

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Caroline BRÉCHET

Présentée et soutenue publiquement le : 27 avril 2010

Les conservateurs classés comme excipients à effet notoire :

Impact en cosmétologie ?

Président :

Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie

Membres du jury :

Mme Céline COUTEAU, Maitre de Conférences de Cosmétologie

Mme Isabelle COCHARD, Pharmacien

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	18
1 – MONOGRAPHIES DES CONSERVATEURS A EFFET NOTOIRE.....	23
1.1 – MONOGRAPHIE DE L'ACIDE BORIQUE ET DE SES SELS.....	23
1.1.1 – Dénomination chimique et autres dénominations des molécules.....	23
1.1.2 – Formules chimiques et poids moléculaires.....	23
1.1.3 – Caractères organoleptiques.....	24
1.1.4 – Solubilité.....	24
1.1.5 – Produits officinaux.....	24
1.1.6 – Incompatibilités.....	24
1.1.7 – Propriétés et indications.....	25
1.1.7.1 – Acide borique.....	25
1.1.7.1.1 – Histoire de son utilisation.....	25
1.1.7.1.2 – Utilisations actuelles.....	26
1.1.7.2 – Tétraborate de sodium.....	29
1.1.7.2.1 – Utilisations non médicales.....	29
1.1.7.2.2 – Indications médicales.....	29
1.1.8 – Spectre d'activité antimicrobien.....	30
1.2 – MONOGRAPHIE DE L'ACIDE BENZOÏQUE, DE SES SELS ET DES PARABENES.....	32
1.2.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations.....	32
1.2.2 – Formules chimiques et poids moléculaires.....	32
1.2.3 – Caractères organoleptiques.....	33
1.2.4 – Solubilité.....	34
1.2.4.1 – Solubilité de l'acide benzoïque et du benzoate de sodium.....	34
1.2.4.2 – Solubilité des parabènes.....	34
1.2.5 – Produits officinaux.....	35
1.2.6 – Incompatibilités.....	35
1.2.7 – Propriétés et indications.....	35
1.2.7.1 – Propriétés de l'acide benzoïque et de son sel de sodium.....	35
1.2.7.2 – Propriétés des parabènes.....	39

1.2.8 – Spectre d’activité antimicrobien.....	43
1.2.8.1 – Mécanisme d’action des acides organiques faibles et germes sensibles aux parabènes.....	43
1.2.8.1.1 – Mécanisme d’action des acides faibles organiques...	43
1.2.8.1.2 – Sensibilité fongique aux parabènes.....	45
1.2.8.1.2.1 – <i>Candida albicans</i>	45
1.2.8.1.2.2 – <i>Aspergillus niger</i> et autres espèces.....	46
1.2.8.1.3 – Sensibilité bactérienne aux parabènes.....	46
1.2.8.2 – Mécanismes de résistance microbienne aux acides organiques faibles et germes résistants aux parabènes.....	47
1.2.8.2.1 – Mécanismes de résistance microbienne.....	47
1.2.8.2.1.1 – Résistance bactérienne.....	47
1.2.8.2.1.2 – Résistance fongique.....	48
1.2.8.2.2 – Souches résistantes aux parabènes.....	49
1.2.8.2.2.1 – Espèces fongiques résistantes.....	49
1.2.8.2.2.2 – Bactéries résistantes.....	49
1.3 – MONOGRAPHIE DE L’ALCOOL BENZYLIQUE.....	50
1.3.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations.....	50
1.3.2 – Formules chimiques et poids moléculaires.....	50
1.3.3 – Caractères organoleptiques.....	50
1.3.4 – Solubilité.....	50
1.3.5 – Produit officinal.....	50
1.3.6 – Incompatibilités.....	51
1.3.7 – Propriétés et indications.....	51
1.3.7.1 – Indications médicales.....	51
1.3.7.2 – Autres propriétés.....	53
1.3.8 – Spectre d’activité antimicrobien.....	54
1.3.8.1 – Mécanisme d’action.....	54
1.3.8.2 – Bactéries sensibles.....	54
1.3.8.3 – Germes résistants.....	55
1.4 – MONOGRAPHIE DE L’ACIDE SORBIQUE ET DE SON SEL.....	55
1.4.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations.....	55

1.4.2 – Formules chimiques et poids moléculaires.....	56
1.4.3 – Caractères organoleptiques.....	56
1.4.4 – Solubilité.....	57
1.4.5 – Produit officinal.....	57
1.4.6 – Incompatibilités.....	57
1.4.7 – Propriétés et indications.....	57
1.4.8 – Spectre d’activité antimicrobien.....	57
1.4.8.1 – Mécanisme d’action et résistance.....	60
1.4.8.1.1 – Mécanisme d’action.....	60
1.4.8.1.2 – Mécanisme de résistance.....	60
1.4.8.2 – Spectre antibactérien.....	61
1.4.8.2.1 – Bactéries sensibles.....	61
1.4.8.2.2 – Bactérie résistante.....	61
1.4.8.3 – Spectre antifongique.....	62
1.4.8.3.1 – Germes sensibles.....	62
1.4.8.3.2 – Germes résistants.....	62
1.5 – MONOGRAPHIE DU BRONOPOL [®]	63
1.5.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations.....	63
1.5.2 – Formule chimique et poids moléculaire.....	63
1.5.3 – Caractères organoleptiques.....	63
1.5.4 – Solubilité.....	63
1.5.5 – Produit officinal.....	63
1.5.6 – Incompatibilités.....	63
1.5.7 – Propriétés et indications.....	63
1.5.8 – Spectre d’activité antimicrobien.....	65
1.5.8.1 – Mécanisme d’action du Bronopol [®]	65
1.5.8.2 – Spectre antimicrobien.....	66
1.5.8.2.1 – Bactéries sensibles.....	66
1.5.8.2.2 – Bactéries résistantes.....	66
1.5.8.3 – Spectre antifongique.....	67
1.6 – MONOGRAPHIE DU CHLORURE DE BENZALKONIUM.....	67
1.6.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations.....	67
1.6.2 – Formule chimique et poids moléculaire.....	67

1.6.3 – Caractères organoleptiques.....	67
1.6.4 – Solubilité.....	68
1.6.5 – Produit officinal.....	68
1.6.6 – Incompatibilités.....	68
1.6.7 – Propriétés et indications.....	68
1.6.7.1 – Historique de son utilisation.....	68
1.6.7.2 – Utilisations actuelles.....	68
1.6.8 – Spectre d’activité antimicrobien.....	70
1.6.8.1 – Mécanisme d’action et résistance.....	70
1.6.8.1.1 – Mécanisme d’action.....	70
1.6.8.1.2 – Mécanisme de résistance.....	70
1.6.8.2 – Bactéries sensibles et de résistance.....	71
1.7 – MONOGRAPHIE DES COMPOSES ORGANOMERCURIELS.....	71
1.7.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations.....	71
1.7.2 – Formule chimique et poids moléculaire.....	71
1.7.3 – Caractères organoleptiques.....	73
1.7.4 – Solubilité.....	73
1.7.5 – Produit officinal.....	73
1.7.6 – Incompatibilités.....	73
1.7.7 – Propriétés et indications.....	74
1.7.8 – Spectre d’activité antimicrobien.....	74
1.7.8.1 – Mécanisme d’action et résistance.....	74
1.7.8.1.1 – Mécanisme d’action.....	74
1.7.8.1.2 – Mécanisme de résistance bactérienne.....	75
1.7.8.2 – Spectre antibactérien.....	75
1.7.8.2.1 – Germes sensibles.....	75
1.7.8.2.2 – Germes résistants.....	75
1.8 – MONOGRAPHIE DE L’ETHANOL.....	76
1.8.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations.....	76
1.8.2 – Formule chimique et poids moléculaire.....	76
1.8.3 – Caractères organoleptiques.....	76
1.8.4 – Solubilité.....	76

1.8.5 – Produit officinal.....	77
1.8.6 – Incompatibilités.....	77
1.8.7 – Propriétés et indications.....	77
1.8.8 – Spectre d’activité antimicrobien.....	80
1.8.8.1 – Mécanisme d’action et résistance.....	80
1.8.8.1.1 – Mécanisme d’action.....	80
1.8.8.1.2 – Mécanisme de résistance.....	80
1.8.8.2 – Spectre antibactérien.....	80
1.8.8.2.1 – Germes sensibles.....	80
1.8.8.2.2 – Germes résistants.....	81
1.8.8.3 – Spectre antifongique.....	81
1.8.8.3.1 – Sensibilité fongique.....	81
1.8.8.3.2 – Résistance fongique.....	81
1.9 – MONOGRAPHIE DU FORMALDEHYDE ET PARAFORMALDEHYDE..	82
1.9.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations.....	82
1.9.2 – Formule chimique et poids moléculaire.....	82
1.9.3 – Caractères organoleptiques.....	83
1.9.4 – Solubilité.....	83
1.9.5 – Produit officinal.....	84
1.9.6 – Incompatibilités.....	84
1.9.7 – Propriétés et indications.....	84
1.9.7.1 – Anciennes utilisations.....	84
1.9.7.2 – Utilisations actuelles.....	85
1.9.8 – Spectre d’activité antimicrobien.....	88
1.9.8.1 – Mécanisme d’action et résistance.....	88
1.9.8.1.1 – Mécanisme d’action.....	88
1.9.8.1.2 – Mécanisme de résistance.....	89
1.9.8.2 – Spectre antibactérien.....	89
1.9.8.2.1 – Bactéries sensibles.....	89
1.9.8.2.2 – Bactéries résistantes.....	89
1.9.8.3 – Spectre antifongique.....	90
1.9.8.3.1 – Espèces sensibles.....	90

1.9.8.3.2 – Espèces résistantes.....	90
1.10 – MONOGRAPHIE DES SULFITES.....	90
1.10.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations.....	90
1.10.2 – Formule chimique et poids moléculaire.....	91
1.10.3 – Caractères organoleptiques.....	92
1.10.4 – Solubilité.....	92
1.10.5 – Produit officinal.....	92
1.10.6 – Incompatibilités.....	92
1.10.7 – Propriétés et indications.....	93
1.10.7.1 – Historique de leur utilisation.....	93
1.10.7.1.1 – Utilisations non médicales.....	93
1.10.7.1.2 – Utilisations médicales.....	93
1.10.7.2 – Utilisations actuelles.....	93
1.10.8 – Spectre d’activité antimicrobien.....	96
1.10.8.1 – Mécanisme d’action.....	96
1.10.8.2 – Souches sensibles.....	96
1.10.8.3 – Souches résistantes.....	96
2 – TOXICITE DES CONSERVATEURS A EFFET NOTOIRE.....	97
2.1 – TOXICITE DE L’ACIDE BORIQUE ET DE SON SEL.....	97
2.1.1 – Sources et exposition.....	98
2.1.1.1 – Sources.....	98
2.1.1.1.1 – Sources naturelles.....	98
2.1.1.1.2 – Sources synthétiques.....	98
2.1.1.2 – Exposition.....	98
2.1.1.2.1 – Causes d’intoxication.....	98
2.1.1.2.2 – Doses mortelles.....	99
2.1.1.2.3 - Mortalité.....	100
2.1.2 – Mécanisme de toxicité et effets toxiques.....	101
2.1.2.1 – Mécanisme de toxicité.....	101
2.1.2.2 – Toxicité digestive.....	102
2.1.2.3 – Toxicité cutanée.....	102
2.1.2.4 – Toxicité neurologique.....	103
2.1.2.5 – Autres symptômes.....	104

2.1.3 – Prise en charge de l’intoxication.....	105
2.1.3.1 – Traitement évacuateur.....	105
2.1.3.2 – Traitement symptomatique.....	105
2.1.3.3 – Traitement épurateur.....	106
2.1.3.4 – Traitement spécifique.....	106
2.1.4 – Bilan de toxicité.....	107
2.2 – TOXICITE DES PARABENES.....	107
2.2.1 – Les différentes sources de parabènes.....	107
2.2.1.1 – Les sources naturelles.....	107
2.2.1.2 – Les sources artificielles.....	109
2.2.2 - Réglementation et exposition.....	109
2.2.2.1 – Doses réglementaires.....	109
2.2.2.1.1 – Dans le domaine alimentaire.....	109
2.2.2.1.2 – Dans les cosmétiques.....	110
2.2.2.1.3 – Dans les médicaments.....	111
2.2.2.2 – Estimation de l’exposition quotidienne.....	111
2.2.3 – Effets toxiques des parabènes.....	111
2.2.3.1 – Toxicité par voie orale.....	112
2.2.3.1.1 – Toxicités aiguë, sub-chronique et chronique.....	112
2.2.3.1.1.1 – Toxicité aiguë.....	112
2.2.3.1.1.2 – Toxicité sub-chronique et chronique.....	112
2.2.3.1.2 – Génotoxicité, carcinogénicité et toxicité proliférative...	112
2.2.3.1.3 – Effet bronchodilatateur.....	113
2.2.3.2 – Toxicité par voie injectable.....	113
2.2.3.3 – Toxicité cutanée.....	113
2.2.3.3.1 – Vieillesse cellulaire photo-induit.....	113
2.2.3.3.2 – Réactions d’hypersensibilité.....	114
2.2.3.3.2.1 – Mécanisme et réactions.....	114
2.2.3.3.2.2 – Paradoxes des parabènes.....	114
2.2.3.4 – Effets hormonaux.....	115
2.2.3.4.1 – Effet œstrogénique des parabènes.....	115
2.2.3.4.2 – Conséquences de cet effet œstrogénique.....	116
2.2.3.4.2.1 – Effet utérotrrophe.....	116

2.2.3.4.2.2 – Effet sur le système reproducteur mâle.....	116
2.2.3.4.2.3 – Implication dans le cancer du sein.....	117
2.2.3.4.2.3.1 – La controverse.....	117
2.2.3.4.2.3.2 – Limites.....	118
2.2.4 – Prise en charge de l’intoxication.....	119
2.2.5 – Bilan de toxicité.....	119
2.3 – TOXICITE DE L’ACIDE BENZOIQUE ET DE L’ALCOOL BENZYLIQUE.....	120
2.3.1 – Sources et exposition.....	120
2.3.1.1 – Sources naturelles.....	120
2.3.1.2 – Synthèse.....	121
2.3.1.3 – Doses réglementaires.....	121
2.3.1.3.1 – Dans les domaines alimentaire et pharmaceutique.....	121
2.3.1.3.2 – En cosmétologie.....	121
2.3.2 – Effets toxiques de l’acide benzoïque et de l’alcool benzylique.....	122
2.3.2.1 – Toxicité par voie orale.....	122
2.3.2.1.1 – Toxicités aiguë, subchronique et chronique.....	122
2.3.2.1.1.1 – Toxicité aiguë.....	122
2.3.2.1.1.1.1 – Chez l’animal.....	122
2.3.2.1.1.1.2 – Chez l’homme.....	123
2.3.2.1.1.2 – Toxicité subchronique.....	124
2.3.2.1.1.3 – Toxicité chronique.....	125
2.3.2.1.1.3.1 – Chez l’animal.....	125
2.3.2.1.1.3.2 – Chez l’homme.....	125
2.3.2.1.2 – Effets sur la reproduction et le développement.....	126
2.3.2.1.3 – Génotoxicité et carcinogénicité.....	127
2.3.2.1.3.1 – Génotoxicité.....	127
2.3.2.1.3.2 – Carcinogénicité.....	127
2.3.2.2 – Toxicité par voie parentérale.....	128
2.3.2.2.1 – Chez l’animal.....	128
2.3.2.2.1.1 – L’alcool benzylique.....	128
2.3.2.2.1.2 – L’acide benzoïque.....	128
2.3.2.2.2 – Chez l’homme.....	129
2.3.2.3 – Toxicité cutanée.....	129

2.3.2.3.1 – Chez l’animal.....	129
2.3.2.3.2 – Chez l’homme.....	130
2.3.2.3.2.1 – Acide benzoïque.....	130
2.3.2.3.2.1.1 – Pouvoir irritant.....	130
2.3.2.3.2.1.2 – Sensibilisation.....	130
2.3.2.3.2.1.3 – Induction d’urticaire..	131
2.3.2.3.2.2 – Alcool benzylique.....	131
2.3.2.3.2.2.1 – Irritation.....	131
2.3.2.3.2.2.2 – Sensibilisation.....	131
2.3.2.3.2.2.3 – Développement d’une urticaire....	132
2.3.2.4 – Toxicité oculaire.....	132
2.3.2.4.1 – Acide benzoïque.....	132
2.3.2.4.2 – Alcool benzylique.....	133
2.3.3 – Prise en charge d’une intoxication par alcool benzylique.....	133
2.3.3.1 – En cas d’intoxication orale.....	134
2.3.3.2 – En cas de toxicité cutanée.....	134
2.3.3.3 – En cas de toxicité oculaire.....	134
2.3.4 – Bilan de toxicité.....	134
2.4 – TOXICITE DE L’ACIDE SORBIQUE ET DE SES SELS.....	135
2.4.1 – Sources.....	135
2.4.1.1 – Sources naturelles.....	135
2.4.1.2 – Source synthétique.....	135
2.4.2 – Apport recommandé et réglementation.....	136
2.4.3 – Toxicité de l’acide sorbique.....	136
2.4.3.1 – Mécanisme de toxicité.....	136
2.4.3.2 – Toxicité par voie orale.....	136
2.4.3.2.1 - Toxicité aiguë.....	136
2.4.3.2.2 – Toxicité à court terme.....	137
2.4.3.2.3 – Toxicité à long terme.....	137
2.4.3.3 – Génotoxicité, carcinotoxicité et mutagénicité.....	137
2.4.3.4 – Toxicité cutanée.....	138
2.4.3.4.1 – Dermatite de contact.....	138
2.4.3.4.2 – Dermatite systémique.....	139

2.4.3.4.3 – Toxicité oculaire.....	139
2.4.4 – Prise en charge de l’intoxication.....	139
2.4.5 – Bilan de toxicité.....	139
2.5 – TOXICITE DU FORMALDEHYDE ET DES COMPOSES GENERANT DU FORMALDEHYDE.....	140
2.5.1 – Sources et exposition.....	140
2.5.1.1 – Sources naturelles.....	140
2.5.1.2 – Sources artificielles.....	140
2.5.1.3 – Exposition.....	140
2.5.1.3.1 – Personnes exposées.....	140
2.5.1.3.2 – Doses d’exposition.....	141
2.5.2 – Effets toxiques.....	141
2.5.2.1 – Par voies respiratoire et orale.....	141
2.5.2.1.1 – Métabolisme.....	141
2.5.2.1.2 – Mécanisme de toxicité.....	142
2.5.2.1.3 – Toxicités aiguë, subaiguë et chronique.....	142
2.5.2.1.3.1 – Toxicité aiguë.....	142
2.5.2.1.3.2 – Toxicité subaiguë.....	143
2.5.2.1.3.3 – Toxicité chronique.....	143
2.5.2.1.3.3.1 – Lésions respiratoires.....	143
2.5.2.1.3.3.2 – Carcinotoxicité et génotoxicité.....	144
2.5.2.1.3.3.2.1 – Cancer nasopharyngé... ..	144
2.5.2.1.3.3.2.2 – Leucémies.....	145
2.5.2.1.3.3.2.3 – Génotoxicité.....	145
2.5.2.2 – Toxicité par voie cutanée.....	146
2.5.2.2.1 – Mécanisme de toxicité.....	146
2.5.2.2.2 – Symptomatologie.....	146
2.5.3 – Prise en charge de l’intoxication.....	148
2.5.3.1 – En cas d’intoxication par voie orale.....	148
2.5.3.2 – En cas d’intoxication par voie respiratoire.....	148
2.5.3.3 – En cas de toxicité cutanée.....	150
2.5.4 – Bilan de toxicité.....	150
2.6 – TOXICITE DE L’ETHANOL.....	150
2.6.1 – Sources et exposition.....	150

2.6.1.1 – Les sources.....	150
2.6.1.1.1 – Sources naturelles.....	150
2.6.1.1.2 – Sources synthétiques.....	150
2.6.1.2 – Exposition.....	151
2.6.2 – Effets toxiques.....	151
2.6.2.1 – Toxicité par voies orale et respiratoire.....	151
2.6.2.1.1 – Pharmacocinétique.....	151
2.6.2.1.2 – Mécanisme de toxicité.....	152
2.6.2.1.3 – Toxicité aiguë.....	152
2.6.2.1.3.1 – Chez l’animal.....	152
2.6.2.1.3.2 – Chez l’homme.....	153
2.6.2.1.4 – Toxicité chronique.....	154
2.6.2.1.4.1 – Chez l’animal.....	154
2.6.2.1.4.1.1 – Carcinogénèse.....	154
2.6.2.1.4.1.2 – Reproduction.....	154
2.6.2.1.4.2 – Chez l’homme.....	155
2.6.2.1.4.2.1 – Carcinogénèse.....	155
2.6.2.1.4.2.2 – Sur la reproduction.....	155
2.6.2.1.4.2.3 – Autres effets.....	156
2.6.2.2 – Symptomatologie cutanée	156
2.6.2.2.1 – Suite à l’ingestion d’éthanol.....	156
2.6.2.2.2 – Suite au contact dermique.....	157
2.6.2.2.2.1 – Sensibilisation.....	157
2.6.2.2.2.2 – Apoptose épidermique.....	158
2.6.2.2.2.3 – Chez les patients brûlés.....	159
2.6.3 – Prise en charge de l’intoxication.....	159
2.6.3.1 – Intoxication aiguë.....	159
2.6.3.2 – Intoxication chronique.....	159
2.6.4 – Bilan de toxicité.....	160
2.7 – TOXICITE DU CLORURE DE BENZALKONIUM.....	160
2.7.1 – Sources et exposition.....	160
2.7.1.1 – Naturelle.....	160
2.7.1.2 – Synthèse.....	160

