de l'éthylparaben, du propylparaben, du butylparaben et enfin du benzylparaben [85].
- ✓ Une étude menée en Espagne en 2009 sur 215 produits cosmétiques indiquait un taux de présence des parabènes de 99% dans les crèmes et les lotions et de 77% dans les démaquillants [8].
- ✓ Une étude menée aux Etats-Unis en 2013 indiquait pour sa part que méthyl et propylparabènes étaient présents dans 52% des produits cosmétiques testés (170 produits), alors que l'éthyl et butylparabènes étaient présent dans 25% des produits [86].
- ✓ Enfin, selon une enquête réalisée en France, sur une base de 15000 produits de beauté-hygiène indiquait que 23% des produits d'hygiène et de beauté (soit 3450 produits) contenaient des parabènes [W4].

D'une manière générale, l'on retrouve les parabènes dans les lotions et crèmes hydratantes pour le visage, le corps et les mains, les produits de maquillage et démaquillants, les crèmes et lotions de nuit, les shampooings et après-shampooings, les déodorants ou encore les crèmes solaires [7, 87].

Les figures ci-dessous illustrent la présence des parabens dans les produits cosmétiques :



Fig.9 :Crème lavante Lipikar Syndet® de la Roche Posay [W5].

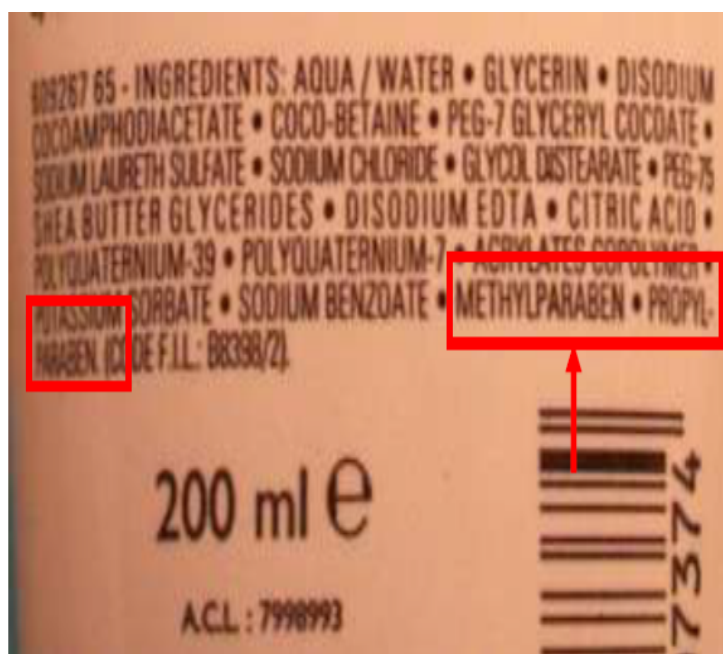


Fig.10 : liste des ingrédients de Lipikar Syndet® [88].

3.2.2- Aliments :

En raison de leur faible toxicité et de leur activité antimicrobienne efficace, les parabens, y compris le méthylparaben, sont utilisés dans les aliments depuis plus de 50 ans [15]. Ils sont incorporés dans plusieurs catégories d'aliments [2] :

- Les gâteaux, pâtisseries, glaçages, garnitures : 0,03 à 0,06 % avec un rapport méthyl /propyl de 1 sur 3.
- Les boissons sucrées, crèmes et pâtes : 0,1% avec une combinaison de parabens.
- Les confitures, gelées, condiments : 0,07% avec un rapport méthyl /propyl de 2.
- Les olives, conserves : mélange de divers parabens à 0,1%.
- Les sirops à la concentration de 0,07%.

Les seuls parabens utilisés dans l'alimentation comme conservateurs sont le méthylparaben et son sel sodique, l'éthylparaben et son sel sodique. Ils sont nommés [56] :

- E218 (méthylparaben) et E219 (son sel sodique),
- E214 (éthylparaben) et E215 (son sel sodique).

Leur usage :

- Union Européenne :

Leur usage est décroissant du fait d'une réglementation durcissante, le propylparabène (E216) et son sel de sodium (E217) ont notamment été retirés de la liste des additifs alimentaires autorisés après 2006.

- Au Etats-Unis :

Leur usage semblant croissant où ils sont utilisés comme substituts au sucre, dans les jus de fruits, dans les graisses et les huiles, dans les légumes transformés ou encore les produits laitiers congelés. L'usage des principaux parabènes est catégorisé GRAS (« Generally Recognised As Safe ») par la Food & Drug Administration [81].

Selon la FDA, la consommation quotidienne alimentaire de méthylparabène est de 0,6 mg par jour et celle de propylparabène de 0,78 mg par jour pour une personne de 60 kg [81].

Une étude a été réalisée en 1973, pour déterminer les aliments spécifiques dans lesquels les parabens ont été utilisés et à quels niveaux, une augmentation de 30 fois de l'utilisation de parabens a été observée de 1960 à 1970 [89].

Dans une tentative de calcul de la consommation de paraben en 1972, le SCOGS (select committee on GRAS-Generally Recognized As Safe –Substances) a conclu que la consommation de méthyl et propylparaben était exagérée. Le SCOGS a estimé l'apport quotidien moyen de méthyle et propylparabène combinés, serait de 0,15 mg. L'apport de paraben à partir de sources naturelles est négligeable [90].

Il est enfin à souligner qu'au niveau des produits alimentaire, les parabens peuvent aussi être utilisés par vaporisation à la surface des aliments fragiles, ou en les incorporant au papier d'emballage pour lui conférer un pouvoir antimicrobien, sans limite ou restriction [91].

3.2.3-Médicaments:

Les parabènes sont utilisés en tant qu'excipients dans les médicaments dans le but d'éviter la contamination microbiologique et d'empêcher la dégradation du ou des principe (s) actif(s) [7]. Ils sont utilisés comme conservateurs dans le domaine pharmaceutique depuis les années 1920, on les retrouve dans les suppositoires, les produits anesthésiques, les comprimés, les sirops, les solutions injectables, les contraceptifs, les médicaments OTC (Over- The- Counter), Leur concentration varie d'un produit à l'autre mais rarement qu'elle dépasse 1% [92-95]. Contrairement aux cosmétiques, seul le propylparaben est fréquemment utilisé comme conservateur, l'éthyl et le butyl parabène ne sont présents que dans quelques spécialités [96]. Les doses généralement utilisées sont fonction de la forme galénique :

- 0,1 à 0,15 : Crèmes, gels, lotions.
- 0,05 à 0,1 : Gouttes ophtalmiques.
- 0,05 à 0,15 : Voie orale et vaccins [6].

En 2011, le journal Le Monde a établi une liste de 400 médicaments contenant des parabens, parmi lesquels, de nombreux cosmétiques pour bébé, des crèmes comme Biafine® ; de nombreux sirops contre la toux, des pansements gastriques, des traitements des troubles du transit intestinal ou des nausées et vomissements, les formes en suspension buvable de médicaments cardiovasculaires ou antibiotiques, des médicaments contre la douleur et la fièvre, et les traitements de l'asthénie [81].

Les figures 11 et 12 illustrent la présence des parabènes dans les spécialités pharmaceutiques :



Fig.11: Conditionnement secondaire du dentifrice Fluocaril® [88].

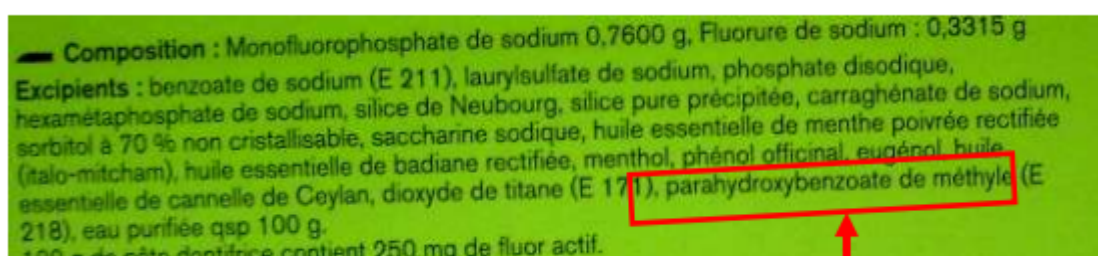


Fig.12: Liste des excipients contenus dans Fluocaril® [88].

4- REGLEMENTATION DES PARABENES

En raison de la controverse importante sur la toxicité des parabènes, on constate que la réglementation européenne n'est pas très développée du fait du manque de preuves scientifiques, limitant ainsi les prises de décision.

4.1- Dans le domaine cosmétique :

❖ Réglementation européenne :

Depuis le 11 juillet 2013, les produits cosmétiques vendus sur le marché de l'Union Européenne doivent répondre au règlement N°1223/2009 du Parlement et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. Ce règlement remplace la directive 76 /768/CEE et établit des règles auxquelles doit satisfaire tout produit cosmétique mis à disposition sur le marché [81].

L'éthylparabène et le méthylparabène sont inscrits dans l'annexe V (entrée 12) du règlement cosmétique (liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques). Cette annexe fixe les concentrations maximales de parabènes pouvant être utilisés dans le produit fini [W6]:

- Une concentration maximale de 0,4% (équivalent en acide para-hydroxybenzoïque) pour un ester utilisé seul.
- Une concentration maximale de 0,8% (équivalent en acide para-hydroxybenzoïque) pour un mélange d'esters.

Initialement soumises aux mêmes limites, les concentrations admises de butyl et propylparabènes, également présents à l'Annexe V, ont été ramenées à 0,14% pour la somme des concentrations individuelles depuis le 16 avril 2015, en application du règlement (UE) N°1004/2014 modifiant l'Annexe V du règlement N°1223/2009. Par ailleurs, butyl et propylparabènes ne doivent pas être utilisés dans les produits sans rinçage destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de trois ans. Ces modifications ont fait suite aux recommandations récentes du Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs [81].

Les isopropylparabène, isobutylparabène, phénylparabène, pentylparabène et le benzylparabène ont été inscrits dans l'annexe II (liste des substances interdites dans les produits cosmétiques) du règlement cosmétique, et donc interdits dans les cosmétiques par le règlement (UE) N° 358/2014 de la commission du 9 avril 2014 [81].

Les parabènes peuvent être utilisés dans les cosmétiques « hypoallergéniques » à une concentration usuelle ne dépassant pas 0,3% (souvent 0,2% de méthyl et 0,1% de propylparabène) [88].

❖ **Réglementation aux Etats-Unis :**

Aux Etats-Unis, la CIR (Cosmetics Ingredient Review) a recommandé les mêmes concentrations maximales de parabènes que celles suggérées par le SCCP et légiférées par l'UE [97].

❖ **Réglementation au Canada :**

Au Canada, aucun parabens ne figure dans la liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques.

L'organisme Santé Canada affirme que la commercialisation des produits cosmétiques est assujettie à une législation stricte qui protège les consommateurs contre les produits nuisibles. Par conséquent, elle ne considère pas l'utilisation de parabènes dans les produits de consommation et les cosmétiques comme dangereuse pour la santé et, rien ne démontre qu'il existe un lien de cause à effet entre les parabènes et le cancer du sein. Néanmoins, les parabènes restent très surveillés par Santé Canada, qui mentionne que plusieurs études sont en cours pour évaluer les risques liés aux parabènes.

4.2- Dans les Aliments :

Les parabènes sont largement utilisés comme additifs dans l'alimentation et leur emploi est autorisé en Europe par la directive 95/2/CE du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants (Annexe III).

Selon le règlement (UE) N°1129/2011 qui complète le cadre législatif préexistant de la commission qui porte sur les additifs alimentaires, seuls l'éthyl-paraben (E214), le méthyl-paraben (E218) et leurs sels (respectivement E215 et E219) sont autorisés pour un usage d'additif alimentaire. Les catégories de denrées pour lesquelles leur usage est admis comprennent : [W7]

- Une partie des confiseries ;
- Les viandes transformées ;
- Les édulcorants de table sous forme liquide ;
- Les amusegueules prêts à consommer.

La teneur autorisée en méthyl et éthylparaben dans les aliments est de 300 mg/kg, également la DJA est 10 mg / kg pour la somme de méthyl et d'éthyl parabène et de leurs sels de sodium [W7].

Le propylparaben (E216) et son sel de sodium (E217) sont exclus de l'UE en tant qu'additifs alimentaires depuis 2006 suite aux conclusions de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) indiquant des effets sur les hormones sexuelles et les organes reproducteurs mâles des jeunes rats et une absence de niveau sans effet adverse observé (NOAEL) clair.[81]

La directive 2006/52/CE indique en outre qu'il est nécessaire d'interdire l'usage des para-hydroxybenzoates (parabènes) dans les compléments alimentaires liquides [W8].

4.3- Dans les Médicaments :

❖ FDA

«Ophtalmic Drugs Panel» de la FDA (Food And Drug Administration) a indiqué que l'utilisation du méthylparaben et le propylparaben à des concentrations efficaces contre les micro-organismes provoque une irritation des yeux donc ils ne sont pas acceptés comme conservateurs des produits ophtalmiques OTC, cette irritation n'est pas été confirmée [98].

Le méthylparaben et le propylparaben ont été classés comme inertes dans les dentifrices, contraceptifs, topiques analgésiques, les médicaments injectables (voie sous cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, intra-articulaire, intralésionnel...), dans les inhalations et solutions nasales, et les médicaments des voies ophtalmiques (solutions, pommades, suspensions), orale, topique, rectale et vaginale [99].

❖ **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**

L'ANSM s'est intéressée à la question des parabènes dans les médicaments dès 2004, à la suite de la publication d'une étude britannique «étude de Darbre».

En 2009, l'ANSM (ex-AFSSAPS) a publié un bulletin qui s'intéresse à la sécurité d'utilisation des parabènes dans les médicaments. En raison des résultats controversés sur les effets des parabènes, plusieurs institutions européennes dans les domaines de l'aliment, des cosmétiques et du médicament concluent sur la nécessité de mettre en œuvre des études expérimentales supplémentaires afin de mieux préciser le risque sur la fertilité pour l'homme [100].

En 2011, l'ANSM sort un document intitulé « Questions/Réponses » pour faire le point sur la présence des parabènes dans les médicaments [W9].

Autre que le risque allergisant connu de ces conservateurs qui est mentionné dans la notice, l'ANSM précise que les autres risques ne sont pas démontrés pour l'instant. Par conséquent, le rapport bénéfices/risques de ces médicaments n'est pas remis en cause.

Enfin, L'agence a identifié 400 spécialités de médicaments contenant des parabènes dont 306 plus particulièrement ciblés parce que contenant du propylparaben, Parmi ces médicaments, l'agence a ciblé les produits les plus à risque théoriques qui combinent :

- Les doses les plus importantes de PrP (posologie quotidienne) ;
- La commercialisation la plus importante et en particulier quand l'utilisation concerne la population pédiatrique considérée comme particulièrement à risque.

L'analyse de risques de ces médicaments a conduit l'agence à contacter les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché pour les inciter à mettre en place une étude à réaliser chez l'animale, l'agence s'est refusée à publier une liste de ces médicaments, qui aurait peu d'intérêts selon elle, car l'analyse de risque doit tenir compte de plusieurs facteurs : le type de parabènes et sa concentration, la population exposée (en sachant que la population pédiatrique et les femmes enceintes et allaitantes sont considérées comme particulièrement à risque), et la voie d'administration.

❖ L'Agence européenne des médicaments (EMA)

L'EMA a publié sur son site internet une Guideline s'intitulant « *Guideline on Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use* » [W10], qui annule et remplace les recommandations élaborées par l'AFSSAPS en 1999 et qui indique les mentions à apposer sur l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain en raison de Certains excipients à effet notoire dont les parabènes. Cette dernière datant de Juillet 2003, une nouvelle version est finalisée en 2014.

L'EMA a mis en ligne le 25 avril 2013 un projet de recommandations ouvert à commentaires jusqu'au 31 octobre 2013, qui a pour objectif d'apporter les dernières connaissances scientifiques sur deux parabènes très utilisés dans les médicaments administrés par voie orale : le méthyl et propyl parabène, ce projet de recommandations n'est toujours pas finalisé à ce jour [101].

L'utilisation du méthyl parabène jusqu'à 0,2 % dans les médicaments administrés par voie orale, y compris pour la population pédiatrique, est jugée sans danger. Ainsi, le propyl parabène, une DJA de 5 mg/kg/jour a été fixée pour les adultes et les enfants de plus de deux ans. Aucune DJA n'a pu être établie pour les enfants de moins de deux ans. Son utilisation dans les médicaments destinés aux enfants âgés de moins de deux ans doit donc être justifiée en réalisant une évaluation bénéfices/risques, qui doit prendre en compte plusieurs facteurs :

- La posologie ;
- la concentration en propyl parabène ;
- La durée du traitement ;

- La sévérité de la maladie ;
- L'existence d'alternatives thérapeutiques.

En effet, aucune interdiction d'utilisation des parabènes dans les médicaments n'est envisagée par l'EMA. Il s'agit seulement de fixer des valeurs limites qui n'entraîneraient aucun danger pour la population, selon les données scientifiques disponibles.

❖ **Académie Nationale de Pharmacie**

Le 22 mai 2013, l'Académie Nationale de Pharmacie a publié un document « Parabènes & médicaments : un problème de santé publique ? » pour donner son point de vue et émettre des recommandations sur l'utilisation des parabènes dans les médicaments [102].

Ainsi, les principales recommandations étaient :

- ✓ Ne pas interdire l'usage général des médicaments renfermant des parabènes, car ces derniers possèdent un rapport bénéfices/risques positif, par rapport aux éventuelles conséquences (altération de la conservation des médicaments, augmentation des effets secondaires dus aux bactéries et champignons susceptibles de se développer) ;
- ✓ Encourager les formulations alternatives, ou des formes à usage unique, pour éviter l'utilisation de conservateurs, principalement pour la population pédiatrique ;
- ✓ Evaluer au cas par cas le rapport bénéfices/risques de l'utilisation de médicaments contenant des parabènes chez les femmes enceintes ;
- ✓ S'assurer de la nécessité de l'usage de conservateurs dans la formulation lors du développement de nouveaux médicaments ;
- ✓ Se conformer à l'essai d'efficacité de conservation antimicrobienne de la Pharmacopée Européenne pour un médicament qui nécessiterait un conservateur, et ce afin de déterminer sa concentration minimale et de privilégier les conservateurs ayant déjà fait la preuve de leur innocuité.

5-AVANTAGES ET LIMITES DES PARABENES

5.1- Avantages :

Les parabens présente beaucoup d'avantages ce qui explique leur utilisation fréquente dans de nombreux produits : [2, 103]

- Une faible toxicité générale, et un rapport bénéfique /risque élevé,
- Absence d'effets secondaires,
- Large spectre d'activité (action sur de nombreuses bactéries Gram positif et négatif),
- Bien tolérés : non sensibilisants et non irritants sur les peaux normales,
- Stabilité à la chaleur,
- Stable et actif sur une large gamme de pH,
- Des propriétés organoleptiques remarquables et indispensables pour certaines formulations : inodores, incolores, insipides, et n'entraînent pas de changement d'aspect du produit dans lequel ils sont incorporés,
- Une absorption, une métabolisation et une excrétion rapides,
- Non photosensibilisants, non phototoxiques,
- Un faible coût,
- Biodégradables,
- Suffisamment hydrosolubles pour avoir une concentration significative en phase aqueuse.

5.2- Limites :

Comme précisé précédemment, L'activité des parabens est très faible contre certaines bactéries en particulier celles du genre *Pseudomonas*, (*Pseudomonas cepacia*) et *Enterobacter cloacae*. Et certains germes fongiques.

Parmi les limites des parabens on note [69]:

- Faible solubilité dans l'eau.
- Certains sont non-ioniques.
- Nécessite l'ajout d'autres conservateurs bactéricides.
- Incompatibilité avec certaines protéines.

Egalement la performance des parabens est affectée par certains facteurs environnementaux [4, 28]:

- pH du produit fini
- Une charge pulvérulente a granulométrie très fine,
- La présence de macromolécules :

Il été démontré que la complexation entre les parabens et certains excipients affecte leur activité antimicrobienne : bêta - cyclodextrine, les dérivés cellulosiques, polyéthylène glycol.....)

- La teneur en huile :

La concentration de l'agent antimicrobien dans l'eau détermine son efficacité puisque les micro-organismes se multiplient en phase aqueuse, donc il est nécessaire que l'agent antimicrobien soit maintenu à une concentration efficace dans la phase aqueuse du produit.

- Les tensioactifs :

Les études ont démontré que l'activité antimicrobienne est largement fonction de la concentration en agent antimicrobien libre et que les conservateurs associés avec les micelles de tensioactifs n'ont que peu ou pas d'activité.

Pisano et Kostenbauder en 1959 ont démontré que la concentration minimale inhibitrice (CMI) en méthylparaben nécessaire pour inhiber la croissance d'*Aerobacter aerogenes* passe de 0,075% à 0,32% pour une concentration en polysorbate 80 allant de 0% à 7% respectivement.

Ashworth et Heard en 1966 ont également mesuré qu'à des concentrations en polysorbate 80 de 1,43% et 2,86% les fractions de méthylparaben sous forme libre passent de 2,9% à 1,9% respectivement.

Enfin Patel et Kostenbauder en 1958 ont également quantifié qu'à une concentration de 5% en polysorbate 80 seulement 22% de la quantité totale de méthylparaben et 4,5% du total de propylparaben sont présents sous forme libre, La forme libre étant la forme microbiologiquement active.

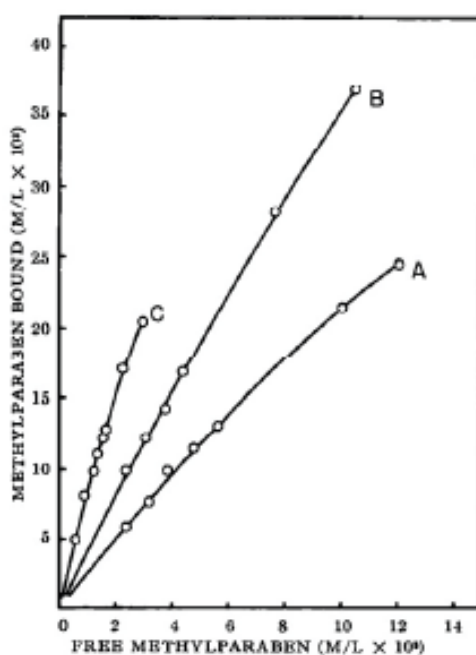


Fig.13 : Représentation de la quantité de méthylparaben libre par rapport à celle non libre en fonction de la concentration en polysorbate 80. A. : 3% en polysorbate 80 ; B. 5% en polysorbate 80 ; C. 10% en polysorbate 80

6-METHODES D'ANALYSES [104]

Les méthodes de dosage et d'identification des parabens sont réglementées par la directive Européenne 96/45/CE du 2 juillet 1996, basée sur les travaux de De Kruijf *et al.* [105, 106].

En tant que directive, elle laisse toutefois le soin aux états membres de mettre en place les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires, notamment la vérification, par des contrôles officiels, de la bonne application des méthodes qu'elle décrit.

6.1-Identifications :

L'identification des parabens se fait par Chromatographie sur Couche Mince (CCM).

❖ Les solutions de références

Préparations des solutions de références à 0,1% (m/v) contenant respectivement le méthyl, éthyl, propyl, butyl et benzylparaben, le phenoxy-2-éthanol et le phénoxy-1-propanediol.

❖ Le principe

L'échantillon est premièrement acidifié pour éliminer les sels puis mis en solution dans l'acétone. Après filtration, la solution acétonique (le filtrat) est mélangée à de l'eau et les acides gras sont précipités en milieu alcalin sous forme de sels de calcium. La solution est de nouveau filtrée puis le filtrat est extrait à l'éther diéthylique afin d'éliminer tous les produits organiques. On récupère la phase aqueuse, contenant les conservateurs, que l'on tamponne à pH=2 avec de l'acide chlorhydrique. Les parabens repassent dans la phase organique qui est également extraite à l'éther diéthylique. Une partie de l'extrait est déposée sur une plaque de chromatographie en couche mince recouverte de gel de silice. Après développement de la plaque, le chromatogramme obtenu est observé sous lumière ultraviolette et révélé par le réactif de Million (nitrate mercurique).

Tous les réactifs utilisés doivent être de pureté analytique. L'eau utilisée doit être de l'eau distillée ou de l'eau d'une pureté au moins équivalente.

❖ Exploitation des résultats

Après révélation de la plaque on calcule les rapports frontaux des différentes taches obtenues pour les comparer à ceux des solutions de références, Les esters de l'acide hydroxy-4-benzoïque apparaissent sous forme de taches rouge.

Tab.4 : Exemple de Rf pouvant être obtenus (D'après la septième directive 96/45/CE du 2 Juillet 1996)

Composés	R (%)	Couleur
Acide p-hydroxybenzoïque	11	rouge
Méthylparaben	12	rouge
Benzylparaben	16	rouge
Ethylparaben	17	rouge
Propylparaben	21	rouge
Butylparaben	26	rouge
Phénoxy-2-éthanol	29	jaune
Phénoxy-1-propanediol	50	jaune

6.2-Dosage

L'échantillon est acidifié par de l'acide sulfurique puis mis en suspension dans un mélange d'éthanol et d'eau. Après avoir été chauffé doucement pour fondre la phase lipidique afin de faciliter l'extraction quantitative, le mélange est filtré afin d'éliminer toute particule solide restante. Les conservateurs présents dans le filtrat sont dosés par HPLC en phase inverse en utilisant comme étalon interne hydroxy-4-benzoate d'isopropyle.

Tab.5 : Caractéristiques de l'appareillage HPLC utilisé.

Dimensions de la colonne	L = 12,5 cm ; Ø = 4,6 mm
Phase stationnaire	Nucleosil 5C18 ou equivalent
Phase mobile	Tétrahydrofurane/Acétonitril /Méthanol/H ₂ O
Détecteur	UV a 280 nm

❖ **Solution étalon des conservateurs :**

À partir de la solution mère de conservateurs (méthyl, éthyl, propyl, butyl, benzylparabens, phenoxy-2-éthanol et phénoxy-1-propanediol), On prépare 5 solutions étalons diluées dans un mélange éthanol/eau contenant l'étalon interne, Puis on effectue l'analyse HPLC de ces solutions, ce qui permet d'obtenir les différentes courbes d'étalonnages.

❖ **Exploitation des résultats**

Cette méthode est générale et s'applique donc à tous les produits. Ceci implique que la résolution des pics ne soit pas toujours optimale. Un facteur de séparation des pics et un facteur d'asymétrie (AS) sont donc introduits par cette directive.

Le facteur de séparation, doit être d'au moins 0,90 pour que l'analyse soit acceptée, alors que le facteur d'asymétrie (AS), doit lui aller, pour tous les pics, de 0,9 à 1,5. Le texte précise que la composition de la phase mobile peut être optimisée dans le but d'obtenir la séparation souhaitée.

Après l'obtention du chromatogramme et en se basant sur la théorie de la répartition gaussienne, le calcul des concentrations ne s'effectuera pas en tenant compte des aires des pics mais en reportant les hauteurs des pics sur les courbes étalons. Le résultat obtenu est exprimé en pourcentage par rapport à la masse.

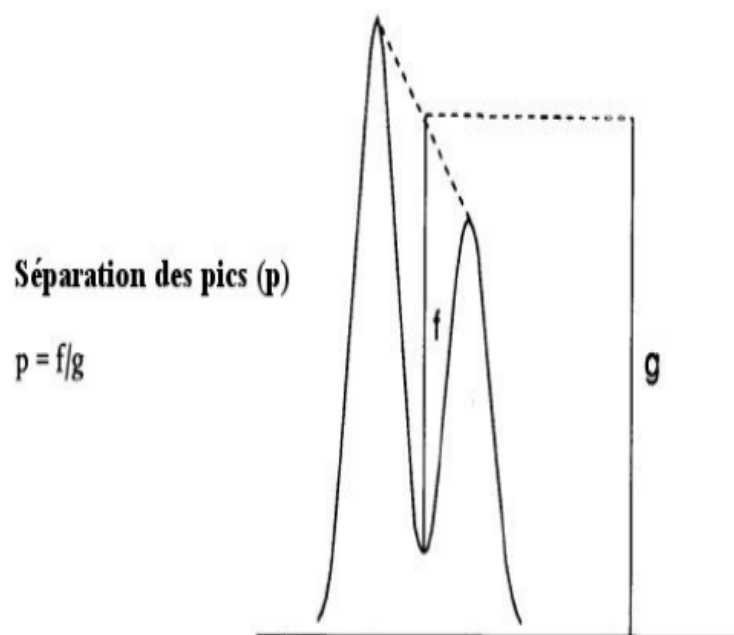


Fig.14: Séparation des pics (D'après la septième directive 96/45/CE du 2 Juillet 1996)

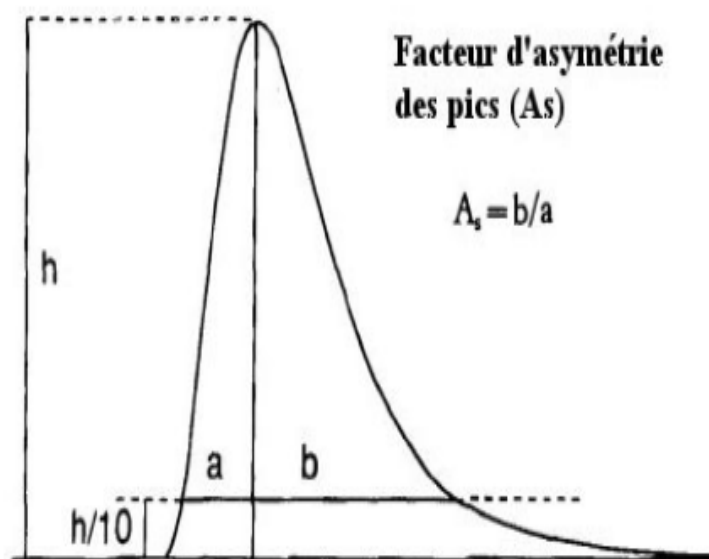


Figure .15: Facteur d'asymétrie des pics (D'après la septième directive 96/45/CE du 2 Juillet 1996)

*Partie 2 :
Les parabens :
Des conservateurs dangereux ?*

Depuis quelques années, les parabens sont devenus un sujet de nombreuses études scientifiques et par là même un sujet de polémique, tant chez les chercheurs eux-mêmes que chez les consommateurs.