2.7.1.3 – Exposition et réglementation.....	160
2.7.2 – Effets toxiques.....	161
2.7.2.1 – Par voies orale et respiratoire.....	161
2.7.2.1.1 – Toxicité aiguë.....	161
2.7.2.1.2 – Toxicité chronique.....	162
2.7.2.1.2.1 – Chez l’animal.....	162
2.7.2.1.2.1 – Chez l’homme.....	163
2.7.2.2 – Par voie cutanée.....	163
2.7.2.2.1 – Toxicité aiguë.....	163
2.7.2.2.2 – Toxicité chronique.....	164
2.7.2.3 – Génotoxicité, carcinogénicité et toxicité sur la reproduction.....	164
2.7.2.3.1 – Génotoxicité.....	164
2.7.2.3.2 – Carcinogénicité.....	164
2.7.2.3.3 – Sur la reproduction.....	165
2.7.3 – Prise en charge de l’intoxication.....	166
2.7.3.1 – Voie respiratoire.....	166
2.7.3.2 – Voie orale.....	166
2.7.3.3 – Voie cutanée.....	166
2.7.4 – Bilan de toxicité.....	166
2.8 – TOXICITE DES SULFITES.....	167
2.8.1 – Sources et exposition.....	167
2.8.1.1 – Sources.....	167
2.8.1.1.1 – Naturelles.....	167
2.8.1.1.2 – Exogènes.....	167
2.8.1.2 – Exposition et réglementation.....	167
2.8.2 – Effets toxiques.....	168
2.8.2.1 – Par voie orale.....	168
2.8.2.1.1 – Chez l’animal.....	168
2.8.2.1.1.1 – Toxicité aiguë.....	168
2.8.2.1.1.2 – Toxicité à court terme.....	169
2.8.2.1.1.3 – Toxicité chronique.....	169
2.8.2.1.1.4 – Toxicité sur la reproduction.....	171
2.8.2.1.2 – Chez l’homme.....	172

2.8.2.2 – Par voie respiratoire.....	173
2.8.2.2.1 – Chez l’animal.....	173
2.8.2.2.2 – Chez l’homme.....	173
2.8.2.3 – Par voie cutanée.....	174
2.8.2.3.1 – Chez l’animal.....	174
2.8.2.3.2 – Chez l’homme.....	174
2.8.2.4 – Carcinogénicité et génotoxicité.....	176
2.8.2.4.1 – Carcinogénicité.....	176
2.8.2.4.2 – Génotoxicité et mutagénicité.....	177
2.8.3 – Prise en charge de l’intoxication.....	178
2.8.3.1 – Par voie orale ou respiratoire.....	178
2.8.3.2 – Par voie cutanée.....	178
2.8.4 – Bilan de toxicité.....	178
2.9 – TOXICITE DES COMPOSES ORGANOMERCURIELS.....	178
2.9.1 – Sources et exposition.....	178
2.9.1.1 – Sources.....	178
2.9.1.1.1 – Naturelles.....	178
2.9.1.1.2 – Synthétiques.....	179
2.9.1.2 – Exposition.....	179
2.9.2 – Mécanisme de toxicité et cinétique.....	180
2.9.2.1 – Mécanisme de toxicité.....	180
2.9.2.2 – Cinétique.....	180
2.9.3 – Effets toxiques.....	181
2.9.3.1 – Par voie parentérale.....	181
2.9.3.2 – Par voie orale.....	182
2.9.3.3 – Par voies auriculaire, oculaire et cutanée.....	185
2.9.3.3.1 – Toxicité par voie auriculaire.....	185
2.9.3.3.2 – Toxicité par voie oculaire.....	186
2.9.3.3.3 – Toxicité par voie cutanée.....	186
2.9.3.3.3.1 – Dans le cadre du traitement des brûlures....	186
2.9.3.3.3.2 – Problèmes rénaux.....	187
2.9.3.3.3.3 – Troubles cutanés.....	187
2.9.4 – Prise en charge de l’intoxication.....	189

2.9.5 – Bilan de toxicité.....	191
3 – IMPACT DES CONSERVATEURS A EFFET NOTOIRE EN COSMETOLOGIE ? COMPARAISON MEDICAMENTS / COSMETIQUES.....	192
3.1 – REGLEMENTATION CONCERNANT LES MEDICAMENTS ET LES PRODUITS COSMETIQUES.....	192
3.1.1 – Différences entre les statuts « médicament » et « cosmétique ».....	192
3.1.2 – Conséquences au niveau du produit lui-même.....	193
3.1.2.1 – Conditionnement secondaire.....	193
3.1.2.2 – Notice d'utilisation.....	197
3.2 – DECLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET DE COSMETOVIGILANCE.....	200
3.2.1 – Définitions et distinction entre les deux systèmes.....	200
3.2.1.1 – Définitions.....	200
3.2.1.1.1 – Pharmacovigilance.....	200
3.2.1.1.2 – Cosmétovigilance.....	201
3.2.1.2 – Distinction entre les deux systèmes.....	201
3.2.2 – Cosmétovigilance.....	202
3.2.2.1 – Les différents systèmes de cosmétovigilance.....	202
3.2.2.1.1 – Devoirs du système privé.....	202
3.2.2.1.2 – Devoirs du système public.....	203
3.2.2.2 – Que doit-on déclarer aux systèmes ?.....	204
3.2.3 – Déclaration d'un effet indésirable aux systèmes de pharmacovigilance et cosmétovigilance.....	204
3.2.3.1 – Feuilles de déclaration.....	204
3.2.3.2 – Importance des déclarations.....	209
3.2.3.2.1 – En cosmétovigilance.....	209
3.2.3.2.2 – En pharmacovigilance.....	210
3.2.3.2.3 – Constats.....	210
3.2.3.3 – Principaux produits cosmétiques incriminés.....	210
3.2.3.4 – Principaux allergènes identifiés dans les produits cosmétiques...	211
3.3 – NOUVELLES STRATEGIES DES LABORATOIRES COSMETIQUES.....	213
3.3.1 – La polémique des parabènes au service d'une stratégie commerciale.....	213
3.3.2 – Développement des produits « sans conservateurs » dits « bio ».....	214

3.3.2.1 – Les différents labels « bio ».....	214
3.3.2.1.1 – Les labels français.....	214
3.3.2.1.1.1 – Label « Cosmébio/Ecocert ».....	214
3.3.2.1.1.2 – Label « BDIH ».....	215
3.3.2.1.1.3 – Label « Nature & Progrès ».....	216
3.3.2.1.2 – Les labels européens.....	216
3.3.2.1.2.1 – Le label « Cosmos ».....	216
3.3.2.1.2.2 – Le label « Natrue ».....	217
3.3.2.2 – Les points communs des labels.....	218
3.3.2.3 – Les ingrédients actifs.....	218
3.3.2.3.1 – L'eau.....	218
3.3.2.3.2 – L'alcool.....	218
3.3.2.3.3 – Conservation des produits cosmétiques bio.....	219
3.3.2.3.3.1 – Conservateurs autorisés.....	219
3.3.2.3.3.2 – Procédés de conservation.....	219
3.3.2.3.3.3 – Mention « sans conservateurs ».....	220
3.3.3 – Surveillance des produits bio par l'AFSSaPS.....	221
CONCLUSION.....	224
INDEX DES FIGURES.....	227
INDEX DES TABLEAUX.....	234
BIBLIOGRAPHIE.....	240

INTRODUCTION

On définit par excipient : « toute substance associée au principe actif ou actif d'un médicament ou d'un cosmétique, dont la fonction est de faciliter l'administration, la conservation et le transport de ce principe actif ou actif jusqu'à son site d'absorption » (1).

Il existe six catégories d'excipients : les diluants, les humectants, les édulcorants, les anti-oxydants, les colorants et les conservateurs.

En France, la notion d' « Excipient à Effet Notoire (EEN) » a été officialisée en 1999 avec la publication du répertoire des génériques au Journal Officiel. Il s'agit d'un excipient « dont la présence dans une formule peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients ».

Cette notion « d'excipient à effet notoire » fait l'objet d'une mention particulière sur le conditionnement secondaire des médicaments qui en contiennent alors qu'elle est inexistante dans le domaine cosmétique. La liste intégrale des ingrédients doit cependant figurer sur l'emballage des cosmétiques.

J'ai choisi de centrer cette thèse, uniquement sur les conservateurs à effet notoire. Il m'a paru utile de restreindre ce travail à une seule catégorie d'excipients à effet notoire, de façon à réaliser l'étude la plus complète possible.

La première liste officielle des excipients à effet notoire a été publiée au journal officiel du 12 juin 1999 et la dernière mise à jour a été publiée au journal officiel du 12 octobre 2007 (2) (3). Elle offre, pour chaque molécule, un tableau récapitulatif indiquant les voies d'administration, les seuils de toxicité et les informations sur la toxicité.

Les Tableaux I et II regroupent les informations concernant les conservateurs listés comme excipients à effet notoire.

Substance	Code additif alimentaire Exxx	Signalement		Informations
		Voie	Dose seuil	
Acide borique et sels	-	Orale	> 3mg/kg/j	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 3 ans
		Parentérale	> 100µg/100ml	
Acide benzoïque et benzoates	E210 à E213	Topique	Zéro	Peut causer de faibles irritations de la peau, des yeux et des muqueuses
		Parentérale		Peut augmenter le risque de jaunisse chez le nouveau-né
Alcool benzylique	-	Parentérale	Zéro	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 3 ans
Acide sorbique et sels	E200 à E203	Topique	Zéro	Peut provoquer une urticaire de contact
Bronopol	-	Systémique	≥ 0,05% dans le produit fini	Source de formaldéhyde. Peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées
		Topique	Zéro	Peut provoquer un eczéma de contact
Chlorure de benzalkonium	-	Ophthalmique	Zéro	Risque d'altération des lentilles de contact
		Respiratoire		Risque d'irritation, d'eczéma et de bronchospasme
		Topique		
Ethanol	-	Systémique	> 0,05g	Si la quantité d'éthanol contenue dans la dose maximale journalière est comprise entre 50 mg et 3 g : dangereux chez les personnes souffrant de maladies du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans. Peut modifier ou augmenter l'effet d'autres médicaments
				Si la quantité d'éthanol contenue dans la dose maximale journalière dépasse 3g : ce médicament ne doit pas être pris par les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et par les personnes souffrant de maladies du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie. Les réactions au volant d'une voiture ou lors de l'utilisation de machines peuvent être diminuées. Peut modifier

				ou augmenter l'effet d'autres médicaments
	-	Topique	Zéro	Les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse

Tableau I : Liste des conservateurs figurant dans la liste des excipients à effet notoire

Substance	Code additif alimentaire Exxx	Signalement		Information
		Voie	Dose seuil	
Composés organomercurels (thiomersal, nitrate, acétate, borate phényl-mercurique)	-	Toutes les voies	Zéro	Réaction d'hypersensibilité et d'eczéma de contact
				Voie topique : risque d'irritation de la peau
				Voie ophtalmique : risque de coloration du cristallin, kératite en bandes atypiques
Formaldéhyde	-	Topique	Zéro	Peut provoquer un eczéma de contact
		Systémique	≥ 0,05% dans le produit fini	Peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées
Paraformaldéhyde	-	Topique	Zéro	Peut provoquer un eczéma de contact
	-	Systémique	≥ 0,05% dans le produit fini	Peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées
Parahydroxybenzoates et sels	E214 à E219	Topique	Zéro	Dermatite de contact
		Parentérale		Exceptionnellement, des réactions immédiates avec urticaire et bronchospasme
Sulfites (métabisulfites)	E220 à E228	Toutes les voies	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques, y compris des symptômes anaphylactiques et des bronchospasmes

Tableau II : Liste des conservateurs figurant dans la liste des excipients à effet notoire (suite)

Dans le domaine cosmétique, la Directive Européenne 76/768/CEE du 27 juillet 1976 a permis de rapprocher les législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques. L'Annexe VI de cette directive donne la liste des conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques. Les conservateurs à effet notoire y figurant, ont été extraits et regroupés dans les Tableaux III et IV. Pour chacun, on retrouve le numéro d'ordre, la concentration maximale autorisée, les limitations et exigences, ainsi que les conditions d'emploi (4).

Substance	N° d'ordre	Concentration maximale autorisée	Limitations et exigences	Conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
-----------	------------	----------------------------------	--------------------------	--

Acide benzoïque, ses sels et esters	1	0,5% (en acide)	-	-
Acide sorbique et ses sels	4	0,5% (en acide)	-	-

Tableau III : Liste des conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques

Substance	N° d'ordre	Concentration maximale autorisée	Limitations et exigences	Conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
Formaldéhyde et paraformaldéhyde	5	0,2 % (sauf hygiène buccale) 0,1% (pour hygiène buccale) Concentrations exprimées en formaldéhyde libre	Interdits dans les aérosols (sprays)	-
Sulfites et bisulfites inorganiques	9	0,2 % (en SO ₂ libre)	-	-
Acide p-hydroxybenzoïque, ses sels et esters	12	0,4 % (en acide) pour un ester 0,8 % (en acide) pour les mélanges d'esters	-	-
Thiosalicylate d'éthylmercure sodique (thiomersal)	16	0,007 % (en mercure) En cas de mélange avec d'autres composés mercuriels autorisés par la directive, la concentration reste fixée à 0,007 %	Uniquement pour les produits de (dé)maquillage des yeux	Contient du thiosalicylate d'éthylmercure sodique
Phénylmercure et ses sels	17	Idem	Idem	Contient des composés phénylmercuriels
Bronopol	21	0,1 %	Eviter la formation de nitrosamines	-
Alcool benzylique	34	1,0 %	-	-
Chlorure de benzalkonium	54	0,1 % (en chlorure de benzalkonium)	-	Eviter le contact avec les yeux

Tableau IV : Liste des conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques (suite)

Le formaldéhyde figure non seulement à l'Annexe VI (en tant que conservateur), mais aussi à l'Annexe III (substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions prévues) pour un emploi comme agent durcisseur dans les vernis

à ongles. Dans ce cas, la concentration maximale autorisée dans le produit fini est de 5 % (exprimé en aldéhyde formique). Les conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage sont : « protéger les cuticules par un corps gras » et « contient du formaldéhyde ».

Par ailleurs, l'acide borique ne figure pas en Annexe VI mais en Annexe III. Les éléments concernant cet ingrédient, sa dose limite d'emploi et les exigences réglementaires relatives à son utilisation, sont présentés Tableau V.

N° d'ordre	Substances	Champ d'application	Restrictions		Conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
			Concentration maximale autorisée dans le produit cosmétique fini	Autres limitations et exigences	
1a	Acide borique, borates et tétraborates	a) Talc	a) 5 % en acide borique (m/m)	a) 1- Ne pas utiliser dans les produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans 2- Ne pas utiliser sur des peaux excoriées ou irritées si la concentration de borate soluble libre excède 1,5 % (exprimé en acide borique m/m)	a) 1- Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 3 ans 2- Ne pas utiliser sur des peaux excoriées ou irritées
		b) Produits pour l'hygiène buccale	b) 0,1 % en acide borique (m/m)	b) 1- Ne pas utiliser dans les produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans	b) 1- Ne pas avaler. 2- Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 3 ans
		c) Autres produits (sauf les produits pour le bain et pour l'ondulation des cheveux	c) 3% en acide borique (m/m)	c) 1- Ne pas utiliser dans les produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans 2- Ne pas utiliser sur des peaux excoriées ou irritées si la concentration de borate soluble libre excède 1,5 % (exprimé en acide borique m/m)	c) 1- Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 3 ans 2- Ne pas utiliser sur des peaux excoriées ou irritées

Tableau V : Restrictions et conditions d'utilisation de l'acide borique dans les produits cosmétiques

Notre travail a consisté à compiler toutes les données utiles sur ces conservateurs.

Dans un premier temps, nous allons établir la monographie de chaque conservateur à effet notoire. Puis nous passerons en revue la toxicité de chacun. Enfin, nous verrons leur impact en cosmétologie.

1 – MONOGRAPHIES DES CONSERVATEURS A EFFET NOTOIRE

1.1 – Monographie de l'acide borique et de ses sels

1.1.1 – Dénomination chimique et autres dénominations des molécules

Wilhelm Homberg fut le premier, en 1702, à préparer de l'acide borique par action d'acides minéraux sur le borate et à l'utiliser en médecine pour ses actions sédatif, analgésique et antispasmodique, d'où son appellation « sel sédatif de Homberg » (5).

On retrouve les autres noms de l'acide borique et de son sel dans le Tableau VI.

Substance	Numéro d'additif alimentaire	Autres noms
Acide borique	E240	Fleur de borax ; acide boracique.
Borate de sodium	E241	Tétraborate de sodium ; borax ; sodium pyroborate ; sodium tétraborate ; sodium biborate tétraborate disodique.

Tableau VI : Dénominations de l'acide borique et de son sel de sodium (6)

1.1.2 – Formules chimiques et poids moléculaires

Ces données sont regroupées dans le Tableau VII et la Figure 1.

Substance	Formule brute	Poids moléculaire (g.mol ⁻¹)
Acide borique	H ₃ BO ₃	61,8 g.mol ⁻¹
Borate de sodium	Na ₂ B ₄ O ₇ , 10H ₂ O	381,4 g.mol ⁻¹

Tableau VII : Formule chimique et poids moléculaire de l'acide borique et de son sel (7) (8)



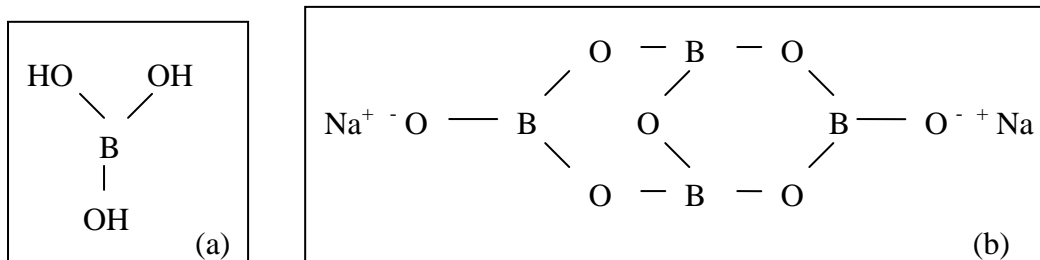


Figure 1 : Formules chimiques de l'acide borique (a) et du borax (b)

1.1.3 – Caractères organoleptiques

Le Tableau VIII regroupe les caractères organoleptiques de l'acide borique et du borax.

Caractère	Acide borique	Tétraborate de sodium
Aspect	Poudre cristalline blanche, paillettes brillantes incolores ou cristaux blancs	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores en forme de prismes hexagonaux
Toucher	Onctueux et gras	Non décrite
Odeur	Inodore	Inodore
Saveur	Non décrite	Légèrement alcaline

Tableau VIII : Caractères organoleptiques de l'acide borique et du borax (5) (6) (7) (8)

1.1.4 – Solubilité

Les solubilités de l'acide borique et de son sel dans divers solvants figurent au Tableau IX.

Solvant	Acide borique	Tétraborate de sodium
Eau	Facilement soluble dans l'eau bouillante Solubilité facilitée par ajout de glycérine	Soluble Très soluble dans l'eau bouillante
Alcool	Non décrite	Insoluble dans l'alcool à 90°
Glycérol	Facilement soluble dans le glycérol à 85%	Facilement soluble
Acétone	Soluble	Non décrite

Tableau IX : Solubilité de l'acide borique et du borax dans divers solvants (6) (7) (8)

1.1.5 – Produits officinaux

Il s'agit de l'acide borique 1N à savoir H_3BO_3 et du sel disodique décahydraté de l'acide dibasique tétraborique ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$).

Ils doivent respectivement contenir 99% et 95% minimum, 100,5% et 103% maximum d'acide borique ou de borate de sodium décahydraté (7) (8).

1.1.6 – Incompatibilités

L'acide borique est incompatible avec les tanins et les tannates.

Il ne faut pas associer le borate de sodium aux acides forts (6).

1.1.7– Propriétés et indications

1.1.7.1 – Acide borique

1.1.7.1.1 – Histoire de son utilisation

La première utilisation, décrite dans la littérature, remonte à l'année 1702 : c'est lorsque Wilhelm Homberg s'en sert pour ses propriétés sédative, analgésique et antispasmodique dans son exercice de la médecine (5).

C'est seulement en 1875, soit presque deux siècles plus tard, qu'on le qualifie d'« antiseptique » : Joseph Lister (Figure 2), chirurgien britannique fondateur de l'antisepsie chirurgicale, fut le premier à utiliser l'acide borique en temps qu'antiseptique et ce, sous diverses formes galéniques (poudres, lotions, solutions, pommades, pâtes) (5) (9).

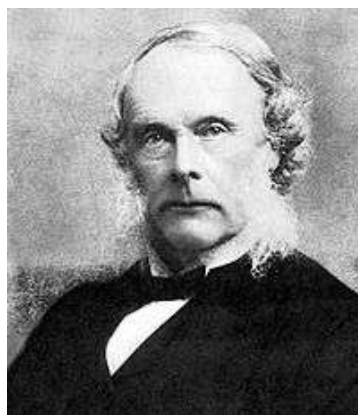


Figure 2 : Joseph Lister (1827-1912)

Puis d'autres médecins l'ont utilisé, dans leur pratique médicale quotidienne, et dans de nombreuses indications :

- lavage gastrique en cas de distension stomacale,
- irrigation rectale et colique en cas de dysenterie,
- préparations à usage vaginal en cas de leucorrhées,
- solutions à 5 % pour lavage vésical, prostatique, pleural ou cutané (5).

Jusque dans les années 90, il entrait dans la formulation de nombreux talcs en poudre, utilisés pour soigner les érythèmes fessiers des nouveau-nés : il permettait de tamponner le mélange talc-eau (dont le pH est supérieur à 9) (10) (11) et était légèrement antiseptique et antifongique (5) (Figure 3).



Figure 3 : Exemple d'une boîte de talc ancienne (année 1960)

A très forte concentration (99%), la poudre d'acide borique était utilisée, jusque dans les années 80, comme pesticide ménager contre les blattes, les fourmis et les mouches (12) sous forme de sachets (Figure 4).



Figure 4 : Sachet d'acide borique (Cooper de Melun)

1.1.7.1.2 – Utilisations actuelles

Dans les préparations à usage cutané, l'acide borique, à très faible concentration, est un agent antimicrobien, à savoir bactériostatique et fongistatique. En solution, à la concentration de 3%, il permet de traiter les plaies profondes avec perte de substance : il accélère le bourgeonnement et donc la cicatrisation de la plaie (6).

Dans le Vidal électronique, 53 spécialités contenant de l'acide borique sont référencées. On le trouve surtout dans des collyres (par exemple dans Antalyre[®] qui est à visée antiseptique ou Dacryosérum[®]) (Figure 5) mais aussi dans des crèmes et des comprimés. Les noms des spécialités contenant de l'acide borique sont répertoriés dans le Tableau X.



Figure 5 : Spécialité contenant à la fois de l'acide borique et du borax

Forme galénique	Noms commerciaux
Collyres	Antalyre [®] , Azulène [®] , Bacicoline [®] , Betoptic [®] , Cebedexacol [®] , Ciella [®] , Dacryoboroline [®] , <u>Dacryosérum[®]</u> , <u>Dacryum[®]</u> , <u>Dacudose[®]</u> , Desomedine [®] , Dicloced [®] , Duotrav [®] , Isopto-pilocarpine [®] , Keratyl [®] , Lacrypos [®] , Néosynéphrine Faure [®] , Nutrivisc [®] , Ophtalmine [®] , Optrex [®] , Sédacollyre [®] , Skiacol [®] , Sophtal [®] , <u>Stéridose[®]</u> , Tobrex [®] , Travatan [®] , Vitarutine [®] , Voltarène [®] .
Crèmes	Alpagelle [®] , Homéoplasmine [®] , Pharmatex [®] .
Comprimés	Adényl [®] , Colposeptine [®] , Métacuprol [®] , Pérubore [®] .
Poudres	Paps [®] , Stamicis [®] .

Vaccins	Gardasil [®] , HBVax Pro [®] .
Solutions buccales	Borostyrol [®] , <u>Glyco-thymoline[®]</u> , Poconéol [®] .

Les noms soulignés contiennent à la fois de l'acide borique et du borate de sodium

Tableau X : Liste des spécialités contenant de l'acide borique

L'acide borique en poudre est utilisé par les laboratoires d'analyses médicales. En effet, lorsque le recueil ne peut se faire au laboratoire, l'acide borique permet de conserver l'échantillon d'urine dans le flacon jusqu'à son analyse (par exemple pour le dosage de la kallicréine) (13) (Figure 6).



Figure 6 : Flacon pour recueil urinaire contenant de l'acide borique en poudre

En pratique officinale, l'acide borique en poudre est vendu comme insecticide contre les termites, les fourmis, les moustiques et les puces.

En effet, traiter le bois à l'aide de préparations contenant de l'acide borique permet d'augmenter sa résistance vis-à-vis des termites (14) (15).

L'association d'acide borique et de Finopril (molécule présente dans un certain nombre d'insecticides) semble prometteuse quant au contrôle de la croissance des fourmis (16).

Concernant l'action anti-moustiques, l'application cutanée d'acide borique permet de réduire de 78% le nombre de piqûre par *Aedes albopictus* (moustique vecteur du chikunguya notamment à la Réunion). L'acide borique est aussi efficace contre *Anopheles quadrimaculatus* Say (vecteur de *Plasmodium* sp. responsable du paludisme) et *Culex nigripalpus* Theobald (pouvant provoquer une encéphalite) (17).

Il possède aussi une action antipuce : il permet d'éliminer 90% des larves de puces du chat, *Ctenocephalides felis felis* (18).

Dans le domaine alimentaire, on l'utilise comme agent de conservation antimicrobien, sous le code E240 (6).

Le couple acide borique/borate est un ajusteur de pH, un système tampon, neutralisant (12).

Ces utilisations sont résumées dans le Tableau XI.

Acide borique	Borate de sodium
<ul style="list-style-type: none"> - a très faible concentration : bactériostatique et fongistatique - en solutions à 3% : accélère le bourgeonnement des plaies profondes avec perte de substance - conservateur des urines - insecticide 	<ul style="list-style-type: none"> - anhydre fondu : soudure de métaux précieux - antiseptique faible de la sphère buccale (angines, stomatites, aphtes, muguet) - usage cutané : lavage des dermatoses inflammatoires (eczéma, érythèmes) - voie orale : <ul style="list-style-type: none"> - dissolvant de l'acide urique - dans l'épilepsie - dans la paralysie agitante - dans les gastrites ulcéreuses et les dyspepsies nerveuses

Tableau XI : Emplois de l'acide borique et de son sel de sodium (6)

1.1.7.2 – Tétraborate de sodium

1.1.7.2.1 – Utilisations non médicales

Anhydre et fondu, il porte le nom de chrysocolle : du grec « khrosos » et « kolla » signifiant respectivement « or » et « colle ». Durant l'Antiquité, les grecs s'en servaient pour souder les métaux précieux, notamment l'or (6). Aujourd'hui, il est toujours utilisé par les bijoutiers pour faire des soudures, à l'aide d'un pinceau (19).

C'est également un conservateur alimentaire que l'on trouve sous le code E241 (6) (12).

1.1.7.2.2 – Indications médicales

Le borate de sodium est un antiseptique utilisé par deux voies (orale et cutanée) (6) :

- gargarisme ou collutoire : en cas d'angine, de stomatite, d'aphtes ou de muguet.

- solution ou pommade : pour nettoyer les dermatoses inflammées (eczéma, érythèmes).

Par voie orale et à une dose comprise entre 1 et 4 g, le borax présentait plusieurs emplois :

- dissolvant de l'acide urique,
- traitement de l'épilepsie,
- traitement de la paralysie agitante,
- traitement des gastrites ulcéreuses et des dyspepsies nerveuses (6).

Ces emplois sont récapitulés dans le Tableau XI.

1.1.8 – Spectre d'activité antimicrobien

L'acide borique possède des propriétés antimycosiques, notamment vis-à-vis de *Candida albicans* et *Candida glabrata* responsables de vaginites.

Quatre articles décrivent cette activité :

- Le premier date de 1997 et recense 80 femmes ayant consulté au centre médical de Détroit (USA) pour une vaginite à *C. glabrata* entre 1989 et 1994. Ces patientes, étant résistantes au traitement par azolés, ont reçu 600 mg d'acide borique par jour et par voie vaginale (20).
- En 2003, il s'agit d'une revue de 141 femmes atteintes de vaginites à *C. glabrata* suivies dans deux établissements (Détroit aux USA et Bear Shiba en Israël) et résistantes au traitement par azolés. 111 d'entre elles ont reçu un traitement par acide borique (600 mg/j par voie vaginale) et les 30 autres ont été traitées par une crème à base de flucytosine (21).
- L'article paru en 2007 traite de 40 patientes diabétiques atteintes de vulvovaginites à *C. glabrata*. Le diabète est une maladie qui augmente le risque de survenue de mycoses. Parmi les 40 patientes, 19 ont reçu de l'acide borique en guise de traitement (un suppositoire de 600 mg/j) et les 21 restantes ont reçu un comprimé de 150 mg de fluconazole par jour (22).
- Le dernier, paru en 2009, a été réalisé *in vitro* et concerne *C. albicans*. Il vise à comprendre le mécanisme d'action et le spectre de l'acide borique. Les auteurs concluent que l'acide borique inhibe le métabolisme oxydatif de la levure, c'est à dire qu'il empêche l'oxydation des nutriments en énergie nécessaire à son développement (23).

Le Tableau XII compare ces différentes études.

De ces quatre études, on retiendra que l'acide borique administré par voie topique semble une alternative prometteuse quant à l'élimination de *Candida glabrata* et *Candida albicans* chez les patientes présentant une résistance au traitement classique par azolés.

Année de parution de l'étude	Conditions	Infection à traiter	Traitements administrés	Résultats
1997	<i>In vivo</i> (80 femmes)	Vaginite à <i>C. glabrata</i>	600 mg d'acide borique par jour par voie vaginale pendant 14 jours	Amélioration clinique dans 81% des cas et éradication du germe dans 77% des cas.
2003	<i>In vivo</i> (141 femmes)	Vaginite à <i>C. glabrata</i>	111 femmes traitées par voie topique : 600 mg d'acide borique par jour, 14 jours	Evaluation de l'efficacité à long terme (3 mois plus tard) : pas de différence significative entre les deux traitements - 63% de guérison pour l'acide borique. - 71% de guérison pour le fluconazole
			30 femmes appliquent une crème à base de flucytosine le soir pendant 14 jours	
2007	<i>In vivo</i> (40 femmes diabétiques)	Candidose vulvovaginale à <i>C. glabrata</i>	19 femmes sont traitées par un suppositoire de 600 mg d'acide borique par jour pendant 14 jours	Guérison entre 64 et 71%. Aucun avantage à prolonger le traitement de 7 jours
			21 femmes prennent un comprimé de fluconazole 150 mg/j 14 jours	90% de guérison.
2009	<i>In vitro</i>	<i>C. albicans</i>	Jusqu'à 6250 mg/L d'acide borique en solution.	Effet fongistatique.
			> 50000 mg/L d'acide borique en solution.	Effet fongicide.

Tableau XII : Etudes concernant l'efficacité de l'acide borique vis-à-vis de différentes espèces de *Candida* (20) (21) (22) (23)

1.2 – Monographie de l'acide benzoïque, de ses sels et des parabènes

1.2.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations

L'acide benzoïque est la structure de base qui, par adjonction d'un groupement en position para, donne naissance à l'acide *p*-hydroxybenzoïque. Ce dernier peut être estérifié pour donner naissance aux parabènes. On distingue :

- Les parahydroxybenzoates : appelés méthyl-, éthyl-, propyl- et butylparabènes.
- Les dérivés sodiques : méthyl-, éthyl-, propyl-, et butylparabène sodé.

Le Tableau XIII présente les divers noms de l'acide benzoïque, de ses sels et des parabènes.

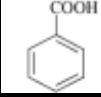
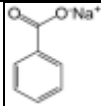
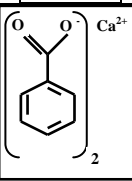
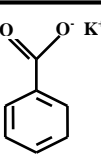
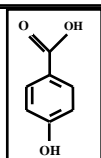
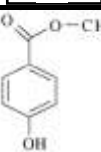
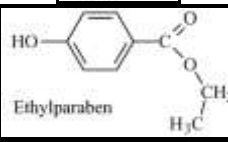
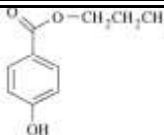
Molécule	Noms chimiques	Numéro d'additif alimentaire	Autres noms	Nom commercial
Acide benzoïque	acide benzène-carboxylique	E210	fleur, sel ou acide de benjoin, hydrate d'oxyde de benzoyle	-
Benzoate de sodium	-	E211	-	-
Benzoate de potassium	-	E212	-	-
Benzoate de calcium	-	E213	-	-
Méthylparabène	hydroxy-4-benzoate de méthyle	-	Sobrol	Nipagine M [®]
Ethylparabène	hydroxy-4-benzoate d'éthyle	E214	-	Nipagine A [®]
Propylparabène	hydroxy-4-benzoate de propyle	E216	ester propylique de l'acide parahydroxybenzoïque, nipasol	-
Butylparabène	hydroxy-4-benzoate	-	-	-

	de butyle			
Méthylparabène sodé	-	E219	nipagine sodée	-
Ethylparabène sodé	-	E215	-	-
Propylparabène sodé	-	E217	nipasol sodé	-
Butylparabène sodé	hydroxy-4-benzoate de butyle sodé.	-	-	-

Tableau XIII : Dénominations de l'acide benzoïque et de ses dérivés

1.2.2 – Formules chimiques et poids moléculaires

Les formules chimiques de ces molécules sont développées dans le Tableau XIV.

Nom de la molécule	Formule brute	Formule développée	Poids moléculaire (en g.mol ⁻¹)
Acide benzoïque	C ₇ H ₆ O ₂		122,1
Benzoate de sodium	C ₇ H ₅ O ₂ Na		144,1
Benzoate de calcium	(C ₇ H ₅ O ₂) ₂ Ca		354,2
Benzoate de potassium	C ₇ H ₅ O ₂ K		161,1
Acide para-hydroxybenzoïque	C ₆ H ₄ OHCOOH		138
Para-hydroxybenzoate de méthyle	C ₆ H ₄ OHCO ₂ CH ₃		152,1
Para-hydroxybenzoate d'éthyle	C ₆ H ₄ OHCO ₂ C ₂ H ₅		166,2
Para-hydroxybenzoate de propyle	C ₆ H ₄ OHCO ₂ C ₃ H ₇		180,2

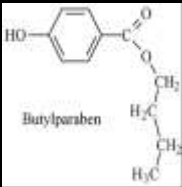
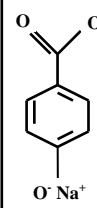
Para-hydroxybenzoate de butyle	$C_6H_4OHCO_2C_4H_9$		194,2
Méthylparabène sodé	$C_6H_4ONaCO_2CH_3$	 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-left: 10px;"> R = CH₃ R = C₂H₅ R = C₃H₇ R = C₄H₉ </div>	174,1
Ethylparabène sodé	$C_6H_4ONaCO_2C_2H_5$		188,2
Propylparabène sodé	$C_6H_4ONaCO_2C_3H_7$		202,2
Butylparabène sodé	$C_6H_4ONaCO_2C_4H_9$		216,2

Tableau XIV : Formules chimiques et poids moléculaires de l'acide benzoïque et de ses dérivés

1.2.3 – Caractères organoleptiques

Les caractères organoleptiques de l'acide benzoïque et de son sel de sodium sont décrits dans le Tableau XV.

Caractère	Acide benzoïque	Benzoate de sodium
Aspect	Cristaux ou paillettes anhydres incolores, flexibles, à éclat satiné	Poudre cristalline ou granulée blanche, ou paillettes
Odeur	Inodore ou aromatique (si fabriqué par sublimation du benjoin)	Non décrite
Saveur	Non décrite	Non décrite

Tableau XV : Caractères organoleptiques de l'acide benzoïque et de son sel de sodium (6) (7) (8)

Les parabènes ont des caractères organoleptiques communs (7) (8) :

- ce sont de petits cristaux incolores ou des poudres cristallines.
- ils sont inodores et insipides.

1.2.4 – Solubilité

1.2.4.1 – Solubilité de l'acide benzoïque et du benzoate de sodium

Les solubilités de l'acide benzoïque et de son sel de sodium sont consignées au Tableau XVI.

Solvants	Acide benzoïque	Benzoate de sodium
Eau	Soluble dans l'eau bouillante	Facilement soluble

Alcool	Facilement soluble	Assez soluble
Chloroforme	Facilement soluble	Non décrite
Ether	Facilement soluble	Non décrite
Huiles	Facilement soluble	Non décrite

Tableau XVI : Solubilité de l'acide benzoïque et de son sel sodique (6) (7).

1.2.4.2 – Solubilité des parabènes

Les parabènes sont des molécules hygroscopiques, c'est-à-dire qui ont tendance à absorber l'humidité présente dans l'air. Ils possèdent un coefficient de partage huile/eau élevé (24).

Ils sont solubles dans l'eau et autres phases aqueuses mais leur solubilité diminue quand la longueur de la chaîne alkyle augmente c'est-à-dire quand la lipophilie augmente. Concrètement, cela signifie que le méthylparabène ($R = CH_3$) est beaucoup plus soluble dans l'eau que le butylparabène ($R = C_4H_9$).

L'addition de co-solvants tels que l'éthanol (solvant peu polaire), le propylène glycol ou le glycérol (solvant polaire) permet d'augmenter la solubilité en phase aqueuse du méthyl- et du propylparabène (25) (26).

1.2.5 – Produits officinaux

L'acide benzoïque officinal, ainsi que le benzoate de sodium, doivent contenir au minimum 99,0% et au maximum l'équivalent de 100,5% d'acide benzoïque (7).

1.2.6 – Incompatibilités

L'acide benzoïque est incompatible avec les sels de fer (6).

Le benzoate de sodium est incompatible avec les sels de calcium et de fer et les acides (8).

Les parabènes sont incompatibles avec les sels ferriques qui les colorent et les saponifient (6).

1.2.7 – Propriétés et indications

1.2.7.1 – Propriétés de l'acide benzoïque et de son sel de sodium

C'est au milieu des années 20 que l'on utilise l'acide benzoïque en tant que conservateur (27) : il sera d'ailleurs utilisé dans trois domaines (pharmaceutique, cosmétique et alimentaire). De plus, il permet d'ajuster le pH des produits à conserver puisqu'il s'agit d'un acide faible ($pK_a = 4,2$) (28).

En milieu médical, l'acide benzoïque et le benzoate de sodium sont connus pour leurs propriétés expectorantes utiles en cas d'infections pulmonaires. C'est pourquoi on les retrouve aujourd'hui, en tant que principe actif, dans de nombreux sirops comme par exemple dans Bronchalène[®] ou encore Pulmofluide[®]. On leur attribue aussi une faible activité antiseptique. Autrefois, l'eau saturée en acide benzoïque servait de véhicule aux solutions injectables (6). On le retrouve encore dans certains médicaments injectables comme dans Amerscan[®], Depoprovera[®] ou Diprostène[®].

Le Vidal électronique répertorie 835 et 272 spécialités contenant respectivement l'acide benzoïque et le benzoate de sodium en tant qu'excipient, et respectivement 46 et 13 en tant que principe actif. Ne pouvant consacrer un Tableau à toutes ces spécialités, le Tableau XVII ne cite que quelques exemples de spécialités pour chaque forme galénique.

Voie d'administration	Forme galénique	Noms de spécialités
Orale	Sirops et solutions	Clarix [®] , Doliprane [®] , Néocodion [®] , Glycothymoline 55 [®]
	Solutions (ampoules)	Arginine Veyron [®]
	Solutions (gouttes)	Cetirizine Biogaran [®] 10 mg/ml
	Solutions (collutoires)	Activox [®] , Hexaspray [®]
	Pâtes, dentifrices	Arthrodont [®] 1 %, Elgydium [®] , Fluocaril [®]
	Poudres (sachets)	Doliprane [®] , Gaviscon [®]
	Comprimés	Donormyl [®] , Hexaquine [®] , Solupred [®]
Cutanée	Crèmes et pommades	Fongamil [®]
	Solutions	Ascabiol [®]
	Shampoing	Charlieu [®] anti-poux, Itax [®] anti-poux
	Emplâtres	Betesil [®] , Flector [®] tissugel 1 %
Oculaire	Collyres	Dulciphac [®] , Sensivision [®]
	Pommades	Maxidrol [®]
Nasale	Solutions nasales	Rhinotrophyl [®]

Auriculaire	Solutions auriculaires	Polydexa [®]
Parentérale	Solutions injectables	Biotine Bayer [®] 0,5 %, Diprostene [®]
Vaginale	capsules	Colpotrophine [®] , Gyno-Daktarin
Rectale	Solutions et mousses	Betnesol [®] 5mg/100ml, Colofoam [®]
	Suppositoires	Hexaquine [®]

Le nom souligné contient de l'acide benzoïque et son sel de sodium

Tableau XVII : Exemple de spécialités contenant de l'acide benzoïque

Le conditionnement externe du Fongamil[®] fait clairement ressortir la présence d'acide benzoïque (Figure 7).

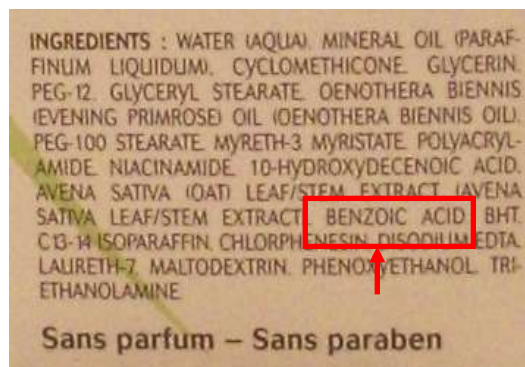


Figure 7: Conditionnement secondaire du Fongamil[®] contenant de l'acide benzoïque

On retrouve l'acide benzoïque et son sel de sodium dans de nombreux produits cosmétiques vendus en officine (Figure 8) ou en grande surface (Figures 9 et 10).