Plusieurs études ont permis de classer les parabens dans les conservateurs douteux, se basant sur leur potentiel endocrinien et leur éventuel lien dans le cancer du sein. En effet, aucune étude n'a clairement prouvé leur dangerosité.

Dans cette partie nous aborderons l'analyse des études qui sont à l'origine de la controverse des parabens.

1- REACTIONS D'HYPERSENSIBILITES

Les parabens ont été utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques, médicaments et aliments en raison de leur efficacité antimicrobienne. De nombreuses études toxicologiques basées sur des expériences animales et sur des observations chez l'homme ont été réalisées et n'ont montré que des effets faiblement irritants et sensibilisants que se soit par la voie cutanée ou la voie orale [12].

1.1- Par voie cutanée :

De nombreux cas individuels d'allergies cutanées de type IV (retardées) ont pu être rapportés. Les individus sensibles aux parabens sont souvent capables de les tolérer lors de leur emploi dans les produits cosmétiques s'ils sont appliqués sur une peau saine [5]. Cependant, sur une peau lésée, l'application de produits contenant des parabens peut entraîner une sensibilisation. Le cas le plus rencontré concerne certains médicaments contenant des parabens sur les ulcères de jambe [107]. Certains auteurs préconisent de ne pas utiliser le méthylparaben et le propylparaben dans des préparations destinées à être appliquées sur une peau altérée. Par contre, l'utilisation des parabens sur une peau non lésée est considérée comme sûre [2].

Par ailleurs, chez les patients brûlés, l'application de parabens contenus dans des médicaments topiques n'entraîne pas une incidence plus élevée de sensibilisation l'explication possible peut être liée au rôle que jouent les cellules de langerhans dans la réaction immédiate de dermatite. Ce sont des cellules du système immunitaire de la peau, présentes dans l'épiderme, dont le rôle est la présentation de fragments d'antigènes aux lymphocytes T. En effet chez les patients brûlés, les cellules de langerhans sont rapidement détruites [6].

On observe également des allergies de type I (immédiates) lors de l'application cutanée de solutions de parabens. Ces réactions allergiques provoquent des urticaires ou des dermatites localisées pour la plupart. Toutefois, dans certaines de ces études, les parabens sont mis en cause sans preuve véritable de leur effet. En 1979, Henry *et al.* décrivent un cas d'allergie immédiate à des solutions de parabens. Celles-ci comportent cependant des doses élevées de méthyl et éthylparaben (5%) [108]. Les doses employées commercialement sont jugées trop faibles pour induire une réaction allergique sur une peau saine [5].

1.2-Par ingestion :

Il ne semble pas y avoir d'études toxicologiques testant spécifiquement des effets irritants et sensibilisants par cette voie [2]. Là encore, les observations datent des années 1970, quelques cas d'urticaire chronique ont été rapportés dans le cas d'ingestion d'aliments ou de médicaments contenant des parabens, mais leur implication dans les réactions allergiques reste encore à prouver. Par ailleurs, selon Soni *et al.* 2005 [2] il semble peu probable que les parabens ingérés restent en contact suffisamment longtemps avec les surfaces de la muqueuse pour causer des effets néfastes. Également, les patients sensibilisés aux parabens par voie cutanée tolèrent des traitements oraux ou injectables contenant ces substances.

Ainsi, le nombre de cas de réactions d'irritations dues aux parabens rapporté paraît très faible par rapport à leur large utilisation. Ces substances sont donc considérées comme n'ayant pas d'effets sensibilisant ou irritant dans les conditions normales d'utilisation.

1.3- Paradoxes des parabènes : [2, 107]

Il existe trois paradoxes des parabens constatés:

- Le premier paradoxe est que, les individus qui développent une dermite aux formulations contenant des parabens sur une peau lésée, ne développent pas de réaction à la même formulation sur une peau saine.
- Le deuxième paradoxe est que les individus sensibilisés aux parabens peuvent tolérer une médication orale ou injectable renfermant des parabens.
- L'incidence de la sensibilité aux parabènes n'augmente pas chez les patients brûlés traités localement avec des produits contenant des parabènes.

1.4 -Mécanisme d'hypersensibilité :

La structure chimique des parabens indique qu'ils sont incapables d'induire une réaction immédiate ou retardée d'hypersensibilité, sans une conjugaison préalable avec une molécule porteuse, généralement une protéine. Le paraben lié à la molécule est alors considéré comme un haptène [2].

1.5 -Test epicutané de dépistage

Pour déterminer si un individu est allergique aux parabens, on réalise un test de dépistage par l'application d'un mélange de parabens, le «paraben mix» (méthyl, éthyl, propyl et butylparaben, chacun étant dosé à 4%) dans de la vaseline.

Le mélange des parabens est appliqué sur la partie supérieure du dos d'une peau saine pendant 48 heures. Il est recommandé de faire au moins deux lectures de tests à 48 heures et 72 heures ou 96 heures. La lecture se fait une demi-heure après l'arrachage du matériel. Une deuxième lecture à quatre vingt seize heures peut être effectuée si les résultats semblent douteux. La prévalence des allergies aux parabens est comprise entre 0,5 et 1 %.

Afin de consigner les ingrédients susceptibles de provoquer une allergie chez un individu donné, une «carte d'allergie» peut être complétée [109].

PARABENS (esters de l'acide para-hydroxybenzoïque, parahydroxybenzoates) BENZYLPARABEN, BUTYLPARABEN, ETHYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN, ISOPROPYLPARABEN, METHYLPARABEN, PHENOXYETHYLPARABEN, PHENYLPARABEN, PROPYLPARABEN... – Médicaments topiques : collyres, crèmes, gouttes auriculaires, lotions, pommades, suspensions nasales, ovules... – Cosmétiques : indication de présence sous le titre et dans la rubrique INGREDIENTS Date du test : Cotation du test : Test pertinent : oui/non		
---	--	--

Fig.16 : Données à consigner sur la« carte d'allergie» du malade [107].

1.6- Risques de réactions croisées ou associées

La sensibilisation de groupe à l'ensemble des parabens, habituelle quoique non systématique, résulte de l'hypersensibilité à l'acide para-hydroxybenzoïque, obtenu après hydrolyse intra cutanée de la liaison ester. Il n'y a pas de sensibilisation « croisée » vis-à-vis des substances ayant un groupement amine en position para comme la benzocaïne, la paraphénylènediamine ou certains sulfamides [107].

Cependant, une autre référence indique qu'il existerait une éventuelle et très peu fréquente réaction croisée entre les parabens et les autres allergènes substitués par une amine primaire en position para [110].

2-EFFET PERTURBATEUR ENDOCRINIEN

Au cours de ces dernières années, on a assisté à une inquiétude grandissante face à l'exposition des hommes à des substances d'origine arthropogène ayant des propriétés hormono-mimétiques. Diverses observations concernant aussi bien la faune sauvage que l'espèce humaine ont montré que ces produits ont une activité hormonale [12].

Les parabènes sont suspectés de perturber le système endocrinien en mimant les propriétés de certaines hormones, notamment par l'activation des récepteurs aux oestrogènes, d'où l'interrogation de leurs effets sur la fertilité et le risque de cancers hormonodépendants (cancer du sein) [W11].

2.1- Définitions :

Le terme de perturbateurs endocriniens (PE) est apparu en juin 1991, aux Etats-Unis, lors de la Conférence de Wingspread, et a été défini comme toute substance susceptible d'altérer le fonctionnement du système endocrinien. En complément de cette définition globale, plusieurs autres définitions ont été proposées au fur et à mesure de l'évolution des connaissances.

La définition adoptée par l'Union Européenne (UE) en 2002, celle de l'OMS par *l'International Program on Chemical Safety*, est la suivante [W12]:

« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène, altérant les fonctions du système endocrinien et cause par conséquent des effets adverses sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations. »

De manière générale, Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme. Elles peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets néfastes sur l'organisme d'un individu ou sur ses descendants. Ils peuvent interférer avec « la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles » [W13].

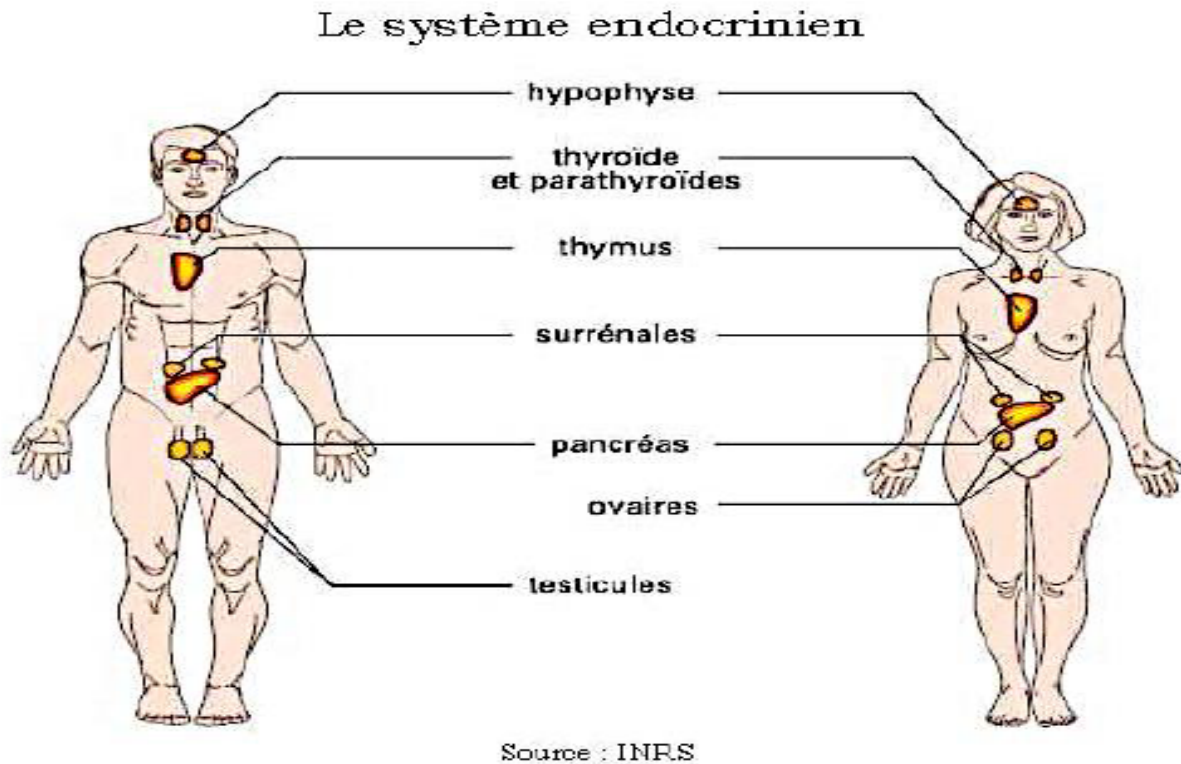


Fig.17 : Organisation du Système endocrinien [W14].

Une substance peut perturber le fonctionnement endocrinien de trois façons : [111]

- **Effet agoniste** : Qui imite l'action d'une hormone naturelle en se fixant sur son récepteur en entraînant l'émission d'une réponse cellulaire normale.
- **Effet antagoniste** : En se liant au récepteur hormonal et bloquant les effets.
- **Effet de gêne ou blocage** : Affecte la biodisponibilité des hormones, en jouant sur leurs mécanismes de synthèse, de dégradations ou de circulations.

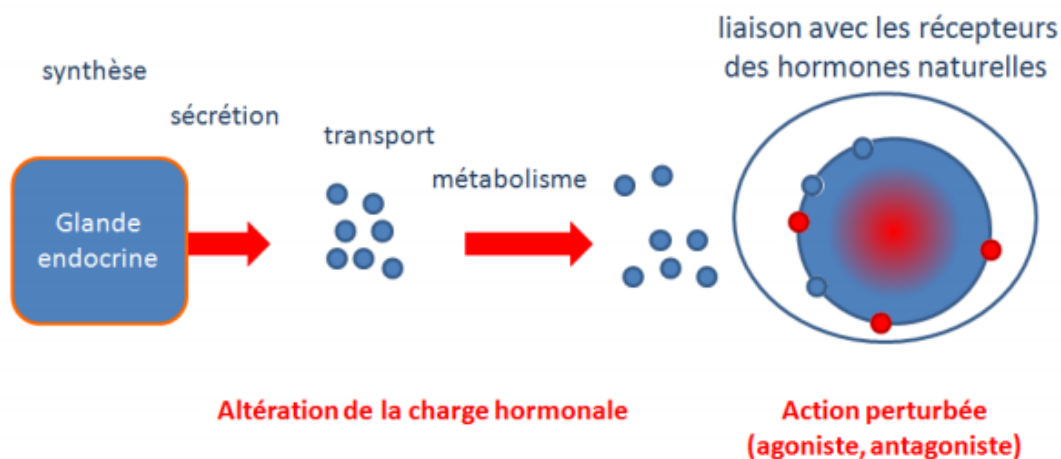


Fig.18 : Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens [112].

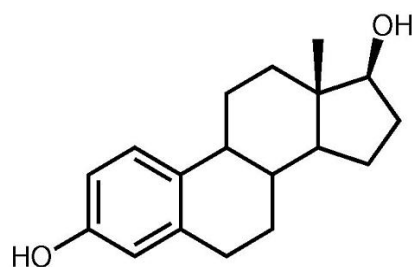
2.2 -Effets oestrogéniques :

Même si les parabens sont reconnus comme des substances relativement sûres, leur effet oestrogenisant est très controversé à l'heure actuelle. Celui-ci est néanmoins considéré comme faible par les études toxicologiques sur le sujet. Cet effet a été étudié du fait de leur structure similaire à d'autres produits connus pour être « oestrogène-like » : les alkylphénols. En effet, la présence d'un groupement alcool en para sur le cycle aromatique est considérée comme une condition importante pour observer un effet oestrogénique [56].

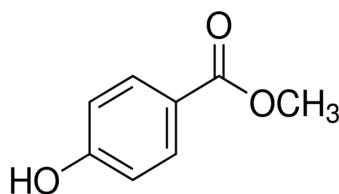
Les études réalisées in vitro et in vivo ont montrées que les parabens exerçaient une activité oestrogénique faible nettement moins importante que celle du 17 β -estradiol, mais non négligable du fait d'un hypothétique effet d'accumulation [6].

2.2.1- Structures des parabens et du 17 β -estradiol :

La structure des parabens montre une certaine similitude avec celle du 17 β -estradiol. La modélisation moléculaire indique que ce sont surtout les parabens à longue chaîne qui peuvent se fixer au domaine alpha des récepteurs oestrogéniques [29].



17-bêta oestradiol



Méthylparaben

Fig.19 : Comparaison des structures chimiques du 17bêta-oestradiol et du méthylparaben [W15, W16].

2.2.2-Affinité de liaison aux récepteurs des oestrogènes et activité oestrogénique :

❖ Les études *in vitro* :

Les études *in vitro* (cultures de cellules incluant les cellules cancéreuses MCF-7 et ZR-75-1) ont montré que les parabens sont capables de se lier aux récepteurs oestrogéniques alpha et bêta, d'activer les gènes contrôlés par ce même récepteur, de stimuler la croissance cellulaire, et d'augmenter la sensibilité de la protéine du récepteur oestrogénique [113].

Dans la majorité de ces études [114-117], il est démontré une activité oestrogénique des parabens. Dans ces études, tous les parabens possèdent une affinité inférieure de 10000 à 10000000 fois à celle du 17β-estradiol, pour les récepteurs oestrogéniques par rapport à l'oestradiol naturel. L'activité oestrogénique augmente avec la longueur de la chaîne alkyl et l'affinité pour le récepteur à l'oestradiol va dans le même sens: MeP< EtP<PrP< BuP.

Dès 1998, Routledge *et al.* ont mis en évidence la capacité des parabènes à se lier aux récepteurs oestrogéniques [118]. Les parabènes ont cependant une capacité de liaison aux récepteurs des oestrogènes de 10000, 30000, 150000 et 2500000 fois plus faible (respectivement pour le butyl, le propyl, l'éthyl et le méthyl parabène) que le 17 β -oestradiol. Ainsi, l'affinité de liaison relative (RBA) mesurée croît avec la longueur de la chaîne (méthyl < éthyl < propyl < butyl). Cette étude a également montré que le métabolite PABA n'a pas d'affinité avec les récepteurs aux oestrogènes.

Il est par conséquent intéressant de voir si les parabens sont capables d'entrer en compétition avec l'oestradiol pour la fixation au récepteur. En 2000, Blair *et al.* [119] réalisent une étude afin de savoir si les parabens sont capables d'entrer en compétition avec l'oestradiol pour la fixation au récepteur. En premier lieu, le test a été réalisé avec de grandes concentrations pour mesurer le degré de compétition des différentes substances. Puis les concentrations sont traitées de manière décroissante afin de pouvoir réaliser une courbe et déterminer l'IC₅₀ c'est à dire la concentration pour laquelle la molécule supprime 50% des liaisons spécifiques Ligand-Récepteur ; 188 molécules ont été testées durant cette étude. En 2001 et 2007, d'autres études ont été réalisées et viennent confirmer la détermination de l'IC₅₀ pour chaque type de paraben [120,121].

Tab.6: Tableau récapitulatif des résultats obtenus pour le calcul de l'IC₅₀ des différents types de parabens dans différentes études.

IC ₅₀ (M)				
Méthylparaben	Ethylparaben	Propylparaben	Butylparaben	Publication
24,5.10 ⁻⁵	15.10 ⁻⁵	15.10 ⁻⁵	10,5.10 ⁻⁵	Blair <i>et al.</i> , 2000
	25.10 ⁻⁵	7.10 ⁻⁵	3,8.10 ⁻⁵	Okubo <i>et al.</i> , 2001
33.10 ⁻⁵	8.10 ⁻⁵	3.10 ⁻⁵	2,1.10 ⁻⁵	Prusakiewicz <i>et al.</i> , 2007

Il existe bel et bien une compétitivité possible entre les parabens et l'oestradiol pour l'affinité avec ses récepteurs. Elle reste cependant très faible. Pour Terasaka *et al.* [70], la longueur des chaînes alkyles des parabènes influe sur l'effet oestrogénique dans les cellules MCF-7. Il existe une corrélation forte entre l'expression des gènes dépendants des oestrogènes et ceux induits par le propyl parabène, comparativement au méthyl parabène ou à l'éthyl parabène.

Prusakiewicz *et al.* (2007) ont proposé une hypothèse concernant l'activité oestrogénique des parabènes [121]. Les auteurs ont rapporté que les parabènes inhibaient les sulfotransférases de la peau humaine et des kératinocytes. Ces enzymes participaient au métabolisme des oestrogènes, leur inhibition pourrait donc conduire à une augmentation du taux des oestrogènes endogènes. Dans cette étude, l'inhibition des sulfotransférases augmentent en fonction de la longueur de la chaîne, ainsi, le butyl parabène possédait la plus forte activité inhibitrice explique que l'application cutanée chronique de parabènes puisse provoquer des effets oestrogéniques.

L'acide p-hydroxybenzoïque, le métabolite commun, apparaît comme inactif dans plusieurs études *in vitro* [2]. Cependant, une étude de 2005, comparant l'activité oestrogénique intrinsèque de cette molécule par rapport au MeP, présente une activité similaire à celle du MeP en terme de liaison au récepteur. Mais, l'activité est plus basse quant à la prolifération cellulaire. Les auteurs concluent que le retrait du groupe ester lors du métabolisme des parabens n'annule pas complètement l'activité oestrogénique de ceux-ci [113].

❖ Les études *in vivo* :

Les études *in vivo* effectuées sur des rongeurs montrent une activité utérotrrophe de certains parabens, par une augmentation du poids et des changements histologiques de l'utérus, reflétant une activité oestrogénique [56].

Les études *in vivo* de Hossaini et al. (2000) [122] et celles de Routletg et al. (1998) [118], montrent que le méthyl, éthyl et propylparabens n'exercent pas une activité utérotrrophe, tandis que les hautes doses de butylparaben et d'isobutylparaben entraînent une réponse positive utérotrrophe, mais toujours largement moins importantes que le 17 bêta-oestradiol. Cependant, Une étude *in vivo* réalisée au Mexique, datant de 2004, contredit ces

résultats et affirme que les méthylparaben, éthylparaben, propylparaben, et butylparaben ont un potentiel oestrogénique [123].

En ce qui concerne la voie orale, une étude en 2000 indique que les méthyl, éthyl, propyl et butylparabens n'induisent pas d'effet utérotrrophe chez la souris quand ils sont administrés par voie orale, pendant 3 jours consécutifs à des doses allant jusqu'à 1000 mg /kg/jours pour l'éthylparaben [122].

Quant à l'acide p-hydroxybenzoïque, les données sont aussi contradictoires. Les études effectuées sur des souris donnent une réponse faible, tandis que les études faites sur des rats ne donnent pas de réponse [113].

Boberg *et al.* (2010) rapportent les résultats de l'ensemble de ces études et considèrent que globalement, les parabènes ont un effet oestrogénique [124]. Néanmoins, cette activité apparaît à des doses 1000 à 6000 fois supérieures à celles du ligand naturel, 17 β -oestradiol.

Vo *et al.* (2010) ont cherché à évaluer l'effet oestrogénique des parabènes chez des jeunes rates femelles, exposées par l'alimentation au méthyl, éthyl, propyl, isopropyl, butyl et isobutyl parabènes à environ 62, 5, 250 et 1000 mg/kg [125]. Il n'a pas été observé d'effet avec le méthyl parabène, tandis que le propyl parabène semble induire une hypertrophie du myomètre, sans effet sur le poids de l'utérus, à la dose de 250 mg/kg.

Enfin, En 2013, Hu et al. [126] ont réalisé un test utérotrrophique sur des rattes immatures. Le benzymparaben avait été administré par voie intragastrique. Une augmentation du poids de l'utérus des rattes a été observée dès l'administration de 0,16 mg/kg de poids corporel de BzP.

2. 2.3 -comparaisons au phyto-oestrogenes [84]

L'action oestrogénique des parabens est négligeable comparée à celle de l'œstradiol ou bien celle des phyto-ostrogènes, molécules issues du soja et du yam, utilisée dans le traitement des troubles liés à la ménopause et faisant l'objet de controverse également.

Ces molécules peuvent avoir une activité oestrogénique ou anti-oestrogénique, l'affinité de ces molécules pour le récepteur à œstrogène comparée à celle des parabens est résumée dans le tableau suivant :

Tab.7 : Comparaison des affinités de liaison aux récepteurs à œstrogène de l'œstradiol, des phyto-œstrogènes et des parabens [84].

Molécule	Affinité relative au récepteur alpha	Affinité relative au récepteur bêta
17 bêta-oestradiol	100	100
Coumestrol	20	140
Zearalenone	7	5
Génisteine	4	87
Daiszéine	0,1	0,5
Ethylparaben	0,011	0,011
Propylparaben	0,033	0,044
Butylparaben	0,053	0,123
Isopropylparaben	0,040	0,054
Isobutylparaben	0,110	0,093

En ce qui concerne la puissance oestrogénique, une seconde étude *in vitro* concernant les phyto-œstrogènes donne des valeurs bien supérieures à celle obtenue pour les parabens. Ces résultats sont obtenus à partir de cultures de cellules cancéreuses humaines obtenues à partir de tumeurs mammaires [127].

2.2.4 Conclusions :

Les études *in vitro* et *in vivo* montrent dans l'ensemble une activité oestrogénique des différents parabens. L'affinité pour le récepteur ainsi que la possibilité de donner une réponse oestrogénique sont croissantes avec la longueur de la chaîne alkyl. Ainsi, dans l'ordre croissant d'un effet oestrogénique, nous retrouvons le MeP, EtP, PrP, BuP puis l'isopropylparaben et l'isobutylparaben. Cependant, cette activité oestrogénique est 1000 à 100000 fois inférieure à celle du 17-bêta-oestradiol naturel.

Le caractère oestrogénique doit être étudié chez l'homme plus spécifiquement. En effet, ces études nous montrent que, le métabolisme et l'élimination des parabens dépendent de la dose administrée, de la voie et de l'espèce étudiée.

2.3 -Effets sur le système reproducteur :

2.3.1- Etudes chez l'animal :

2.3.1.1- Activité anti-androgénique :

Compte tenu de l'activité oestrogénique potentielle sur des modèles *in vitro* des parabènes, la question de l'effet sur le système reproducteur s'est rapidement posée. En 2005 [128], 2007 [129] et 2010 [130], des travaux confirment la capacité des parabènes à se fixer sur les récepteurs aux oestrogènes et montrent également que ces molécules sont capables de se fixer sur les récepteurs aux androgènes et notamment ceux de la testostérone. Les parabènes sont soupçonnés d'avoir une activité antagoniste de la testostérone en inhibant l'activité transcriptionnelle testostérone dépendante.

En 2005, Satoh et al. [128] ont étudié l'activité agoniste des parabènes sur les récepteurs aux androgènes. Les résultats ont montré qu'aucun des parabènes testés n'avait d'activité agoniste pour ces récepteurs. En revanche, une diminution de la fluorescence de la testostérone marquée, a montré leur activité antagoniste. Ainsi, Les tests d'affinité de liaison ont montré que le PrP, l'i-PrP, le BuP et l'i-BuP inhibaient 40% de liaisons de la testostérone aux récepteurs. Le MeP et l'EtP n'ont montré aucune affinité pour les récepteurs.

Chen et al. [129] ont réalisé en 2007 un test *in vitro* d'activité transcriptionnelle par les récepteurs aux androgènes afin d'évaluer l'activité androgénique/antiandrogénique des parabènes. Cette étude a été réalisée sur une lignée de cellules transfectées stables qui ne possèdent pas d'enzymes pour métaboliser les stéroïdes. Le MeP, le PrP et le BuP à la concentration de 10 µmol/L ont inhibé l'activité transcriptionnelle induite par la testostérone. Cette étude montre que les parabènes, et surtout le BuP possèdent des propriétés antiandrogéniques.

Enfin, En 2010, Kim et al. [130] ont montré par un test de liaison que les i-BuP, BuP et PrP avaient une affinité pour les récepteurs aux androgènes dans l'ordre d'affinité croissant PrP<BuP<i-BuP.

2.3.1.2 -Propylparaben et butylparaben :

Des effets toxiques des propyl et butylparaben sur le système de reproduction de rats mâles ont été mis en évidence suite à une administration par voie sous-cutanée et par voie orale, 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. C'est le butylparaben qui montre le plus grand potentiel vis-à-vis des effets sur le système de reproduction mâle ce qui est en adéquation avec les résultats des effets oestrogéniques et anti-androgéniques [6].

Concernant le propylparaben, Oishi et al ont mené en 2002 une étude chez le rat juvénile (21 jours) au propyl parabène pendant 4 semaines à environ 10, 100 et 1000 mg/kg pc/jour [131]. Les auteurs ont mis en évidence :

- Un effet sur la spermatogenèse avec une diminution de la quantité testiculaire et épидидymale de spermatozoïdes;
- Une diminution de la production journalière de spermatozoïdes dans tous les groupes ;
- Une diminution dose-dépendante de la concentration sérique en testostérone ;

Cette étude n'a pas permis à l'EFSA d'identifier de NOAEL et a subi de lourdes critiques par les agences sanitaires du fait qu'elle n'ait pas été réalisée selon les BPL, du faible nombre d'animaux utilisés, du manque de détails fournis, de variations importantes dans les poids des animaux et dans les dosages hormonaux.

Face à ces effets sur la spermatogenèse constatés, de nouvelles études ont été menées afin de reproduire l'étude d'Oishi selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Ainsi ; Gazin *et al.* en 2012 [132] ont exposé 4 groupes de 20 rats juvéniles (21 jours) par l'alimentation au propyl parabène à 3, 10, 100 ou 1000 mg/kg/jour pendant 2 mois. Il n'a pas été observé ni d'effets sur la spermatogenèse ni d'effets cliniques tout au long de l'étude (mortalité, maturation sexuelle, poids des organes, dosage sérique en LH, FSH et testostérone, quantité et motilité des spermatozoïdes). Une NOAEL de 1000 mg/kg/jour a été établie.

En prenant en compte les études de toxicité menées selon les BPL, il n'a pas été observé d'effets sur la fertilité chez le rat mâle. Une NOAEL de 1000 mg/kg/jour pour la toxicité sur la fertilité a été établie.

Dans son avis de 2005, le Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) mentionnait une NOAEL de 2 mg/kg/j pour le butyl parabène, sur la base d'une étude courte menée par Fisher *et al.* (1999) [133]. Dans cette étude, des rats Wistar recevaient 2 mg de butyl parabène par voie sous-cutanée du 2^{ème} au 18^{ème} jour postnatal. Après un examen qui avait lieu au 18^{ème}, 25^{ème}, 35^{ème} et 75^{ème} jour, aucune anomalie du poids des testicules ou des cellules épithéliales des canaux testiculaires efférents n'était notée.

Oishi a étudié les effets du butyl parabène chez le rat Wistar (Oishi, 2001) [134] et la souris (Oishi, 2002) [131]. Dans la première étude, le butyl parabène (10, 100 et 1000 mg/jour environ) est donné dans le régime alimentaire du jeune rat mâle (21 jours) pendant 8 semaines. Une diminution dose-dépendante de la production spermatique journalière dans les testicules et une réduction de la réserve épидидymaire a été observée dans tous les groupes. Aux doses de 100 et 1000 mg/jour, des concentrations plus faibles en testostérone sérique ont également été observées, ainsi qu'une diminution du poids de l'épididyme et du poids des vésicules séminales à la dose la plus forte.