(a)



(b)

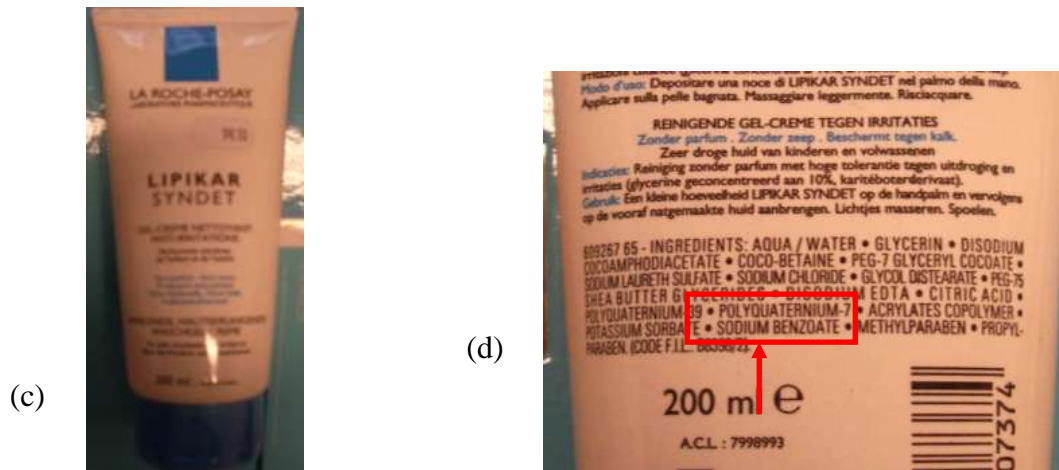


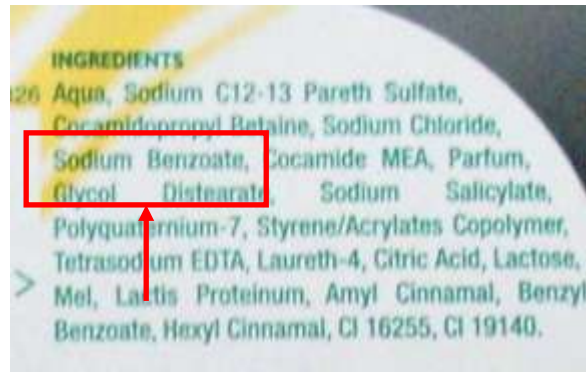
Figure 8 : Produits cosmétiques vendus en officine et contenant de l'acide benzoïque (a) (b) et du benzoate de sodium (c) (d)



Figure 9 : Gel douche vendu en grande surface contenant du benzoate de sodium



(a)



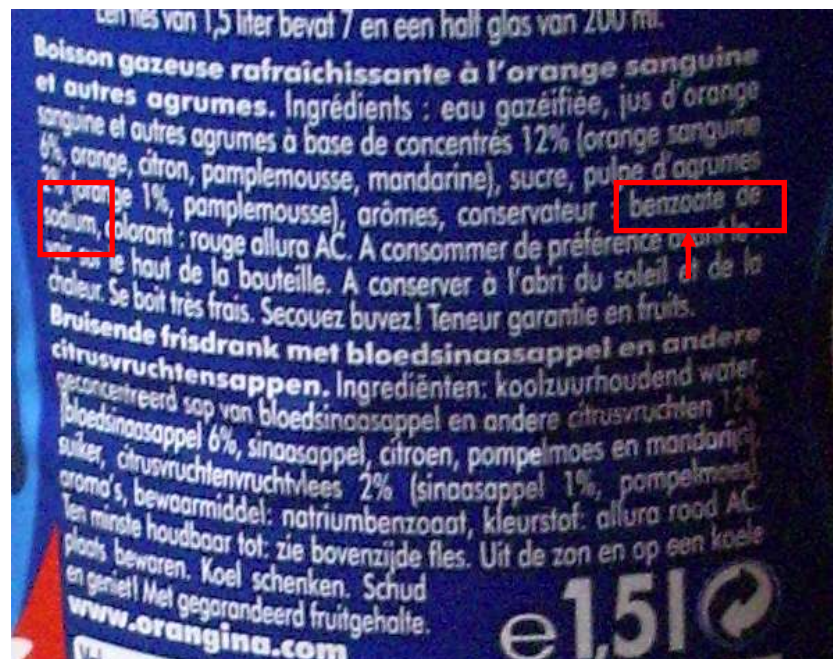
(b)

Figure 10 : Recharge de savon vendu en grande surface (a) (b)

Dans le domaine alimentaire, il est important de souligner que l'on trouve naturellement l'acide benzoïque dans les yaourts en concentration allant de 12 à 479 mg/kg (29). On le retrouve en tant qu'additif sous le code E210 (E211 pour son sel de sodium) dans des boissons et notamment dans les sodas et jus d'orange (30) (Figure 11).



(a)



(b)

Figure 11 : Soda contenant du benzoate de sodium (a) (b)

L'acide benzoïque est utilisé par des laboratoires de chimie dans le but de calibrer les appareils d'analyses (par exemple analyses thermiques visant à déterminer les enthalpies de

sublimation). Il est d'ailleurs reconnu comme matériel de référence pour la calibration du fait de son comportement idéal (31).

Il possède aussi des propriétés acaricides notamment à l'encontre d'une mite (*Tyrophagus putrescentiae*) qui parasite les racines de la pivoine (*Paeonia suffruticosa*) (32).

1.2.7.2 – Propriétés des parabènes

C'est dans les années 20 que commence leur utilisation en tant que conservateurs (24).

Du fait du nombre important de spécialités contenant des parabènes et inscrites au Vidal électronique (531 spécialités), le Tableau XVII dresse une liste non exhaustive en citant, pour chaque forme galénique, au moins deux noms de spécialités.

Voie d'administration	Forme galénique	Nom de spécialité
Voie orale	Solutions buvables	Biocalyptol [®] , Flagyl [®] , Hélicidine [®]
	Collutoires et pulvérisations nasales	Actisoufre [®] , Hexaspray [®]
	Dentifrices et pâtes gingivales	Elgydium [®] , Fluocaril [®] , Arthrodont [®]
	Comprimés	Dragées Fuca [®] , Polaramine Repetabs [®]
	Poudres (sachets)	Gaviscon [®] , Moxydar [®]
Voie ophtalmique	Collyres	Optrex [®] , Sensivision [®]
Voie parentérale	Solutions injectables	Depoprovera [®] , Farlital [®]
Voie cutanée	Pommades et crèmes	Biafine [®] , Dexeryl [®] , Locoïd [®]
	Emplâtres	Bétésil [®] , Flector tissugel [®]
	Shampoings antipoux	Charlieu antipoux [®] , Itax [®]
Voie vaginale	Capsules, ovules	Colpotrophine [®] , Lomexin [®]
Voie rectale	Lavement, mousse	Normacol [®] , Colofoam [®]

Tableau XVIII : Quelques exemples de spécialités contenant des parabènes classés selon la voie et la forme d'administration

Il n'existe qu'une spécialité dans laquelle le parahydroxybenzoate de benzyle joue le rôle d'actif : il s'agit du Nisasol[®], antiseptique local utilisé pour la désinfection des petites plaies et des brûlures superficielles peu étendues.

Les parabènes les plus utilisés en pharmacie et en cosmétologie sont les méthyl- et éthylparabènes.

Le méthylparabène posséderait un pouvoir antiseptique et serait un succédané de l'acide salicylique. En pharmacie, il est employé pour la conservation des préparations aqueuses à raison de 0,1 à 0,2‰ ou des pommades à raison de 0,5 à 1,5‰ (6).

De même pour le méthylparabène sodé : on le retrouve à des concentrations de 0,1 à 0,3‰.

Le propylparabène possède en outre des propriétés antifongiques. Il sert de conservateur pour les préparations aqueuses à raison de 0,05‰ et dans des crèmes à raison de 0,1‰. Il a des propriétés anti-oxydantes qui sont mises à profit pour la conservation des huiles et des graisses (6).

Les Figures 12, 13 et 14 illustrent la présence des parabènes dans les spécialités pharmaceutiques.



Figure 12 : Photographie de l'emballage d'un tube de Dexeryl®



Figure 13 : Conditionnement secondaire du dentifrice Fluocaril®

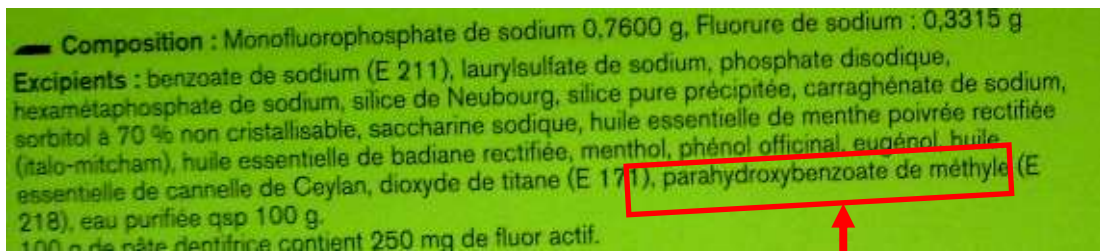


Figure 14 : Liste des excipients contenus dans Fluocaril®

On retrouve aussi des parabènes dans de nombreux produits cosmétiques (Figures 15 et 16).

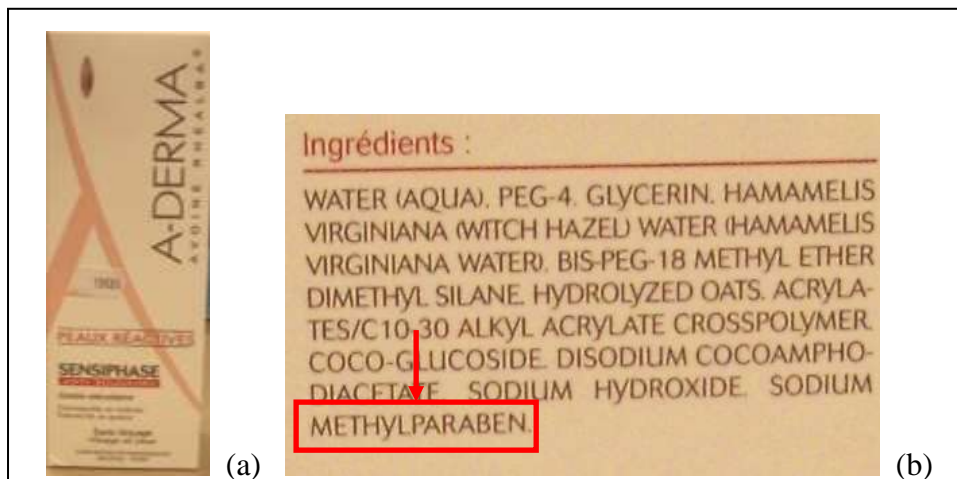


Figure 15 : Photographie (a) et liste des ingrédients (b) de Sensiphase® gelée micellaire



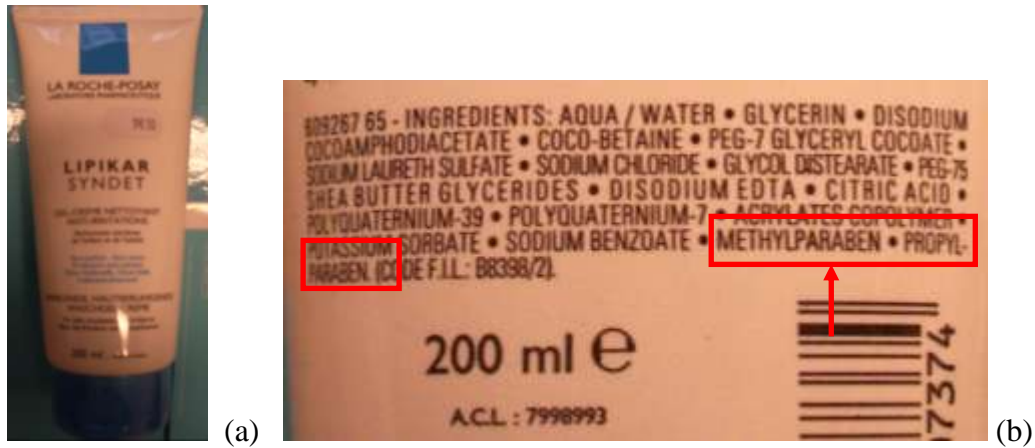


Figure 16 : Photographie (a) et liste des ingrédients (b) de Lipikar Syndet[®] gel

Dans le domaine alimentaire, on trouve naturellement des parabènes dans certains aliments tels que :

- les mûres (Figure 17),



Figure 17 : Mûres

- le jus de fruits de la passion,
- le vin blanc.

L'addition de parabènes à certains aliments se pratique depuis plus de 50 ans afin d'assurer la conservation. On les retrouve notamment dans les plats cuisinés, les légumes, les huiles, les substituts de sucre, les gâteaux, les glaces et les jus de fruit (21) (Figure 17).

1.2.8 – Spectre d'activité antimicrobien

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux parabènes puisqu'ils possèdent un large spectre (antifongique et antibactérien), et ce, à faible dose.

Leur efficacité sur les levures et moisissures est supérieure à celle exercée sur les bactéries Gram+, elle-même supérieure à celle observée sur les bactéries Gram- (24).

Ils agissent sur les phases végétative et germinative du développement microbien avec une efficacité plus importante sur la germination (33).

Les parabènes agissent en milieu acide, neutre ou légèrement alcalin mais, au-delà d'un pH de 8, ils sont hydrolysés et leur efficacité antimicrobienne diminue (24).

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. Par conséquent, les parabènes à chaîne courte (méthyl- et éthyl-) constituent des conservateurs antimicrobiens de choix (34).

1.2.8.1 – Mécanisme d'action des acides organiques faibles et germes sensibles aux parabènes

1.2.8.1.1 – Mécanisme d'action des acides organiques faibles

Parmi les conservateurs à effet notoire, l'acide benzoïque et ses dérivés (parabènes), ainsi que l'acide sorbique et les sulfites appartiennent au groupe des acides faibles organiques et, de ce fait, possèdent un mode d'action commun vis-à-vis des micro-organismes. En solution, il existe, pour chacune de ces molécules, un état d'équilibre entre forme dissociée (A^-) et forme non dissociée (HA) : $HA \leftrightarrow H^+ + A^-$.

L'activité inhibitrice de ces conservateurs vis-à-vis des germes est maximale à pH faible : la forme non dissociée et non chargée (HA) est majoritaire dans ce milieu et, est la seule forme capable de traverser librement la membrane plasmique des micro-organismes afin d'y pénétrer. Une fois dans cytoplasme, le pH étant plus élevé que dans le milieu extracellulaire, la forme dissociée et chargée (A^-) devient majoritaire : ce changement ne lui permet plus de franchir la membrane plasmique. Le conservateur est donc emprisonné à l'intérieur du germe et va ainsi pouvoir exercer son action antimicrobienne. Tout ceci est résumé par la Figure 18.

L'action inhibitrice des acides organiques faibles comporte plusieurs étapes, à savoir :

- La rupture membranaire,
- L'inhibition des réactions métaboliques essentielles (par détournement de l'ATP : l'ATP nécessaire aux réactions métaboliques sert alors à restaurer l'homéostasie).
- La modification du pH intracellulaire homéostatique,

- L'accumulation d'anions toxiques (A^-). En effet, la dissociation en A^- et H^+ perturbe le pH intracellulaire homéostatique (pHi) nécessaire au développement du micro-organisme (35).

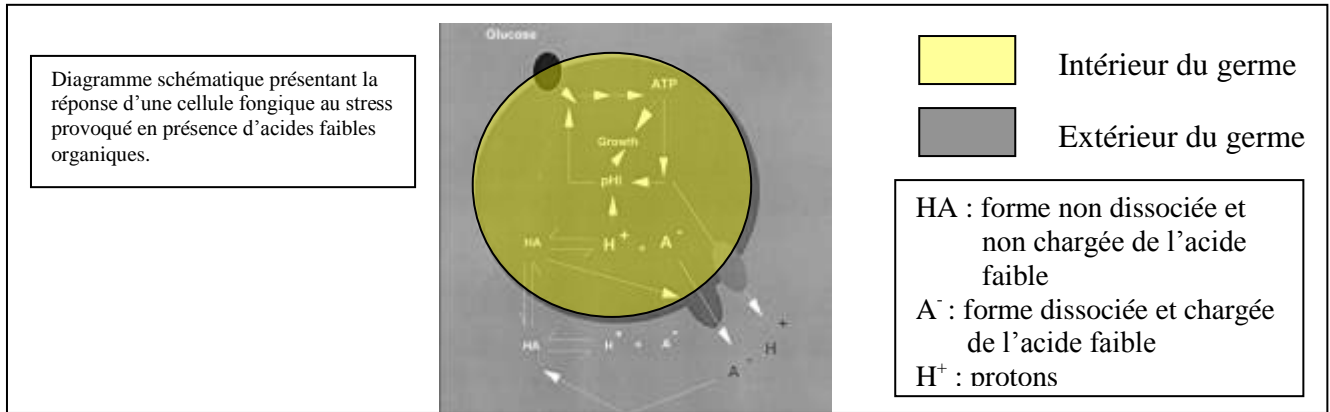


Figure 18 : Mécanisme d'action des acides organiques faibles

Enfin, les bactéries Gram positif sont plus sensibles aux acides organiques faibles que les bactéries Gram négatif. Cela s'explique par le fait que les Gram + ne possèdent pas de membrane externe (contrairement aux Gram -) : il est donc plus facile pour les acides faibles d'y pénétrer (35).

1.2.8.1.2 – Sensibilité fongique aux parabènes

1.2.8.1.2.1 – *Candida albicans*

Deux études, réalisées en 1951 et 1954, montrent que les méthyl- et éthylparabènes inhibent la croissance de *Candida albicans* : elles sont détaillées dans le Tableau XIX.

- L'étude de 1951 comporte deux phases.

Elle teste d'abord l'intérêt d'associer des parabènes (méthyl- et propyl-) à un antibiotique (l'auréomycine) dans le traitement des candidoses à *Candida albicans* chez 186 patients. Le traitement concerne trois voies d'administration : orale, vaginale et rectale. Puis, on teste l'efficacité des parabènes administrés seuls par voie intravaginale chez 3 patientes présentant une vaginite à *C. albicans* (36).

- L'étude de 1954 compare deux groupes de patients. Le premier ne reçoit que de l'auroéomycine par voie orale et sert de groupe contrôle. Le deuxième comporte 17 patients recevant un mélange de parabènes (méthyl- et propyl-) et de l'auroéomycine par voie orale (37).

Parution	Taille d'échantillon	Voies d'administration	Dose et durée de traitement	Résultats	Remarques
1951	186 patients <i>C.albicans</i> +	Orale, vaginale, rectale	Non décrites	Inhibition significative du développement du germe	Innocuité du traitement Absence de groupe contrôle
	3 patientes <i>C.albicans</i> + (vaginite)	Intra-vaginale	200 mg de parabènes	Amélioration clinique	Méthyl- et éthyl-parabènes ne sont pas testés seuls
1954	Groupe test : 17 patientes <i>C.albicans</i> +	Orale	90 mg de méthyl- + 22,5 mg de propylparabènes + auroéomycine 3x/j 3j	Augmentation de l'effet antifongique en présence de parabènes	Innocuité du traitement Méthyl- et éthyl-parabènes ne sont pas testés seuls Echantillon trop petit
	Groupe contrôle <i>C.albicans</i> +		Auroéomycine 3x/j 3j		

Tableau XIX : Activité des méthyl- et propylparabènes sur *Candida albicans* (36) (37)

1.2.8.1.2.2 - *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 (R = C₄H₉) est plus efficace que le méthylparabène (R = CH₃). 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 (existence d'un degré de saturation). 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 (38).

On rapporte également une activité des parabènes vis-à-vis des espèces suivantes : *Fusarium* et *Penicillium*. Les butyl- et propylparabènes sont les plus efficaces : ils inhibent complètement la croissance mycélienne de la majorité des souches testées pour des concentrations comprises entre 1 et 2 mM (39).

1.2.8.1.3 – Sensibilité bactérienne aux parabènes

Streptococcus mutans G5 est une bactérie Gram + qui, dans la cavité buccale humaine, peut provoquer des caries : on dit qu'elle est cariogène. Elle agit en transformant les sucres (issus de notre alimentation) en molécules cariogènes qui creusent la dent grâce à une réaction enzymatique s'appelant glycolyse. 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 (40). Ces parabènes exercent leur effet bactéricide en inhibant irréversiblement la glycolyse au niveau de la plaque dentaire, c'est-à-dire en bloquant définitivement une enzyme clé appartenant à la famille des phosphotransférases (41).

En 1975, le rôle prophylactique du propylparabène est mis en évidence dans la survenue d'alvéolite dentaire, lorsqu'il est administré immédiatement après extraction de la dent (42). En effet, 45 patients venant de subir une extraction dentaire reçoivent aussitôt soit un placebo, soit du propylparabène. Les résultats sont les suivants :

- Chez les patients traités par propylparabène, aucun cas d'alvéolite ne survient.
- Chez les patients traités par placebo, 24% développent une alvéolite.

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 (43) (44) (45). *K. pneumoniae*, *S. marcescens* et *S. typhimurium* sont des bactéries Gram -. Les deux premières sont responsables de pathologies humaines nosocomiales (contractées à l'hôpital) de type urinaire, ORL et pulmonaire mais aussi des septicémies. *S. typhimurium* peut être à l'origine de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) et de septicémies.

C. botulinum est une bactérie Gram + responsable du botulisme. Cette maladie est due à la production par ce germe de la toxine botulique qui, active par ingestion, diffuse dans l'organisme et agit en bloquant la transmission neuromusculaire : elle inhibe les neurones moteurs de la contraction musculaire provoquant une paralysie généralisée. Cela peut conduire au décès si la paralysie atteint le muscle respiratoire. Le propylparabène dosé à 200

ppm inhibe la germination ainsi que la production de la toxine pendant plus de 120 heures à 37°C (43).