Dans la seconde étude, le butyl parabène (environ 14,4, 146 et 1504 mg/kg/jour) est donné dans l'alimentation à des souris mâles (4 semaines) pendant 10 semaines. Aucun effet n'était noté sur le poids de la prostate, des vésicules séminales et des glandes préputiales, mais le poids de l'épididyme était significativement augmenté à la dose la plus forte. Une diminution dose dépendante des spermatides dans les tubes séminifères était observée, ainsi qu'une diminution de la testostérone sérique à la plus forte dose.

Cependant, l'étude de Hoberman en 2008 [135] concernant le méthylparaben et le butylparaben menée dans des conditions expérimentales satisfaisantes, a montré l'absence d'effet sur les organes reproducteurs mâles. Cette absence d'effet est expliquée dans cette étude par le métabolisme rapide des parabènes par les estérases, ce qui inhiberait l'effet oestrogénique retrouvé *in vitro* dans les études *in vivo*.

2.3.1.3- Méthyl et éthyl parabènes :

Oishi *et al.* (2004) ont étudié les fonctions reproductives mâles chez 3 groupes de 8 jeunes rats Wistar (25-27 jours) exposés par l'alimentation pendant 2 mois au méthyl ou à l'éthyl parabène à environ 10 et 1000 mg/kg/jour [136]. Aucun effet n'a été observé sur les poids des organes reproducteurs, le nombre des spermatozoïdes, les concentrations sériques en LH, FSH et testostérone. Et comme indiqué précédemment l'étude de Hoberman [135] a confirmé l'absence d'effet sur les organes reproducteurs mâles après administration de méthyl parabène par voie orale chez le rat juvénile.

En résumé, la toxicité des parabènes chez l'animal mâle ne peut être affirmée aujourd'hui avec les études disponibles. Les méthyl et éthyl parabènes ne provoquent aucun effet sur la fertilité mâle, quant au propyl et butyl parabène, des résultats controversés (fonction de la méthodologie des études) sur une altération de la fertilité masculine incitent à continuer les recherches afin de pouvoir enfin statuer sur leur toxicité.

2.3.2- Etudes chez l'homme :

En 2010 Meeker *et al.* Ont étudié les taux urinaires de méthyl, propyl, butyl parabènes chez une centaine d'hommes consultants pour infertilité et ont analysé les relations avec les taux sériques d'hormones et les paramètres du sperme ainsi que les dommages de l'ADN des spermatozoïdes (essai de la comète) [137]. Dans les échantillons d'urine, 100 % contenaient du méthyl, 92 % du propyl et 32 % du butyl parabène. Seul le butyl parabène est significativement associé aux dommages de l'ADN, avec une relation dose dépendante observée avec la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes.

En 2011, Philipat *et al.* [138] ont étudié les relations entre l'exposition prénatale aux parabènes et la croissance foetale sur les nouveau-nés de sexe masculin en France. L'étude cas-témoin s'est basée sur deux cohortes françaises menées entre 2002 et 2006. Les concentrations de métabolites de parabènes urinaires ont été mesurées chez la mère (191 femmes) entre la 6^{ème} et la 30^{ème} semaine de grossesse. Le poids, la taille et la circonférence crâniale a été relevée chez les nouveau-nés de sexe masculin. Aucune relation entre les concentrations de 36 métabolites de parabènes urinaires et les mesures effectuées chez les nouveau-nés n'a pu être établie lors de cette étude.

2.3.3 Hypothèse sur l'activité anti-mitochondriale des parabens sur les spermatozoïdes: [8]

Un des mécanismes évoqué pour expliquer l'effet des parabènes sur la fonction de reproduction masculine est la toxicité de ces substances sur les mitochondries. Les propriétés inhibitrices des parabens sur la chaîne respiratoire sont connues depuis plusieurs années. Dans une étude datant de 1998 ; les parabènes ont démontré leur toxicité vis-à-vis des mitochondries d'hépatocytes. Le butyl et l'isobutylparaben étaient les plus toxiques, suivis du propyl et isopropylparaben. L'éthyl, le méthylparaben, ainsi que l'acide parahydroxybenzoïque étaient les moins toxiques.

Les spermatozoïdes, de par leur mobilité, sont des grands consommateurs d'énergie. Etant donné le rôle important de la mitochondrie dans le métabolisme testiculaire, la question de l'interférence des parabens avec les fonctions du sperme peut donc se poser. Cependant, Il n'existe pas de données actuelles concernant les effets des parabens sur les mitochondries du testicule. En revanche, leurs propriétés spermicides sont connues et elles ont même été étudiées dans le but de développer les parabens comme agents contraceptifs. Ainsi, une étude sur la contamination microbiologique du sperme, a montré, non seulement une efficacité du méthylparaben sur la contamination microbienne, mais aussi une baisse de la mobilité des spermatozoïdes.

Les auteurs s'interrogent sur l'exposition prolongée à ces substances et espèrent que cette voie va être rapidement explorée.

3-PARABENES ET CANCER DE SEIN

Comme les œstrogènes sont un facteur majeur dans le développement de la majorité des cas de cancer du sein, certains auteurs se demandent si l'utilisation de parabens dans les cosmétiques et en particulier les déodorants et anti-transpirants, pourraient contribuer à l'augmentation de l'incidence du cancer du sein [12].

3.1- La polémique sur les parabens : Étude de Darbre (2004) [139]

❖ Description et résultats de l'étude :

La polémique sur les parabens démarre lors de la diffusion d'un reportage d'Envoyé Spécial sur France 2 en 2006. En effet, les journalistes dévoilent aux consommateurs l'existence de l'étude réalisée par le professeur Darbre de l'Université de Reading au Royaume Uni, au sujet de la possible implication des parabens présents dans les cosmétiques, dans la survenue du cancer du sein.

L'étude de Darbre est réalisée sur 20 échantillons de tumeurs de sein, et montre la présence de parabens dans 18 de ces 20 tumeurs. Les parabens retrouvés sont sous forme d'esters non métabolisés. Cette étude a montré que le paraben retrouvé en plus grande quantité est le méthylparaben (60%). Ceci peut s'expliquer par sa plus large utilisation dans les produits de consommation mais peut aussi montrer la plus grande capacité du méthylparaben à être absorbé dans les tissus corporels et à résister à l'hydrolyse des estérases de la peau et du tissu gras sous cutané. Par ailleurs, le benzylparaben n'a été retrouvé dans aucune des vingt tumeurs ce qui peut aussi être expliqué par son utilisation moins fréquente dans les produits.

Ces résultats sont cependant à relativiser car cette étude n'a pas permis d'identifier ni la source des parabens, ni la voie d'entrée, orale ou topique. Elle n'a pas non plus montré par quelle voie les parabens sont entrés dans le sein : par voie systémique ou non [139].

Les concentrations moyennes obtenues des parabens sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Tab.8 : Concentrations moyennes des parabens retrouvés dans 18 tumeurs mammaires [140].

PARABEN	Concentration (ng/g de tissu)
Méthylparaben	12,7
Peopylparaben	2,6
Butylparaben	2,3
Ethylparaben	2,0
Isobutylparaben	0,9

❖ **Réactions des scientifiques [139]**

L'étude de Darbre a engendré beaucoup de réactions de nombreux scientifiques:

- Le principal biais réside dans l'absence de biopsies de tissus témoins sains ou d'autres tissus sains des sujets testés. Il reste donc les interrogations suivantes : y-a-t-il des parabènes dans le tissu mammaire sain ? Les parabènes sont-ils responsables du développement tumoral ? [141].
- La nature des tumeurs, bénignes ou malignes, et leur manipulation ne sont pas décrites,
- Le nombre d'échantillons est restreint,
- Concernant les patients donneurs, aucune information sur leur contexte n'est donnée,
- L'âge des patients donneurs n'est pas non plus mentionné : la durée d'utilisation de produits contenant des parabens ne peut donc pas être estimée ainsi que l'accumulation potentielle qui en découle.

En résumé [6], cette étude ne permet pas de mettre en évidence un lien possible entre l'exposition aux parabènes via l'usage des cosmétiques et la survenue de tumeurs mammaires.

3.2- Y a t-il un lien entre tumeur du sein et parabens?

Comme déjà mentionné, les parabens ont la capacité de se fixer sur les récepteurs oestrogéniques et de les activer. L'oestradiol joue un rôle très important dans la prolifération des cellules mammaires. Lorsqu'un cancer se déclare, les cellules se multiplient en se différenciant. Les premières cellules cancéreuses se multiplient mais sont encore différenciées et possèdent toujours leurs récepteurs. On peut alors imaginer que les parabens peuvent venir se fixer à ces récepteurs et activer la prolifération de ces cellules cancéreuses. Afin d'éclaircir ce point, des scientifiques ont mené des expérimentations diverses [142-148] :

Une étude menée en 2012 [142] consistait à mesurer les concentrations de cinq parabènes différents dans des tissus de cancer du sein provenant de 40 mastectomies. Tous ont été retrouvés à des concentrations de 16,8 ng pour le n-propyl, 5,8 ng pour le n-butyl, 3,4 ng pour l'éthyl et 2,1 ng pour l'isobutyl parabène. Le rôle de ces parabènes n'a cependant pas pu être démontré. De plus, 7 patientes sur les 40 n'avaient jamais utilisé de déodorants corporels.

Egalement, Harvey et Everett (2012) [143] ont tenté d'expliquer comment des parabènes se sont retrouvés dans une tumeur mammaire. Pour eux une telle présence ne peut provenir que d'une absorption cutanée, car les parabènes sont rapidement métabolisés lorsqu'ils sont absorbés par voie orale.

Des éléments de réponse semblent avoir été rapportés dans deux publications, comme le rapporte un document paru en mai 2013 émanant de l'Académie Nationale de Pharmacie, s'intitulant « *Parabènes & médicaments : un problème de santé publique ?* » [102]. En effet ; une étude réalisée par un groupe libanais a montré que ni le méthyl, ni le butyl, ni le benzyl parabène ne sont métabolisés dans des cultures de cellules de cancer du sein MCF-7. Cette stabilité pourrait expliquer leur accumulation dans le cancer du sein [144]. L'autre élément de réponse émane du groupe de Philippa Darbre qui a examiné s'il existait un lien entre les parabènes et d'éventuelles propriétés carcinogéniques [145]. Il s'avère que les parabènes provoquent, à de très faibles concentrations, une forte augmentation du nombre de colonies au sein de culture de cellules non tumorigènes MCF-10A immortalisée. La capacité de ces

cellules à se développer dans des conditions ancrage-indépendantes, alors que ce sont des cellules ancrage-dépendantes, représente un facteur prédictif de la formation de tumeurs *in vivo*. Et puisque les cellules MCF610A ne se multiplient pas dans de telles conditions, les auteurs en concluent que les parabènes ont la capacité de modifier leur phénotype. Un tel lien entre parabènes et carcinogenèse mammaire est nouveau.

Enfin, certaines publications [146] ont rapporté la survenue de fibroadénome mammaire chez le rat lorsque celui-ci est en contact pendant plus de 52 semaines avec du méthyl parabène, et des dommages de l'ADN [147, 148] liés aux parabènes.

Toutefois, Les études scientifiques actuelles ne permettent pas de mettre en évidence un lien de causalité entre l'exposition aux parabènes, leur présence dans les tissus et le développement de cancers du sein.

Partie 3 :
les alternatives proposées

Depuis la polémique sur les parabens, on voit apparaître de plus en plus fréquemment sur le packaging des produits cosmétiques, la mention « sans parabens ». Cette tendance ne concerne pas que les cosmétiques biologiques ou naturels ; cette notation fleurit également sur les étiquettes des cosmétiques conventionnels. Cette mention est très « vendeuse » et est devenue un argument marketing que de nombreuses marques utilisent.

1- LA MENTION « SANS PARABENS » [W17]

La mention « sans parabens » paraît de plus en plus fréquemment sur les étiquettes de produits cosmétiques, « sans paraben » ne veut pas dire « sans conservateur », ni même « sans conservateur d'origine synthétique », ni même parfois sans paraben du tout. Cette mention qui plaît aux consommateurs, est « vendeuse », et est devenue un argument marketing de poids. Mais elle ne veut pas toujours dire exactement la même chose.

❖ SANS PARABEN = SANS CONSERVATEUR

La mention « sans parabens » peut vouloir dire « sans conservateur » mais sur des produits que leur formule ne nécessite pas du tout de conservateur pour assurer leur sécurité bactérienne et microbiologique. La formule, certes, n'est pas mensongère, mais c'est du marketing.

❖ SANS PARABEN = AVEC D'AUTRES CONSERVATEURS

Parfois cette mention peut aussi dire qu'il n'y a effectivement pas de conservateurs issus de la famille des parabens mais qu'il y en a d'autres. On peut donc retrouver dans ces produits d'autres composés conservateurs, souvent d'origine synthétique, et aux effets potentiels irritants, allergisants ou toxiques plus problématiques encore que ceux associés à l'utilisation des parabens.

❖ SANS PARABEN = SANS PARABEN AJOUTÉ

Enfin, la mention « sans parabens » peut signifier qu'aucun paraben n'a été ajouté, Ce qui n'empêche pas qu'on puisse en trouver tout de même dans le produit. Le plus souvent par le biais d'un ou de plusieurs ingrédients conservés, eux, à l'aide de parabens qui se retrouvent dans le produit fini.

2- ALTERNATIVES DE FORMULATION

2.1- Activité de l'eau :

❖ Définition :

Afin de se multiplier et de se développer, les différents microorganismes ont besoin de l'eau en quantité suffisante. L'exigence en eau des micro-organismes peut être exprimée en termes d'eau disponible ou a_w (*water activity*), cette notion exprime les forces de liaisons entre l'eau et les constituants du produit.

L'activité de l'eau est définie par la pression de vapeur de la solution P (solutés dans l'eau) divisée par la pression de vapeur du solvant P_0 (l'eau pure) à température constante, Elle est définie par la formule suivante :

$$a_w = P / P_0$$

Avec :

P : pression de vapeur de la solution (Pa)

P_0 : pression de vapeur de l'eau pure (Pa) mesurées à température constante

Par définition, la pression de vapeur est la pression sous laquelle la formule est en équilibre avec sa vapeur à une température constante.

L'activité de l'eau peut être comprise entre 0 (absence totale d'eau) et 1 (l'eau pure) [11, 149, 150].

❖ Activité de l'eau et conservation :

Afin de survivre et de se développer, les microorganismes doivent maintenir un état de turgescence à l'intérieur de la cellule, phénomène possible par osmose (phénomène de diffusion à travers une membrane semi perméable, sous l'effet d'un gradient de concentration) avec le milieu extracellulaire. La perte de turgescence aboutira à une augmentation de la phase de latence, une diminution de la croissance et à une réduction du nombre total des cellules microbiennes.

Ainsi, chaque espèce de microorganisme étant spécifique, la valeur minimale de l' a_w pour laquelle la multiplication cellulaire peut avoir lieu varie. Typiquement, les levures et moisissures peuvent se développer à des valeurs d' a_w plus faibles que les bactéries.

Le Tableau 9 représente quelques valeurs minimales d' a_w pour la croissance de microorganismes spécifiques pour la cosmétique.

Tab.9 : Valeurs d' a_w minimales permettant la croissance des microorganismes représentatifs, à 25°C [11].

Microorganismes	A_w minimum
Bactéries	
Pseudomonas aeruginosa	0,97
Escherichia coli	0,95
Staphylococcus aureus	0,86
Levures et Moisissures	
Aspergillus niger	0,77
Candida albicans	0.87

Il est possible d'ajouter des humectant afin de diminuer la valeur de l'activité de l'eau tels que le chlorure de sodium, l'éthanol, le lactate de sodium, le propylène glycol, le glycérol ainsi que le glucose.

Les fonctions hydroxyles des humectant permettent la formation de liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau résultant en une réduction de l' a_w . La diminution de l' a_w générée augmente alors le stress imposé aux microorganismes.

D'autres facteurs peuvent également influencer l' a_w :

- Les sels inorganiques, les acides et bases
- Les hydrocolloïdes (gomme de xanthane, gomme de guar, etc)
- L'ordre dans lequel les matières premières sont ajoutées,
- La méthode et le temps d'agitation,
- L'intervalle de temps entre chaque ajout d'ingrédient,
- La température de chaque ingrédient,
- La présence ou l'absence d'agents de surface [11].

2.2-pH :

Chaque espèce de microorganisme se développe dans une gamme définie de pH, et a un pH optimum de croissance. Les acidophiles ont leur optimum de croissance entre pH 0 et 5,5 ; les neutrophiles entre pH 5,5 et 8, et les alcalophiles entre pH 8 et 11,5. En générales les différents groupes microbiens ont des préférences de pH caractéristique, la majorité des bactéries et des protistes sont neutrophiles par contre, les champignons préfèrent un milieu légèrement acide qui se situe entre 4 et 6 [151].

Il existe de nombreux acides utilisés par le formulateur pour modifier le pH des formules. Les acides forts (acide chlorhydrique), font varier uniquement le pH externe des cellules microbiennes alors que les acides faibles, sont capables de traverser la membrane cellulaire et d'agir sur le pH cytoplasmique.

Cependant, la majorité des produits cosmétiques ont un pH qui se situe entre 5 et 8. En dehors de certaines exceptions, il est donc difficile d'utiliser ce paramètre pour limiter la croissance microbienne au sein du produit fini [11].

Tab.10 : domaines de pH de croissance des microorganismes [11].

Microorganismes	pH de croissance
Bactérie	4,0-9,0
Levures	1,5-8,0
Moisissures	5,0-11

3- ALTERNATIVES TECHNIQUES

➤ **Système UHT :** [W18]

Le principe de la stérilisation à Ultra Haute Température (U.H.T.) consiste à élever la température au-dessus de 135 degrés pendant une durée très courte (3 à 7 secondes) puis on refroidit ce qui permet une élimination des microorganismes et la non-altération des principes actifs. Ensuite le produit est conditionné en zone stérile, dans des flacons en plastique ne laissant pas l'air pénétrer. Le conditionnement se conclut par la pose d'un bouchon antimicrobien contenant un antiseptique, Ce qui évite que la goutte résiduelle qui se forme à la sortie du flacon après chaque utilisation ne soit contaminée.

Cette méthode de conservation pour les cosmétiques est brevetée par les Laboratoires Dermatherm.



Fig.20 : Soin contour des yeux Dermatherm [W19].

➤ **Flacon *airless* :**

Les flacons airless sont largement utilisés afin de protéger le produit de toutes les contaminations environnementales. Les récipients et les bouteilles ont été spécialement conçus pour rendre l'entrée des microorganismes dans les produits très difficile [152]. C'est un conditionnement multidoses mais qui n'est pas stérile. Il n'est donc pas adapté à des formules ne contenant aucun conservateur.

Le doseur *airless* permet d'éviter l'oxydation de la formule car il n'y a pas d'entrée d'air possible. Il garantit donc l'efficacité des principes actifs tout au long de l'utilisation (pouvant aller jusqu'à 12 mois une fois le produit ouvert) [139].

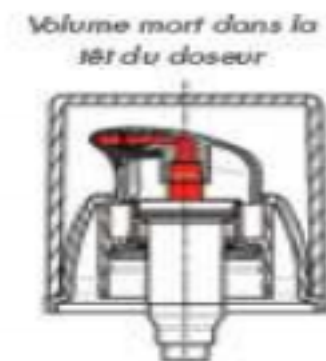


Fig.21 : Le flacon airless [139].

➤ **Tube monodose** [100, 139]

C'est un conditionnement en unidose, qui peut être utilisé pour contenir des formules qui ne contiennent aucun conservateur. À l'ouverture du tube, la formule pourra être soumise à une rétro contamination. Pour une utilisation et une sécurité optimale, il est préférable d'utiliser ce produit une seule fois et de le jeter ensuite.

Ce conditionnement est peu écologique en raison du nombre élevé d'unidoses nécessaire pour un traitement par rapport à un flacon multidose, il est onéreux et il n'est pas aisé dans sa manipulation surtout pour les personnes âgées.



Fig.22 : Tube monodose de démaquillant yeux Toleriane de la Roche Posay [W20].

➤ **DEFI : Dispositif Exclusif Formule Intacte : [W21]**

DEFI est une nouvelle approche de la dermo-cosmétique. Le système DEFI a été développé et breveté, tous secteurs industriels confondus, à l'initiative de Pierre Fabre Dermo-Cosmétique. Ce système de fermeture permet de conserver une formule stérile absolument intacte, à l'abri de tout germe pendant toute la durée d'utilisation du soin

Le tube qui contient la formule stérile est composé de deux parties : la première est la capsule, la seconde, la partie souple, s'appelle la jupe. Ces deux parties (jupe et capsule) s'imbriquent parfaitement et assurent une étanchéité totale permettant à la formule de rester stérile tout au long de l'utilisation. La capsule DEFI, se compose de 4 pièces dont une membrane souple qui se soulève lorsqu'on exerce une pression sur le tube pour revenir en place quand on relâche la pression. Ce sont des pièces de très haute précision.

Enfin, le capot s'ajuste parfaitement sur la capsule (pas d'espace libre entre les deux) et sa fermeture est assurée par un clip d'invulnérabilité qui ne sera retiré qu'au moment de la première utilisation du tube.



Fig.23 : Système DEFI, laboratoires AVENE. [W21]

4- LES ALTERNATIVES CHIMIQUES RETROUVEES A L'ETAT NATUREL

Les principales marques de cosmétiques bios utilisent les conservateurs autorisés par les labels. En effet de nos jours, il est encore difficile de trouver des conservateurs naturels pouvant remplacer totalement les conservateurs synthétiques. Ces conservateurs sont appelés « identique nature », car ils existent à l'état naturel, mais sont peu biodisponibles. On retrouve: [139, 153]

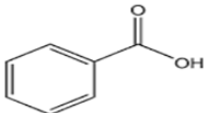
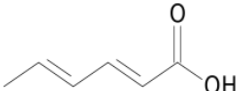
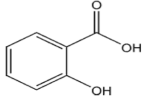
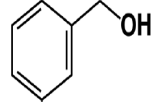
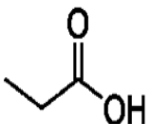
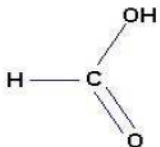
- L'acide benzoïque et ses sels,
- L'acide salicylique et ses sels,
- L'alcool benzylique et ses sels,
- L'acide formique et son sel de sodium,
- L'acide propionique et ses sels,
- L'acide sorbique et ses sels.

Le tableau récapitule les différents conservateurs utilisés dans les cosmétiques bios, avec les labels bios les autorisant :

Tab.11 : Les conservateurs utilisés dans les principaux labels Bio [139].

Agent conservateur	Label qui autorise son utilisation
Acide benzoïque et ses sels	BDIH, Ecocert, Natrue
Acide formique et son sel de sodium	Natrue, Ecocert
Acide propionique et ses sels	Natrue, Ecocert
Acide salicylique et ses sels	BDIH, Natrue, Ecocert, Nature et Progrès
Acide sorbique et ses sels	BDIH, Natrue, Ecocert
Alcool benzylique et ses sels	BDIH, Natrue, Ecocert

**Tab.12 : Données sur l'origine, la nature et le potentiel antimicrobien
des conserateurs « Identique nature ».**

Agents conservateurs	Structure chimique	Origines naturelles	Activité antimicrobienne
Acide Benzoïque et son sel [88, 139,153]		-Le benjoin du Laos, <i>Styrax tonkinensis</i> - Le benjoin du Laos est la résine obtenue par incision du tronc de <i>S. tonkinensis</i>. Il contient 45 à 55% d'acides totaux calculés en acide benzoïque. -Dans certains fruits tels que les canneberges, mais aussi dans la poudre de cacao, (<i>Theobroma cacao</i> L.,)	Surtout efficace contre les Levures.
Acide sorbique et ses sels [139, 88, W22, W23]		-Fruits du sorbier des oiseleurs, (<i>Sorbus aucuparia</i> L.), de la famille des Rosacée -les feuilles du frêne, (<i>Fraxinus excelsior</i> L.,) de la famille des Oléacées	Essentiellement antifongique, actif également contre les levures et certaines bactéries Gram (-)
Acide salicylique et ses sels [139, W24, W25,W26]		-les sommités fleuries de La reine des prés (<i>Spiraea ulmaria</i> L.,) -Le saule blanc, (<i>Salix alba</i> L.,)	Bonne activité antifongique.
Alcool benzylique [154, 155,156]		-Les fleurs blanches de jasmin (genre <i>jasminum</i> famille des Oléacées) -Huile essentielle d'Ylang ylang ou (<i>Cananga odorata</i> Lam.)	Surtout actif contre Gram (+) Activité plus limitée contre les Gram(-) et les levures Faible activité contre les Moisissures
Acide propionique et son sel [W1, W27, W28]		-L'accumulation d'acide propionique est réalisée par certaines bactéries, notamment du genre <i>Propionibacterium</i>, en utilisant des substrats comme les sucres, le glycérol, l'acide lactique, l'acide malique. -Les nématodes intestinaux, comme l'Ascaris, accumulent également de l'acide propionique	L'acide propionique et ses sels sont surtout efficaces contre les moisissures
Acide formique [139,157]		- Poiles urticants de la grande Ortie (<i>Urtica dioica</i> L.,) et (<i>Urtica urens</i> L.,) -Sapin (aiguilles de sapin)	L'acide formique, listé comme conservateur

5 - LES ALTERNATIVES NATURELLES

5.1- Huiles essentielles :

Les huiles essentielles, en plus de parfumer, possèdent les propriétés attendues d'un conservateur. Elles ont un spectre d'action très large puisqu'elles inhibent aussi bien la croissance des bactéries que celles des moisissures et des levures. Leur activité antimicrobienne est principalement fonction de leur composition chimique et en particulier de la nature de leurs composés volatils majeurs. Elles agissent en empêchant la multiplication des bactéries, leur sporulation et la synthèse de leurs toxines [W28, 135].

❖ Définition [158, 159]

Selon la 7^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne une huile essentielle est définie comme « un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition »

L'AFNOR (Association Française de Normalisation) définit quant à elle une huile essentielle comme « un produit obtenu à partir d'une matière première d'origine végétale, après séparation de la phase aqueuse par des procédés physiques soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe des plantes contenant des citrals, soit par distillation sèche. L'huile essentielle est ensuite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques n'entraînant pas de changement significatif de sa composition »

Ces deux définitions révèlent d'une part que les huiles essentielles sont dotées d'une composition complexe, et d'autre part qu'elles peuvent être obtenues par différents procédés de fabrication.

Les matières premières végétales qui sont utilisées pour la production d'huiles essentielles sont en général des plantes ou parties de plantes présentes à différents états de siccité (forme sèche, flétrie, fraîche). Ce sont des mélanges complexes, les constituants différent quantitativement et qualitativement selon la plante utilisée ou l'organe utilisé, et on trouve (des alcools, des terpènes, des cétones, des phénols, des éthers, des oxydes, les aldéhydes terpéniques, des acides ...).

❖ **Mode d'action antibactérien des huiles essentielles :**

De nombreuses huiles essentielles sont dotées de bonnes propriétés antibactériennes, antivirales et antifongiques, pouvant agir sur un grand nombre de germes, elles ont un spectre d'action très large due principalement à leur grande affinité aux lipides membranaires grâce à leur nature hydrophobe [W29, 160].

En général les huiles essentielles empêchent la multiplication, la sporulation et la synthèse des toxines des bactéries et sur les levures, elles agissent sur la biomasse et la production du pseudomycélium. Sur les moisissures, elles inhibent la germination des spores, l'élongation du mycélium et la toxicogénèse.

Kim et al. (1995) in Hulin et al. (1998) rapportent que les huiles essentielles semblent posséder plusieurs modes d'action sur les différents microorganismes : [160]

- Interférence avec la bicouche lipidique de la membrane cellulaire, provoquant une augmentation de la perméabilité et la perte des constituants cellulaires.
- Altération des différents systèmes enzymatiques dont ceux impliqués dans la production de l'énergie cellulaire et la synthèse des composants de structure.
- Destruction ou inactivation du matériel génétique.

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

Les composés qui possèdent une grande efficacité antibactérienne et le plus large spectre sont des phénols : thymol, carvacrol et eugénol.

Le thymol et l'eugénol sont responsables des activités fongicides et bactéricides des huiles essentielles qui en contiennent.

Les monoterpénols sont également dotés d'une activité antibactérienne, c'est le cas du, géraniol, linalool, thujanol, myrcénol, terpinéol, menthol et pipéritol.

Il existe aussi les aldéhydes qui sont peu bactéricides les plus couramment utilisés sont : le néral et le géraniol (des citrals), le citronnellal et le cuminal [W30].

Tab.13 : Quelques HE antibactériennes [153].

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

❖ **Contraintes d'utilisation :**

L'utilisation des huiles essentielles pour leurs propriétés conservatrices pose cependant un certain nombre de problèmes tels qu'une odeur marquée, parfois problématique pour une utilisation cosmétique (incompatibilité entre l'odeur de l'huile essentielle et le produit cosmétique à protéger), ou la présence d'allergènes, sources de réactions cutanées, voire d'allergies de contact. Ainsi, le linalol présent dans l'huile essentielle de lavande et le cinnamaldéhyde de la cannelle sont des allergènes naturels. Notons également que dans certains cas, l'emploi des huiles essentielles est limité, notamment chez les personnes dont la peau est sensible, chez les femmes enceintes et les enfants [11].

5.2-Alcool :

L'alcool peut constituer une alternative aux conservateurs chimiques quand il est à faible concentration. À forte concentration, il est asséchant et irritant pour les peaux sensibles. Correctement dosé, il possède des effets antimicrobiens utilisables dans les cosmétiques. L'avantage est que l'alcool est une substance naturelle qui peut parfois avoir une origine biologique : elle pourra participer à la labellisation « bio » d'un produit.

L'alcool le plus fréquemment utilisé dans les produits cosmétiques pour ses qualités conservatrices est l'éthanol. On peut le trouver soit : [88]

- Par fermentation du sucre extrait des végétaux (betterave, canne à sucre ...)
- Par hydrolyse de l'amidon contenu dans les céréales (blé, maïs ...).

5.3 -Extraits naturels :

Avec la diminution de l'utilisation des matières premières animales, la consommation en extraits végétaux ne cesse de croître chaque année. Mais il n'existe pas de définition réglementaire officielle pour ces extraits, on les trouve souvent sous la dénomination INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients).