1.2.8.2 – Mécanismes de résistance microbienne aux acides organiques faibles et germes résistants aux parabènes

1.2.8.2.1 – Mécanismes de résistance microbienne

1.2.8.2.1.1 – Résistance bactérienne

Les bactéries résistent à l'action des acides organiques faibles grâce à 3 mécanismes :

- Le premier est permanent chez les bactéries Gram - : la présence d'une membrane externe constitue une barrière supplémentaire à franchir pour le conservateur : il est donc plus difficile d'y pénétrer que dans les bactéries Gram + (34).
- Un mécanisme enzymatique : certaines bactéries synthétisent une enzyme capable de détruire le conservateur, appelée estérase (46).
- Une tolérance aux faibles pH : les germes sont capables de se développer à des pH de l'ordre de 2 et 3 (47) (48).

Les mécanismes de résistances bactérienne et fongique sont regroupés dans le Tableau XX.

Mécanismes de résistance bactériens	Mécanismes de résistance fongiques
<ul style="list-style-type: none"> - Membrane externe des bactéries Gram – - Mécanisme enzymatique - Tolérance des faibles pH 	<ul style="list-style-type: none"> - Mécanisme enzymatique - Pompe H⁺/ATPase membranaire de type P - Synthèse d'une protéine membranaire - Système d'efflux membranaire

Tableau XX : Mécanismes de résistance bactérienne et fongique aux acides organiques faibles

1.2.8.2.1.2 – Résistance fongique

Plusieurs mécanismes sont mis en jeu, par le monde fongique, pour résister aux acides organiques faibles :

- Un mécanisme enzymatique : certaines espèces fongiques synthétisent une enzyme dégradant l'acide sorbique en pentadiène (24).
- Un autre mécanisme implique la pompe à protons H^+ /ATPase membranaire de type P, située dans la membrane fongique. Les acides organiques faibles soumettent les germes à un stress auquel ils s'adaptent en augmentant l'activité des pompes à protons. Cela permet la sortie des protons dans le milieu extracellulaire, restaurant le pH intracellulaire et empêchant l'action de l'acide organique faible, tout en produisant de l'ATP assurant la croissance du germe. Les composés inhibant cette pompe permettent à nouveau l'action de ces conservateurs (49) (50).
- D'autres germes se défendent en synthétisant une protéine membranaire (Hsp 30) qui diminue l'activité de la pompe H^+ /ATPase membranaire afin de conserver le pool énergétique disponible et nécessaire au maintien de l'homéostasie (51).
- Un système d'efflux présent dans la membrane fongique fait sortir la forme anionique du conservateur (A^-) accumulée à l'intérieur du germe et toxique pour lui. Mais une fois à l'extérieur, les anions peuvent se réassocier avec des protons pour redonner une forme non dissociée et non chargée (HA) capable de retraverser la membrane, créant alors un cercle vicieux. Ce cercle n'existe pas réellement car les levures s'adaptent en diminuant le coefficient de diffusion des conservateurs à travers leur membrane (c'est-à-dire en modifiant leur structure membranaire) pour empêcher la forme HA de pénétrer une nouvelle fois dans le milieu intracellulaire (52).

1.2.8.2.2 – Souches résistantes aux parabènes

1.2.8.2.2.1 – Espèces fongiques résistantes

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.

Récemment, on a découvert l'implication de ce germe dans la survenue de vaginite. Il compromettrait également le pronostic vital des patients immunodéprimés (atteint d'un cancer ou du Sida). C'est pourquoi, on le considère aujourd'hui comme un pathogène opportuniste malgré sa très faible virulence (53). Ce germe résiste aux parabènes grâce à un système d'efflux (décrit ci-dessus : le marquage du conservateur au carbone C14 a permis d'observer ce phénomène) (52).

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 (54). Elle résiste à tous les acides organiques faibles et par conséquent aux parabènes. Ce germe résiste grâce à sa pompe H⁺/ATPase membranaire de type P décrit ci-dessus (49).

1.2.8.2.2.2 - Bactéries résistantes

Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas cepacia* et *Enterobacter cloacae* sont des bactéries respectivement Gram + et Gram – 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 (55) (56) (57).

Le Tableau XXI récapitule les noms des germes sensibles et résistants aux parabènes.

Type de germe	Sensibilité	Résistance
Espèces fongiques	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Penicillium</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Zygosaccharomyces bailii</i>
Espèces bactériennes	<i>Streptococcus mutans</i> G5, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Clostridium botulinum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas cepacia</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> EM

Tableau XXI : Récapitulatif des espèces microbiennes sensibles et résistantes aux parabènes

1.3 – Monographie de l'alcool benzylique

1.3.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations des molécules

L'alcool benzylique est également appelé phénylméthanol et α -hydroxy toluène (6) (7) (58).

1.3.2 – Formules chimiques et poids moléculaires

L'alcool benzylique (Figure 19) a pour formule brute C₇H₈O. Son poids moléculaire est de 108,1 g.mol⁻¹ (7) (58).

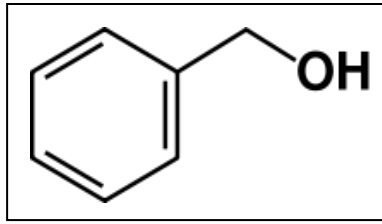


Figure 19 : Formule chimique de l'alcool benzylique

1.3.3 – Caractères organoleptiques

L'alcool benzylique est un liquide huileux limpide et incolore, il possède une faible odeur caractéristique (douce et aromatique) et une saveur brûlante (6) (8) (58).

1.3.4 – Solubilité

L'alcool benzylique est soluble dans l'eau et miscible à divers solvants, à savoir : l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles fixes et les huiles essentielles (7) (8) (58).

1.3.5 – Produit officinal

Le produit officinal, doit contenir au minimum 98,0% et au maximum l'équivalent de 100,5% de phénylméthanol (7).

1.3.6 – Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'est décrite concernant cette molécule.

Cependant, si elle est exposée à l'air, on assiste à son oxydation en acide benzoïque et benzaldéhyde. Il faut donc la conserver à l'abri de l'air et de la lumière (6).

1.3.7 – Propriétés et indications

1.3.7.1 – Indications médicales

Il s'agit d'un conservateur bactériostatique et d'un anesthésique local que l'on retrouve dans des solutions aqueuses, à des concentrations allant de 1 à 4%, et dans des pommades destinées au traitement du prurit anal à des concentrations comprises entre 5 et 10%. Il entre dans la formulation de préparations destinées à la voie intramusculaire (6). En effet, l'alcool benzylique représente l'un des deux conservateurs antimicrobiens les plus utilisés dans la formulation de préparations injectables à base de peptides et de protéines (avec le phénol). On le sélectionne souvent du fait de ses propriétés antimicrobiennes, de la faible dose requise dans les formulations et de son absence d'incompatibilités avec les principes actifs à injecter (59).

Il sert d'adjuvant à la lidocaïne, car il permet de diminuer la douleur provoquée à l'injection (60). Une étude réalisée en 1999, compare l'effet anesthésiant local de l'alcool benzylique, de la lidocaïne et d'un placebo chez 30 volontaires sains. La douleur est évaluée grâce à une échelle visuelle : on estime que la douleur à l'injection est moins importante (de 40%) avec l'alcool benzylique qu'avec la lidocaïne ou le placebo. Par contre, la lidocaïne est plus efficace dans la durée (61).

C'est un conservateur pharmaceutique que l'on retrouve surtout dans les spécialités injectables mais aussi dans d'autres formes pharmaceutiques.

Il joue le rôle d'ingrédient actif dans 3 spécialités : deux antiseptiques (Biseptine[®] – Figure 20 et Dermaspraid[®] – Figure 21) et les pastilles Vicks[®] menthol-eucalyptus.



Figure 20 : Flacon de Biseptine®



Figure 21 : Flacon de Dermaspraid®

Le Vidal électronique compte 169 spécialités contenant de l'alcool benzylique en tant qu'excipient.

On retrouve quelques exemples pour chaque forme galénique dans le Tableau XXII.

Voie d'administration	Forme galénique	Nom de spécialités
Voie injectable	Solutions injectables	Lovenox® , Valium Roche® , Voltarène®
Voie nasale	Solutions nasales	Pivalone®
Voie orale	Solutions (pulvérisations buccales)	Activox® , Hexaspray®
	Solutions à usage dentaire	Pulpéryl® , Sédapulpe®
	Comprimés	Claradol caféiné® , Immodiumduo®
	Sirops	Clarityne® , Carbocistéine 2% , HexalSanté®
	Poudres (sachets)	Lactulose Biogaran®
	Solutions (ampoules buvables)	Zymaduo® 150 et 300
Voie cutanée	Pommades et crèmes	Advil® , Aldara® , Intralgis®
	Solutions	Esoseptoplix® , Fonx®

Tableau XXII : Spécialités contenant de l'alcool benzylique

Le gel Antarène® contient de l'alcool benzylique (Figure 22).



Figure 22 : Gel antalgique contenant de l'alcool benzylique

1.3.7.2 – Autres propriétés

Ce conservateur ne possédant pas de numéro d'additif alimentaire, il n'intervient pas dans la conservation des denrées alimentaires. Il serait toutefois utilisé comme agent de flaveur ou arôme artificiel dans certains aliments (62).

Par contre, on le retrouve dans les produits cosmétiques (Figure 23).



Figure 23 : Shampooings contenant de l'alcool benzylique

L'alcool benzylique sert de solvant pour les vernis, les peintures et les encres. Les bains servant à teinter les fibres textiles naturelles et synthétiques contiennent, eux aussi, de l'alcool benzylique. C'est également une matière première pour la fabrication d'esters benzyliques, lesquels sont très utilisés dans l'industrie des parfums et arômes et des plastifiants. On le retrouve aussi dans la composition des bains de développement des photographies couleurs (58).

1.3.8 – Spectre d'activité antimicrobien

1.3.8.1 – Mécanisme d'action

L'alcool benzylique appartient à la famille des phénols qui sont des composés lipophiles. C'est en partie cette caractéristique physico-chimique qui explique son mécanisme d'action : son caractère lipophile lui permet de s'insérer facilement dans la membrane microbienne afin de pénétrer dans le germe (63). Il est bactériostatique et, à haute dose, devient bactéricide. Une fois dans le milieu intracellulaire, il inhibe la croissance bactérienne en provoquant des dommages cellulaires. Les bactéries Gram négatif y sont sensibles car l'alcool benzylique altère plus facilement leur membrane riche en lipides. Mais la lipophilie seule ne suffit pas à expliquer le mécanisme d'action de la molécule puisque, quand la synthèse protéique du germe est inhibée, l'action bactéricide s'interrompt. Cela suggère une action de l'alcool benzylique au niveau de certaines protéines (64).

1.3.8.2 – Bactéries sensibles

Une étude, comparant l'efficacité antimicrobienne des composés phénoliques avec celle des alcools aromatiques contenus dans les huiles essentielles, définit les bactéries sensibles à l'alcool benzylique (64). Même si les alcools aromatiques sont plus efficaces, on note tout de même une activité de l'alcool benzylique sur les germes suivants :

- bactéries Gram positif : *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecium* (pathogène opportuniste humain),
- bactéries Gram négatif : *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et concentrations minimales bactéricides (CMB) sont consignées dans le Tableau XXIII. En moyenne, la dose bactéricide est 7 fois plus importante que la dose inhibitrice.

Espèce bactérienne	Concentration minimale inhibitrice en alcool benzylique (en mM)	Concentration minimale bactéricide en alcool benzylique (en mM)
<i>Escherichia coli</i>	40	300
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30	270
<i>Staphylococcus aureus</i>	40	300
<i>Enterococcus faecium</i>	90	330

Tableau XXIII : Spectre d'activité de l'alcool benzylique

1.3.8.3 – Germes résistants

Une solution de conservation des lentilles de contact, contenant une concentration de 0,1% d'alcool benzylique, se montre inefficace vis-à-vis des germes suivants (65) :

- *Serratia marcescens*,
- *Pseudomonas cepacia*,
- *Aspergillus niger*.

Pour rappel : les deux premiers germes sont des bactéries pouvant provoquer chez l'homme des infections nosocomiales de type urinaire, ORL, bronchique voire même des septicémies.

A. niger est une espèce fongique responsable d'aspergilloses (infections cosmopolites mais le plus souvent au niveau pulmonaire).

1.4 – Monographie de l'acide sorbique et de son sel

1.4.1 - Dénominations chimiques et autres dénominations des molécules

Le Tableau XXIV présente les divers noms de l'acide sorbique et de ses sels.

Substance	Numéro d'additif alimentaire	Autres noms
Acide sorbique	E200	Acide (<i>E,E</i>)-hexa-2,4-diénoïque.
Sorbate de sodium	E201	(<i>E,E</i>)-hexa-2,4-diénoate de sodium.
Sorbate de potassium	E202	(<i>E,E</i>)-hexa-2,4-diénoate de potassium.
Sorbate de calcium	E203	-

Tableau XXIV : Dénominations de l'acide sorbique et de ses sels (6)

1.4.2 - Formules chimiques et poids moléculaires

On trouve les formules chimiques et poids moléculaires de l'acide sorbique et de ses sels dans le Tableau XXV.

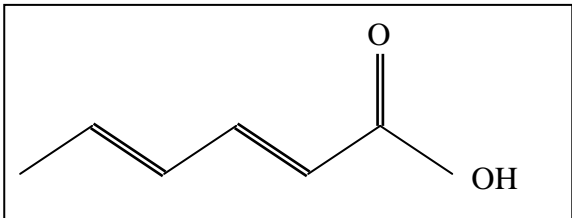
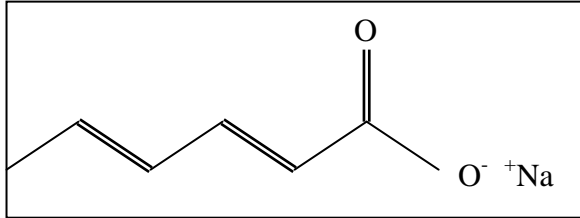
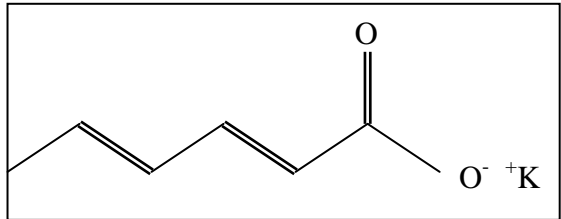
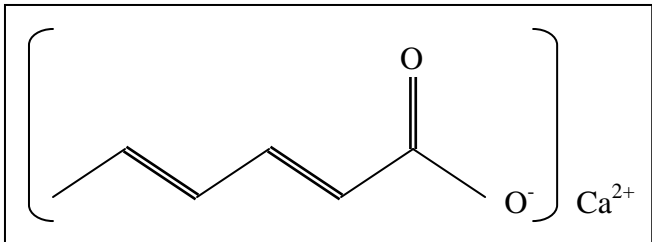
Substance	Formule chimique	Poids moléculaire (en g.mol ⁻¹)
Acide sorbique		112,1
Sorbate de sodium		134,1
Sorbate de potassium		150,2
Sorbate de calcium		262,3

Tableau XXV : Formules chimiques et poids moléculaire de l'acide sorbique et de ses sels

1.4.3 – Caractères organoleptiques

On trouve les caractères organoleptiques de l'alcool benzylique dans le Tableau XXVI.

Caractère	Acide sorbique	Sorbate de potassium
Aspect	Poudre cristalline blanche ou blanc crème	Poudre ou granulés blancs
Odeur	Caractéristique	Non décrite
Saveur	Légèrement piquante	Goût neutre

Tableau XXVI : Caractères organoleptiques de l'acide sorbique et de son sel (6) (7) (66)

1.4.4 – Solubilité de l'acide sorbique et de son sel de potassium

Leur solubilité dans l'eau et l'alcool est décrite dans le Tableau XXVII.

Solvant	Acide sorbique	Sorbate de potassium
Eau	Peu à très peu soluble	Très soluble
Alcool	Facilement soluble	Peu soluble

Tableau XXVII : Solubilité de l'acide sorbique et de son sel (6) (7)

1.4.5 – Produits officinaux

Les produits officinaux, que ce soit pour l'acide sorbique ou son sel potassique, doivent contenir au minimum 99,0% et au maximum l'équivalent de 101,0% d'acide (*E,E*)-hexa-2,4-diénoïque ou de son sel potassique (4) (7).

1.4.6 – Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'est décrite pour l'acide sorbique et ses sels.

L'acide sorbique se conserve à l'abri de la lumière et de l'air (7) (8).

1.4.7 – Propriétés et indications

L'acide sorbique a été breveté, dans les années 1940, par Chester Martin Briggs Gooding, chercheur américain, pour ses propriétés antifongiques. On l'utilisait pour conserver les aliments (67).

On utilise toujours l'acide sorbique et ses sels comme conservateurs alimentaires du fait de leur innocuité, de leur efficacité et de leur goût neutre. Cependant, même s'ils sont autorisés,

les sorbates de sodium et de calcium restent peu utilisés. Le sel de sodium en milieu solide est instable et rapidement oxydé par l'oxygène de l'air. Sa stabilité est meilleure en milieu liquide mais reste trop courte. Quant au sel de calcium, on peut l'utiliser dans des emballages à visée fongistatique (il sert notamment à revêtir le papier d'emballage du fromage en France et en Italie), du fait de sa haute résistance à l'oxydation, mais cela reste rare.

L'acide sorbique et le sorbate de potassium restent donc les deux molécules les plus employées : ils peuvent directement être ajoutés au produit à conserver (66). On ajoute notamment de l'acide sorbique dans les yaourts à une dose pouvant atteindre 1000 mg/kg (29). On le retrouve aussi dans des emballages en carboxyméthylcellulose pour conserver des aliments, comme par exemple la gelée de pomme : une dose de 500 ppm d'acide sorbique la protège durant 6 mois (68).

L'acide sorbique et son sel de potassium interviennent aussi dans la conservation des médicaments (Figure 24) et des cosmétiques (Figure 25).



Figure 24 : Conditionnement secondaire et liste des excipients à effet notoire figurant sur un tube de Biafine®

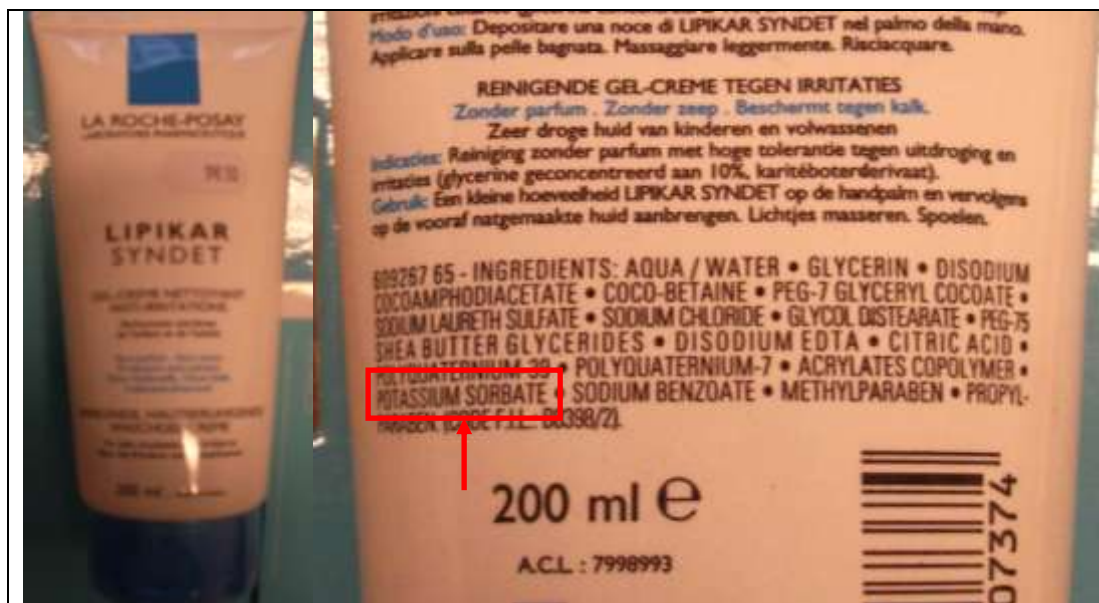


Figure 25 : Produit cosmétique contenant du sorbate de potassium

151 spécialités contenant de l'acide sorbique ou ses dérivés figurent au Vidal électronique. Certaines d'entre elles sont citées dans le Tableau XXVIII.

Voie d'administration	Forme galénique	Nom de spécialités
Voie cutanée	Crèmes	Biafine [®] , Cyclo 3 [®] , Jonctum [®]
	Shampooing biocide	Itax [®] antipoux
Voie orale	Comprimés	Paracétamol [®] Biogaran, Tahor [®] , Upfen 200 [®]
	Sirops, solutions buvables	Efferalgan [®] , Micropaque [®] scanner, Prospan [®] , Uvedose [®]
	Poudres (sachets)	Lactulose [®] Sandoz, Phosphalugel [®]
Voie oculaire	Pommade ophtalmique	Sterdex [®]
Voie vaginale	Crèmes	Gydrelle [®] , Tropicrème [®]
Voie rectale	Solutions	Microlax [®] bébé, Normacol [®]

Tableau XXVIII : Exemples de spécialités contenant de l'acide sorbique ou ses dérivés

1.4.8 – Spectre d'activité antimicrobien

1.4.8.1 – Mécanismes d'action et de résistance

1.4.8.1.1 – Mécanisme d'action

L'acide sorbique appartient au groupe des acides organiques faibles, au même titre que l'acide benzoïque. Par conséquent, ils possèdent le même mécanisme d'action vis-à-vis des germes que celui évoqué précédemment.