Ils présentent une grande complexité chimique ; leur composition n'est souvent pas bien connue. Un certain nombre d'extraits végétaux ont été étudiés pour leurs propriétés antimicrobiennes et sont aujourd'hui présents sur le marché de la cosmétique, tels que l'extrait de pépins de pamplemousse ou l'extrait de lichen [11].

Tab.14 : exemples d'extraits aux propriétés conservatrices présents sur le marché de la cosmétique [11].

Extraits	Noms commerciaux	Actifs
Extrait de lichen (Barbe de Jupiter)	<i>Lichen Herbsasol® Extract PG</i>	Acides usnique et vulpinique
<i>Asparagopsis armata</i> (Algue rouge)	Ysaline® 100 INCI : <i>Asparagopsis armata</i> extract	Composés organiques halogénés
<i>Podocarpus totara</i> (bois de coeur recyclé)	TotarolTM INCI : <i>podocarpus totara</i> wood extract	Totarol (diterpène aromatique C ₂₀ H ₃₀ O)
<i>Citrus grandis</i> (pamplemousse, extrait de pépins)	P50 VTF-0373 INCI : <i>Citrus grandis seed</i> extract	Flavonoïdes polyphénoliques

❖ **Contraintes d'utilisation :** [11]

✓ **Solubilité :**

De très nombreux travaux portent sur les propriétés biologiques d'extraits végétaux. Des paramètres tels que le mode d'extraction, la provenance de la matière végétale ou encore la partie de la plante étudiée sont comparés afin de définir les conditions conférant la meilleure activité biologique mais, bien souvent, un extrait développé de la sorte ne tient pas compte de l'utilisation qui en sera faite ensuite. En fonction de l'utilisation prévue, il est souvent nécessaire de disperser ou solubiliser l'extrait dans des matrices adaptées pour une bonne utilisation de celui ci. Certains extraits peuvent alors s'avérer difficiles à solubiliser dans les solvants usuels

✓ **Couleur des extraits :**

Les extraits contiennent de nombreuses molécules colorées, solubles dans les alcools ou mélanges eau-alcool. Parmi celles-ci figurent les flavonoïdes (jaunes à orangés), les anthocyanes (bleus, violet, rouges), les tannins (marron à brun) et la chlorophylle (vert). L'incorporation d'un extrait végétal contenant de telles molécules dans un produit cosmétique génère une coloration souvent peu esthétique et limitant le domaine d'application.

5.4-Huiles végétales :

Les huiles végétales sont également des extraits naturels caractérisées par une activité antioxydante. Ces produits sont obtenus par un procédé mécanique traditionnel de pression, appliqué à des graines ou fruits issus de plantes oléagineuses. La pression dite « à froid » donne une huile qualifiée de vierge, et peut être ensuite traitée par centrifugation ou filtration. Également Un procédé de chauffage peut être appliqué aux graines en amont de la pression. Dans ce cas, les huiles doivent être raffinées afin d'être nettoyées de toutes impuretés pour leur commercialisation. Ce procédé de raffinage est souvent effectué au niveau industriel pour des questions de rendement [11].

6- D'AUTRES ALTERNATIVES CHIMIQUES

❖ Phénoxyéthanol :

Le phénoxyéthanol est utilisé en tant que conservateur dans les produits cosmétiques. Il est à ce titre soumis à la réglementation européenne relative aux produits cosmétiques (directive 76/768/CEE modifiée, annexe VI, entrée 29) qui limite sa concentration maximale d'utilisation à 1 % dans les produits cosmétiques. Le phénoxyéthanol est l'un des conservateurs les plus utilisés dans l'industrie cosmétique seul ou en association avec d'autres conservateurs (AFSSAPS, 2009) et ce, depuis de nombreuses années.

Selon l'ANSM, Le phénoxyéthanol est absorbé par voie orale et cutanée. Il est principalement métabolisé en acide phénoxyacétique par le foie, et éliminé dans les urines sous forme non conjuguée. Dans une étude *in vitro* examinée par l'ANSM, les valeurs d'absorption cutanée retenues pour l'évaluation du risque ont été de 40 % pour les produits cosmétiques rincés, et de 80 % pour les non-rincés.

D'après les études analysées par l'ANSM, ce conservateur présente une toxicité aiguë faible chez l'animal varie en fonction de l'espèce et le sexe. Mais il n'est ni irritant pour la peau ni sensibilisant et provoque une irritation oculaire modérée à sévère. Il ne présente pas de potentiel génotoxique *in vitro* ni *in vivo* et induit des effets systémiques, tels que l'hématotoxicité et l'hépatotoxicité [W31].

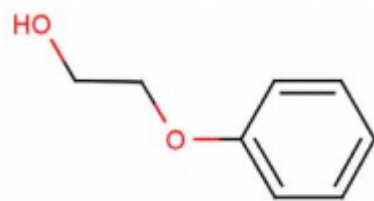


Fig.24 : Structure chimique du phénoxyéthanol [W32].

❖ **Methylisothiazolinone:**

La méthylisothiazolinone (MIT) est un biocide et conservateur qui permet de lutter efficacement contre la prolifération des bactéries et des champignons. C'est une substance bon marché qui ne nécessite pas d'être présente en grande quantité pour être efficace.

La MIT a été utilisée en association avec la méthylchloroisothiazolinone (MCI) dans les produits cosmétiques et industriels, dès les années 1980. Elle figure sur la liste des conservateurs autorisés en cosmétique par la réglementation européenne (Annexe VI de la directive cosmétique) depuis 1976. Elle est également utilisée dans le monde entier depuis plusieurs dizaines d'années et sa concentration maximale dans les produits cosmétique est limitée à 0,01% (100 ppm) quand elle est utilisée seule.

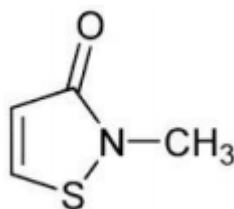


Fig.25 : Structure chimique du Methylisothiazolinone (MIT) [153].

Selon la Société Française de Dermatologie (SFD) [W73], le MIT entraînerait un nombre croissant d'irritations et d'eczémas, notamment sur les mains, visage et siège avec l'utilisation de plus en plus répandue des lingettes.

Le SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) a publié en décembre 2013 à la Commission européenne un avis qui confirme l'augmentation importante du nombre de cas de sensibilisation à la MIT, il apparaît au vu de la littérature que la MIT à la concentration de 100 ppm n'est pas sûre pour le consommateur (risque de déclenchement et d'induction d'un eczéma de contact allergique). Le SCCS recommande donc de ne plus utiliser le MIT dans les produits cosmétiques non rincés et de limiter la concentration dans les produits rincés à des niveaux garantissant l'absence de réactions d'éllicitation (0,0015% soit 15 ppm).

Egalement, Le CSSC a conclu que le mélange Methylisothiazolinone / Methychlorisothiazolinone dans un rapport 3/1 ne présentait pas de risque pour la santé des consommateurs lorsqu'il est utilisé comme agent conservateur jusqu'à une concentration maximale autorisée de 0,0015% dans les produits cosmétiques à rincer, si on exclut son potentiel de sensibilisation cutanée [161].

Partie 4 :
Les cosmetiques Bio

1-INTRODUCTION

Pendant de nombreuses années, les cosmétiques dits « naturels » ont peu intéressé le grand public et concernaient seulement certains fervents des produits biologiques. Les polémiques récentes ont alerté le grand public sur le possible danger des substances chimiques dans les cosmétiques telles que les parabènes. C'est dans ce contexte que le marché du cosmétique naturel a eu un essor spectaculaire.

En effet, le retour à des matières premières simples et non toxiques ainsi que les progrès de la formulation des produits « naturels », ont permis à ce marché de se développer. Toutes les marques, de la parfumerie, en passant par la grande distribution jusqu'à la parapharmacie, se mettent au vert.

Cependant, qui dit cosmétique « naturel » ne dit pas forcément cosmétique « biologique ». Qu'est-ce qui se cache derrière ces appellations ?

1.1-Définition d'un produit cosmétique biologique :

Le secteur des produits cosmétiques naturels et biologiques constitue, au niveau mondial, un marché en plein essor. Pourtant, il n'existe actuellement pas de définition unifiée du cosmétique biologique. Ce que l'on appelle communément les « cosmétiques bio » désigne une famille de produit composés d'ingrédients naturels ou d'origine naturelle (en proportion plus ou moins importante selon les marques), contrairement aux produits cosmétiques « classiques » fabriqués en grande majorité à partir d'ingrédients synthétiques [162].

L'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité a publié, en 2009, une recommandation sur les produits cosmétiques [W34]. Elle préconise que l'emploi du terme « bio » implique le respect d'au moins une des conditions suivantes:

- Présence de 100 % d'ingrédients certifiés issus de l'agriculture biologique;
- Certification biologique accréditée;
- Respect d'un référentiel publié d'exigence équivalente à celle des certificateurs.

Dans la même optique, le Guide pratique du Ministère de l'Écologie, édité en 2010, préconise principalement que seul le composant agricole du produit soit qualifié de « bio », que le produit soit composé d'une part significative d'ingrédients d'origine agricole certifiés biologiques et qu'il ne contienne pas, ou très peu, de substances chimiques de synthèse [W35].

1.2-Différences entre Cosmétique biologique et Cosmétique naturelle

Un amalgame peut être fait entre les cosmétiques naturels et les cosmétiques biologiques. Même si les cosmétiques naturels sont composés de minéraux, d'ingrédients végétaux et d'eau, ils ne sont pas pour autant forcément labellisés.

En septembre 2000, le Conseil de l'Europe a ainsi défini le produit cosmétique naturel comme « tout produit se composant de substances naturelles et élaboré dans des conditions particulières » [163].

Selon Rita Stiens [164], auteur du livre « La vérité sur les cosmétiques » et « La vérité sur les cosmétiques naturels » (qui répond aux questions sur le thème « La cosmétique bio, c'est quoi au juste ? »), la cosmétique naturelle est la base de la cosmétique bio, elle y explique que la proportion bio d'un produit ne concerne qu'une partie, une part minoritaire du produit global. La partie bio n'est donc que la cerise sur le gâteau en cosmétique naturelle. Un produit cosmétique naturel n'est donc pas forcément bio, alors qu'un produit cosmétique bio est naturel puisque fabriqué à partir de substances naturelles : la cosmétique naturelle est donc la base de la cosmétique bio.

1.3- La différence entre cosmétique naturelle/bio et cosmétique conventionnelle

Les cosmétiques conventionnels sont les cosmétiques de « 1^{ère} génération », qui contiennent dans leurs formules des ingrédients provenant de synthèses chimiques, des dérivés de la pétrochimie en tant qu'excipients, des parfums et des conservateurs. Des ingrédients naturels voire bios peuvent être retrouvés dans ces cosmétiques conventionnels, ceux-ci seront alors présents en faibles quantités [163].

Les ingrédients provenant de la synthèse chimiques diffèrent de la cosmétique bio sur plusieurs points [165, W36].

- La qualité des ingrédients choisis (tableau15),

- La quantité d'ingrédients naturels ou bio : On peut retrouver dans la composition d'un cosmétique conventionnel des ingrédients naturels ou même bios qui sont définis comme des produits cosmétiques utilisant les propriétés de certaines plantes médicinales. Mais dans la plus part des cas, ces ingrédients sont retrouvés en très faible quantité tandis qu'un produit cosmétique bio va contenir le maximum d'ingrédients naturels (de 95 à 100%) dans lesquels on retrouvera une quantité d'ingrédients issus de l'agriculture biologique,
- L'exclusion de certains ingrédients : De nombreux ingrédients sont exclus de la composition d'un cosmétique bio/naturel : les OGMs, les conservateurs de synthèse, les parfums synthétiques, les colorants ou pigments de synthèse, les huiles de synthèse ainsi que tous les ingrédients obtenus par des procédés non respectueux de l'environnement (voir tableau 15),
- Le processus de fabrication,
- La chimie de synthèse est interdite dans le processus de fabrication d'un cosmétique bio. Ces produits suivent les exigences de la chimie verte.

Tab.15 : Comparaison des ingrédients de la cosmétologie classique et bio.

Quelques exemples d'ingrédients utilisés en cosmétique classique et bio		
Type de composant	Cosmétique classique	Cosmétique bio
Excipients	Produits minéraux - Sous-produits pétroliers (paraffine, vaseline) et de synthèse (silicone) - Graisses végétales - Matières premières d'origine animale	Huiles et graisses végétales (d'olive, d'argan, d'abricot...)
Principes actifs	Molécules isolées par extraction ou synthèse	Actifs naturels : extraits huileux, hydroalcooliques, plantes, hydrolats, huiles essentielles...
Emulsionnants tensio-actifs	Dérivés pétroliers, synthèses chimiques (PEG)	- Dérivés de sucre (obtenus à partir du saccharose) - Matières premières végétales (acides gras et acides aminés provenant d'huiles végétales, transformés au moyen de réactions chimiques douces)
Adjuvants	- Conservateurs de synthèse (parabens, phénoxyethanol, formaldéhyde) - Stabilisants (polymères synthétiques) - Humectants	- Conservateurs naturels : huiles essentielles, alcool ou conservateurs doux autorisés dans les cahiers des charges - Stabilisants naturels (dérivés de sucre et de céréales) - Humectants naturels
Additifs	- Parfums synthétiques - Colorants synthétiques	- Parfums naturels : huiles essentielles biologiques (citron, rose, géranium...) - Colorants naturels

2- LABELS ET CERTIFICATIONS

La cosmétique bio a fait l'objet d'exigences à partir des années 1990 où les premiers labels ont commencé à être créés. Ils représentent un symbole qui sera apposé sur l'emballage du produit ; ceci reflètera une garantie de qualité pour le consommateur [163].

2.1-Certification des cosmétiques biologiques

La certification est une démarche libre et volontaire au bon vouloir des laboratoires. Assuré par un organisme certificateur, cette procédure garantit, par un document écrit, qu'un produit cosmétique bio est conforme à des exigences réunies dans un référentiel. En France, il en existe deux : « Ecocert » et « Qualité France » ayant chacun développé leur propre référentiel [139].

2.1.1-Ecocert

C'est un organisme de contrôle et de certification instauré en 1991. Sa particularité est son encadrement par les pouvoirs publics [163].

La démarche d'Ecocert dans le secteur des produits cosmétiques est globale et privilégie les ressources naturelles, valorise l'utilisation d'ingrédients issus de l'agriculture biologique, garantit le respect de l'environnement et réduit les emballages.

Ecocert a été le tout premier organisme de certification à développer un référentiel pour les « Cosmétiques écologiques et biologiques ». Déposé en 2003, le cahier des charges a été élaboré en concertation avec tous les acteurs de la filière : experts, fournisseurs, fabricants, distributeurs, consommateurs et organismes de développement.

Pour garantir un produit cosmétique respectueux de l'environnement ; le référentiel Ecocert impose :

- L'utilisation d'ingrédients issus de ressources renouvelables et transformés par des procédés respectueux de l'environnement. Il vérifie donc :

- L'absence d'OGM, parabènes, phénoxyéthanol, nanoparticules, silicone, PEG, parfums et colorants de synthèse, ingrédients provenant d'animaux (sauf produits naturellement par eux : lait, miel...) ;
- Le caractère biodégradable ou recyclable des emballages
- Un seuil minimum d'ingrédients naturels et issus de l'agriculture biologique à atteindre pour obtenir la certification : dans tous les cas, 95% minimum du total des ingrédients doivent être naturels ou d'origine naturelle.

Deux labels Ecocert sont à distinguer :

Le label **Cosmétique Biologique** indique que 95% des végétaux constituant le produit labellisé proviennent de l'agriculture biologique et qu'au moins 10% de la totalité des ingrédients est issue de l'agriculture biologique.



Fig.26: Label Ecocert biologique

Le label **Cosmétique Ecologique** est décerné à un produit si un minimum de 50% des ingrédients végétaux sont issus de l'agriculture biologique et si 5% du total des ingrédients en sont issus.



Fig.27 : Label Ecocert Ecologique [W37].

2.1.2-Qualité France

Qualité France est une filiale de la société Bureau Veritas, c'est l'autre organisme certificateur français. En cosmétique, il affiche la volonté de :

- Respecter l'environnement et le bien-être des animaux,

- Favoriser l'utilisation d'ingrédients naturels et issus de l'agriculture biologique,
- Développer des gammes limitant les produits de synthèse à risque,
- Renforcer la vigilance sur la qualité sanitaire du produit,
- Offrir aux consommateurs des garanties par une communication officielle sur les emballages [W38].

Mise à part quelques variations sur l'utilisation de quelques matières premières, son référentiel est quasiment identique à celui d'Ecocert. Qualité France se présente donc comme le concurrent direct de la société Ecocert. Il peut lui aussi certifier des produits Cosmébio ou Cosméco.



Fig.28 : Label Qualité France [W38].

2.2- Labels en cosmétique biologique

2.2.1- Qu'est ce qu'un label?

Un label est un signe apposé sur l'emballage d'un produit afin d'informer le consommateur que ce produit respecte un ensemble de critères définis dans un cahier des charges particulier. L'application de ces critères est contrôlée par un organisme indépendant de certification, lui-même reconnu par l'état. Un label est donc une garantie pour le consommateur et un engagement de la part d'un producteur qui doit accepter les contrôles imposés mais qui, en retour, bénéficie de la notoriété et de la protection du label concerné.

Un label Bio est donc une sorte de certificat figurant sur l'emballage qui indique que le produit a été fabriqué et conditionné selon des conditions respectueuses de l'environnement et de l'homme. Un label Bio ne garantit cependant pas que le produit soit 100% naturel et bio ; par le jeu des pourcentages, un cosmétique peut être labellisé « bio » alors qu'il ne contient que 10% d'ingrédients issus de l'agriculture biologique [162].

2.2.2-Labels en France

2.2.2.1- COSMEBIO

Cosmébio est née en 2002 du partenariat d'une dizaine de laboratoires cosmétiques engagés dans l'élaboration d'une charte visant à poser les fondements d'une authentique cosmétique naturelle et écologique faisant appel à des produits issus de l'agriculture biologique. En posant les termes d'une définition précise et transparente, cette charte permettait dès lors de proposer des produits cosmétiques respectueux de l'homme et de l'environnement en bannissant les artifices marketing [W39].

La charte Cosmébio a ainsi donné naissance à deux cahiers des charges très exigeants déposés auprès du Ministère Français de l'Industrie. Fruit d'un étroit partenariat entre professionnels et organismes de certification indépendants, le premier cahier des charges fut élaboré avec Ecocert et publié au Journal Officiel en avril 2003. Le second, élaboré par Qualité France, fut publié en juillet 2004 au Journal Officiel. Ces cahiers des charges définissent de façon précise et détaillée les exigences que doit présenter le produit ainsi que les modalités de sa production et de son contrôle par l'organisme de certification agréé. Les pourcentages des ingrédients naturels et des produits issus de l'agriculture bio rapportés à l'intégralité de la formule y sont notamment clairement précisés [W39].

Les labels Cosmébio offrent des garanties aux consommateurs quant à la nature et à la qualité biologique des produits cosmétiques labellisés. Cosmébio a déposé deux logos auprès de l'INPI (Institut National de la Propriété Intellectuelle). Ils correspondent à deux niveaux de certification contrôlés par un organisme certificateur indépendant et agréé.

Ces deux labels facilement identifiables répondent aux critères de composition suivants : [W39]

➤ Le label BIO :

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



Fig.29: Label BIO COSMEBIO [W39].

➤ **Le label ECO :**

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



Fig.30: Label ECO COSMEBIO [W39].

Le référentiel autorise une quantité minime, voire négligeable, de produits de synthèse, qui sont encore indisponibles sous forme naturelle actuellement. Ces ingrédients doivent répondre aux exigences d'une liste positive très restrictive excluant les PEG (polyéthylène glycol), les silicones, les dérivés pétrochimiques. Les organismes génétiquement modifiés (OGM) et les nanoparticules ne sont pas autorisés. Les procédés d'obtention ne doivent pas être polluants, et les emballages et suremballages doivent être biodégradables ou recyclables.

L'usage des parabènes dans les produits cosmétiques labélisés COSMEBIO est exclu depuis 2002 puis interdits en 2008 [W40] .en outre, les produits labellisés COSMEBIO tout comme les matières premières à l'origine des produits ne sont pas testés sur les animaux sauf lorsque la loi l'exige [W41].

Le consommateur bénéficie d'une information complète et transparente sur les ingrédients utilisés sur l'ensemble des étapes de fabrication jusqu'au produit fini. Le pourcentage d'ingrédients naturels et le pourcentage d'ingrédients bio sont clairement indiqués sur tous les packagings des produits certifiés portant les logos BIO et ECO [W42].

2.2.2.2- Nature & Progrès [W43]

Le 14 mars 1964, des agriculteurs, des consommateurs, des médecins, des agronomes et des nutritionnistes créent une association au service du développement de l'agrobiologie et une revue du même nom : **Nature & Progrès**. Cette association française labellisait à l'origine uniquement des produits alimentaires.

En 1998, Nature et Progrès crée le premier cahier des charges définissant la fabrication des produits cosmétiques biologiques, « Cosmétiques, produits d'hygiène et savonnerie », régulièrement réactualisé. Le respect de ce cahier des charges par les laboratoires est vérifié par un organisme indépendant de certification, qui transmet le dossier au comité de contrôle de l'association, le CCAM (Comité de Contrôle de l'Attribution de la Mention).

Les idées fondamentales de cette charte sont les suivantes:

- Les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle Nature & Progrès sont formulés avec des substances ou compositions de matières premières obtenues en ayant recours à des procédés physiques ou chimiques simples, sans utilisation de molécules de synthèse, et répondant à toutes les étapes de la fabrication à des normes et à des critères précis de respect de l'environnement;

- Les produits cosmétiques écologiques labellisés devront être essentiellement composés de matières végétales issues de l'agriculture biologiques suivant les disponibilités, ou de matières minérales non pétrochimiques autorisées par Nature & Progrès

Aujourd'hui, le label « Nature & Progrès », du même nom que l'organisme certificateur, n'est donné à une société pour l'un de ses produits uniquement si plus de 70% de ses produits répondent aux critères de la charte. L'adhérent doit alors évoluer vers 100% « Nature & Progrès» sur toute son activité dans un délai de 5 ans.



Fig.31 : Label Nature & Progrès.

2.2.2.3- Le label AB

Le label AB pour Agriculture Biologique est reconnu en 1993 par le gouvernement français. La certification des produits portant ce label est assurée par différents organismes parmi lesquels ECOCERT et Qualité France [166].

En cosmétique, son utilisation est réduite : elle concerne uniquement les huiles essentielles et les huiles végétales. Les huiles essentielles labellisées sont produites exclusivement en Union Européenne. Ce label garantit une composition de 95% de produits issus de l'agriculture biologique ainsi qu'un mode d'extraction mécanique comme la pression à froid qui exclue l'utilisation de solvants.



Fig.32: label AB.

2.2.3- Labels dans d'autres pays européens

2.2.3.1- En Allemagne : BDIH

C'est en Allemagne, pays précurseur en la matière, qu'est né en 1951 le BDIH : l'association fédérale des entreprises commerciales allemandes pour les médicaments, les produits diététiques, les compléments alimentaires, et les soins corporels. En 2001, les marques allemandes pionnières de l'industrie du produit cosmétique bio, à savoir Weleda®, Wala® (Dr Hauschka), Logona® et Lavera® se rassemblent dans le « groupe de travail cosmétiques naturels » au sein du BDIH. Il en sortira un cahier des charges complet et très strict concernant la production de produits cosmétiques naturels pouvant porter la mention « cosmétique naturel contrôlé ». L'ossature du cahier des charges BDIH est une liste positive d'ingrédients autorisés qui contient 690 composants sur les 20000 à disposition. Un seul ingrédient non autorisé exclut la certification du produit entier. Le certificat de conformité est donné produit par produit et est valable quinze mois. Les contrôles sont effectués par un organisme de certification indépendant suisse, l'IMO (Institute for Mark et ecology) [W44, 167].

Les exigences majeures du BDIH sont centrées sur:

-Matières premières végétales, le plus souvent possible de culture biologique contrôlée ou de cueillette sauvage respectueuse de l'environnement, avec une liste positive déterminant les plantes devant obligatoirement provenir de l'agriculture biologique.

- Pas d'essai sur les animaux pour les matières premières et les produits finis.
- Utilisation de matières premières à intervention réduite : composants (graisses, huiles, cires, lécithine, lanoline...) obtenus par hydrolyse, hydrogénation, réaction d'estérification, transestérification...
- Pas de colorant ni de parfum chimique de synthèse, silicone, paraffine et autres dérivés du pétrole.
- Conservation à l'aide de substances naturelles ou définies identiques à la nature (acide benzoïque, acide sorbique, acide salicylique...). L'utilisation doit être mentionnée par « conservé avec ».

- Pas d'emploi de parabène, ni de phénoxyéthanol.
- Pas de matière première végétale ou animale obtenue par manipulation génétique.
- Pas de rayons radioactifs quels qu'ils soient pour la stérilisation des matières premières et des produits.
- Respect de l'environnement : procédés de fabrication non polluants, exploitabilité optimale des matières premières et des produits finis, emballages économes [W45].



Fig.33: Label BDIH.

2.2.3.2- En Belgique : Ecogarantie

Ce label belge est issu d'un regroupement d'acteurs du secteur biologique (producteurs, transformateurs, distributeurs, consommateurs et organismes techniques) : Bioforum. Son cahier des charges a été élaboré par un groupe de travail composé d'entreprises belges et internationales. Il est adapté à chacun des secteurs concernés par le label : produits cosmétiques, produits d'entretien et sel marin [W46].

La préparation des produits portant le label Ecogarantie est basée sur les principes suivants:

- L'utilisation la plus poussée de produits végétaux biologiques ;
- L'interdiction de tester les produits finis sur les animaux ;
- L'interdiction des ingrédients d'origine pétrochimique ;

- L'abstention d'utiliser des minéraux nocifs ;
- L'interdiction d'irradier les produits ;
- L'interdiction d'utiliser tout produit, génétiquement modifié ;
- La maximalisation de la biodégradabilité ;
- La régulation stricte de l'utilisation de stabilisants, émulsifiants, conservateurs.

Les matières premières agricoles doivent être issues de l'agriculture biologique. Les produits finis peuvent être uniquement obtenus par les procédés physiques et chimiques listés dans le cahier des charges.

Le contrôle et la certification du cahier des charges Ecogarantie ont été confiés aux deux organismes belges indépendants et agréés par le Ministère de l'Agriculture belge : Certisys et Integra.



Fig.34: Label Ecogarantie.

2.2.3.3-En Italie : AIAB

C'est le label italien désignant un cosmétique satisfaisant aux exigences du cahier des charges "Environment Friendly Cosmetics", élaboré et contrôlé conjointement par l'AIAB (Association Italienne pour l'Agriculture Biologique) et l'ICEA (Institut de Certification pour l'Éthique et l'Environnement) [W47].

Le but affiché de cette charte est de promouvoir l'utilisation de matières premières issues de l'agriculture biologique, de bannir celle des composés polluants, allergisants, irritants ou dangereux pour la santé humaine, de préserver l'environnement en évitant les suremballages et les procédés de fabrication générateurs de pollution. Elle n'impose aucun

pourcentage minimum d'ingrédients naturels ou issus de l'agriculture biologique (il faut cependant au moins un ingrédient issu de l'agriculture biologique dans la formule).

Le cahier des charges prévoit dans son annexe 1, une liste d'ingrédients ne pouvant pas entrer dans la composition des produits cosmétiques bio en vue d'une certification par l'ICEA. Cette liste est définie en tenant compte pour chaque ingrédient : [W48, W49]

- De leur compatibilité avec la peau,
- De leur toxicité et de leurs effets indésirables,
- De leur impact sur l'environnement,
- De leur origine synthétique.

Ainsi, sont interdits :

- Les PEG, PPG et leurs dérivés,
 - Les substances éthoxylées,
 - Les détergents agressifs pour la peau,
 - Les substances pouvant nuire à l'environnement,
- Les compositions pouvant générer des nitrosamines à risque cancérigène (substances cancérigènes, exemple : le triclosan),
- Les ingrédients d'origine animale « non bio » (collagène, placenta etc.)
- Les silicones,
- Les polymères acryliques,
- Les conservateurs comme les formaldéhydes, les parabènes, les composés halogénés, les thiazolinones et les borates,
- Les colorants synthétiques,
- Les dérivés synthétiques de l'aluminium.

Le respect de la charte est assuré par l'organisme de certification ICEA, qui attribue le label.



Fig.35: Label AIAB.

2.3.3.4-En Angleterre : la Soil Association

La Soil Association, est une institution anglaise fondée en 1946 par un groupe de fermiers, scientifiques et nutritionnistes. Elle a pour objet de promouvoir l'agriculture biologique, et se décompose en plusieurs entités : l'association en elle-même, une association de consommateurs et un organisme de certification [W50].

Les standards de la Soil Association pour les produits cosmétiques souscrivent à un principe simple : un maximum d'ingrédients issus de l'agriculture biologique, un minimum de matières premières non biologiques, autorisées seulement si leur équivalent bio n'est pas disponible et à condition qu'elles soient non génétiquement modifiées. Tous les procédés de transformation et de fabrication doivent être les plus écologiques possibles.

Le texte comprend également une liste d'ingrédients interdits, parmi lesquels les parabènes, les donneurs de formaldéhyde, les silicones, les PEG, les ammoniums quaternaires, les dérivés pétrochimiques, certains tensioactifs irritants cutanés ou encore les nanoparticules.

Soil Association propose 2 niveaux de certification :

- Les produits contenant plus de 95% d'ingrédients issus de l'agriculture biologique ont droit à l'utilisation du logo « UK Soil Association Organic » ;
 - Les produits contenant moins de 95% d'ingrédients issus de l'agriculture biologique n'ont pas droit à l'utilisation du logo « UK Soil Association Organic ».
- Seule est autorisée la mention de la qualité « organic » ingrédient par ingrédient.



Fig.36: Label Soil Association.

2.2.4- Harmonisation européenne

Face à ces nombreux labels, et en l'absence de définition et de réglementation européenne sur la cosmétique naturelle et biologique, les fabricants et les organismes certificateurs se sont retroussés les manches pour s'entendre et proposer des cahiers des charges harmonisés.

En 2008, deux labels à vocation européenne apparaissent : COSMOS et NaTrue. Ces deux labels ont des objectifs très proches :

- Aider les consommateurs à mieux percevoir les subtilités des produits naturels et bio,
- Favoriser le développement des produits de beauté bio au niveau européen [W51].

2.2.4.1-Natrue

Le label NaTrue (True Friends of Natural and Organic Cosmetics) se positionne comme le premier label d'harmonisation européenne pour les produits cosmétiques bio. Ce label créé en 2008 par l'European Natural and Organic Cosmetics Interest Grouping, est un regroupement de fabricants de produits cosmétiques naturels et biologiques allemands (Lavera, Logona, Primavera, Weleda...). Il est accordé à un produit après examen d'un dossier présenté par le fabricant et un audit effectué par un certificateur de l'organisation, destiné à vérifier sa conformité aux exigences du référentiel "Cosmétique naturel NaTrue"

Le référentiel NaTrue a pour premier principe que seules des matières premières naturelles, nature-identiques et transformées d'origine naturelle, sont autorisées : il s'agit là d'un grand pas en avant dans la conception de la cosmétique biologique. Il liste également les procédés admis pour la fabrication, prévoit des teneurs minimales d'ingrédients d'origine naturelle et maximales de substances transformées dans les produits finis, et définit des critères concernant les emballages qui doivent être limités au maximum, recyclables et conçus, dans la mesure du possible, pour une utilisation multiple [W52].

Ce label prévoit 3 niveaux de certification : [56]

- Niveau 1 (1 étoile) : « cosmétique naturelle » : à base de substances naturelles ou d'origine naturelle définies selon un référentiel précis.
- Niveau 2 (2 étoiles) : « cosmétique naturelle avec pourcentage bio » avec 70% d'ingrédients bio.
- Niveau 3 (3 étoiles) : « cosmétique bio » avec au moins 95% d'ingrédients bio.

Pour la conservation des produits, 6 molécules synthétiques « nature-identiques » sont donc admises : les acides benzoïque, formique, propionique, salicylique et sorbique, ainsi que l'alcool benzylique [W52].

Pour la transformation, des réactions chimiques sont autorisées : L'hydrolyse (y compris la saponification), la neutralisation, la condensation avec élimination d'eau, l'estérification, la transestérification, l'hydrogénation, la glycosidation, la phosphorylation, la sulfatation, l'acylation, l'amidation et l'oxydation [W52].



Fig.37: label NaTrue.

2.2.4.2- COSMOS

Cet acronyme est la contraction de « COSMetic Organic Standard ». Il a été mis en place en 2008 suite à un partenariat créé par sept organismes européens. Il vise à harmoniser les labels des différents pays de l'Europe : le BDIH en Allemagne, Cosmebio, Ecocert et Qualité France pour la France, ICEA en l'Italie, Bioforum et Ecogarantie en Belgique et la Soil Association anglaise [163].

Le cahier des charges de Cosmos est appelé COSMOS-standard, c'est un cahier strict disponible depuis janvier 2010 et fait le lien entre toutes les propositions existantes au niveau européen : [W53]

- Promouvoir l'utilisation de produits issus de l'agriculture biologique et respecter la biodiversité ;
- Utiliser les ressources naturelles de manière responsable, en respectant l'environnement ;
- Utiliser des procédés de fabrication et transformation non polluants, respectueux de la santé humaine et de l'environnement ;
- Intégrer et développer le concept de « chimie verte » en remplacement de la pétrochimie.

Pour ces raisons, la charte COSMOS-standard n'accepte pas :

- Les nanoparticules (de tout type, taille < 100 nm),
 - Les OGM (Organismes Génétiquement Modifiés) et dérivés (contamination < 0.1%),
 - Les irradiations (rayons gamma et rayons X),
 - Les tests sur les animaux (ingrédients et produits finis).

Elle établit une liste positive et une liste négative d'ingrédients pouvant ou non être contenus dans les produits cosmétiques, ainsi qu'une liste des procédés chimiques et physiques autorisés lors de la fabrication.

Le label COSMOS propose deux sortes de certification :

- La certification naturelle « **COSMOS-Natural** » : il n'y a pas de critère à respecter concernant les composants issus de l'agriculture biologique. Le fabricant devra préciser la présence d'ingrédients naturels apportés dans la formule INCI.
- La certification biologique « **COSMOS-Organic** » : le produit cosmétique doit répondre à ces critères :
 - Au moins 20% du total des ingrédients doit être bio,
 - Au moins 95% des ingrédients physiquement transformés doivent être bio,
 - Au moins 30% des ingrédients chimiquement transformés doivent être bio.

Selon la charte COSMOS-Standard, les ingrédients d'un produit cosmétique sont classés en trois grandes catégories : [W54]

- Les ingrédients non certifiables comme l'eau et les minéraux
- Les ingrédients certifiables, issus de l'Agriculture Biologique qui peuvent être physiquement ou chimiquement transformés à condition que les procédés utilisés pour la transformation soient non polluants et autorisés dans le cadre de la chimie verte.
- Une troisième catégorie apparaît : les autres ingrédients. En effet, cette catégorie permet d'assurer l'évolution entre les capacités technologiques d'aujourd'hui et les possibilités et objectifs de demain.

Les principes de COSMOS-Standard s'appliquent aussi aux autres étapes de la vie du produit cosmétique : origine et transformation des ingrédients, fabrication, traçabilité, packaging, étiquetage, stockage, respect environnemental.

Sur le conditionnement devront apparaître :

- La mention « COSMOS-Organic » ou « COSMOS-Natural » qui sera placée en dessous du logo national,



Fig.38: Label Ecocert-COSMOS.



Fig.39: Label Cosmebio-COSMOS.

- Le nom de l'organisme certificateur,
- Le pourcentage d'ingrédients issus de l'agriculture biologique sur le total du produit fini (également pour les produits « COSMOS-Natural »),
- Le pourcentage d'ingrédients issus de l'agriculture biologique sur le total du produit fini sans eau et sans minéraux,
- La liste INCI des ingrédients.

3-EXEMPLES DE GAMMES DE COSMETIQUES BIOLOGIQUES PRESENTES A L'OFFICINE

3.1- Sanoflore

En 1986, une équipe motivée crée le Laboratoire Sanoflore®, dans la Drôme, véritable outil de recherche, de développement, de production et de commercialisation. Aujourd'hui, celui-ci commercialise toujours des matières premières végétales en vrac, fabrique et distribue des gammes d'herboristerie, d'aromathérapie, de produits cosmétiques bio et de parfumerie naturelle.

Les produits sont formulés en interne, puis fabriqués et conditionnés. Environ 40% d'entre eux sont consacrés à la beauté. La plupart des produits cosmétiques Sanoflore sont cependant très riches en huiles essentielles, ce qui va limiter l'utilisation de cette gamme aux peaux « normales ».

Le rachat de Sanoflore® par le groupe l'Oréal a été communiqué en octobre 2006. Les produits sont certifiés Cosmécobio par l'organisme Ecocert [W55, 168].



Fig.40: Logotype SANOFLORE [W56].

3.2-Weleda

Les premiers produits cosmétiques de Weleda voient le jour en 1924 et les laboratoires s'implantent dans différents pays dont la France en 1924 et les Pays-Bas en 1925.

De nombreux produits ayant vu le jour au cours de ces premières années font encore aujourd'hui le succès de Weleda comme l'huile capillaire nourrissante au Romarin, jus de Bouleau...

En 1992, Weleda est présent dans 30 pays avec une large gamme constituée de plus de 10 000 produits que se soit en cosmétiques et médicaments. En 2007, la marque crée le label Natrue en collaboration avec d'autres sociétés dans le domaine de la cosmétique naturelle en Europe.

Weleda n'utilise que des ingrédients 100 % d'origine naturelle pour la fabrication de ses produits, les produits sont totalement exempts de parfums et colorants synthétiques, de conservateurs, de silicones, d'ingrédients d'origine minérale ou d'ingrédients génétiquement manipulés. La marque utilise des matières premières majoritairement issues de l'agriculture bio-dynamique, biologique ou de cueillettes certifiées [W57].



Fig.41: Logotype WELEDA.

3.3-Dr hauschka

C'est en 1935 que le docteur Rudolf Hauschka a créé la société WALA pour développer ses premiers médicaments issus de la Nature. Dans le but de préserver le bien-être de la peau, Rudolf Hauschka réfléchissait au développement d'une cosmétique différente, en prolongement de la pharmacopée WALA. Cette idée se concrétisa suite à sa rencontre avec Elisabeth Sigmund, une suédoise qui avait pris pour habitude de fabriquer ses propres produits de beauté à partir des ingrédients qu'elle achetait aux laboratoires WALA.

Cette rencontre, à l'origine du concept cosmétique donnera naissance à la gamme « cosmétique curative d'Elisabeth Sigmund» puis, cette gamme sera rebaptisée DR HAUSCHKA et certifiée par le label BIHD.

Le protocole de soin du Dr Hauschka part du principe que la peau a la force de se régénérer et de se nourrir d'elle-même. Et que la cosmétique du Dr Hauschka utilise donc des ingrédients naturels qui n'entravent pas les fonctions naturelles de la peau mais en lui donnant l'impulsion nécessaire pour se fortifier et s'équilibrer, à la fois de façon ciblée et globale, c'est ce qu'on appelle. «L'auto-correction de la peau » [W58].



Fig.42: Logotype DR HAUSCHKA.

3.4-Bio beaute by nuxe

Bien que le laboratoire Nuxe® existe depuis 1957, ce n'est qu'en 2007 que l'on voit apparaître une gamme à part de produits cosmétiques biologiques certifiés Cosmébio par l'organisme Ecocert. Ce lancement s'appuie sur la renommée des produits cosmétiques conventionnels Nuxe®, et propose la « Pulpy Cosmetology® » basée sur l'utilisation des fruits bio, plus riches en anti-oxydants et en vitamine C, et des huiles de fruits.

Nuxe® met ainsi en place le « Pacte Bio Beauté® » qui respecte 4 engagements : [W59]

- **BIO-CONCEPTION** : Bio-Beauté® s'engage à sélectionner uniquement des extraits naturels 100% purs : sans silicone, sans PEG, sans matière issue de la pétrochimie (paraffine), sans matière génétiquement modifiée, sans colorant de synthèse, sans parabène, sans EDTA, sans formol, sans produit à base de dérivés éthoxylés, sans phénoxyéthanol.

- **BIO-EFFICACITE** : Bio-Beauté® s'engage à offrir des produits hautement efficaces et sécuritaires : forte concentration en actifs ; tests cliniques réalisés sous contrôle dermatologique sur volontaires ; bonne tolérance cutanée et oculaire ; non comédogènes.

- **BIO-PLAISIR** : Bio-Beauté® s'engage sur une qualité cosmétique irréprochable : textures exceptionnelles, parfums 100% naturels.

- **ECO-RESPONSABLE** : Bio-Beauté® s'engage à préserver les richesses naturelles en protégeant les espèces animales (contre les tests sur animaux, aucun ingrédient d'origine animale) et à minimiser son empreinte écologique sur la terre (tous les composants sont recyclables, les étuis participent à la protection des forêts ; ils sont imprimés avec des encres sur base végétale et leur taille a été réduite, les notices d'utilisation sont progressivement supprimées pour limiter la consommation de papier).



Fig.43: Logotype NUXE .

3.5- Cattier

L'entreprise Cattier® a été créée en 1968 par Pierre Cattier. Très attaché aux médecines douces, il s'est intéressé au développement de produits à base d'argile, tant à caractère médical que cosmétique.

En 1987, Daniel Aressy, pharmacien cosmétologue, spécialiste de la cosmétologie naturelle, reprend la direction de l'entreprise et perpétue la philosophie du fondateur en élaborant des produits, toujours plus performants, à base d'ingrédients naturels. Sous son impulsion, l'entreprise s'oriente vers la cosmétique écologique et biologique et rejoint l'association Cosmébio [W60].

Les produits Ecologiques et Biologiques CATTIER ont obtenu le label BIO car: [W61]

- 95% au moins du total des ingrédients sont d'origine naturelle.
- 95% au moins du total des végétaux sont issus de l'Agriculture Biologique.
- 10% au moins du total des ingrédients sont issus de l'Agriculture Biologique.

Les produits cosmétiques Bio CATTIER sont formulés avec des ingrédients naturels en partie issus de l'agriculture biologique. Ils ne contiennent ni paraben, ni phenoxyethanol, ni colorant et parfum de synthèse, ni aucun dérivé d'origine pétrochimique [W62].



Fig.44: Logotype CATTIER [W62].

3.6- Kibio ®

Jeune société française créée en 2005, Kibio® a conçu des produits cosmétiques riches en actifs végétaux, particulièrement efficaces comme l'aloé vera, la poudre de noyaux de dattes ou les micro-algues. Organisée autour de trois gestes essentiels : nettoyer, hydrater, optimiser, la gamme Kibio® renforce l'efficacité de ses produits par un rituel de beauté inspiré de l'Asie et de l'énergie vitale du *ki*.

Les produits sont certifiés par Ecocert et comportent donc le label Cosmébio ou Cosméco. L'entreprise a été rachetée en 2010 par la société Clarins, qui avait soutenu sa création. Ce rachat annonce la distribution des produits Kibio® au niveau international [W63].



Fig.45: Logotype Kibio.

4- AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA COSMETIQUE BIO

4.1- Avantages de la cosmétique « bio » [169]

➤ Pour le consommateur

Les cosmétiques bios revendiquent une transparence vis-à-vis du consommateur en communiquant sur l'absence d'ingrédients synthétiques, sur la présence de principe actifs puissants ainsi que sur le nombre réduit de composés. Cette tendance ne fait que répondre à la demande actuelle des consommateurs. Face à une psychose grandissante sur les ingrédients issus de la pétrochimie qui seraient cancérigènes ou dangereux pour la santé, les consommateurs se tournent naturellement vers des produits cosmétiques plus « naturels ».

Les cosmétiques bios jouent également sur le fait que tous les ingrédients entrant dans la composition du produit sont issus en quasi-totalité des plantes. Ils mettent ce point en opposition avec les cosmétiques conventionnels qui pour leur part, utilisent de nombreux excipients « inertes » servant à donner une texture, un parfum ou permettant une conservation à moindre coût. Le consommateur a donc l'impression qu'en achetant un cosmétique bio, il aura un concentré d'ingrédients actifs sans danger pour sa santé et donc une efficacité optimale.

➤ Pour l'environnement

Aujourd'hui, les préoccupations éthiques concernant l'écologie et le respect de l'environnement sont une réelle priorité pour les industries mais aussi pour les consommateurs. Les cosmétiques bio s'inscrivent largement dans cette démarche et le prouvent par différents moyens de communication. En effet, ils ont toujours interdit l'utilisation d'ingrédients testés sur les animaux. Cela représente une première preuve en matière de respect de l'environnement. Les procédés de fabrication de ces produits sont très rigoureux et impliquent que les substances utilisées pour la formulation soient toutes biodégradables ainsi que les composés utilisés pour les emballages. Les industries de cosmétiques bio limitent également la quantité de déchets liés à la production. Les

cosmétiques bio utilisant au maximum des ingrédients issus de l'Agriculture Biologique, garantissent l'utilisation de pratiques plus respectueuses de l'environnement que celles utilisées dans la cosmétique conventionnelle, à travers l'absence d'OGM, de pesticides et d'engrais mais aussi à travers la préservation des sols et des ressources naturelles. Le développement des cosmétiques bio permet une stimulation en matière de recherche et d'innovation pour favoriser la substitution des ingrédients synthétiques au profit de nouvelles molécules actives issues du monde végétal, permettant une prise de conscience de l'intérêt et de la nécessité de la sauvegarde des espèces naturelles.

➤ **Pour la préservation du métier d'agriculteur**

L'émergence des cosmétiques bio et l'utilisation de plus en plus importante de l'Agriculture Biologique permet de préserver le métier d'agriculteur qui a été souvent menacé ces dernières années notamment par l'industrie pétrochimique.

4.2-Inconvénients de la cosmétique bio

➤ **Pour le consommateur**

Il a souvent été reproché aux cosmétiques bio des textures et des senteurs moins agréables que pour les cosmétiques conventionnels. En effet, la formulation galénique d'un produit constitué essentiellement d'ingrédients naturels s'avère être compliquée. Cependant, depuis les dernières années, de nombreux progrès ont été fait dans ce domaine et on trouve désormais des cosmétiques bio qui peuvent rivaliser avec les cosmétiques classiques.

De plus, l'absence quasi totale de conservateurs synthétiques ou leur substitution par des conservateurs naturels comme les huiles essentielles réduit significativement la durée d'utilisation de ces produits. C'est un point sur lequel l'AFSSAPS s'est penché en 2009 et a lancé une campagne de prélèvements et de contrôles de la propreté microbiologique et de l'efficacité de la conservation de ces produits [W64].

Face à la diversité des labels, le consommateur peut se sentir perdu et ne pas savoir quoi choisir. Ces différents labels n'ont pas tous les mêmes exigences et ne garantissent pas tous le même pourcentage d'ingrédients bio : leur qualité n'est donc pas forcément similaire.

Le consommateur doit se méfier de l'appellation "bio" et des idées reçues qu'il peut en avoir. En effet, la communication à propos de ces produits est souvent très marquée et prône une sécurité optimisée par rapport à un cosmétique conventionnel. Or, ceci est faux car l'appellation "bio" ne signifie pas "inoffensif".

Il est reconnu que de nombreuses plantes possèdent des composés actifs pouvant présenter une certaine toxicité, en autres, sur le plan dermatologique.

➤ **Pour le fabricant**

Le fabricant rencontre de nombreuses difficultés au cours des différentes étapes de la fabrication. La plus grande des difficultés et la plus importante repose sur la recherche des matières premières. Tout d'abord, l'approvisionnement en matières premières d'origine biologique peut s'avérer compliqué : ces matières nécessitent du temps et de nombreux contrôles que le fabricant doit prendre en compte. Ensuite, il faut en permanence faire des recherches sur de nouveaux extraits végétaux potentiellement utilisables pour remplacer les composés synthétiques utilisés dans les cosmétiques conventionnels. La suppression quasi-totale des conservateurs de synthèse entraîne pour le fabricant de nombreuses contraintes lors des différentes étapes de fabrication :

- Contrôle du taux de micro-organismes des matières premières ;
- Choix du conditionnement : la durée d'utilisation étant réduite de par la présence de conservateurs naturels, le conditionnement du produit doit optimiser la conservation ;
- Choix des matières premières végétales : un des critères de sélection prioritaire sera sa capacité de conservation.

Comme mentionné précédemment, il a souvent été reproché aux cosmétiques bio leurs textures et leurs senteurs moins agréables que celles des cosmétiques conventionnels. Le fabricant a donc un véritable challenge à relever dans ce domaine et doit donc en permanence rechercher des propriétés sensorielles et galéniques. Cette recherche représente donc un certain coût pour le fabricant.

Il est juste de souligner que les cosmétiques bio ne peuvent pas, à l'heure actuelle, rivaliser avec certains produits des gammes dermatologiques. Ces produits contiennent des principes actifs souvent issus de la synthèse chimique et de ce fait, il n'a pas encore été trouvé d'équivalent dans le règne végétal. De plus, les extraits végétaux utilisés présentent parfois de sérieux risques allergiques conduisant à une contre-indication pour les peaux sensibles. Cette problématique est retrouvée dans le domaine de la photo-protection. Les gammes solaires bios qui voient le jour sont composées de filtres minéraux qui ne permettent que des indices de protection de faibles voire modérés. Il existe donc, aujourd'hui, de vraies lacunes au sein de la cosmétique bio.

Le fabricant doit donc prendre en compte toutes ces considérations et réussir à proposer un produit cosmétique bio à un prix de revient le plus attrayant possible. Le constat que l'on peut faire actuellement, est que les produits cosmétiques bio ont tendance à devenir de plus en plus compétitifs par rapport aux produits de cosmétiques conventionnels. Ce constat est surtout vrai pour les marques vendues en grande et moyenne surface : on retrouve donc des cosmétiques bio à des prix très abordables et parfois moins chers que le haut de gamme.

Partie 5 :
Enquête sur les parabènes
et la cosmétique bio à l'officine

1-INTRODUCTION

Depuis quelques années les substances chimiques se sont très souvent retrouvées mises en avant quant aux effets potentiels de ces dernières sur la santé. Les conservateurs tels que les parabens sont sur la sellette dans le domaine des produits cosmétiques.

Face à l'inquiétude grandissante du public sur les substances chimiques, le consommateur se tourne vers les produits biologiques qui revendiquent particulièrement la non-utilisation de ces conservateurs. En tant que pharmacien, nous nous devons de rester informés sur l'actualité autour des produits de santé pour pouvoir répondre à toutes les interrogations de nos patients.

Il nous a donc semblé intéressant d'interroger les pharmaciens d'officine sur le sujet des conservateurs et des produits biologiques.

2- OBJECTIFS :

Les objectifs principaux de cette enquête ont été :

- Faire un état des lieux des connaissances du pharmacien d'officine autour de cette thématique.
- Savoir si les consommateurs s'inquiètent de la présence des conservateurs dans les produits cosmétiques notamment les parabens, tout en évaluant le contenu de ces questions

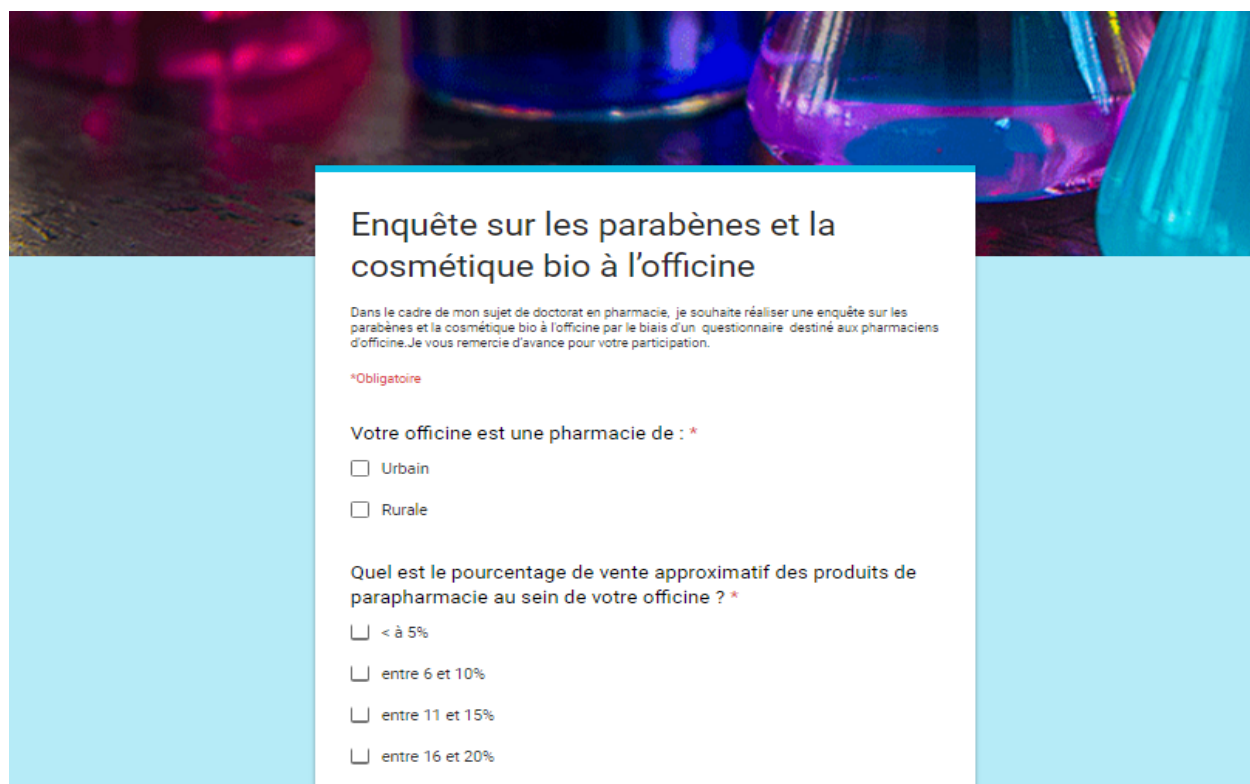
3- MATERIELS ET METHODES :

L'enquête a été créée sous une version Internet via Google Form qui a permis la diffusion par mail et par le réseau social « Facebook » aux pharmaciens officinaux.

Le questionnaire a été mis en ligne sur des groupes et des forums des pharmaciens créés sur le réseau social. Les avantages de ce format résident dans le fait que les intéressés remplissent en ligne le questionnaire et l'envoient directement, les réponses sont ensuite automatiquement classées dans un tableau Excel aisément consultable.

Les réponses ont été collectées durant une période de 15 jours, du 21 Mars 2017 au 6 Avril 2017.

Le masque de saisie de l'enquête est affiché dans les captures d'écran ci-dessous :



The image shows a survey form titled "Enquête sur les parabènes et la cosmétique bio à l'officine". The form is overlaid on a background image of laboratory glassware containing colored liquids. The form itself has a white background with a light blue border. The text is in French. It includes an introductory paragraph, a red asterisk indicating mandatory questions, and two questions with radio button options.

Enquête sur les parabènes et la cosmétique bio à l'officine

Dans le cadre de mon sujet de doctorat en pharmacie, je souhaite réaliser une enquête sur les parabènes et la cosmétique bio à l'officine par le biais d'un questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine. Je vous remercie d'avance pour votre participation.

***Obligatoire**

Votre officine est une pharmacie de : *

☐ Urbain

☐ Rurale

Quel est le pourcentage de vente approximatif des produits de parapharmacie au sein de votre officine ? *

☐ < à 5%

☐ entre 6 et 10%

☐ entre 11 et 15%

☐ entre 16 et 20%

Vous a-t-on déjà posé des questions à propos de la présence de parabens dans la formule d'un cosmétique? *

☐ OUI

☐ NON

Si oui, Quelles sont les populations les plus visées par ces questions ?

☐ Bébé (< à 3 ans)

☐ Enfant (3-13 ans)

☐ Adulte(> à 18 ans)

☐ Personne âgée(65 ans et plus)

☐ Femme enceinte

Si oui , concernaient-elles :

☐ leur toxicité potentielle,

☐ du risque d'allergie

☐ Autre :

A votre avis, dans quels types de produits vendus à l'officine sont-ils présents ? *

Votre réponse

Vous a-t-on déjà posé des questions sur les produits cosmétiques biologiques ? *

☐ OUI

☐ NON

Si oui, concernaient-elles :

☐ la présence de parabens dans la formule d'un cosmétique ?

☐ leur innocuité?

☐ leur efficacité?

☐ Autre : _____

La demande en cosmétique biologique vous semble-t-elle croissante ? *

☐ OUI

☐ NON

Les allégations "sans parabènes", "naturel" etc. entrent-elles dans votre politique de vente ? *

☐ OUI

☐ NON

Estimez-vous être suffisamment informé sur les conservateurs dans les cosmétiques ? *

- ☐ OUI
- ☐ NON

Une information pratique vous semblerait-elle utile ? *

- ☐ OUI
- ☐ NON

ENVOYER

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

4-RESULTATS DE L'ENQUETE :

Les résultats qui sont présentés ci-après ont été obtenus après avoir réalisé l'enquête sur un grand échantillon représenté par plus de 10000 pharmaciens officinaux .Quarante-deux questionnaires ont été collectés durant la période de l'étude. Ce qui représente un taux de participation de 0.28%.