Le mécanisme d'action généralement mis en avant, pour ce type de molécule, consiste à dire que les molécules d'acide non dissociées et lipophiles sont capables de diffuser rapidement à travers la membrane plasmique microbienne. Une fois dans le cytoplasme, le pH étant neutre, les molécules d'acide se dissocient en anions (A^-) et protons (H^+). Les protons diminuent alors le pH intracellulaire et inhibent ainsi la croissance microbienne (35). L'action des sorbates dépend du pH du milieu : elle est maximale quand le $pH = pK_a = 4,75$ car leur dissociation est constante et minimale à pH neutre (67).

Cependant, plusieurs arguments prouvent que cette théorie n'explique pas tout :

- l'acide sorbique ne relargue pas assez de protons pour agir comme un acide organique faible classique : il ne diminue pas suffisamment le pH intracellulaire. On pense qu'il agirait au niveau de la membrane plasmique d'une manière similaire à l'éthanol en rompant la structure membranaire et en modifiant le gradient de protons (69) (70).
- une étude comparant l'activité de l'acide sorbique avec ses analogues (alcool et aldéhyde sorbiques) montre que les concentrations minimales inhibitrices (CMI) varient peu pour ces trois molécules ; cela suggère une action inhibitrice commune.

1.4.8.1.2 – Mécanismes de résistance

Ils sont communs aux acides organiques faibles et sont détaillés aux points 1.2.8.2.1 et 1.2.8.2.2.

1.4.8.2 – Spectre antibactérien

1.4.8.2.1 – Bactéries sensibles

Listeria monocytogenes est une bactérie Gram + pouvant se développer dans les aliments et responsable de la listériose : maladie se traduisant par une septicémie, une méningite ou méningo-encéphalite. La listériose est particulièrement grave chez la femme enceinte : elle peut conduire à un accouchement prématuré, une infection néonatale, voire à un avortement. Elle représente un réel problème pour l'industrie alimentaire puisqu'une contamination humaine peut conduire au décès. Ce germe est présent sur les machines de découpe des viandes. L'incorporation d'acide sorbique ou de sorbate de potassium dans les films entourant les produits carnés manufacturés, empêcherait le développement de *L. monocytogenes* (71).

Un mélange de benzoate de sodium et d'acide sorbique, suivant la méthode officielle des pharmacopées italienne et britannique, protégerait les produits pharmaceutiques d'une contamination par *Pseudomonas cepacia* (72).

On a testé l'efficacité des acides organiques faibles vis-à-vis de 6 espèces bactériennes communément impliquées dans la contamination des produits carnés, à savoir : *Brochothrix thermosphacta*, *Carnobacterium piscicola*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus sake*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia liquefaciens*. Tous les acides sont efficaces, hormis l'acide sorbique et l'acide benzoïque car, leur solubilité étant moindre dans le milieu testé, leur concentration était trop faible (73).

Une nouvelle étude pour évaluer leur efficacité sur ces germes serait intéressante.

1.4.8.2.2 – Bactérie résistante

Escherichia coli est une bactérie Gram négatif capable de se développer dans un milieu dont le pH est de 5. Cette bactérie est particulièrement résistante et peut survivre à des pH encore plus faibles générés par l'acide sorbique (74).

1.4.8.3 – Spectre antifongique

1.4.8.3.1 – Germes sensibles

L'acide sorbique inhibe la croissance fongique de la plupart des genres suivantes : *Candida*, *Sporothrix*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Paecilomyces* et *Aspergillus*.

La présence d'EDTA potentialise l'effet de l'acide sorbique. Il en est de même quand le pH diminue et que la concentration en NaCl du milieu augmente. Les sorbates seraient capables d'inhiber la production de toxines produites par certaines souches de moisissures (67).

L'addition d'acide sorbique à des polymères de cellulose permet de protéger les substances en contact avec ces polymères vis-à-vis d'un développement d'*Aspergillus niger* et de *Penicillium sp.* Par exemple, l'adjonction de 500 ppm d'acide sorbique à un film protecteur constitué de 1 % de carboxyméthylcellulose permet la conservation, durant six mois, de la gelée de pomme vis-à-vis de ces germes (68).

1.4.8.3.2 – Germes résistants

On s'est rendu compte que l'exposition de *Saccharomyces cerevisiae* à l'acide sorbique entraînait une augmentation d'expression de la protéine Hsp26. L'induction de cette protéine permet l'adaptation fongique et par conséquent lui confère sa résistance vis-à-vis de l'acide sorbique (75).

Il existe sept espèces de *Penicillium* capables d'inactiver l'acide sorbique en le transformant en 1,3-pentadiène (76).

Zygosaccharomyces est un genre fongique extrêmement résistant aux conservateurs parmi lesquels : l'acide sorbique. Il est osmotolérant, fructophile et fermentescible. Par conséquent, il représente un problème pour l'industrie agro-alimentaire (69) :

- *Z.bailii* dont la contamination alimentaire est associée aux procédés de manufacturation. On le retrouve dans les produits à base de fruits.
- *Z.rouxii* est extrêmement osmophile et contamine des sirops et des concentrés.
- *Z.mellis* est aussi extrêmement osmophile et contamine le miel.
- *Z.lentus* contamine les aliments froids.

1.5 – Monographie du Bronopol®

1.5.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations des molécules

Le Bronopol® a pour dénomination chimique le 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (6).

1.5.2 – Formule chimique et poids moléculaire

Le Bronopol® a un poids moléculaire de 200,0 g.mol⁻¹ et sa formule est présentée Figure 26.

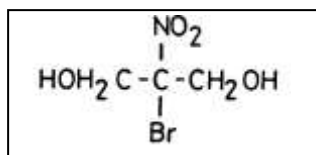


Figure 26 : Formule chimique du Bronopol®

1.5.3 – Caractères organoleptiques

Le Bronopol® est une poudre cristalline incolore, inodore et non irritante (77).

1.5.4 – Solubilité

Le Bronopol® est soluble dans l'eau (77).

1.5.5 – Produits officinaux

Il n'en existe pas.

1.5.6 – Incompatibilités

On ne décrit aucune incompatibilité.

1.5.7 – Propriétés et indications

Le Bronopol® a été synthétisé pour la première fois en 1897 par Henry de la société Boots. Cependant, c'est seulement dans les années 60 qu'on prend conscience de son potentiel antimicrobien.

Depuis, on a beaucoup employé le Bronopol[®] dans les produits ménagers, cosmétiques et pharmaceutiques, du fait de son efficacité et de sa sécurité d'emploi.

Depuis quelques années, on l'utilise dans l'industrie des fluides pour travailler le métal, dans l'industrie pétrolière, dans l'imprimerie et dans le traitement des eaux usées (78).

Dans l'industrie pétrolière, la contamination microbienne survient à l'interface fuel-eau et provoque la dégradation des turbines, des filtres et des réservoirs de stockage.

Le Bronopol[®] joue un rôle important dans le transport des produits pétroliers via les canalisations, en exerçant son effet antimicrobien (79).

Le produit Pyceze[®] (Figure 27) est une solution aqueuse contenant 50% m/v de Bronopol[®] commercialisé par le laboratoire Novartis. Ce produit est utilisé par les pisciculteurs afin d'empêcher la contamination bactérienne et fongique des œufs de poissons tels ceux de morue, de haddock ou de flétan d'Atlantique (80) (81).



Figure 27 : Photographie d'un flacon de Pyceze[®]

On le retrouve dans deux médicaments, à savoir : Moxycdar[®] (sachets permettant de lutter contre la constipation - Figure 28) et Trosyd[®] 1% crème.

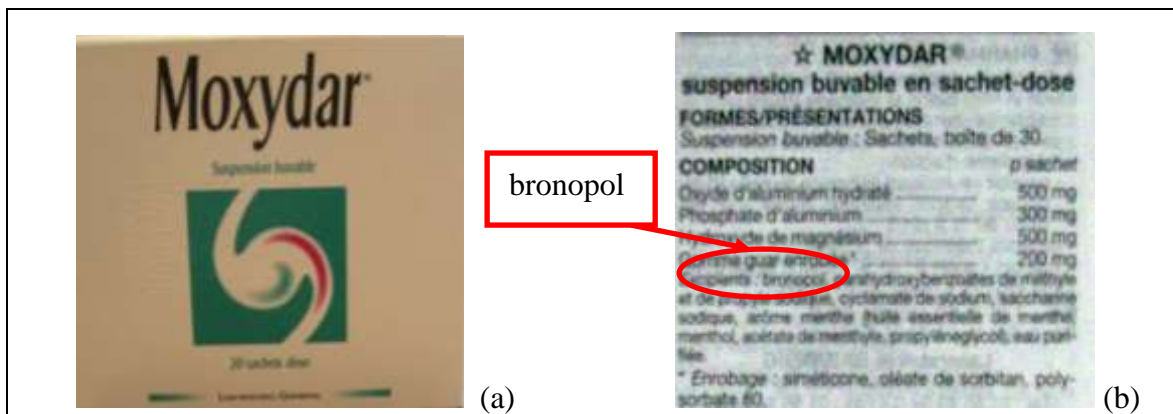


Figure 28 : Conditionnement secondaire de Moxydar®

L'eau distillée de bleuet, vendue en officine contient du Bronopol® (Figure 29).

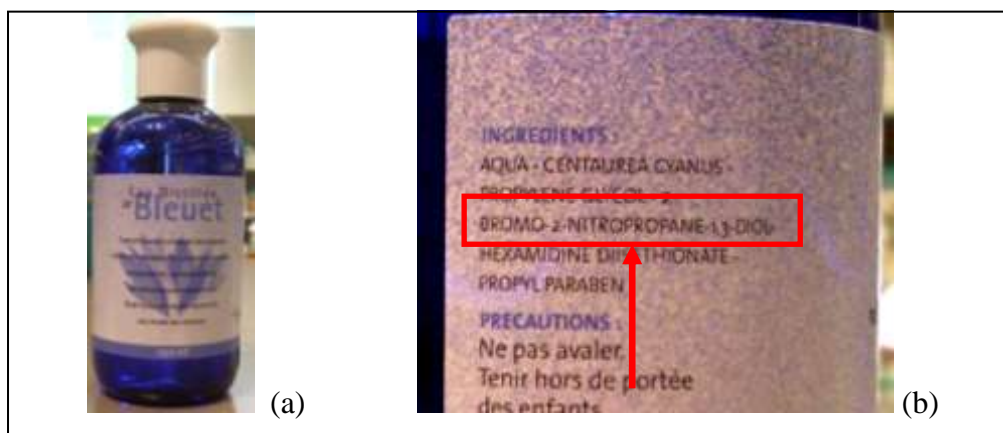


Figure 29 : Photographie d'un flacon d'eau de bleuet contenant du Bronopol®

Le savon Palmolive® aquarium vendu en grande surface en contient aussi.

1.5.8 – Spectre d'activité antimicrobien

1.5.8.1 – Mécanisme d'action du Bronopol®

Le Bronopol® exerce son action antimicrobienne en interagissant avec les groupements thiols présents à l'intérieur du germe : cette interaction aboutit à la formation d'un radical anionique intermédiaire.

Dans un milieu aérobie, l'oxydation des thiols est catalysée par la présence de dioxygène, il en résulte :

- l'inhibition de la croissance bactérienne.
- la formation de radicaux libres tels que les peroxides et superoxides, qui sont directement responsables de l'action bactéricide.

Lorsqu'il existe un excès de thiols, leur oxydation par le Bronopol[®] conduit rapidement à un état d'anoxie. Sous ces conditions, une réaction plus lente se produit dans laquelle les thiols consomment le bronopol jusqu'à disparition de celui-ci, ce qui aboutit à la reprise de la croissance microbienne.

L'effet bactéricide n'existe pas en l'absence d'oxygène ou en présence de superoxyde dismutase ou de catalase (82).

1.5.8.2 – Spectre antibactérien

1.5.8.2.1 – Bactéries sensibles

Le Bronopol[®] possède un large spectre antimicrobien avec une meilleure efficacité vis-à-vis des bactéries (77).

Parmi les bactéries Gram négatif, *Escherichia coli* est sensible au Bronopol[®] : la concentration minimale inhibitrice (CMI) est estimée à 13 µg/ml et une concentration bactéricide comprise entre 100 et 500 µg/ml (82). On a comparé l'efficacité du Bronopol[®] avec celle du Triclosan sur *E. coli* et *S. aureus*. Les résultats montrent une meilleure efficacité du Bronopol[®], dans un premier temps, mais celle-ci ne dure pas, contrairement au Triclosan dont l'effet dure 6 semaines (83).

Une activité bactéricide vis-à-vis de *Legionella pneumophila* (bactérie Gram -), qui contamine les eaux usées a été démontrée (78). Ce germe est responsable de la légionellose, c'est-à-dire d'une maladie respiratoire. Elle survient par inhalation de microgouttelettes d'eau contaminée diffusée en aérosol.

1.5.8.2.2 – Bactéries résistantes

En 1974, le Bronopol[®] a été introduit dans la formulation d'une préparation antiacide pour nourrisson. Ce conservateur était destiné à protéger le biberon d'une contamination microbienne durant la consommation de lait.

Mais en 1977, 2 plaintes ont été déposées à l'encontre de cette préparation pour cause de contamination microbienne. Cette contamination, non détectée lors de la fabrication, est probablement survenue lors de la consommation et révèle un échec du système de conservation. Elle concernait les espèces suivantes : *Bacillus pumilus* et *Bacillus licheniformis* (provoquant des toxi-infections alimentaires), *Enterobacter agglomerans* et

Enterobacter cloacae (Gram – causant des infections urinaires, pulmonaires et nosocomiales), *Alcaligenes faecalis* et *Citrobacter freundii* (Gram – opportunistes retrouvées dans tous les liquides vitaux), *Pseudomonas putrefaciens* (Gram – provoquant des septicémies, endocardites, péritonites et infections ORL) (77).

1.5.8.3 – Spectre antifongique

Fusarium solani, présent sur les plantes céréalières et graminées, est un pathogène opportuniste pour les personnes immunodéprimées provoquant des symptômes digestifs et respiratoires. Ce germe est capable de dégrader le Bronopol[®], il lui est donc résistant (77).

1.6 – Monographie du chlorure de benzalkonium

1.6.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations des molécules

Il s'agit d'un mélange de chlorures d'alkyl-benzyl-diméthyl-ammonium (6).

1.6.2 – Formule chimique et poids moléculaire

Les chlorures d'alkylbenzyl-diméthylammonium ont pour formule chimique générale : $[C_9H_{13}NR]^+ Cl^-$ ou R varie de C_8H_{17} à $C_{18}H_{37}$ (Figure 30) (6) (7) (8).

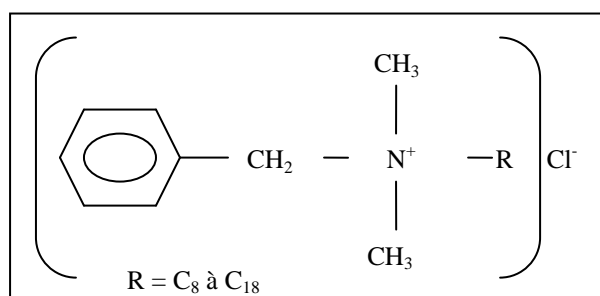


Figure 30 : Formule chimique du chlorure de benzalkonium

1.6.3 – Caractères organoleptiques

C'est une poudre blanche ou légèrement jaunâtre, de consistance variable. Il mousse, après agitation, au contact avec l'eau. Son toucher est savonneux ; il est inodore ou possède une faible odeur d'amande amère (6).

1.6.4 – Solubilité

Le chlorure d'ammonium est très soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone, le chloroforme et la glycérine. Par contre, il est pratiquement insoluble dans l'éther (6).

1.6.5 – Produits officinaux

Le produit officinal doit contenir au minimum 95,0% et maximum l'équivalent de 104,0% de chlorures d'alkylbenzyltriméthylammonium, calculés en $C_{22}H_{40}ClN$ par rapport à la substance anhydre (7).

1.6.6 – Incompatibilités

Il n'en existe aucune.

1.6.7 – Propriétés et indications

1.6.7.1 – Historique de son utilisation

Ce produit a fait son apparition lors de la seconde guerre mondiale : il était utilisé par les services de santé allemands et américains comme antiseptique. Son utilisation en France ne date que de 1950. Le chlorure d'ammonium étant le chef de file d'une série antiseptique, il fut suivi d'une série de dérivés ammoniums quaternaires du même genre. Ces dérivés ont été utilisés comme antiseptiques externes et ont aussi servi à la décontamination du matériel chirurgical et à la désinfection des locaux (8).

1.6.7.2 – Utilisations actuelles

En thérapeutique, il est largement utilisé pour ses propriétés antiseptique, détergente, mouillante et pénétrante. De nombreuses formes galéniques en contiennent, à savoir : crèmes, ovules, gouttes ORL à des concentrations comprises entre 0,02% et 1%, qui sont utilisées en dermatologie, gynécologie, ophtalmologie et ORL (6).

Le Vidal électronique répertorie 129 spécialités contenant du chlorure de benzalkonium en tant qu'excipient dont 101 concernent la voie ophtalmique et 22 la voie nasale. 17 spécialités en contiennent en tant que principe actif (ex : Pharmatex[®] ovules Figure 31).

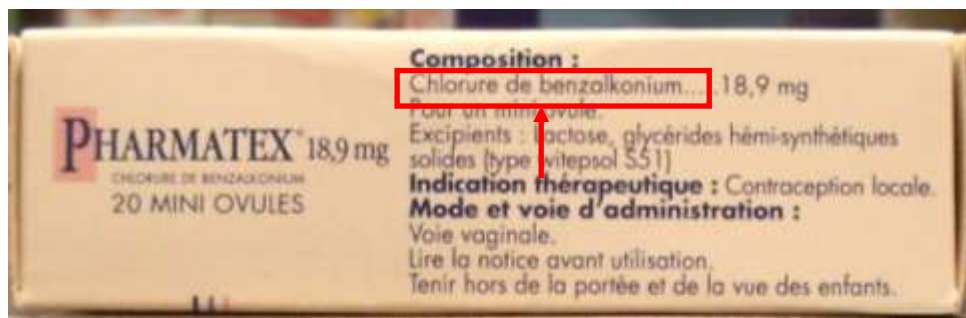


Figure 31 : Conditionnement secondaire des ovules Pharmatex[®]

On retrouve quelques noms de spécialités contenant cet excipient dans le Tableau XXIX.

Forme galénique	Noms de spécialités
Collyres et gels ophtalmiques	Acular [®] , Allergodil [®] , Cartéol [®] , Opticron [®] , Gel Larmes [®]
Solutions ou pulvérisations nasales	Atrovent [®] , Aturgyl [®] , Flixonase [®]
Solutions injectables	Célestène chronodoses [®] , Néorécormon [®]
Solutions auriculaires	Corticétine [®] , Panotile [®]
Gel buccal	Dynexan [®]
Gel cutané	Gel de calamine [®] Therica
Solution vaginale	Opalgyne [®]

Tableau XXIX : Spécialités contenant du chlorure de benzalkonium en tant qu'excipient

Le chlorure de benzalkonium se présente généralement sous forme de poudre, comme cela a été dit précédemment, mais il peut être utilisé en solution. C'est une solution aqueuse limpide, incolore, ou légèrement jaunâtre, contenant entre 47,5% et 52,5% de chlorures d'alkylbenzyltriméthylammonium. Elle mousse abondamment par agitation (6) (7). Selon sa concentration, les emplois sont différents : on retrouve cela dans le Tableau XXX.

Forme galénique et concentration	Utilisation
Solution de 0,02 à 1‰	Antisepsie des plaies, de la peau et des muqueuses
Solution de 0,02 à 0,05‰	Antiseptique pour douche vaginale
Solution de 0,025 à 0,05‰	Antiseptique pour lavage de vessie
Solution de 2‰ à 5‰	Shampooing traitant les dermatoses séborrhéiques
Solution à 1‰	Conservateur de collyre
Crèmes, ovules et tampons à 1‰	Spermicide

Tableau XXX : Emplois du chlorure de benzalkonium en fonction de sa concentration en solution (6)

On le retrouve aussi dans des produits cosmétiques et dans de nombreux produits ménagers (Figure 32) afin d'assurer leur conservation.



Figure 32 : Conditionnement secondaire d'un paquet de serpillères jetables, vendu en grande surface

1.6.8 – Spectre d'activité antimicrobien

1.6.8.1 – Mécanisme d'action et résistance

1.6.8.1.1 – Mécanisme d'action

Il appartient au groupe des composés ammoniums quaternaires (QACs). Etant chargé positivement, il peut interagir avec les sites de la paroi bactérienne chargés négativement, pour ainsi former des liaisons électrostatiques. Ceci déstabilise la paroi cellulaire bactérienne, conduisant à sa lyse. On a donc une fuite du matériel cellulaire aboutissant à la destruction du germe. A faible concentration, il est bactériostatique et à forte concentration, il devient bactéricide (80).

1.6.8.1.2 – Mécanisme de résistance

Les mécanismes de résistances sont variés (84) :

- Certaines souches modifient la composition de leur membrane en augmentant la quantité d'acides gras et de phospholipides, diminuant ainsi la perméabilité au chlorure de benzalkonium et donc sa pénétration dans le milieu intracellulaire.
- L'incorporation de plasmides au génome microbien provoque le codage de gènes *qac* qui sont exprimés sous forme de protéines membranaires. Ces dernières sont capables d'expulser le chlorure de benzalkonium par un système d'efflux.
- On peut parfois observer une augmentation de l'expression enzymatique chez l'agent microbien. Celui-ci augmente la production des enzymes détoxifiantes telles que la thiol peroxidase, la superoxide dismutase, les peroxidases, les réductases, les catalases... Ceci aboutit à la dégradation enzymatique rapide du chlorure de benzalkonium.