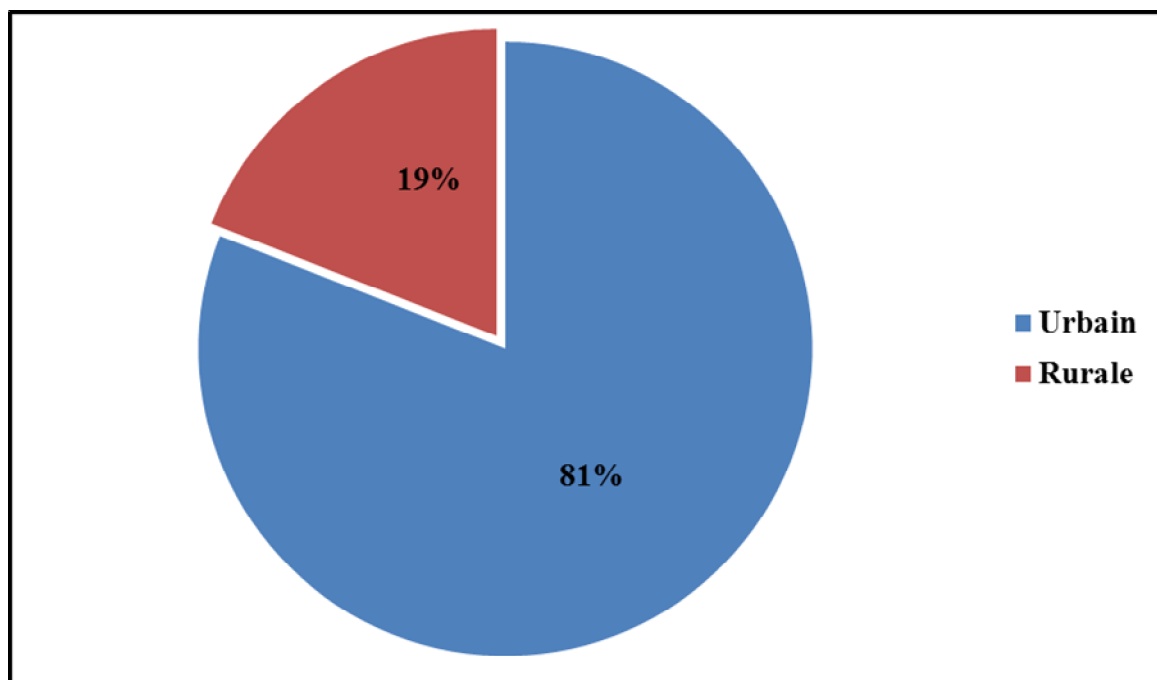


Fig.46 : Types de pharmacies

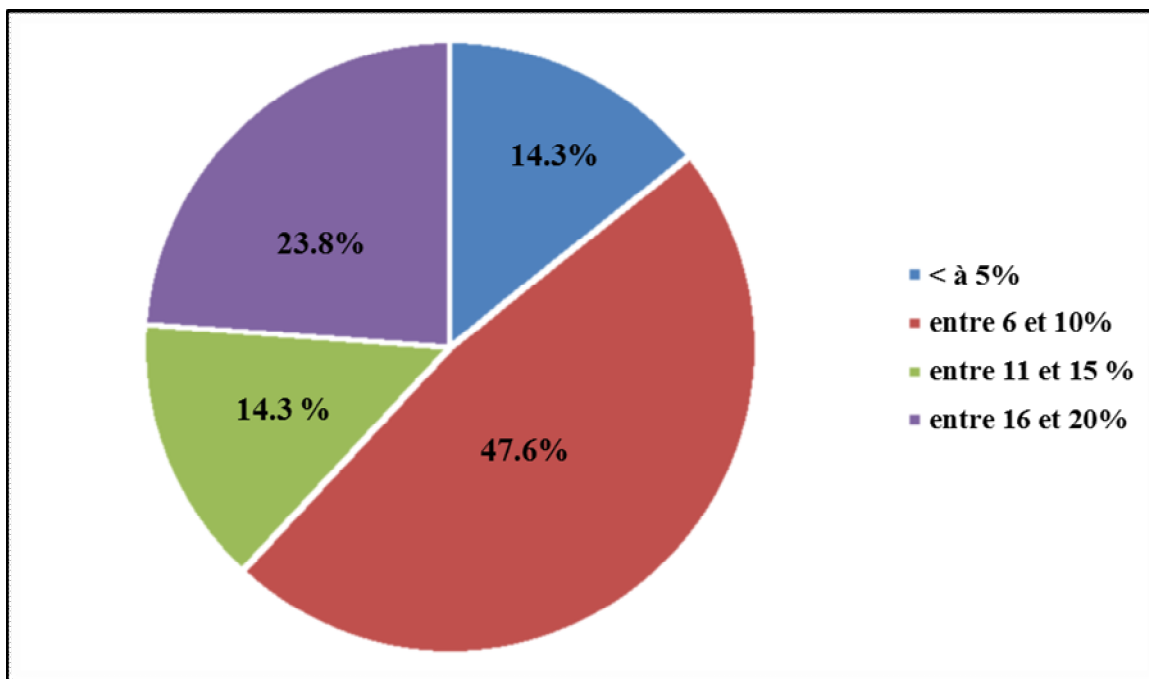


Fig.47 : Pourcentage de vente de produits de parapharmacie

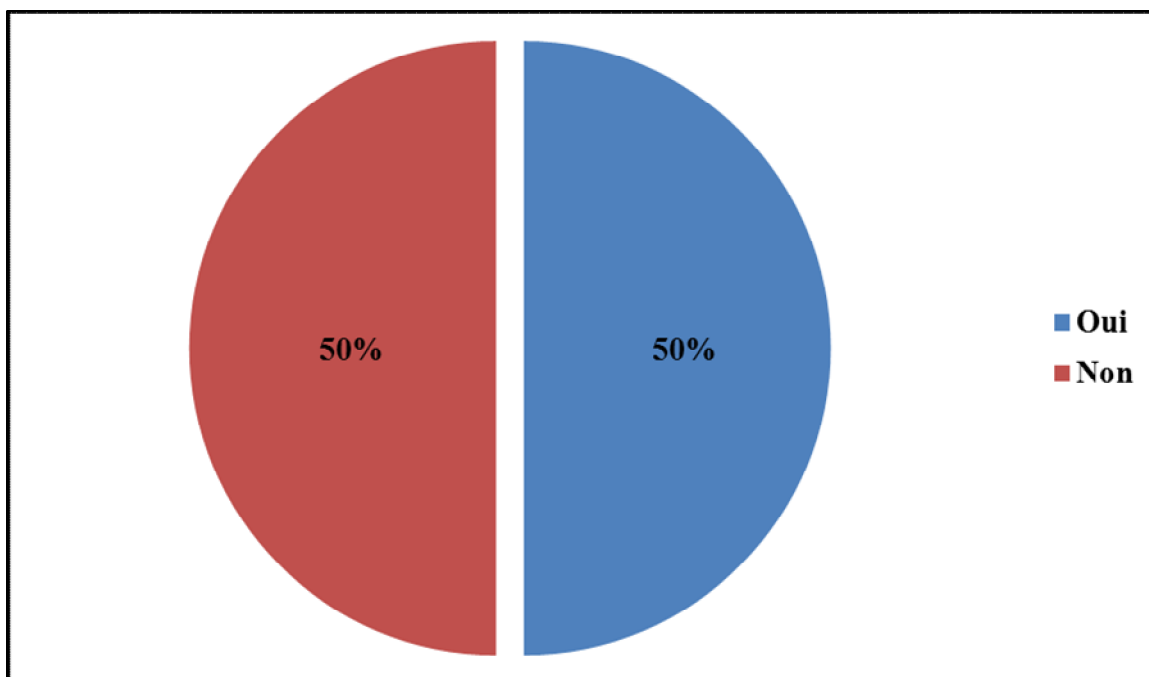


Fig.48 : Pourcentage de patients ayant posés des questions sur les parabens.

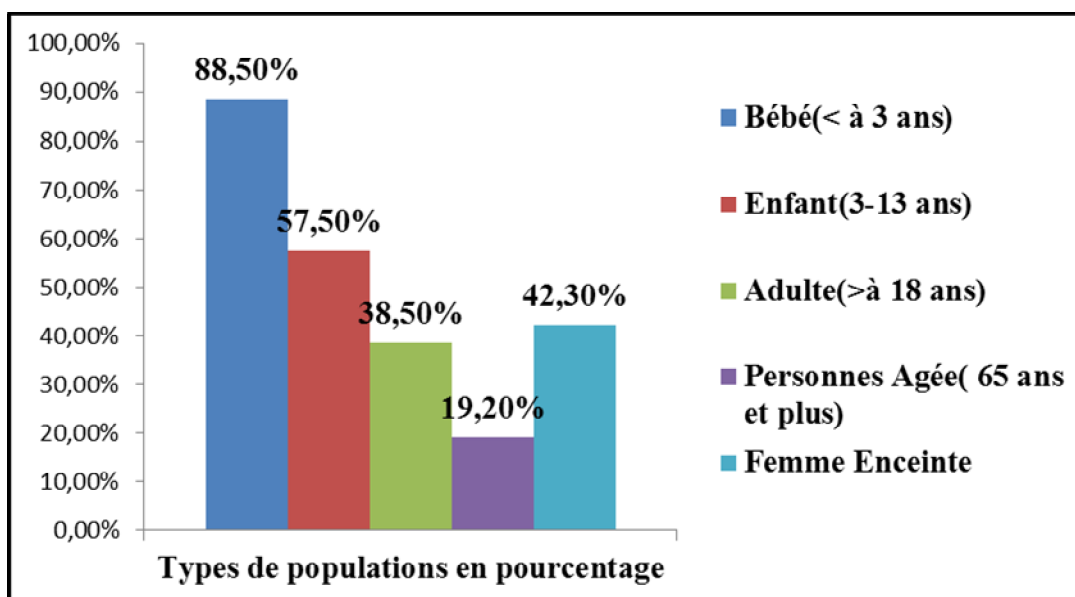


Fig.49 : Types de populations les plus visées par les questions concernant les parabens.

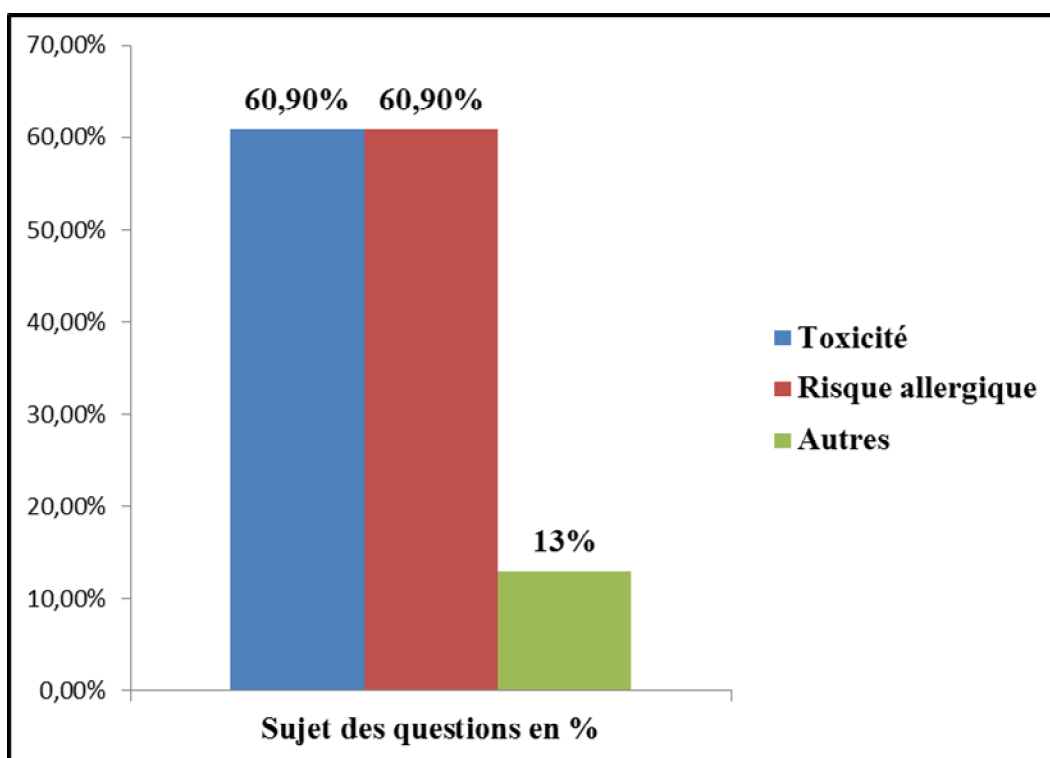


Fig.50 : Types des questions sur les parabens.

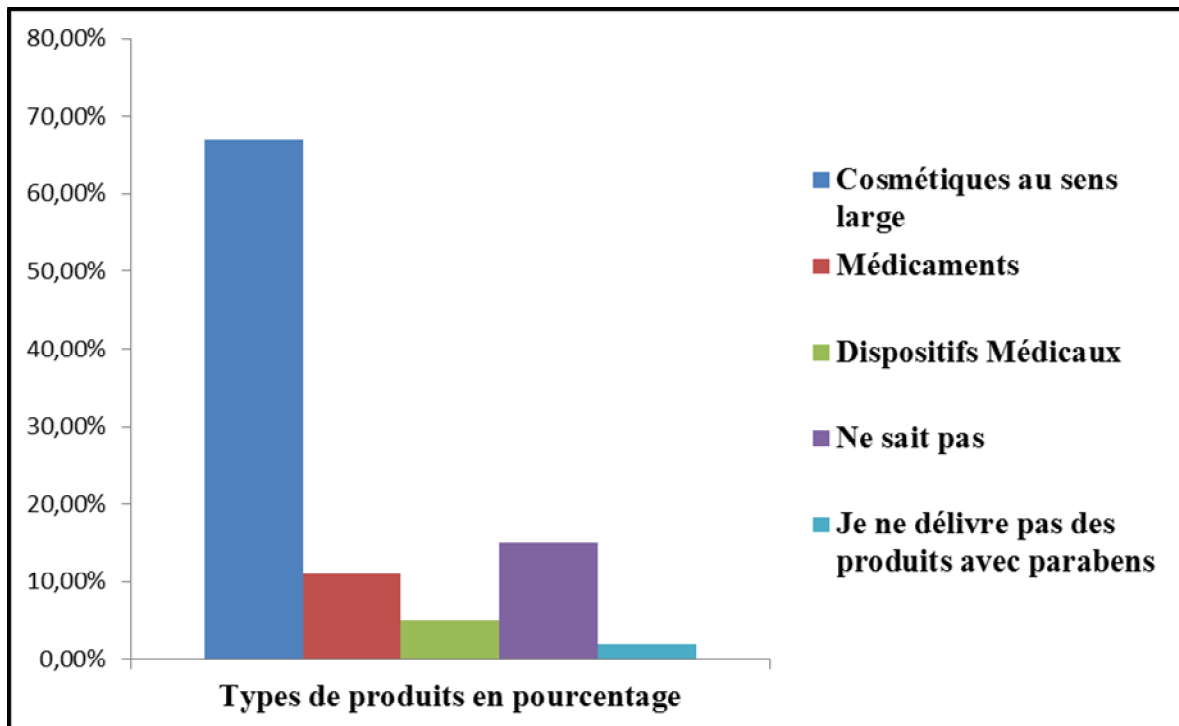


Fig.51 : Produits contenant les parabens selon les pharmaciens.

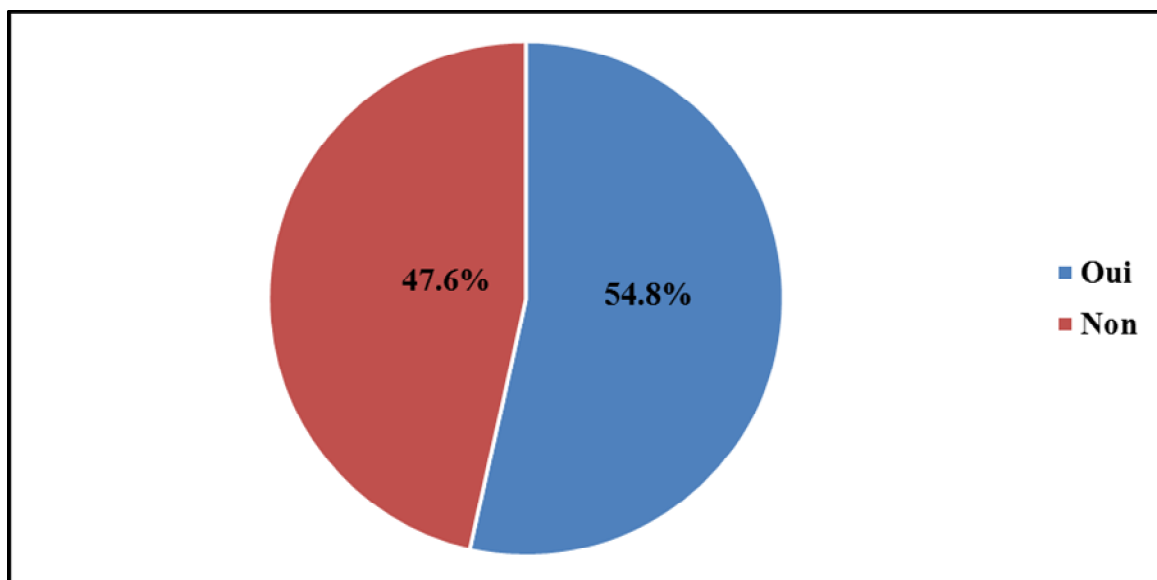


Fig.52 : Pourcentage de patients ayant posés des questions sur les produits cosmétiques biologiques.

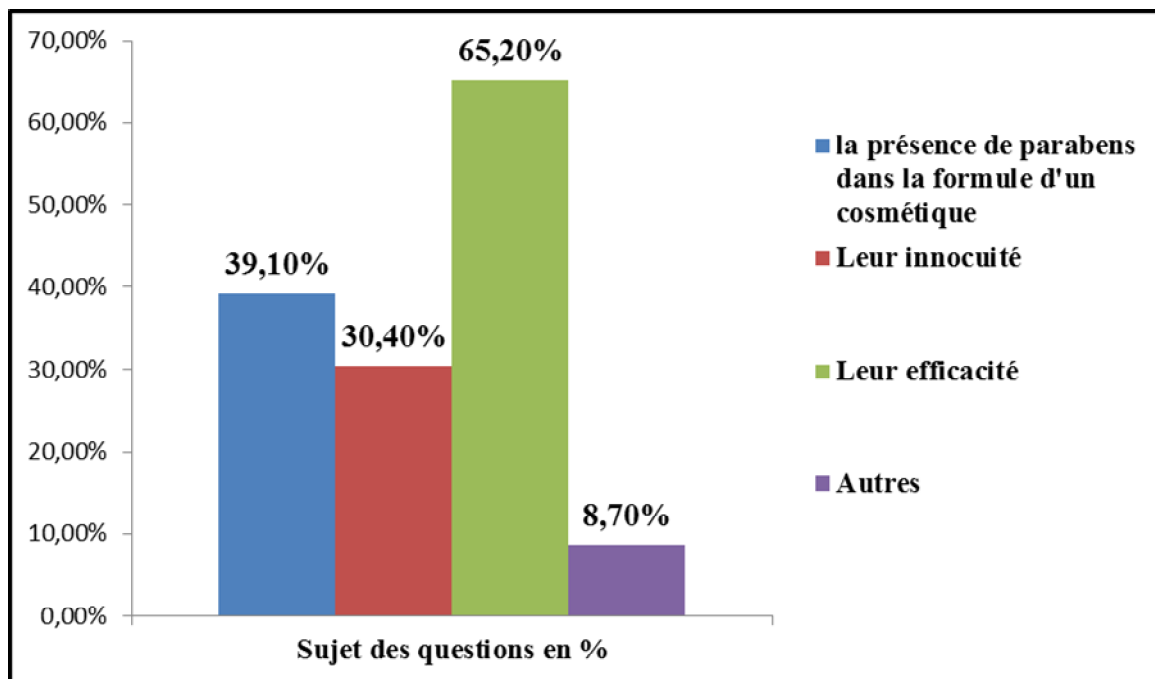


Fig.53 : Types des questions sur les produits cosmétiques biologiques.

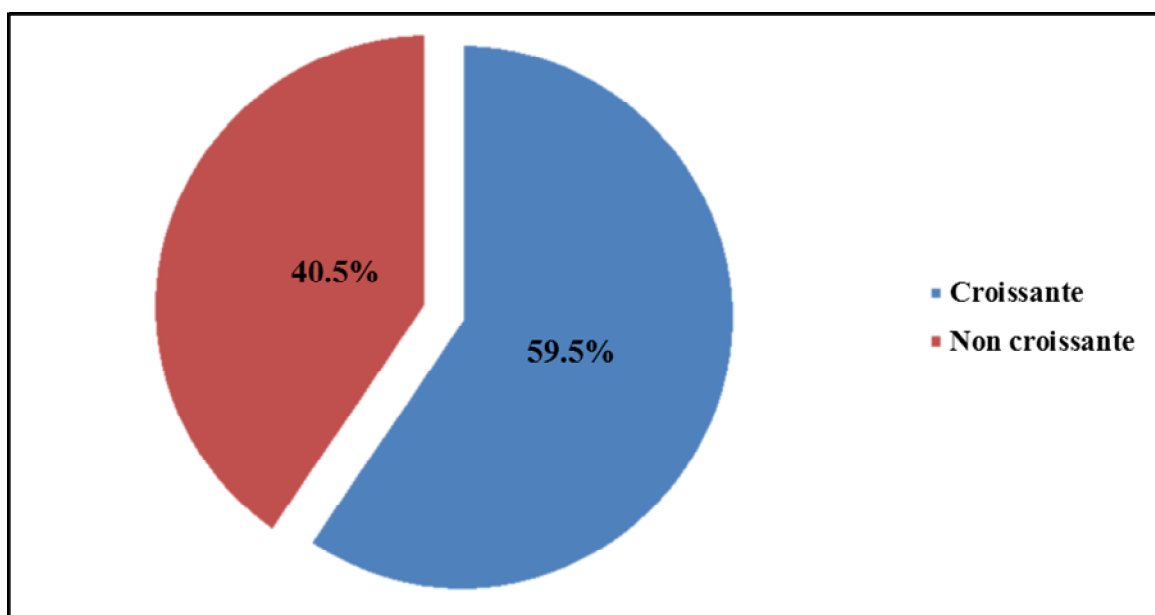


Fig.54 : demande en cosmétique biologique.

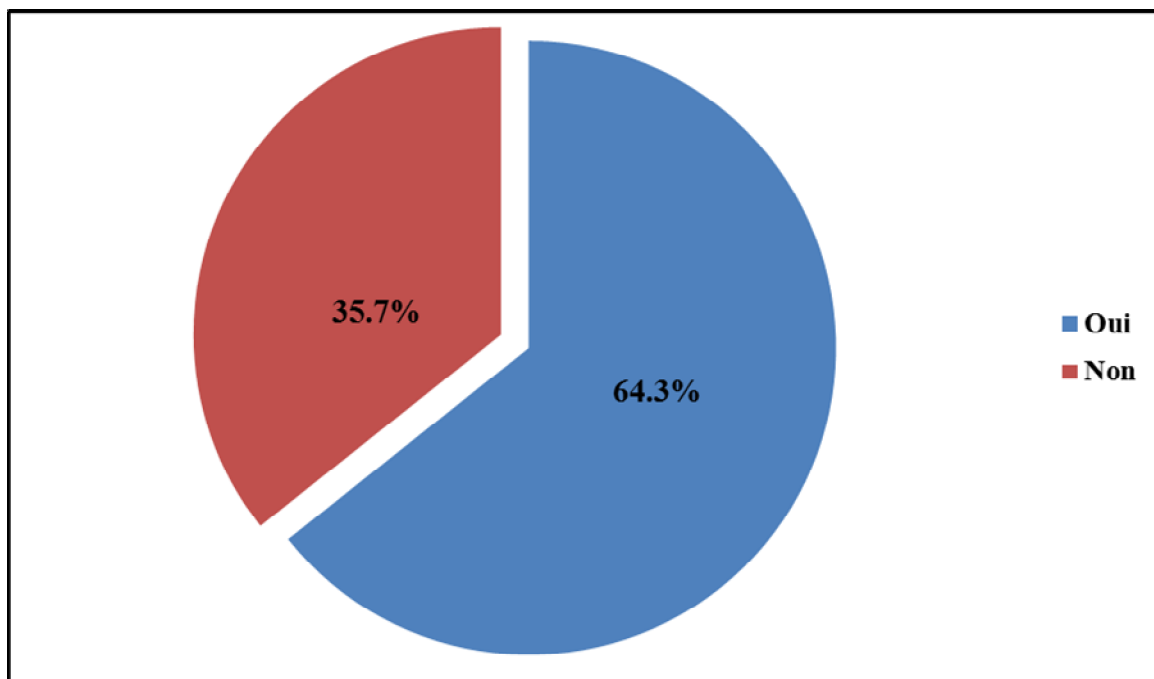


Fig.55 : Emploi des allegations sans parabens comme argument de vente.

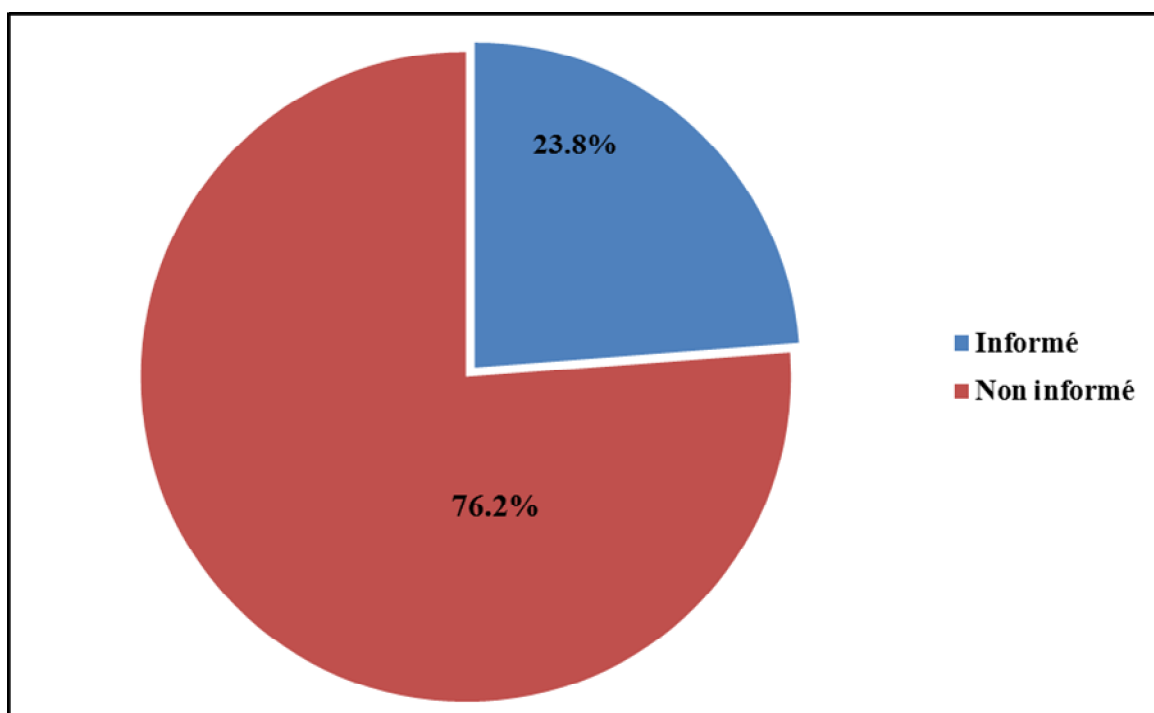


Fig.56 : Connaissances des pharmaciens sur les conservateurs dans les cosmétiques.

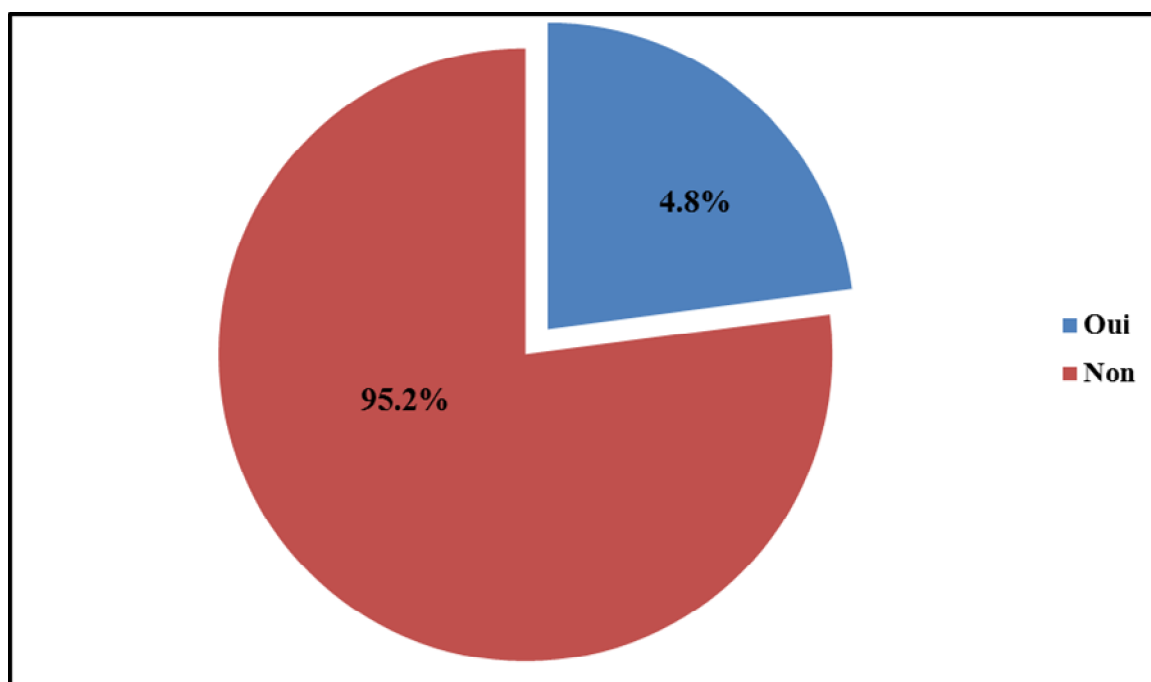


Fig.57 : Besoin d'une information pratique sur les conservateurs dans les cosmétiques.

5-INTERPRETATION DES RESULTATS

Les pharmaciens pratiquant en milieu urbain (**81%**) ont été plus portés à participer à l'enquête que ceux en milieu rural (**19%**). Cette statistique reflète sans doute un plus grand intérêt pour les cosmétiques chez les pharmaciens exerçants dans les zones urbaines. Cela s'explique peut-être par le fait que les consommateurs situés dans ces zones sont plus susceptibles d'acheter les produits cosmétiques. Le critère sociodémographique influence le comportement d'achat des consommateurs.

D'après le résultat de la question 2, nous observons que les cosmétiques représentent entre (**6%**) et (**20%**) du chiffre d'affaire des différentes pharmacies. Ce qui montre que ces produits constituent une part importante de ventes quotidiennes au comptoir.

Les résultats obtenus ont permis de dégager les points suivants :

- **La présence des parabens dans la formulation d'un produit cosmétique est devenue une préoccupation majeure pour les consommateurs :**

Les consommateurs deviennent de plus en plus vigilants quant à la composition de leurs produits cosmétiques, puisque (**50%**) des pharmaciens sont interrogés sur la question des parabens dans les cosmétiques. Leur toxicité éventuelle sur les bébés et les jeunes enfants apparaît comme la principale préoccupation des parents, ainsi, les populations visées par ces questions concernent en majorité les bébés avec un pourcentage de (**88,5%**), les autres pourcentages des questions concernant les enfants, les femmes enceintes, les adultes et les personnes sont moins élevés et représentent respectivement (**57,7%**), (**42,3%**), (**38,5 %**) et (**19,2%**). Le consommateur semble, donc, intéressé par la présence des parabens dans la formule des produits cosmétiques qu'il consomme. Mais aussi à la toxicité potentielle (**60,9%**) et au risque allergique de cette molécule (**60,9%**). D'après ces résultats on constate que même sans preuves scientifiques établies, les médias ont peint une image des parabens déplorable auprès des consommateurs et ont réussi à créer un vrai climat d'inquiétude. En effet, les études analysées par plusieurs groupes européens dans les domaines de l'aliment, cosmétiques et médicaments ont conclu qu'il n'y avait pas d'argument scientifique irréfutable en faveur du rôle des parabens dans le cancer du sein [142,143], et en ce qui concerne l'éventualité d'une activité hormonale de ces conservateurs, le méthyl et l'éthylparaben sont sans risques aux doses utilisées tandis que le propyl et le butyl sont toujours en investigation[131-136].

En matière d'allergie les parabens sont bien connus pour leur faible (mais non nul) pouvoir allergisant [107-108].

➤ **La cosmétique bio : la nouvelle tendance**

L'inquiétude créée suite aux nombreuses campagnes médiatiques autour des conservateurs notamment les parabens, amènent les consommateurs à perdre confiance dans ses produits classiques de consommation, et notamment les produits cosmétiques, entraînant le trouble et la peur dans leurs esprits. Les consommateurs ont trouvé dans les cosmétiques bios la sécurité, le naturel et l'écologie qu'ils recherchaient. L'effervescence pour les produits cosmétiques « naturels » et « bio » s'est nourrie de la polémique autour des conservateurs.

Ainsi, Les résultats de notre enquête ont montré un grand intérêt pour les produit biologiques par le consommateur , puisque **(54,8%)** des pharmaciens sont interrogés sur ces produits, figuraient dans ces questions la présence ou non de parabens à **(39,1%)**, l'efficacité de ces produits à **(65,2%)** et leur sécurité à **(30,4%)**. La demande en cosmétique bio semble croissante dans les officines **(59,5%)**.

➤ **Un déficit d'informations concernant les parabens**

Concernant la question sur les produits pouvant contenir les parabens, et malgré les nombreux sujets traités par les médias, la télévision et les sites internet, il semble important et judicieux de souligner que **(15%)** des pharmaciens ne pouvaient citer aucun produits contenant des parabens, ce qui souligne un manque de connaissance sur ce sujet. Alors que **(11%)** seulement savent que les parabens existent également dans les médicaments.

La majorité des pharmaciens **(76,2%)** se sentent insuffisamment informés aux sujet des substances à risque que peuvent contenir les produits cosmétiques, et on trouve un consensus **(95,2%)** sur les besoins d'une formation complémentaire, qui permet aux professionnels de l'officine d'acquérir des connaissances leur permettant de répondre de manière plus compétente à la demande des clients/patients dans le domaine des conservateurs en cosmétiques.

Les pharmaciens utilisent les allégations « sans parabènes », « naturel » comme un argument de vente **(64,3%)**. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients sont de plus en plus sensibles à la liste des ingrédients des produits qu'ils utilisent.

Dans tous les pays du monde, l'officine pharmaceutique est d'abord un lieu où l'on entre pour acheter des médicaments, spontanément ou parce que l'on a reçu une ordonnance de son médecin. Mais c'est aussi un endroit dans lequel on s'arrête volontiers pour se procurer un produit de beauté, une crème pour se protéger du soleil ou demander une information. Car contrairement au supermarché dans lequel on peut également trouver un certain nombre de ces produits, la pharmacie n'est pas un magasin comme les autres. L'une des raisons pour lesquelles on y entre, est qu'elle est auréolée d'un savoir scientifique rassurant. Le pharmacien doit donc avoir toutes les informations nécessaires pour pouvoir répondre à toutes questions concernant les ingrédients polémiques.

6-CONCLUSION DE L'ENQUETE :

Sur le devant de la scène depuis 2005, la cosmétique traditionnelle est accusée d'utiliser des conservateurs pouvant être dangereux pour notre santé, les médias ont saisi l'opportunité pour semer un vent de panique et inquiéter les consommateurs. De ce fait, le consommateur change ses habitudes et veut des produits qui respectent les lois de la nature et contenant le moins possible d'éléments de synthèse.

Les résultats de notre enquête nous ont permis de confirmer cette inquiétude de la part des consommateurs notamment à l'égard des parabens. Le consommateur devient de plus en plus conscient en ce qui concerne les ingrédients des produits cosmétiques, leur toxicité éventuelle sur les bébés apparaît comme la principale préoccupation des parents et la notion de risque pour la santé est une question récurrente. Par conséquent, on constate que les cosmétiques bios sont une des solutions choisies par des nombreux consommateurs souhaitant éviter l'utilisation d'ingrédients synthétiques, le bio devient une tendance qui bénéficie de la confiance des consommateurs.

A l'officine, le pharmacien, de par ses connaissances scientifiques, est souvent sollicité par le public le questionnant sur l'innocuité des substances présentes dans les cosmétiques, il doit donc répondre à toutes questions dans ce domaine. Toutefois Les pharmaciens interrogés semblent avoir des informations modestes sur les parabens et se déclarent peu informés sur les conservateurs dans les cosmétiques et aimeraient disposer d'une formation pratique.

Conclusion

La problématique des parabènes est toujours complexe en raison de leur présence massive dans de nombreux produits cosmétiques, alimentaire et pharmaceutiques et de leur appartenance à la famille des perturbateurs endocriniens pour laquelle les mécanismes d'action comme les effets sur la santé ne sont pas encore totalement connus.

Suite aux différentes études sur les parabens, beaucoup de questions sont soulevées au fur et à mesure des différentes découvertes. Les parabens restent un vaste sujet qui n'a pas encore révélé tous ses secrets. Les études menées *in vitro* incombent aux parabens différentes capacités plus ou moins dangereuses. Les études sur les modèles animaux donnent elles aussi des résultats qui pourraient suggérer que les parabens sont très nocifs. Or de tels modèles ne sont pas directement extrapolables pour l'organisme humain. Celui-ci étant très complexe, les résultats obtenus ne seraient pas forcément les mêmes dans de telles conditions. On ne peut alors répondre directement à la question "les parabens présentent-ils un danger pour la santé ?".

L'existence de ces controverses a conduit l'europe à réviser la réglementation de l'usage des parabènes de manière substantielle, notamment dans les domaines cosmétique et alimentaire. Le contexte réglementaire reflète les incertitudes accompagnants ces molécules : seuls le méthyl et l'éthylparaben sont autorisés dans l'union européenne dans l'alimentation avec une DJA fixée par l'EFSA, et des limites de concentration dans les cosmétiques.

Les inquiétudes des consommateurs alimentées par les médias ainsi que par les arguments marketing (étiquetage «sans parabens») ne devraient pas entraîner une substitution hâtive par d'autres conservateurs. La question de cette substitution est un domaine de recherche rendu très actif par le fait d'une réglementation se contraignant, mais surtout d'une demande croissante en produits « sans parabènes ». En effet, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'alternatives chimiques avec un meilleur profil de sécurité et une efficacité de conservation égale aux parabènes. D'autres mesures ont été implémentées par les industriels, comme le développement de packagings adaptés ou encore de nouveaux systèmes de délivrance tels les flacons Airless et le système DEFI.

En parallèle, on assiste à l'essor du marché des produits « bio » et « naturels », qui profite de la peur générée par les parabènes. Les laboratoires ont bien compris que la « naturalité » a la côte, malgré une réglementation quasi inexistante ainsi que des labels nombreux et pas toujours bien compris ; le bio attire de plus en plus et rassure la clientèle. Cette nouvelle cosmétique est une alternative qui satisfera de nombreux consommateurs, notamment les adeptes du bio en général qui y verront la solution idéale pour se faire plaisir tout en respectant leur santé et l'environnement. Cependant, les ingrédients naturels utilisés en bio ne sont, malgré tout, pas des substances anodines et il faut rester vigilant quant à leur utilisation, surtout chez les personnes allergiques.

La position du pharmacien, au contact du public, et confronté aux questions et inquiétudes de celui-ci montre l'importance du rôle de conseil qu'il peut jouer de par ses connaissances scientifiques. Ainsi, concernant les produits cosmétique et face à un patient qui a une peau saine, il est à conseiller des cosmétiques contenant des parabens, en considération de leur toxicité quasi nulle et de leur tolérance admise. Le patient gagnerait aussi à être orienté vers des cosmétiques bio si il est sensible aux valeurs qu'ils véhiculent comme le respect de l'environnement et de l'agriculture biologique. En revanche, sera contre indiquée leur application sur une peau lésée atopique, chez une femme enceinte et chez le jeune enfant.



RESUME

Résumé Titre : Les parabènes dans les produits cosmétiques.

Auteur: MANSOURI RAOUIA

Mot clé : Parabènes, cosmétiques, perturbateurs endocriniens.

Les molécules appartenant à la famille des parabènes sont utilisées en tant que conservateurs depuis une centaine d'années, principalement dans l'industrie chimique, alimentaire et cosmétique. Ce sont des conservateurs dont l'emploi est assez facile et ils sont donc fréquemment utilisés. C'est une étude du professeur Darbre datant de 2004 qui a lancé la controverse : les parabens auraient une activité oestrogénique et seraient impliqués dans la formation et le développement de tumeurs du sein.

Concernés à des degrés divers par des controverses scientifiques portant notamment sur leur potentiel effet de perturbation endocrinienne, les différents parabènes ont vu en Europe les réglementations entourant leurs usages évoluer dans les années passées. En cosmétique, cinq parabènes ont été interdits, et, alors que quatre parabènes sont admis par la réglementation européenne (méthyl, éthyl, propyl, butyl parabènes), deux d'entre eux (propyl- et butyl-parabènes) ont vu leurs concentrations maximales admises diminuer. Dans ce contexte, de nombreuses alternatives en termes de conservation existent, mais elles ne permettent pas toujours d'aboutir aux mêmes performances que celles obtenues avec les conservateurs traditionnels. Elles sont également à l'origine de problèmes de stabilité d'innocuité et suspectées avoir de nouveaux effets indésirables. Les solutions liées au packaging sont encore peu répandues mais présentent un avenir prometteur.

Les solutions proposées par la cosmétique biologique séduisent de plus en plus les consommateurs, mais il faut cependant garder à l'esprit que certains ingrédients peuvent être allergisants et que les cosmétiques « bio » peuvent ne pas convenir aux différents profils de consommateurs.

Enfin, notre enquête menée sur un échantillon de pharmaciens officinaux a permis de constater que les conservateurs dans les cosmétiques, et plus particulièrement les parabens, étaient source d'inquiétude pour le grand public et que les pharmaciens interrogés semblent peu informés. Une formation pratique dans ce domaine est nécessaire.

ABSTRACT

Title: Parabens in cosmetic products.

Author: MANSOURI RAOUIA.

Keywords: Parabens, cosmetics, endocrine disrupters.

The molecules belonging to the family of Parabens, however they are used as a preservatives for a hundred years, specially in the chemical industry, food, and cosmetics. They are preservatives in a easy way, therefore frequent used. It is a study by Professor Darbre since 2004, which launched the controversy: parabens would have an estrogenic activity and involved in the formation and development of breast tumors.

Various degree of scientific controversy concerning their potential endocrine disruption effects, have shown the regulation of their parabens in Europa over the previous years. We have found in the field of cosmetics five sorts of parabens which were prohibited, moreover, just four of them were accepted by the European regulations (Méthyl, éthyl, propyl, butyl parabens), two of them (propyl- and butyl-parabens) have seen their maximum acceptable concentrations decrease.

In this context, many alternatives in terms of preservation are excisted ,but they are not always allowed to lead to the same performance as those who are obtained with the traditional preservatives. Also they have problems on the side of stabilities safe. As a result they are suspected of having new unwanted effects. On the other hand, the solutions related to packagings are still not very widespread, however they have a promising future.

The solutions proposed by organic cosmetics are attracting more and more consumers, but it should be borne in mind that some elements may caused an allergy which is not suitable for different consumer profils.

Finally, our survey of a sample of pharmacists found that preservatives in cosmetics, particularly paraben, were of concern to the general public and that the pharmacists interviewed appeared to have little information. For this reason a practical training in this field is required.

ملخص

العنوان: البارابين في مستحضرات التجميل

المؤلف: المنصوري راوية

الكلمات الرئيسية: البارابين ,مستحضرات التجميل, اختلال الغدد الصماء

استخدمت الجزيئات التي تنتمي لعائلة البارابين كمواد حافظة لمئات السنين ، أساسا في الصناعات الكيماوية ، الغذائية ومستحضرات التجميل. ولكون هذه المواد الحافظة سهلة الاستعمال فهي تستخدم بشكل متكرر. وقد أطلقت الدراسة التي قام بها البروفيسور Darbre سنة 2004 الجدول حول استعمال البارابين : البارابين تتميز بنشاط أوستروجيني حيث يمكن أن تساهم في نشأة وتطور أورام الثدي.

ارتباط البارابين بخلافات علمية متعلقة بالاساس بتأثيرها على عمل الغدد الصماء جعل القوانين المرتبطة باستعمالها في أوروبا تشهد تطورا في السنوات الفارطة . في مستحضرات التجميل ، تم حضر استعمال خمسة أنواع من البارابين في حين تم قبول أربعة أنواع منها من طرف القوانين الأوروبية وهي : (ميتيل ، ايتيل ، بروبيل ، بوتيلبارابين) ، اثنان منهم (بوتيل و بروبيلبارابين) خضعت لتخفيض تركيزاتها القصوى. في هذا السياق توجد هناك عدة مواد حافظة بديلة ولكنها لا تحقق دائما نفس الأداء الذي تمنحه المواد الحافظة التقليدية كما تعتبر أيضا هذه البدائل سببا في مشاكل مرتبطة بالسلامة وبالاستقرار الكيميائي ويشتهر في أن لها آثار جانبية جديدة. كما أن الحلول المتعلقة بالتعبئة والتغليف لا تزال غير واسعة الانتشار ولكن لديها مستقبل واعد.

أصبحت الحلول المقترحة من طرف مستحضرات التجميل العضوية تجذب المزيد و المزيد من المستهلكين ، ولكن تجدر الإشارة أن بعض المكونات قد تسبب الأرجية بالتالي غير مناسبة لمختلف المستهلكين.

وأخيرا كشف استطلاع الرأي الذي ضم مجموعة من الصيادلة أن المواد الحافظة في مستحضرات التجميل خاصة البارابين تعتبر مصدرا لقلق عامة الناس، وأن الصيادلة الذين تم استطلاعهم أقل دراية وهم في حاجة إلى التدريب العملي في هذا المجال.



ANNEXES I

ENQUETE SUR LES PARABENES ET LA COSMETIQUE BIO A L'OFFICINE

Enquête sur les parabènes et la cosmétique bio à l'officine

Dans le cadre de mon sujet de doctorat en pharmacie, je souhaite réaliser une enquête sur les parabènes et la cosmétique bio à l'officine par le biais d'un questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine. Je vous remercie d'avance pour votre participation.

***Obligatoire**

Votre officine est une pharmacie de : *

☐ Urbain

☐ Rurale

Quel est le pourcentage de vente approximatif des produits de parapharmacie au sein de votre officine ? *

☐ < à 5%

☐ entre 6 et 10%

☐ entre 11 et 15%

☐ entre 16 et 20%

Vous a-t-on déjà posé des questions à propos de la présence de parabens dans la formule d'un cosmétique? *

☐ OUI

☐ NON

Si oui, Quelles sont les populations les plus visées par ces questions ?

- ☐ Bébé (< à 3 ans)
- ☐ Enfant (3-13 ans)
- ☐ Adulte(> à 18 ans)
- ☐ Personne âgée(65 ans et plus)
- ☐ Femme enceinte

Si oui , concernaient-elles :

- ☐ leur toxicité potentielle,
- ☐ du risque d'allergie
- ☐ Autre :

A votre avis, dans quels types de produits vendus à l'officine sont-ils présents ? *

Votre réponse

Vous a-t-on déjà posé des questions sur les produits cosmétiques biologiques *

- ☐ OUI
- ☐ NON

Si oui, concernaient-elles :

- ☐ la présence de parabens dans la formule d'un cosmétique ?
- ☐ leur innocuité?

☐ leur efficacité?

☐ Autre :

La demande en cosmétique biologique vous semble-t-elle croissante ? *

☐ OUI

☐ NON

Les allégations "sans parabènes", "naturel" etc. entrent-elles dans votre politique de vente ? *

☐ OUI

☐ NON

Estimez-vous être suffisamment informé sur les conservateurs dans les cosmétiques ? *

☐ OUI

☐ NON

Une information pratique vous semblerait-elle utile ? *

☐ OUI

☐ NON



Bibliographie

- 1- **Liao C., Liu F., Kannan K.** Occurrence of and dietary exposure to parabens in foodstuffs from the United States. *Environ. Sci. Technol*; 2013; 47 (8): 3918–3925.
- 2- **Soni M G., Carabini G., Burdock GA.** Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*; 2005; 43(7): 985-1015.
- 3- **Sabalitschka T.** Application of ethyl p-hydroxybenzoate in maintenance of sterility, in sterilization and in disinfection. *Arch Pharm*; 1930; 268: 653- 673.
- 4- **Vaede D ., Baudouin C., Warnet J-M., Brignole-Baudouina F .** Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité Preservatives in eye drops: Toward awareness of their toxicity. *Journal français d’ophtalmologie* ; 2010 ; 33 : p 505-524.
- 5- **ELIE N, RIPOLL Lionel** ; Les Parabens utilisation et toxicité ; Master 1 Chimie, Le Havre université ; 2007.
- 6- **MUSSARD J** ; Les parabènes des conservateurs omniprésents : un risque pour la santé ? ; Thèse pharmacie, Université de Nante ; 2006.
- 7- **HAMAN C** ; Les parabènes dans l’eau : introduction dans l’environnement, occurrence et toxicité ; Thèse pharmacie, Université de lorraine ; 2014.
- 8- **Tavares R S., Martins F C., Oliveira P J., Ramalho-Santos J., Peixoto FP.** Parabens in male infertility—Is there a mitochondrial connection?. *Reproductive Toxicology*; 2009; 27(1): 1-7.
- 9- **Harvey P W., Darbre P.** Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women?. *Journal of Applied Toxicology*; 2004; 24(3): 167-176.
- 10- **ABBAS S** ; Etude des propriétés de deux séries de substances d’origine naturelle : les cucurbitacines et les parabènes : analyse de leur biotransformation chez l’homme et mesure du pouvoir cytotoxique des cucurbitacines sur une lignée cellulaire de chondrosarcome humain ; Thèse Sciences de la Vie et de la Santé ; 2012.

- 11- **KERDUDO A** ; Optimisation de la conservation des cosmétiques – impact de la formulation, recherche de nouveau conservateurs ; Thèse chimie, Université Nice SOPHIA-ANTIPOLIS ; 2014.
- 12- **CORRE Charline, DALVAI Julien, DAMPFHOFFER Maelle, LAMBERLINE Magalie, TERRASSON Rémi** ; Les parabènes : quelle problématique pour la santé publique, Thèse Génie sanitaire ; Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (E.H.E.S.P.) ; 2009.
- 13- **Parson WW et al.** An intermediate in the conversion of p-Hydroxybenzoate-U-C 14 to ubiquinone in *Rhodospirillum rubrum*. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1965; 53(3): 599-606.
- 14- **Z Ali., VU Ahmad., TM Zahidt ; RB Tareen.** Benzoic acid derivatives from *Stocksia Brahuica*. *Phytochemistry*; 1998; 48. (7): 1271-1273.
- 15- **Soni M G et al.** Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food and Chemical Toxicology*; 2002; 40 (10):1335-1373.
- 16- **Bais H P., Vepachedu R., Vivanco J M.** Root specific elicitation and exudation of fluorescent β -carbolines in transformed root cultures of *Oxalis tuberosa*. *Plant physiology and biochemistry*; 2003; 41(4): 345-353.
- 17- **Peng X et al.** Discovery of a marine bacterium producing 4 hydroxybenzoate and its alkyl esters, parabens. *Appl Environ Microbiol*; 2006; 72(8):5556-61.
- 18- **Lindsey A-S., Jeskey H.** The Kolbe-Schmitt reaction. *Chemical Reviews*; 1957; 57 : 583- 620.
- 19- **P Arnaud et al.** ; Chimie Organique cours, QCM et application ; 17eme édition ; Paris ; Dunod (2004) ; 375-378
- 20- **20-Revuz J.** Vivent les parabènes Long live parabens. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* ; 2009 ; 136 : p 403—404.
- 21- **Bomar M.** Estimation of efficiency of fungitoxic compounds according to the inhibition of mycelium growth. *Folia microbiologica*; 1962; 7(3):185-190.
- 22- **POZZO A., Pastori N.** Percutaneous absorption of parabens from cosmetic formulations. *International journal of cosmetic science*; 1996; 18(2): 57-66.

- 23- **Elder RL** .Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben. J. Am. Coll. Toxicol; 1984; 3:147-209.
- 24- **Nes IF., Eklund T.** The effect of parabens on DNA, RNA and protein synthesis in Escherichia coli and Bacillus subtilis. J Appl Bacteriol ; 1983; 54: 237–242
- 25- **Ma Y., Marquis R E.** Irreversible paraben inhibition of glycolysis by Streptococcus mutans GS-5. Letters in applied microbiology; 1996; 23(5): 329-333.
- 26- **Freese E., Sheu CW., Galliers E.** Function of lipophilic acids as antimicrobial food additives. Nature; 1973; 241: 321–325
- 27- **Nguyen T., Clare B., Guo WB. Martina C.** The effects of parabens on the mechanosensitive channels of E. coli. European Biophysics Journal; 2005; 34 (5): 389-395
- 28- **BREDIN J., DAVIN RA., PAGES JM.** Propylparaben induces potassium efflux in ESCHERICHIA COLI. J. Antimicrob.Chemother; 2005; 55(6):1013-15.
- 29- **McVay Jr., Leon V., Sprunt DH.** A study of moniliasis in Aureomycin therapy. Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine; 1951; 78(3): 759-761.
- 30- **Metzger WL., Wright LT., DiLorenzo JC.** Effect of esters of parahydroxybenzoic acid on Candida and yeast-like fungi. Journal of the American Medical Association; 1954; 155(4): 352-358.
- 31- **McRobbie DL., Parker MS.** Some aspects of the antifungal activity of esters of p-hydroxybenzoic acid. International Biodeterioration Bulletin; 1974.
- 32- **Thompson D P.** Minimum inhibitory concentration of esters of p-hydroxybenzoic acid (paraben) combinations against toxigenic fungi. Journal of food protection; 1994.
- 33- **Steinberg D., Hirschfeld Z., Tayeb I., Ben-Yosef S., David A., Friedman M.** The effect of parabens in a mouthwash and incorporated into a sustained release varnish on salivary bacteria. Journal of dentistry; 1999; 27(2): 101-106.
- 34- **Ritzau M., Swangsilpa K.** The prophylactic use of propylic ester of *p*-hydroxybenzoic acid on alveolitis sicca dolorosa. A preliminary report. Oral Surgery; 1975; 43: 32-37.

- 35- **Okada F., Kobayashi A., Fujiwara N., Arimoto N., Takahashi K.** Calorimetric analysis of antimicrobial effect of p-hydroxybenzoic acid alkyl esters. 1999; Biocontrol Science; 4(2): 67-73.
- 36- **Furr JR., Russell A D.** Some factors influencing the activity of esters of p-hydroxybenzoic acid against *Serratia marcescens*. 1971; Microbios; 5(19): 189-198.
- 37- **Russell AD., Furr J R.** The effects of antiseptics, disinfectants and preservatives on smooth, rough and deep rough strains of *Salmonella typhimurium*. International journal of pharmaceutics; 1986; 34(1-2): 115-123.
- 38- **Murphy A., Kavanagh K.** Emergence of *Saccharomyces cerevisiae* as a human pathogen: implications for biotechnology. Enzyme and microbial technology; 1999; 25(7): 551-557.
- 39- **Holyoak CD., Stratford M., McMullin Z., Cole MB., Crimmin K., Rown A J., Coote PJ.** Activity of the plasma membrane H (+)-ATPase and optimal glycolytic flux are required for rapid adaptation and growth of *Saccharomyces cerevisiae* in the presence of the weak-acid preservative sorbic acid. Applied and Environmental Microbiology; 1996; 62(9): 3158-3164.
- 40- **Hugo W B., Foster JHS.** Growth of *Pseudomonas aeruginosa* in solutions of esters of p-hydroxybenzoic acid. Journal of Pharmacy and Pharmacology; 1964; 16(3): 209-209.
- 41- **Close J A., Neilsen P A.** Resistance of a strain of *Pseudomonas cepacia* to esters of p-hydroxybenzoic acid. Applied and environmental microbiology; 1976; 31(5): 718-722.
- 42- **Valkova N., Lépine F., Valeanu L., Dupont M., Labrie L., Bisailon J G., Villemur R.** Hydrolysis of 4-hydroxybenzoic acid esters (parabens) and their aerobic transformation into phenol by the resistant *Enterobacter cloacae* strain EM. Applied and environmental microbiology; 2001; 67(6): 2404-2409.
- 43- INSERM, Reproduction et Environnement. 2011, INSERM. p. 43.
- 44- **LIAO C., KANNAN K.** Concentrations and composition profiles of parabens in currency bills and paper products including sanitary wipes. Science of The Total Environment; 2014; 475: p. 8-15.

- 45- **Aubert N., Ameller T., Legrand J-J.** Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [14C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food Chem Toxicol*; 2012; 50(3-4): 445-54.
- 46- **Jones PS., Thigpen D., Morrison JL., Richardson AP** .p- Hydroxybenzoic acid esters as preservatives. III. The physiological disposition of p-hydroxybenzoic acid and its esters. *J Am Pharm Assoc Sci*; 1956; 45:265- 273.
- 47- **Abbas S., Greige-Gerges. H., Karam. N., Piet. M-H., Netter. P., Magdalou. J.** Metabolism of parabens (4-hydroxybenzoic acid esters) by hepatic esterases and UDP-glucuronosyltransferases in man. *Drug Metab. Pharmacokinet*; 2010; 25(6): 568-77.
- 48- **Jewell C., Prusakiewicz JJ., Ackermann C., et al.** Hydrolysis of a series of parabens by skin microsomes and cytosol from human and minipigs and in whole skin in shortterm culture. *Toxicol Appl Pharmacol*; 2007; 225(2): 221-8.
- 49- **PEDERSEN S., MARRA F., NICOLI S., SANTI P.** In vitro skin permeation and retention of parabens from cosmetic formulation. *Int. J. Cosmet. Sei*; 2007; 29: 361-367.
- 50- **EL HUSSEIN S., MURET P., BERARD M., MAKKI S., HUMBERT P.** Assesment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermidis-dermis layers (ex-vivo study). *Exp. Dermatol*; 2007; 16: 830-836.
- 51- **Nicoli S et al** .Association of nicotinamide with parabens: effect on solubility, partition and transdermal permeation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* ; 2008; 69: 613–621.
- 52- **Thiago C.** Evaluation of the transdermal permeation of different paraben combinations through a pig ear skin model. *International journal of Pharmaceutics*; 2010; 391(1): 1-7.
- 53- **Claudel JP** .Parabens: Conservateurs à conserver ? . *Le journal faxé de dermatologie*.
- 54- **Oh S Y., et al.** The effect of ethanol on the simultaneous transport and metabolism of methyl phydroxybenzoate in excised skin of Yucatan micropig. *Int J Pharm*; 2002; 236: 35–42.

- 55- **Caon T., Costa AC., De oliveira MA. Micke GA., Simoes CM.** Evaluation of the transdermal permeation of different paraben combinations through a pig ear skin model. *Int J Pharm.*; 2010; 391:1-6.
- 56- **Cohen Y, Gleitz C ;** Les conservateurs dans les produits cosmétiques : cas des parabens et du phénoxyethanol et que penser des produits cosmétiques "biologiques"? ; Thèse pharmacie, Université Joseph Fourier ; 2009.
- 57- **PONS-GUIRAUD A., VIGAN M.** Allergies et cosmétiques, Édition Expansion scientifique Française, Paris, 2003.
- 58- **Janjua N R., Mortensen G K., Andersson A M., Kongshoj B., Wulf H C.** Systemic Uptake of Diethyl Phthalate, Dibutyl Phthalate, and Butyl Paraben Following Whole-Body Topical Application and Reproductive and Thyroid Hormone Levels in Humans. *Environmental Science & Technology*; 2007; 41 (15): 5564-5570.
- 59- **Seko N., Bando H., Lim CW .,Yamashita F, Hashida M .** Theoretical analysis of the effect of cutaneous metabolism on skin permeation of parabens based on a two-layer skin diffusion/metabolism model. *Biol. Pharm. Bull*; 1999; 22: 281-287.
- 60- **Wooi C., Yamashita F., Takakura Y., Hasida M.** The effect of cutaneous metabolism on skin permeation of drugs: analysis based on a diffusion/metabolism model. *Drug Delivery System*; 1998; 13:423-428.
- 61- **Tasukamoto H., Terada S.** Metabolism of drugs. XLVII. Metabolic fate of phydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*; 1964; 12: 765-769.
- 62- **Matthews C., Davidson J., Bauer E., Morrison J L., Richardson AP.** p-Hydroxybenzoic Acid Esters as Preservatives II. Acute and Chronic Toxicity in Dogs, Rats, and Mice. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)*; 1956; 45(4): 260-267.
- 63- **EUROPEAN COMMISSION, Scientific Committee on consumer products** SCCP/0873/05.Extended opinion on the safety evaluation of parabens, 28 janv 2005.
- 64- **MULBERRY J K., ENTRUP M R., AGIN JR.** Cosmetics and toiletries, Hill Top biolabs Inc. Cincinnati, 1987, 102.