1.6.8.2 – Bactéries sensibles et résistantes

Les bactéries initialement sensibles au chlorure de benzalkonium, ont développé, au fil du temps, des résistances. Ces résistances adaptatives ont été acquises suite à une exposition prolongée des souches bactériennes à des doses sub-létales de ce conservateur (83). Parmi celles-ci, on note : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes* (85) (86).

Il existerait une résistance croisée entre ce conservateur et certains antibiotiques (amoxicilline, acide clavulanique, chloramphénicol, imipénème, polymyxine B, tétracycline, triméthoprime) ou autres biocides (chlorhexidine, triclosan) pour les bactéries suivantes : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas fluorescens*, *Salmonella enterica* (84).

1.7 – Monographie des composés organomercuriels

1.7.1 – Dénominations chimiques et autres dénominations des molécules

Les composés organomercuriels regroupent plusieurs molécules : la mercurescéine sodique, le mercure phénylborate, le mercure phénylnitrate et le thiosalicylate d'éthylmercure (6).

On retrouve tous les noms de ces molécules dans le Tableau XXXI.

Molécule	Noms chimiques	Noms commerciaux
Mercurescéine sodique	merbromine sodique, [dibromo-2,7-(hydroxomercurio)-4-oxo-6-oxydo-33H-xanthényl-9]-2-benzoate de disodium, sel sodique de la dibromoxymercurifluorescéine et mercuridibromofluorescéinate disodique	Mercurochrome [®] , Chromine [®] , Curichrome [®] , Flavochrome [®] , Rhinochrome [®] , Soluchrome [®] , Stylochrome [®]
Mercure phénylborate	Borate de phénylmercure	Merfène [®]
Mercure phénylnitrate	Nitrate de phénylmercure	Merphényl [®]
Thiosalicylate d'éthylmercure	Thiomersal	-

Tableau XXXI : Dénominations des composés organomercuriels (6)

1.7.2 – Formules chimiques et poids moléculaires

Les formules chimiques (brute et développée) et les poids moléculaires de chacun des composés organomercuriels sont consignés dans le Tableau XXXII.

Nom	Formule brute	Formule développée	Poids moléculaire (en g.mol ⁻¹)
Mercurescéine sodique	$C_{20}H_8O_6Br_2HgNa_2$		750,7
Mercure phénylborate	$C_6H_7O_3BHg$		338,46
Mercure phénylnitrate	$C_6H_5Hg(NO_3)_2$		402,06
Thiosalicylate d'éthylmercure	$C_9H_9HgNaO_2S$		404,81

Tableau XXXII : Formules chimiques et poids moléculaires des composés organomercuriels

1.7.3 – Caractères organoleptiques

Ils sont décrits dans le Tableau XXXIII.

Caractère	Mercurescène sodique	Mercure phénylborate	Mercure phénylnitrate
Aspect	Petits grains verts irisés à reflets rouges ou poudre rouge	Poudre blanche	Non décrite
Odeur	Inodore ou très faible odeur de phénol	Non décrite	Non décrite
Saveur	Non décrite	Non décrite	Non décrite

Tableau XXXIII : Caractères organoleptiques des composés organomercuriels (7) (8)

1.7.4 – Solubilité

Le Tableau XXXIV décrit les solubilités de la mercurescène sodique et du mercure phénylborate dans divers solvants.

Solvant	Mercurescène sodique	Mercure phénylborate
Eau	Facilement soluble (donnant une coloration rouge)	Soluble
Alcool	Très peu soluble	Soluble
Chlorure de méthylène	Pratiquement insoluble	Non décrite
Ether	Pratiquement insoluble	Non décrite
Glycérine	Non décrite	Soluble

Tableau XXXIV : Solubilité des composés organomercuriels (4) (8)

1.7.5 – Produits officinaux

La mercurescène sodique doit contenir au minimum 22,0% et au maximum 26,0% de mercure, au minimum 17,0% et au maximum 22,0% de brome calculé par rapport à la substance desséchée (8).

1.7.6 – Incompatibilités

Elles sont décrites dans le Tableau XXXV.

Molécule	Incompatibilités	Remarques
Mercurescéine sodique	Avec les acides, les alcaloïdes et le chlorhydrate de procaïne, les halogénures (iode, chlore ...), les métaux, le formol et les peroxydes.	Ils sont absorbés par les colloïdes, le caoutchouc et les autres polymères : de ce fait, il ne faut pas les utiliser sous pansements occlusifs. Ils se conservent à l'abri de la lumière.
Mercure phénylborate	Avec l'iode, le chlore, le formol et les peroxydes.	

Tableau XXXV : Incompatibilités des composés organomercuriels (6)

1.7.7 – Propriétés et indications

Les solutions aqueuses (hydroalcoolique ou hydroacétonique à 1 et 2 %) servaient, localement, d'antiseptique : la Figure 33 est extraite d'une monographie d'un produit inscrit au Vidal édition 2004.

On trouvait aussi des pommades à 0,5 % ou des solutions nasales à 0,5 % (6).

Figure 33 : Composition et indication du produit Dermachrome®

Aujourd'hui, on ne les trouve dans aucun médicament ni aucun cosmétique.

1.7.8 – Spectre d'activité antimicrobien

1.7.8.1 – Mécanisme d'action et résistance

1.7.8.1.1 – Mécanisme d'action des composés organomercuriels

Les composés organomercuriels, appartiennent, comme le Bronopol® et le formaldéhyde, au groupe des agents électrophiles. Leur action consiste à réagir de manière covalente avec les cellules nucléophiles pour en inactiver les enzymes et à former des radicaux libres. Ces derniers sont responsables de l'action biocide (87).

Les composés organomercuriels inhibent les enzymes liées à la membrane plasmique en se fixant au niveau de leurs groupements thiols (par exemple la déshydrogénase). Cela a pour conséquence d'inhiber la synthèse d'ATP (nécessaire au métabolisme du germe) et l'oxydation des substrats. Ils agissent aussi au niveau de la paroi microbienne en la lysant : il en résulte le relargage du contenu cellulaire et donc la destruction du germe (88).

1.7.8.1.2 – Mécanisme de résistance bactérienne

Des phénomènes de résistance au mercure et composés organomercuriels ont été décrits pour des bactéries Gram + et Gram - . Cette résistance implique la réduction de la forme ionique Hg^{2+} en forme métallique Hg^0 par la réductase mercurique (MerA). La forme ionique est d'abord transportée dans le cytoplasme par une protéine transporteuse spécifique appelée MerT, avant de subir l'action de la réductase mercurique. Ces deux protéines (MerT et MerA) sont exprimées à partir de gènes contenus dans des plasmides et transposons qui s'insèrent au génome bactérien et induisent ainsi la résistance (89).

Deux types de transposons ont été mis en évidence (90):

- les déterminants à large spectre, qui induisent une résistance aux ions mercuriques et aux organométaux dont les composés organomercuriels.
- les déterminants à spectre étroit, induisant une résistance uniquement pour $HgCl_2$.

1.7.8.2 – Spectre antibactérien

1.7.8.2.1 – Germes sensibles

Les composés organomercuriels ne sont pas sporicides à température ambiante, mais ils peuvent inhiber différentes étapes spécifiques de la sporulation ou prévenir la germination et la croissance du germe. Concernant *Bacillus subtilis* (Gram + responsable d'intoxications alimentaires), les organomercuriels inhibent uniquement sa croissance mais pas sa germination (91).

On décrit une sensibilité de certaines souches mutantes de *Salmonella typhimurium* (Gram – provoquant des intoxications alimentaires) dont la mutation entraîne un amincissement de la couche lipopolysaccharidique membranaire, les rendant ainsi plus sensibles aux composés organomercuriels (45).

1.7.8.2.2 – Germes résistants

Parmi les bactéries Gram négatif, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* reviennent souvent dans la littérature, comme étant résistants aux composés organomercuriels (89) (45) (92). On compte aussi la souche sauvage de *Salmonella typhimurium* (45) et *Klebsiella aerogenes* (92). Tous ces germes sont pathogènes pour l'homme.

Une étude sur l'impact du mercure (contenu dans les amalgames dentaires) sur les flores buccale et intestinale a été réalisée sur 640 hommes et a montré les résistances suivantes (93) :

- Au niveau de la flore buccale : *Streptococcus constellatus*, *S. mutans*, *S. gemella*, *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*.
- Au niveau de la flore intestinale : *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas sp* et *Klebsiella sp*.

Ainsi, il existe une multi-résistance microbienne vis-à-vis des composés mercuriels. Mais ces germes constituent nos flores commensales et leur présence est importante puisqu'elle assure un équilibre, permettant de lutter contre les infections. Aussi, il est important de noter que les composés organomercuriels sont bien tolérés quand ils sont administrés par voie orale car ils préservent nos flores microbiennes naturelles.

1.8 – Monographie de l'éthanol

1.8.1 – Dénomination chimique et autres dénominations

L'éthanol correspond également à l'alcool éthylique à 95° encore appelé alcool officinal (6).

1.8.2 – Formule chimique et poids moléculaire

L'éthanol a pour formule chimique C₂H₅OH (Figure 34) et poids moléculaire 46,07 g.mol⁻¹ (7).

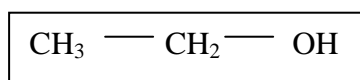


Figure 34 : Formule chimique de l'éthanol

1.8.3 – Caractères organoleptiques

Il s'agit d'un liquide incolore, volatile, d'odeur vive et de saveur brûlante (6).

1.8.4 – Solubilité

L'éthanol est soluble dans l'eau, l'éther, le chloroforme et la glycérine (6).

1.8.5 – Produits officinaux

On utilise surtout l'alcool à 95° comme conservateur : il est composé, à la température de 15°C, de 95 volumes d'alcool absolu (soit 92,43g) et de 6,19 volumes d'eau (soit 7,57g) contractés en 100 volumes (6).

1.8.6 – Incompatibilités

On trouve les incompatibilités de l'alcool dans le Tableau XXXVI.

Incompatibilité de l'éthanol avec :	Raison de l'incompatibilité
L'acide nitrique concentré, l'acide carbonique, le brome et les permanganates	Ils oxydent l'alcool concentré avec violence, ce qui est dangereux pour le manipulateur
Les solutions gommeuses ou albumineuses	Elles sont précipitées par l'alcool

Tableau XXXVI : Incompatibilités de l'éthanol (6)

Il s'agit d'un produit inflammable et volatile : il faut donc le conserver dans un récipient clos et un endroit frais (6).

1.8.7 – Propriétés et indications

Pendant la seconde guerre mondiale, l'alcool était utilisé pour le pansement des plaies et en lotions cutanées, comme antiseptique. Il était également utilisé en frictions car considéré comme excitant. On l'utilise toujours comme antiseptique cutané dans des solutions d'alcool modifié à 70° ou sur des compresses imprégnées (Pharmadose® alcool 2,5 ml – Figure 35).

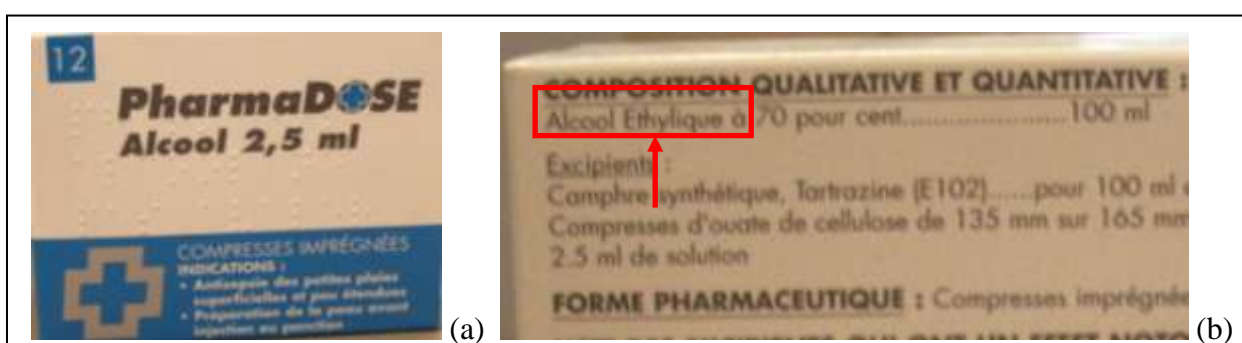


Figure 35 : Conditionnement secondaire de compresses alcoolisées

Dans le Dorvault édition 1978, on trouve mention de son utilisation par voie orale comme tonique et stimulant pour traiter les états adynamiques, les parésies respiratoires ou cardiaques (pneumonie, asystolie ...) (6).

Aujourd'hui, on l'utilise bien sûr en tant qu'antiseptique cutané, mais on le retrouve également dans une spécialité injectable (Curéthyl® 26%) servant au sevrage éthylique.

Le Vidal électronique compte 10 spécialités contenant l'éthanol en tant que principe actif et 833 spécialités où l'éthanol est un excipient.

Le Tableau XXXVII cite des noms de spécialités dans lesquelles l'éthanol figure dans la liste des excipients.

Voie d'administration	Forme galénique	Noms de spécialités ou gamme de produits
Voie orale	Sirops	Biocalyptol®, Clarix®
	Solutions buvables	Gamme Abbé Chaupitre®, Lehning®, Poconéol® et teintures mères homéopathiques Boiron
	Solutions (bains de bouche)	Alodont®, Eludril®
	Solutions (collutoires)	Angispray®, Colluhextril®, Thiovalone®
	Comprimés, pastilles	Advil®, Humex fruits rouges®, Sédatif PC®
	Poudres (sachets)	Gelox®, Stimol®
	Dentifrices	Selgine®
Voie cutanée	Shampoings et solutions capillaires	Clobex®, Alopexy® 2%, Minoxidil® 2%
	Gels et crèmes	Arnicagel®, Bépanthène® crème, Cetavlon®, Ketum®, Synthol® gel.
	Autres solutions	Ascabiol®, Locéryl®.
Voie nasale	Solutions pour inhalation	Aromasol®, Balsolfumine®.
Voie vaginale	Ovules et solutions vaginales	Cervagème®, Opalgyn®.
Voie injectable	Vaccins	Havrix®, Revaxis®, Twinrix®.
	Solutions injectables	Aétoxisclérol®, Fèldène®.

Tableau XXXVII : Quelques exemples de spécialités contenant de l'éthanol

De nombreux collutoires sont formulés à base d'éthanol (Figure 36).



Figure 36 : Photographie d'un collutoire contenant de l'éthanol

On retrouve aussi l'éthanol dans la formulation de nombreux produits cosmétiques comme par exemple le stick à lèvres Dermophil Indien[®] (Figure 37).



Figure 37 : Stick à lèvres Dermophil Indien[®]

On l'utilise aussi en agroalimentaire en tant que conservateur antimicrobien : il contribue à l'odeur typique, au goût en même temps qu'à l'allongement de la durée de vie des aliments issus de la fermentation alcoolique (94). On peut l'utiliser en l'enfermant dans des sachets qui sont ensuite ajoutés au packaging du produit à conserver. On peut citer deux illustrations commercialisées (95) :

- Ethiacap[®] : l'éthanol est encapsulé dans de la poudre de dioxyde de silicone.
- Frettek[®] : papier gaufré dont la couche centrale est imprégnée d'éthanol.

1.8.8 – Spectre d’activité antimicrobien

1.8.8.1 – Mécanisme d’action et résistance

1.8.8.1.1 – Mécanisme d’action

L’éthanol agit au niveau de la membrane cytoplasmique en désorganisant sa structure : la membrane perd alors son intégrité. On assiste alors à la fuite d’électrolytes nécessaires à l’homéostasie du germe qui aboutit à sa destruction (88).

1.8.8.1.2 – Mécanisme de résistance

On en compte deux :

- Un mécanisme enzymatique : certains germes synthétisent une enzyme, appelée déshydrogénase, capable d’oxyder l’éthanol en un métabolite inactif (96).
- Un mécanisme de déviation métabolique : les nutriments nécessaires à la croissance microbienne voient leur utilisation déviée. Ils servent à induire une résistance à l’éthanol. Ceci est positif puisque on assiste au ralentissement du développement microbien (97).

1.8.8.2 – Spectre antibactérien

1.8.8.2.1 – Germes sensibles

Une solution aqueuse contenant 5% d’éthanol inhibe la croissance de *Listeria monocytogenes* (germe responsable de la listériose cf. paragraphe 1.4.8.2.1) (94).

Une étude a été menée en milieu hospitalier afin d’évaluer l’efficacité antimicrobienne d’une solution hydro-alcoolique appelée Stérilium[®], composée à 85% d’éthanol et destinée au lavage des mains. 96 personnes travaillant dans un hôpital (français ou anglais) ont utilisé cette solution durant 4 semaines. Les résultats observés sont les suivants :

- Une activité bactéricide en 30 secondes sur les bactéries suivantes : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus hirae* (rare mais responsable d’endocardites, de septicémies ou d’infections urinaires), *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*.

- Une activité fongicide en 30 secondes sur *Candida albicans* et *Aspergillus niger*.
- Un effet tuberculicide sur *Mycobacterium terrae*.
- Une inactivation en 15 secondes des virus HSV1 et HSV2 (herpès), des orthopoxvirus (varirole) et en 30 secondes pour les rotavirus (gastro-entérites) et le HIV. Une inactivation en 2 minutes des adénovirus (infections du tractus respiratoire), en 3 min des poliovirus et en 15 minutes des papovavirus (98).

Globalement, il en résulte une efficacité en 30 secondes alors que la solution de référence en demandait 60. Cette étude montre l'intérêt de l'alcool dans la prévention des infections nosocomiales.

1.8.8.2.2 – Germes résistants

Pseudomonas aeruginosa est résistant à l'éthanol puisqu'il est capable d'oxyder l'éthanol grâce à une déshydrogénase. Une étude génétique révèle que 7 gènes seraient impliqués dans la mise en place de ce système d'oxydation (96).

1.8.8.3 – Spectre antifongique

1.8.8.3.1 – Sensibilité fongique

Le produit Stérilium® est fongicide vis-à-vis de *Candida albicans* et *Aspergillus niger* (se référer au point 1.8.8.2.1) (98).

L'éthanol est également capable d'inhiber totalement la croissance fongique de *Penicillium notatum* (pour une CMI de 395 mg/ml) bien qu'il soit beaucoup moins efficace que les composés aromatiques tels que le cinnamaldéhyde (CMI = 51,5 mg/ml) (99).

1.8.8.3.2 – Résistance fongique

Saccharomyces cerevisiae est une levure résistante à l'éthanol. Elle détourne son métabolisme en utilisant ses nutriments pour survivre en présence d'éthanol au dépend de sa croissance (98).

1.9 – Monographie du formaldéhyde et paraformaldéhyde

1.9.1 – Dénomination chimique et autres dénominations

Le formaldéhyde ou aldéhyde formique porte aussi les noms suivants : méthanal, formol et méthylaldéhyde (6).

Les dérivés solides, obtenus par divers procédés chimiques, sont souvent considérés comme identiques et confondus, à tort, sous le nom de trioxyméthylènes :

- le véritable trioxyméthylène ((CH₂O)₃) est obtenu par sublimation du trioxyméthylène commercial.
- les polyoxyméthylènes ((CH₂O)_n) sont obtenus par polymérisation du formaldéhyde gazeux ou liquéfié.
- les paraformaldéhydes sont obtenus par évaporation partielle d'une solution de formaldéhyde. Le paraformaldéhyde a été baptisé par Tollens et Mayer pour le distinguer des polyoxyméthylènes, dont le mode d'obtention et la solubilité diffèrent. On le retrouve aussi sous les noms d'oxyde de méthylène et de paraforme (6).

Les dénominations du formaldéhyde et du paraformaldéhyde figurent au Tableau XXXVIII.

Molécule	Autres dénominations
Formaldéhyde	Méthanal, formol et méthylaldéhyde, aldéhyde formique.
Paraformaldéhyde	Oxyde de méthylène, oxyde paraforme.

Tableau XXXVIII : Dénominations du formaldéhyde et de son dérivé

1.9.2 – Formule chimique et poids moléculaire

La formule développée du formaldéhyde est présentée Figure 38.

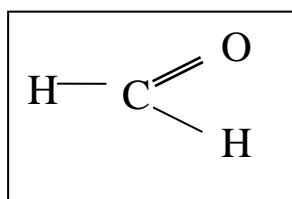


Figure 38 : Formule chimique de l'aldéhyde formique

Le formaldéhyde a pour poids moléculaire $30,02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Le paraformaldéhyde a pour formule chimique $(\text{CH}_2\text{O})_n$. Son poids moléculaire dépend de la valeur de « n » qui peut aller de 20 à 40. Contrairement à ce que pensaient Tollens et Mayer, il n'est pas uniquement formé de dimères ou trimères de l'aldéhyde formique. Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'il existerait de nombreux polymères de formule chimique générale $(\text{CH}_2\text{O})_n\text{OH}_2$ (6).

1.9.3 – Caractères organoleptiques

Ils sont décrits dans le Tableau XXXIX.

Nom	Aspect	Odeur	Saveur
Formaldéhyde	Gaz incolore pouvant se condenser en un liquide incolore.	Très irritante.	Non décrite.
Paraformaldéhyde	Poudre blanche.	Faible odeur de formaldéhyde.	Non décrite.

Tableau XXXIX : Caractères organoleptiques du formaldéhyde et paraformaldéhyde (6)

1.9.4 – Solubilité

Les critères de solubilités figurent au Tableau XL.