- 65- **YAMAMOTO H., et al.** Preliminary ecological risk assessment of butylparaben and benzylparaben -1. Removal efficiency in wastewater treatment, acute/chronic toxicity for aquatic organisms, and effects on medaka gene expression. *Environmental sciences: an international journal of environmental physiology and toxicology*; 2007; 14 Suppl: p 73-87.
- 66- **BARSE A., et al.** Vitellogenin Induction and Histo-metabolic Changes Following Exposure of *Cyprinus carpio* to Methyl Paraben»; *Asian-Australasian Association of Animal Production Societies*; 2010; 23(12): p 1557-1565.
- 67- **YAMAMOTO H., et al.** Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Science of The Total Environment*; 2011; 410–411(0): p. 102-111.
- 68- **Byford JR et al.** OEstrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *J Steroid BiochemMolBiol*; 2002; 80: p 49-60.
- 69- **PUGAZHENDHI D., POPE G S., DARBRE P D.** Oestrogenic activity ofp-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *Journal of Applied Toxicology*; 2005; 25: 301–309.
- 70- **Terasaka S., Inoue A., Tanji M., Kiyama R.** Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. *ToxicolLett*; 2006; 163:130-141.
- 71- **EFSA.** Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E214-219). *The EFSA Journal*, 2004, 83: p. 1-26.
- 72- **TAYAMA S., Y NAKAGAWA; K TAYAMA.** Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*; 2008; 649(1–2): p. 114-125.
- 73- **SHAW J., D DECATANZARO.** Estrogenicity of parabens revisited: Impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice. *Reproductive Toxicology*; 2009; 28(1): p. 26-31.

- 74- **KHANAL T., et al.** Protective role of metabolism by intestinal microflora in butyl paraben-induced toxicity in HepG2 cell cultures. *Toxicology Letters*; 2012; 213(2): p. 174-183.
- 75- **KAWAGUCHI M., et al.** Maternal isobutyl-paraben exposure alters anxiety and passive avoidance test performance in adult male rats. *Neuroscience Research*; 2009; 65(2): p. 136-140.
- 76- **EHA Ali. AHM ELGOLY.** Combined prenatal and postnatal butyl paraben exposure produces autism-like symptoms in offspring: Comparison with valproic acid autistic model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*; 2013, 111(0): p. 102-110.
- 77- **NISHIZAWA C., TAKESHITA K., UEDA J I., NAKANISHI I., SUZUKI K T., OZAWA T.** Reaction of para-hydroxybenzoic acid esters with singlet oxygen in the presence of glutathione produces glutathione conjugates of hydroquinone, potent inducers of oxidative stress. *Free radical research*; 2006; 40(3): p. 233-240.
- 78- **HANDA O., KOKURA S., ADACHI S., TAKAGI T., NAITO Y., TANIGAWA T., YOSHIKAWA T.** Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicology*; 2006; 227(1): p. 62-72.
- 79- **Okamoto Y., Hayashi T., Matsunami S., Ueda K., Kojima N .** Combined activation of methylparaben by light irradiation and esterase metabolism toward oxidative DNA damage. *Chem Res Toxicol*; 2008; 21(8):1594-9.
- 80- **Ishiwatari S et al.** Effects of methyl paraben on skin keratinocytes. *Journal of Applied Toxicology*; 2007; 27 (1): 1-9.
- 81- **INERIS,** 2015. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Parabènes, DRC-15-136881-10349A, p. 40.
- 82- **Buxeraud., jacques.** Une liste non publiée des médicaments contenant des parabènes. *Actualités pharmaceutiques*, N°508(septembre, 2011) : p.40-41.
- 83- **POCHET A.** Actualités réglementaires relatives aux produits cosmétiques. *Ann Dermatol Venereol*; 2007; 131:S46-S54.

- 84- **GOLDEN R., GANDY J., VOLLMER G.** A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit. Rev.Toxicol*; 2005; 35(5):435-458.
- 85- **Rastogi S C et al.** Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis*; 2006; 32(1):28-30.
- 86- **Guo Y., Kannan K.** A Survey of Phthalates and Parabens in Personal Care Products from the United States and Its Implications for Human Exposure. *Environmental Science & Technology*; 2013; 47(24): p 14442-14449.
- 87- **Tønning K., Jacobsen E., Pedersen E., Strange M., Brunn Poulsen P., Møller L., Buchardt Boyd H.** Survey and Health Assessment of the exposure of 2 year-olds to chemical substances in Consumer Products. *Survey of Chemical Substances in Consumer Products*; 2009; No.102; Miljøstyrelsen/Danish EPA.
- 88- **BRÉCHET C** ; Les conservateurs classés comme excipients à effet notoire : Impact en cosmétologie ? ; Thèse pharmacie, Université de Nantes ; 2010.
- 89- **FDA,** Methylparaben and propylparaben. Affirmation of GRAS status of Direct human food ingredients, *Federal Register* 38, 1973, 20048-20050.
- 90- **SCOGS,** 1972. Select Committee on GRAS Substances. GRAS (Generally Recognized As Safe) Food ingredients—methyl and propyl paraben. NTIS PB221 209.
- 91- **VAN OOTEGHEM M.,** L'emploi des conservateurs, *Labo.Pharma.Probl.Techn.*, 1982, 326,802-811
- 92- **Neidig CP., Burrell H.** The esters of p-hydroxybenzoic acids as preservatives. *Drug and Cosmetic Industry*; 1944; 54:408-410, &481-449.
- 93- **Hassler WH.** Oral fat emulsions. *American Professional Pharmacy*; 1954; 20:427-467.
- 94- **Boehm E E., Maddox D N.** Recent applications for preservatives of pharmaceuticals .*Manufacturing Chemists Aerosol News*; 1972; 43: 21-27.
- 95- **Orth DS.** Use of parabens as cosmetic preservatives. *International Journal Of Dermatology* ; 1980; 19:504-505.

- 96- **Soni M G., Burdock G A., Taylor S L., Greenberg N A.** Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. Food and Chemical Toxicology; 2001; 39(6): 513-532
- 97- **CIR (Cosmetics Ingredient Review).** 2006. CIR Compendium, containing abstracts, discussions, and conclusions of CIR cosmetic ingredient safety assessments. Washington DC.
- 98- **FDA,** Monograph on OTC Ophthalmic Ingredients. Federal Register 45, 30002, 1980
- 99- **FDA,** Inactive ingredient guide .Center for Drug Evaluation and Research, Office of Management.Food and Drug Administration, Rockville, MD, 1996.
- 100- **MARQUES A ;** Phtalates et parabenes dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique d'une évolution de la réglementation visant à les interdire. ; Thèse pharmacie, Université de bordeaux ; 2014.
- 101- **EMA.** Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben 5 as excipients in human medicinal products for oral use. 25 April 2013.
- 102- Académie Nationale de Pharmacie. Parabènes & médicaments : un problème de santé publique ?. 22 mai 2013.
- 103- **Karsa DR., Ashavworth David.** Industrial Biocides: Selection and Application»; Royal Society of Chemistry. A Current Look at Personal Care Preservatives; 2002; P148.
- 104- Septième Directive 96/45/CE de la Commission du 2 juillet 1996 relative aux Méthodes d'analyse nécessaires au contrôle de la composition des produits cosmétiques ; JO n° L213 du 2 Juillet 1996; 8-15
- 105- **De Kruijf N., Rijk MAH., Pranoto-Soetardhi L A., Schouten A.**Determination of preservatives in cosmetic products: I. Thin-layer chromatographic procedure for the identification of preservatives in cosmetic products. Journal of Chromatography A; 1987; 410: 395-411.
- 106- **De Kruijf N., Rijk MAH. Pranato-Soetardhi LA., Schouten A .** Determination of preservatives in cosmetic products II. High performance liquid chromatographic identification. Journal of Chromatography 469; 1989; 317 -398

- 107- **LE COZ J.** Hypersensibilité aux esters de l'acide para-hydroxy-benzoïque (parahydroxybenzoates ou parabens). *Ann. Dermatoll. Vénéréol*; 2004; 131, 3: 309-310.
- 108- **Henry JC., Tschen EH., Becker LE.** Contact urticaria to parabens. *Arch. Dermatol*; 1979; 2: 115-1231.
- 109- **CREPY MN.** Dermatoses professionnelles aux cosmétiques. INRS, fiche d'allergologie-dermatologie, 2006, n°107, référence INRS : TA74.
- 110- **PONS-GUIRAUD A., VIGAN M.** Allergies et cosmétiques, Édition Expansion scientifique Française, Paris, 2003.
- 111- **Chaussinand I**; Les perturbateurs endocriniens; Université du Québec à Chicoutimi; 2015.
- 112- **CHEN ZEE E**; Les perturbateurs endocriniens de notre environnement quotidien et leurs conséquences sur les principaux marqueurs de la périnatalité : revue de la littérature sur l'état actuel des connaissances, Thèse médecine, Université Pierre Et Marie Curie; 2012.
- 113- **Darbre P D., Harvey .P W.** Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *Journal of Applied Toxicology*; 2008; 28 (5):561-578.
- 114- **Darbre PD et al.** OEstrogenic activity of benzylparaben. *J ApplToxicol*; 2003; 23: 43-51.
- 115- **Pugazhendhi D., Sadler AJ., Darbre PD.** Comparison of the global gene expression profiles produced by methylparaben, n-butylparaben and 17betaoestradiol in MCF7 human breast cancer cells. *J Appl Toxicol*; 2007; 27: 67-77.
- 116- **Van Meeuwen JA et al.** Aromatase inhibiting and combined estrogenic effects of parabens and estrogenic effects of other additives in cosmetics. *Toxicol Appl Pharmacol*; 2008; 230: 372-382.
- 117- **Sadler AJ., Pugazhendhi D., Darbre PD.** Use of global gene expression patterns in mechanistic studies of oestrogen action in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*; 2009; 114:21-32.

- 118- **Routledge E J., Parker J., Odum J .,Ashby J., Sumpter J P** .Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicology and applied pharmacology*; 1998; 153(1): 12 19.
- 119- **Blair RM et al.** The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *ToxicolSci*; 2000; 54: 138-153.
- 120- **Okubo T., Yokoyama Y., Kano K., Kano I.** ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ER alpha and PR. *Food Chem Toxicol*; 2001; 39:1225- 1232.
- 121- **Prusakiewicz JJ et al.** Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology*; 2007; 232:248-256.
- 122- **Hossaini A., Larsen J J., Larsen J C.** Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays. *Food and Chemical Toxicology*; 2000; 38 (4):319-323.
- 123- **Lemini C., Hernandez A., Jaimez R., Franco Y., Avila M.E., Castell A.** Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicol. Ind. Health*; 2004; 20:123–132.
- 124- **Boberg J., Taxvig C., Christiansen S., et al.** Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol*; 2010; 30: 301-312.
- 125- **VO T T., Yoo Y M., Choi K C., Jeung E B.** Potential estrogenic effect (s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reproductive toxicology*; 2010; 29(3): 306-316.
- 126- **HU Y., et al.** The estrogenic effects of benzylparaben at low doses based on uterotrophic assay in immature SD rats. *Food and Chemical Toxicology*; 2013; 53(0): p. 69-74.
- 127- **ROZENBAUME H.** Les phyto-oestrogènes, *Reproduction humaine et hormones*, 2001, XIV, n° special 2.
- 128- **SATOH K., et al.** Androgenic and antiandrogenic effects of alkylphenols and parabens assessed using the reporter gene assay with stably transfected CHO-K1 cells (AR-EcoScreen System). *Journal of Health Science*; 2005; 51(5):p. 557-568.

- 129- **CHEN J., et al.** Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. *Toxicology and Applied Pharmacology*; 2007; 221(3): p. 278-284.
- 130- **KIM T S., et al.** In vitro study of Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) endocrine disruptor screening and testing methods-establishment of a recombinant rat androgen receptor (rrAR) binding assay. *The Journal of Toxicological Sciences*; 2010; 35(2): p. 239-243.
- 131- **Oishi S.** Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. *Arch Toxicol*; 2002; 76:423-429
- 132- **Gazin V., Marsden E., Briffaux J-P.** Propylparaben: 8-week postweaning juvenile toxicity study with 26-week treatment free period in male Wistar rat by the oral route (gavage). Poster SOT Annual Meeting San Francisco USA; 2012.
- 133- **Fisher JS., Turner KJ., Brown D et al.** Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood. *Environmental health perspectives*. 107(5):397-405
- 134- **Oishi S.** Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicol Ind Health*; 2001; 17: 31-33.
- 135- **Hoberman A M et al.** Lack of effect of butylparaben and méthylparaben on the reproductive system in male rats. *Developmental and Reproductive Toxicology*; 2008; 83(2): 123-133.
- 136- **Oishi S.** Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of phydroxybenzoic acid in rats. *Food and chemical toxicology*; 2004; 42(11): 1845-1849.
- 137- **Meeker J D., Yang T., Ye X., Calafat A M., Hauser R.** Urinary Concentrations of Parabens and Serum Hormone Levels, Semen Quality Parameters, and Sperm DNA Damage. *Environ Health Perspect*; 2010; 119(2).
- 138- **PHILIPPAT C., et al.** Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. *Environ Health Perspect*; 2011;120(3).
- 139- **Chenevoy C ;** Face à la polémique des parabens, la cosmétique bio est-elle la bonne alternative ; Thèse pharmacie, Université Joseph Fourier ; 2011.

- 140- **DARBRE PD., ALJARRAH A., MILLER WR., COLDHAM NG., SAUER MJ., POPE GS.** Concentrations of parabens in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol*; 2004; 24: 5-13.
- 141- **V Gazin.** Unité veille toxicologique et évaluation non clinique. Bulletin n°20 de vigilance de l'AFSSaPS d'avril 2004.
- 142- **Barr L et al .**Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *Journal of Applied Toxicology*; 2012; 32(3): 219-232.
- 143- **Harvey PW., Everett DJ .** Parabens detection in different zones of the human breast: consideration of source and implications of findings. *J Appl Toxicol.*; 2012;32(5) :305-9.
- 144- **Dagher Z., Borgie M., Magdalou J., et al.** p-Hydroxybenzoate esters metabolism in MCF7 breast cancer cells. *Food Chem Toxicol*, 2012; 50 (11):4109-14.
- 145- **Khanna S., Darbre P-D .**Parabens enable suspension growth of MCF-10A immortalized, non-transformed human breast epithelial cells. *J Appl Toxicol*; 2013; 33 (5): 378-82
- 146- **Andersen F-A .**Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben and benzyl paraben as used in cosmetic products. *Int J Toxicol*; 2008; 27 (4): 1-82.
- 147- **Martin J M P., Peropadre A., Herrero O., et al.** Oxidative DNA damage contributes to the toxic activity of propylparaben in mammalian cells. *Mut Res*; 2010; 702 (1): 86-91.
- 148- **Meeker J D., Yang T., Ye X., et al.** Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels; semen quality parameters, and sperm damage. *Environ. Health Perspect*; 2011; 119 (2): 252-7.
- 149- **Kabara ., Jon J.** Preservative-Free and Self-Preserving Cosmetics and Drugs: Principles and Practices.1997; 1^{ere} edition. New York: CRC Press. Principles for product preservation. P 1-11.

- 150- **Berthele H., Sella O., Lavarde M., Mielcarek C., Pense-Lheritier A-M., Pirnay S.** Determination of the influence of factors (éthanol, pH and aw) on the preservation of cosmetics using experimental design. *Int. J. Cosm. Sci.*; 2014; 36: 54–61.
- 151- **Prescott, Lansing M. Sherwood, Linda M. Woolverton , Christopher J,** 2010. Microbiologie. De Boeck Supérieur .chapitre 4 : la croissance, p133.
- 152- **Varvaresou A., Papageorgiou S., Tsirivas E., Protopapa E., Kintziou H., Kefala V.** Self-preserving cosmetics. *Int. J. Cosmetic Science* ; 2009 ; 31: 163–175.
- 153- **MONTEIRO S** ; Les perturbateurs endocriniens : Des ingrédients contestés dans les produits cosmétiques ; Thèse pharmacie, Université Toulouse III Paul Sabatier ;2015.
- 154- **Papp I., Simándi B., Blazics B., Alberti Á., Héthelyi É., Svőke, Kéry Á.** Monitoring volatile and non-volatile salicylates in *Filipendula ulmaria* by different chromatographic techniques. *Chromatographia*; 2008; 68: 125-129.
- 155- **155- Olivero J., Gracia T., Payares P., Vivas R., Díaz D., Daza E., Geerlings P.** Molecular structure and gas chromatographic retention behavior of the components of Ylang-Ylang oil». *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1997; 86(5): 625-630.
- 156- **Stashenko E E., Quiroz Prada N., Martínez J R.** Study of Colombian Ylang-Ylang (*Cananga odorata*) oils obtained by different extraction techniques. *Journal of High Resolution Chromatography*; 1996; 19: 353-358.
- 157- **BOURGEOIS, Laurent,** 2012. *L'ortie*: Maison - Cuisine - Santé – Beauté- 100% nature. Fleurus Editions, 64p
- 158- **LECLAIRE T** ; l'incorporation d'huiles essentielles dans les cosmétiques : quels en sont les intérêts et les risques ?; Thèse pharmacie, Université de Nante ; 2013
- 159- **DUVAL L** ; Les huiles essentielles à l'officine ; Thèse pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de ROUEN ; 2012.
- 160- **LAMAMRA M** ; Contribution à l'étude de la composition chimique et de l'activité antimicrobienne des huiles essentielles de *Tinguarra sicula* (L.) Parl et de *Filipendula hexapetala* Gibb ; Mémoire de magister, Algérie ; Université Ferhat Abbas-Setif.

- 161- **NICOLAS GOMBAULT, Louis.** Sodium Benzoate et MIT. Dess de cosmétologie, université de Québec a Chicoutimi, 2014,40 p
- 162- **DEBORDE Anne-Sophie ;** Les cosmétiques bio : généralités, perception par l'équipe officinale et les professionnels du monde de l'esthétique ; Thèse pharmacie, Université de Nantes ; 2013.
- 163- **COLINET M ;** Les substances sur la sellette dans les cosmétiques : risques , alternatives et conseils à l'officine ; Thèse pharmacie, Université de Lille 2 ; 2014.
- 164- **Stiens, R,** 2007. La vérité sur les cosmétiques naturels, Éd. Broché, p. 305.
- 165- **Ghesquière, A. & Demange, E ,**2006. Le Guide des cosmétiques bios. Éd. Vigot, Paris, 136 pp.
- 166- **Lacharme F ;** Les produits cosmétiques biologiques : labels, composition et analyse critique de quelques formules ;Thèse pharmacie, Grenoble, France ; Université Joseph Fourier ; 2011.
- 167- **MORILLON F,** *Le livre vert de la Cosmétique Bio*, le Courrier du Livre, Paris, 2008 : Chapitre 5, 85-100
- 168- **STIENS R,** *La vérité sur les cosmétiques naturels*, Leduc.S, Paris, 2006 : Chapitre 2, « Les laboratoires, leur profil, leurs produits », 143-210.
- 169- **KALFOUN P ;** Allergies de contact aux composants parfumes ; Thèse pharmacie, Université Claude Bernard ; 2013.



W1- Directive 95/2/CE du Parlement Européen et du Conseil du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants ; JO n° L61 du 18 mars 1995:1-56. Disponible sur: http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav11_fr.pdf [consulté le 13 novembre 2016]

W2- société chimique de France. Parabènes ,2010. Disponible sur : <http://www.societechimiquedefrance.fr/parabenes.html> [consulté le 14 novembre 2016]

W3- Société chimique de France, 2012. Disponible sur : <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/parabenes.html> [consulté le 22 novembre 2016]

W4- Les Parabènes. Disponible sur : <http://www.66millionsdimpatients.org/les-parabenes/> [consulté le 24 novembre 2016]

W5- Crème lavante Lipicar Syndet. Disponible sur : <http://www.laroche-posay.com/> [consulté le 25 novembre 2016]

W6- Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques .Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/> [consulté le 27 novembre 2016]

W7- Les règlements 1129/2011 Et 1130/2011 sur les additifs alimentaires : Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:295:0001:0177:FR:PDF> [consulté le 27 novembre 2016]

W8- Directive 2006/52/CE du parlement européen et du conseil, du 5 juillet 2006. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32006L0052> [consulté le 28 novembre 2016]

W9- Afssaps .Questions/Réponses : Parabènes et médicaments, 2011. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/281fc91fcbd5be1c691586ac0830d107.pdf [consulté le 29 novembre 2016]

W10 - EMA. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human Use. Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000359.jsp&mid=WC0b01ac0580028e8e [consulté le 1 décembre 2016]

W11- Cancer et environnement .Les parabènes, Avr 2016 .Disponible sur : <http://www.cancer-environnement.fr/420-Parabenes.ce.aspx>. [Consulté le 1 décembre 2017]

W12 - OMS. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Disponible sur:

http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/ [consulté le 2 décembre 2017]

W13- Cancer et environnement. Perturbateurs endocriniens et risques de cancer, Janv 2017. Disponible sur : <http://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx>. [Consulté le 4 décembre 2017]

W14- Comité de la prévention et de la précaution.Les perturbateurs endocriniens: quels risques, 2003. Disponible sur :

http://www.pnrpe.fr/IMG/CPP_RisquesPE.pdf [consulté le 13 décembre 2017]

W15- Structure chimique du 17-bêta oestradiol. Disponible sur : http://www.theodora.com/drugs/activella_tablets_novo_nordisk.html [consulté le 13 décembre 2017]

W16- Structure chimique du Méthylparaben. Disponible sur : <http://factsaboutparaben.weebly.com/methylparaben.html> [consulté le 13 décembre 2017]

W17- L'Observatoire des cosmétiques, La mention "Sans paraben",2008. Disponiblesur : <http://www.observatoiredescosmetiques.com/actualite/apprendre-a-lire-les-etiquettes/la-mention-sans-paraben-51> [consulté le 1 février 2017]

W18- Dermatherm. La stérilisation UHT appliquée aux produits de beautés, 2008. Disponible sur :

http://www.dermatherm.fr/presse/2008-10-06~1989@LES_ECHOS.pdf [consulté le 1 février 2017]

W19- Soin contour des yeux Dermatherm®. Disponible sur : www.dermatherm.com
[consulté le 1 février 2017]

W20- Monodoses stériles de démaquillant yeux Toleriane de Roche- Posay. Disponible sur : <http://www.laroche-posay.fr> [consulté le 2 février 2017]

W21- Cosmétique stérile. Disponible sur : http://www.cosmetique-sterile.com/cosmetique_sterile.html [consulté le 5 février 2017]

W22- Art du bien -être naturel. Sorbier des oiseleurs .Disponible sur : http://www.bien-etre-naturel.info/plantes/sorbier_des_oiseleurs.html [consulté le 15 février 2017]

W23- Art du bien -être naturel. Frêne. Disponible sur : <http://www.bien-etre-naturel.info/plantes/frene.html> [consulté le 16 février 2017]

W24- Les herbonautes. L'aspirine, une origine végétale, 2014. Disponible sur : <http://lesherbonautes.mnhn.fr/missions/1960251> [consulté le 17 février 2017]

W25- Guide phytosanté. La reine des prés. Disponible sur : <http://www.guide-phytosante.org/anti-inflam-antalgiques/reine-pres/> [consulté le 21 février 2017]

W26-l'observatoire des cosmétiques. Salicylic acid. Disponible sur : http://www.observatoiredescosmetiques.com/ingredient_cosmetique/salicylic-acid-1311
[consulté 25 février 2017]

W27- Propionic acid. Disponible sur : <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.1005.html> [consulté le 25 février 2017]

W28-Vanilline cosmétique. Conservateurs : Les alternatives aux parabens, 2014. Disponible sur : <http://www.vanilline-cosmetiques.fr/conservateurs-les-alternatives-aux-parabenes/>
[consulté le 25 février 2017]

W29-Forever Green. Comment conserver les cosmétiques bio ? . Disponible sur : [HTTP://FOREVERGREEN.EU/NON-CLASSE/COMMENT-CONSERVER-LES-COSMETIQUES-BIO/](http://forevergreen.eu/non-classe/comment-conserver-les-cosmetiques-bio/) [consulté le 1 Mars 2017]

W30-NUTRA NEWS. Les huiles essentielles, un pouvoir antimicrobien avéré .Disponible sur : <http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=58> [consulté le 1 Mars 2017]

W31- ANSM. Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques, Mai 2012 .Disponible sur : www.ansm.sante.fr [consulté le 3 Mars 2017]

W32- Structure chimique du Phenoxyethanol. Disponible sur :

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2-phenoxyethanol-Line-Structure.svg> [consulté le 3 Mars 2017]

W33- SFD .Communiqué de presse Allergie de contact et conservateurs ;

Paris, le 23 octobre 2014. Disponible sur : <http://www.sfdermato.org/> [consulté le 4 Mars 2017]

W34- Recommandation produits cosmétiques ARPP, déc. 09.

Disponible sur : [www.arpp-pub.org/IMG/pdf/Produits Cosmetiques-2](http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/Produits_Cosmetiques-2) [consulté le 8 Mars 2017]

W35- Guide pratique des allégations environnementales à l'usage des professionnels et des consommateurs, 10.11.10 .Disponible sur :

<http://www.developpement-durable.gouv.fr/Guide-pratique-des-allegations.html>
[consulté le 8 Mars 2017]

W36- www.cosmebio.org [consulté le 8 Mars 2017]

W37-Ecocert. Cosmétique Biologique et Ecologique. Disponible sur :

<http://www.ecocert.com/cosmetique-ecologique-et-biologique> [consulté le 10 Mars 2017]

W38- Qualité France. Disponible sur :

http://www.qualite-france.com/p1_qui-sommes-nous.html [consulté le 12 Mars 2017]

W39- Association Cosmébio. Disponible sur : <http://www.cosmebio.org/fr/> [consulté le 13 Mars 2017]

W40- Cosmebio. Les produits cosmétiques labélisés COSMEBIO, sans parabènes, Association Professionnelle de Cosmétique écologique et biologique, 2012. Disponible sur :

<http://www.cosmebio.org/> [consulté le 15 Mars 2017]

W41- Cosmebio. Les expérimentations animales sont-elles interdites ?, Association Professionnelle de Cosmétique écologique et biologique, 2012. Disponible sur :

<http://www.cosmebio.org/> [consulté le 15 Mars 2017]

W42-Cosmebio. Les mentions obligatoires devant figurer sur les Produits cosmétiques naturels et biologiques, Association Professionnelle De Cosmétique écologique et biologique, 2012. Disponible sur : <http://www.cosmebio.org/> [consulté le 16 Mars 2017]

W43- Nature et Progrès. Disponible sur : <http://www.natureetprogres.org/> [consulté le 16 Mars 2017]

W44- Cosmétiques Naturels Contrôlés, BDIH. Disponible sur : http://www.kontrollierte-naturkosmetik.de/f/directive_cosmetiques_naturels.htm [consulté le 18 Mars 2017]

W45-Bioréflexe. Disponible sur : http://www.bioreflexe.com/info_charte-bdih-certifications-et-labels-santebiocosmetiques.Html [consulté le 20 Mars 2017]

W46- Ecogarantie, Disponible sur : <http://ecogarantie.com/fr> [consulté le 20 Mars 2017]

W47-L'observatoire des cosmétiques : annuaire des labels. Disponible sur : <http://www.observatoiredescosmetiques.com/article/AIAB-ICEA-193.html> [consulté le 22 Mars 2017]

W48- AIAB. Disponible sur : <http://www.icea.info/Aree/CertificazioniNoFood/Cosmetici/tabid/131/Default.aspx?PageContentID=54> [consulté le 22 Mars 2017]

W49- Référentiel standard pour la certification « environment friendly cosmetics », 30 avril 2009. Disponible sur : <http://www.icea.info/Portals/0/Doc/DTR06%20Standard%20for%20environmental%20friendly%20cosmetics.pdf> [consulté le 22 Mars 2017]

W50- L'observatoire des cosmétiques : Soil Association. Disponible sur : <http://www.observatoiredescosmetiques.com/article/Soil-Association-194.html> [consulté le 23 Mars 2017]

W51-Forever Green. Disponible sur : <http://forevergreen.eu/non-classe/certifications-vers-une-harmonisation-europeenne/> [consulté le 23 Mars 2017]

W52-L'observatoire des cosmétiques : Natrue. Disponible sur : <http://www.observatoiredescosmetiques.com/article/NaTrue-117.html> [consulté le 2 Avril 2017]

W53-Charte Cosmos-standard, 2010. Disponible sur : <http://www.cosmos-standard.org/docs/COSMOS-standard-final-jan-10.pdf> [consulté le 5 Avril 2017]

W54-Conférence Cosmébio, 2009. Disponible sur : <http://ebookbrowse.com/conference-cosmebio-cosmos-standard-pdf-d53564604> [consulté le 5 Avril 2017]

W55-Sanoflore. Disponible sur : <http://www.sanoflore.net/fr/Engage/default.aspx> [consulté le 6 Avril 2017]

W56-Sanoflore. Disponible sur : <http://www.loreal.fr/marques/cosm%C3%A9tique-active/sanoflore> [consulté le 8 Avril 2017]

W57- WELEDA. Disponible sur : <http://www.weleda.fr/le-laboratoire/histoire/depuis-1921> [consulté le 9 Avril 2017]

W58-Dr-Hauschka. Disponible sur : <http://www.ecocentric.fr/html/docteur-hauschka> [consulté le 9 Avril 2017]

W59-Bio-beauté. Disponible sur : <http://www.bio-beaute.fr/esprit-bio-beaute/le-pacte-bio-beaute.html> [consulté le 10 Avril 2017]

W60-Cattier-Paris. Disponible sur : <http://www.laboratoirecattier.fr/cattier-societe/cattier-cosmebio.php> [consulté le 11 Avril 2017]

W61-Cattier-Paris. Disponible sur : <http://en.cattier-paris.com/fr/cattier-paris/la-charte-bio.html> [consulté le 11 Avril 2017]

W62-Cattier. Disponible sur : http://www.boutiquebio.fr/marques-cattier-c-344-345.html?all_products=1 [consulté le 15 Avril 2017]

W63- KIBIO. Disponible sur : <http://www.kibio.com/fr/marque/nos-convictions.php> [consulté le 19 Avril 2017]

W64- AFSSAPS. Surveillance du marché : Produits cosmétiques ‘sans conservateur’ ‘labellisés ‘BIO’’. 2009. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0a74c52ab788bc5ea5e3c59fc3ca3e2.pdf, [consulté le 19 Avril 2017]



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

البارابين في مستحضرات التجميل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: راوية المنصوري

المزودة في: 31 غشت 1991 بالقيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البارابين - مستحضرات التجميل - اختلال الغدد الصماء.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: يونس الرحالي

أستاذ في الصيدلة الغالينية

مشرف

السيد: رشيد الجودي

أستاذ في علم السموم

أعضاء

السيد: ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيدة: مينة آيت القاضي

أستاذة في علم السموم