Molécule	Eau	Alcool	Autres
Formaldéhyde	Très soluble	Très soluble	Insoluble dans l'éther de pétrole. L'aldéhyde formique liquéfié (obtenu par condensation de la forme gazeuse) est miscible au chloroforme et au benzène. Ce qu'on appelle la « solution commerciale de formaldéhyde » est une solution contenant 30 à 40% de cet aldéhyde, 10 à 15% d'alcool méthylique et 50% d'eau : elle est miscible à l'eau et l'éthanol à 96%.
Paraformaldéhyde	Peu soluble	Peu soluble	Insoluble dans l'éther éthylique. Soluble dans les solutions diluées de soude et de potasse.

Tableau XL : Solubilité du (para)formaldéhyde dans divers solvants (6) (8)

Le degré de solubilité du paraformaldéhyde diminue quand « n » augmente.

1.9.5 – Produits officinaux

La solution de formaldéhyde à 35% doit contenir entre 34,5% m/m à 38,0% m/m de formaldéhyde (8).

Le paraformaldéhyde officinal doit contenir environ 95% d'aldéhyde formique (6).

1.9.6 – Incompatibilités

Le formaldéhyde gazeux se polymérise facilement. Il est décomposé par les rayonnements UV en monoxyde de carbone (CO) et dihydrogène H₂.

Il convient de faire attention à la solution, car il s'agit d'un liquide inflammable et irritant qui est incompatible avec le caoutchouc qu'elle détruit (6).

1.9.7 – Propriétés et indications

1.9.7.1 – Anciennes utilisations

Le formaldéhyde était essentiellement utilisé pour la décontamination des locaux par diffusion ou pour la décontamination du matériel médicochirurgical par stérilisation à basse température (endoscopie, dentisterie) ou des circuits d'hémodialyse (6) (100).

En chirurgie, le formol intervenait dans le traitement des kystes hydatiques jusque dans la fin des années 80. Les kystes hydatiques sont dus à la contamination du foie humain par un parasite : l'entérocoque. Mais le formaldéhyde entraînait parfois des complications telles que des cholangites sclérosantes, ce qui a entraîné son arrêt d'utilisation dans cette indication (6) (101).

A plus faible dose, il était utilisé pour l'inactivation des vaccins. La lotion (à 0,25 ou à 0,50% de la solution officinale) servait à traiter la dihydrose plantaire. Ces deux indications existent toujours (6).

Au début du XX^{ème} siècle, Leo Baekeland (chimiste américain d'origine belge) développe la bakélite qui est la marque d'un matériau constitué à partir d'une résine de formaldéhyde et de phénol thermodurcissable servant d'isolant électrique (6) (102).

On s'en servait aussi dans l'industrie textile dans les étapes de mordantage (application d'un mordant sur une étoffe pour en fixer la teinte) et de durcissement des fibres de soie artificielle ainsi que comme agent anti-froissage. On imperméabilisait les tissus à l'aide de caséine et de gélatine formolée (6) (100). On l'utilisait également dans l'industrie du caoutchouc, de la papeterie et de la photographie (6).

Le Tableau XLI regroupe les utilisations anciennes et actuelles du formaldéhyde.

Domaines	Anciens emplois	Emplois actuels
Domaine médical	<ul style="list-style-type: none"> ● Décontamination des locaux et du matériel médicochirurgical. ● Traitement des kystes hydatiques. ● Inactivation des vaccins. ● Dihydrose plantaire. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Excipient pharmaceutique. ● Inactivation des vaccins. ● Dihydrose plantaire.
Autres domaines	<ul style="list-style-type: none"> ● Isolant électrique (bakélite). ● Dans l'industrie textile : imperméabilisation des tissus. ● Dans l'industrie du caoutchouc, de la papeterie et de la photographie. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Conservateur dans les peintures et les cosmétiques.

Tableau XLI : Utilisations anciennes et actuelles du formaldéhyde

1.9.7.2 – Utilisations actuelles

Le Vidal électronique compte 7 spécialités dans lesquelles le formaldéhyde joue le rôle de principe actif. Elles concernent deux indications : douleurs dentaires (Caustinerf[®] sans arsenic, Osmotol[®] 3 et 4 ou encore Yranicid[®] sans arsenic sont toutes des pâtes pour usage dentaire) et la transpiration plantaire (Ephydrol[®] - Figure 39).

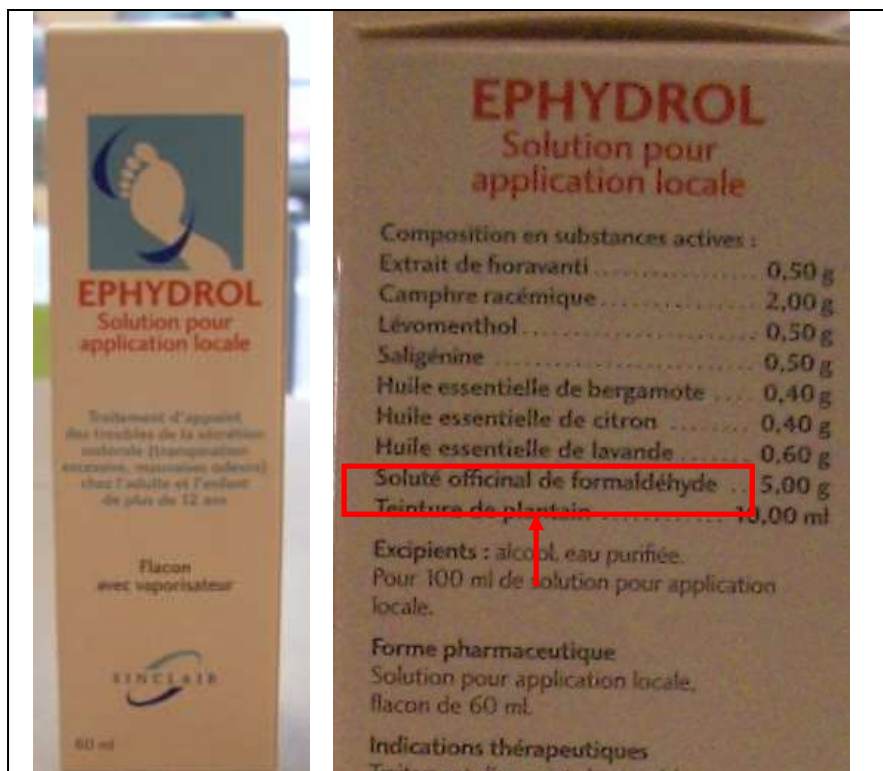


Figure 39 : Photographie d'un antitranspirant plantaire contenant du formol

En tant qu'excipient, on le retrouve dans 28 spécialités (Tableau XLII), notamment dans des vaccins (Figure 40).

Voie d'administration	Forme galénique	Nom de spécialités
Voie parentérale	Solutions injectables	Agrippal [®] , Avaxim [®] , DT Polio [®] , Encepur [®] , Fluarix [®] , Gripguard [®] , Immugrip [®] , Infanrix tetra [®] , Infanrix quinta [®] , Influvac [®] , Mutagrip [®] , Pentavac [®] , Previgrip [®] , Revaxis [®] , Tetragrip [®] , Tetravac [®] , Ticovac [®] (enfant et adulte), Tyavac [®] , Genhevac B [®] adulte, Vaxigrip [®] , Rifadine [®] .
Voie cutanée	Shampoings	Hégor [®] anti-poux.
	Solutions	Hexomédine transcutanée [®] .
Voie vaginale	Tampons	Pharmatex [®] .
Voie orale	Capsules	Zymoplex [®] (traitement des dyspepsies).

Tableau XLII : Spécialités contenant du formaldéhyde

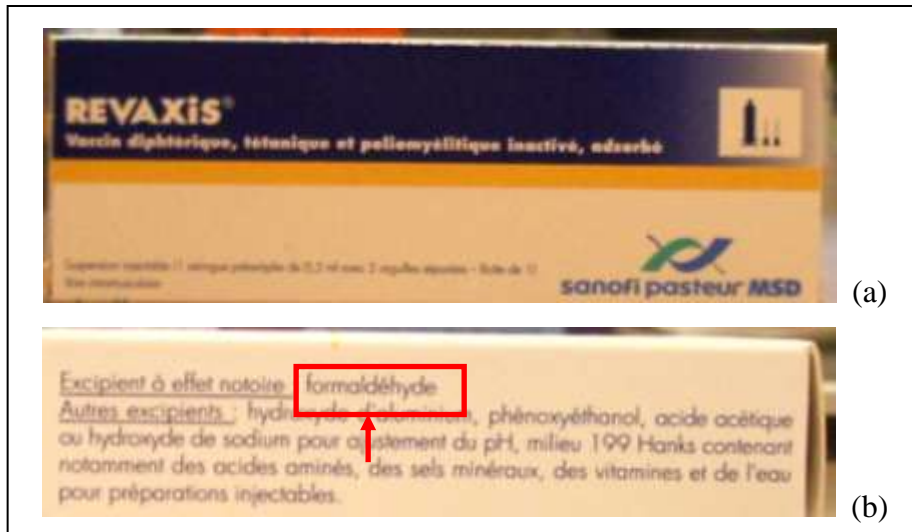


Figure 40 : Photographies (a) et (b) d'un vaccin contenant du formol

On trouve également ce conservateur dans des formes destinées à la voie cutanée (Figure 41).



Figure 41 : Flacon d'Hexomédine transcutanée® (a) et liste des excipients (b)

C'est un conservateur que l'on utilise dans les peintures et les cosmétiques (103). Il constitue une substance active dans les vernis durcisseurs pour les ongles. Le vernis présenté Figure 42, est garanti sans formol, ce qui prouve que d'autres vernis durcisseurs en contiennent.



Figure 42 : Vernis durcisseur d'ongles (a) et sa composition (b)

1.9.8 – Spectre d'activité antimicrobien

1.9.8.1 – Mécanisme d'action du formaldéhyde et résistance

1.9.8.1.1 – Mécanisme d'action

La solution de formaldéhyde possède des propriétés bactéricides, sporicides, antifongiques et virucides. L'action bactéricide se fait par dénaturation des protéines et alkylation des acides nucléiques bactériens, ce qui entraîne la coagulation du protoplasme (6).

Le formaldéhyde et le paraformaldéhyde appartiennent, au même titre que le Bronopol[®] et les composés organomercurels, au groupe des agents électrophiles. Leur action consiste à réagir de manière covalente avec les cellules nucléophiles pour en inactiver les enzymes et à former des radicaux libres (87).

Leurs cibles bactériennes sont la paroi cellulaire et le contenu cytoplasmique :

- au niveau de la paroi, la lyse entraîne la fuite du contenu cellulaire.

- au niveau cytoplasmique, l'inhibition des enzymes et l'interaction avec les acides nucléiques conduit au ralentissement du métabolisme bactérien : des réactions d'alkylation au niveau de l'ADN, de l'ARN et des protéines microbiennes provoquent des lésions irréversibles qui détruisent le germe (88) (104).

1.9.8.1.2 – Mécanisme de résistance

Il s'agit d'un mécanisme enzymatique : les germes possédant une formaldéhyde déshydrogénase sont capables de dégrader le formaldéhyde qui devient alors inactif (105).

1.9.8.2 – Spectre antibactérien du formaldéhyde

1.9.8.2.1 – Bactéries sensibles

Artemisia nauplii est un petit crustacé qui constitue la meilleure nourriture pour les poissons d'élevage. Mais celui-ci est souvent contaminé par des bactéries telles qu'*Aeromonas sp.* et *Vibrio sp.* Ces germes sont des Gram – vivant dans l'eau et provoquent des infections alimentaires chez l'homme suite à la consommation de crustacés (ex : huîtres). Ces deux genres bactériens sont sensibles au formaldéhyde (106). *Serratia sp* est une bactérie Gram – présente à l'interface eau/huile des liquides servant dans l'industrie métallurgique. Ce genre est responsable d'infections nosocomiales chez l'homme. *Serratia* est sensible au formaldéhyde lorsqu'elle est seule dans le milieu. Cependant, en présence de germes résistants au formaldéhyde dans le milieu de culture, *Serratia* peut survivre à une concentration en formaldéhyde trois fois plus élevée (105).

1.9.8.2.2 – Bactéries résistantes

Pseudomonas cepacia, *Pseudomonas aeruginosa* et *Pseudomonas putida* sont des bactéries Gram – (pathogènes pour l'homme) qui produisent des teneurs élevées de formaldéhyde déshydrogénase. Cette enzyme leur permet de résister au formaldéhyde et autres conservateurs générant du formaldéhyde (Bronopol[®] et organomercuriels) en les inactivant (107) (108).

1.9.8.3 – Spectre antifongique

1.9.8.3.1 – Espèces sensibles

Candida tropicalis est une levure présente naturellement dans les flores humaines mais pouvant provoquer des candidoses. Cette levure est sensible au formaldéhyde (CMI < 5 mM) (105).

1.9.8.3.2. – Espèces résistantes

On rapporte que *Fusarium sp* (présent sur les plantes, pathogène opportuniste de l'homme) est résistant au formaldéhyde (CMI = 10 mM) (105).

1.10 – Monographie des sulfites

1.10.1 – Dénomination chimique et autres dénominations

On regroupe sous le terme de sulfites les molécules suivantes : sulfite de sodium, sulfite acide de sodium, disulfite de sodium, disulfite de potassium et sulfite de calcium (6).

Les différentes appellations correspondant à ces molécules figurent au Tableau XLIII.

Molécules	Numéro d'additif alimentaire	Autres noms
Sulfite de sodium	E221	Sulfite disodique, sodium sulfite neutre.
Sulfite acide de sodium dissous	E222	Solution de sulfite monosodique, solution d'hydrogénosulfite de sodium, solution de bisulfite de soude.
Disulfite de sodium	E223	Métabisulfite de sodium.
Disulfite de potassium	E224	Métabisulfite de potassium, anhydrosulfite de potassium.
Sulfite de calcium	E225	Bisulfite de calcium.

Tableau XLIII : Dénominations des sulfites (6) (7)

En cosmétologie, les sulfites figurent sur la liste des conservateurs autorisés (Annexe VI de la Directive Européenne 76/768/CEE modifiée).

On regroupe sous les termes « sulfites » et « bisulfites » organiques les molécules suivantes :

- sulfite d'ammonium,
- bisulfite d'ammonium,
- sulfite de sodium,
- bisulfite de sodium,
- métabisulfite de sodium,
- sulfite de potassium,
- métabisulfite de potassium.

1.10.2 – Formule chimique et poids moléculaire

Les formules brutes et poids moléculaires des sulfites apparaissent au Tableau XLIV.

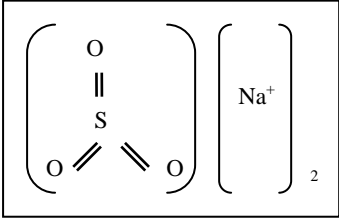
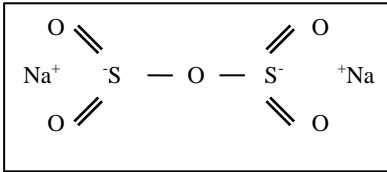
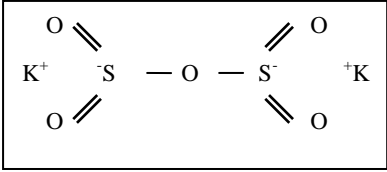
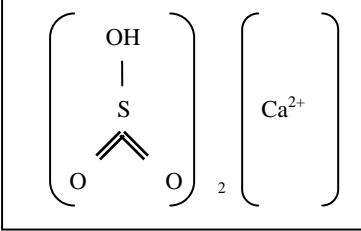
Nom	Formule brute	Formule développée	Poids moléculaire (g.mol ⁻¹)
Sulfite de sodium	Na ₂ SO ₃		126,1
Disulfite de sodium	Na ₂ S ₂ O ₅		190,1
Disulfite de potassium	K ₂ S ₂ O ₅		222,3
Sulfite de calcium	(SO ₃) ₂ CaH ₂		202,22

Tableau XLIV : Formules brutes et poids moléculaires des sulfites

1.10.3 – Caractères organoleptiques

On les trouve dans le Tableau XLV.

Nom	Aspect	Odeur	Saveur
Sulfite acide de sodium dissous	Liquueur incolore ou jaunâtre	Odeur de gaz sulfureux	Acide
Sulfite de sodium	Poudre blanche	Non décrite	Fraîche puis alcaline
Disulfite de sodium	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores	Non décrite	Non décrite
Disulfite de potassium	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores	Faiblement sulfureuse	Non décrite
Sulfite de calcium	Non décrit	Non décrite	Non décrite

Tableau XLV : Caractères organoleptiques des sulfites (6) (7)

1.10.4 – Solubilité

La solubilité des sulfites est détaillée dans le Tableau XLVI.

Nom	Solubilité dans l'eau	Solubilité dans l'alcool
Sulfite de sodium	Soluble	Légèrement soluble
Disulfite de sodium	Facilement soluble	Peu soluble
Disulfite de potassium	Facilement soluble	Peu à très peu soluble

Tableau XLVI : Solubilités des sulfites dans l'eau et l'alcool (6) (7)

1.10.5 – Produits officinaux

Les disulfites de sodium et de potassium officinaux doivent contenir au minimum 95,0% et au maximum 100,5% des produits respectifs NaS_2O_5 et $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (8).

1.10.6 – Incompatibilités

Elles ne sont pas décrites.

1.10.7 – Propriétés et indications

1.10.7.1 – Historique de leur utilisation

1.10.7.1.1 – Utilisations non médicales

Dans l'Antiquité, les Grecs se servaient du dioxyde de soufre pour fumiger leur maison. Puis les Romains et les Egyptiens, l'ont utilisé pour nettoyer les amphores de vins. La première utilisation en tant que conservateur date de 1664 et concerne le cidre (109).

Le sulfite acide de sodium dissous était employé pour décolorer les mains ou les éponges brunies par le permanganate. L'utilisation préalable de soluté au 1/100 de KMnO_4 permettait d'enlever les taches d'encre (6).

1.10.7.1.2 – Utilisations médicales

Le sulfite de sodium est un véhicule pour l'injection de certaines substances telles que : l'adrénaline, l'apomorphine ou encore la procaïne dont les préparations figuraient au Codex 1965 (6). C'est aussi un antiseptique et un désinfectant qui, grâce à son avidité pour l'oxygène, détruit les ferments et matières putrides. Il apparaît comme l'un des meilleurs désinfectants de plaies. On l'utilisait aussi en collutoire, en gargarisme, en lavement, en glycérolé ou encore en pommade (6).

Le métabisulfite de sodium est aussi employé comme antiseptique et désinfectant, mais il est plus actif que le sulfite de sodium (6).

Le bisulfite de calcium servait à la conservation des pièces anatomiques et de certaines substances pharmaceutiques telles que : pommades et gelées (6).

1.10.7.2 – Utilisations actuelles

Les sulfites (surtout le métabisulfite de sodium) sont des conservateurs toujours utilisés dans le domaine pharmaceutique (110).

Ces excipients sont contenus dans 201 spécialités : quelques exemples sont présentés dans le Tableau XLVII.

Forme pharmaceutique	Nom de spécialité
Solutions injectables	Adrénaline aguettant [®] , Anapen [®] , Dopamine aguettant [®] , Innohep [®] .
Comprimés	Alfatil [®] , Feldène [®] , Météoxane [®] .
Sirop et solutions buvables	Fluisédal [®] , Cémaflavones [®] , Fungizone [®] .
Solution auriculaire	Otofa [®] .
Collyres	Bétagan [®] .
Pommades et crèmes	Clairodermyl [®] , Kétoderm [®] .
Supension rectale	Pentasa [®] .

Tableau XLVII : Quelques exemples de spécialités contenant des sulfites

Le produit Pentasa[®] (suspension rectale) est conservé à l'aide de sulfites (Figure 43).



Figure 43 : Conditionnement secondaire d'une boîte de Pentasa[®]

Les sulfites sont très utilisés pour la conservation du vin (Figure 44), de certains aliments comme par exemple la moutarde (Figure 45) (110).



Figure 44 : Bouteille de vin (a) et son étiquette (b)



Figure 45 : Couvercle d'un pot de moutarde contenant du disulfite de potassium

1.10.8 – Spectre d'activité antimicrobien

1.10.8.1 – Mécanisme d'action

Les sulfites appartiennent, au même titre que l'acide sorbique et les parabènes, au groupe des acides organiques faibles et, de ce fait, possèdent un mode d'action commun vis-à-vis des micro-organismes (cf. paragraphe 1.2.8.1) On décrit des propriétés antimicrobiennes à la fois vis-à-vis des bactéries et des champignons. Concernant le monde fongique, les sulfites agissent en empêchant la différenciation des champignons filamenteux pathogènes. Enfin, les sulfites sont capables (110) :

- d'interagir avec les acides nucléiques microbiens pour induire des altérations génomiques provoquant la destruction du germe.
- de générer des radicaux superoxydes en milieu aqueux aboutissant à la destruction microbienne.

1.10.8.2 – Souches sensibles

Le métabisulfite de sodium exerce une action bactéricide sur différentes espèces de staphylocoques, à savoir sur : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus epidermidis* pour des concentrations comprises entre 500 et 1000 µg/ml (109). Ce sont des bactéries Gram + pathogènes pour l'homme impliquées dans des infections cutanées (abcès) ou des septicémies.

Présent dans les produits alimentaires déshydratés, le métabisulfite de sodium empêche la contamination par *Listeria monocytogenes* (responsable de la listériose) (111).

1.10.8.3 – Souches résistantes

Zygosaccharomyces bailii, levure contaminant les produits alimentaires à base de fruits, résiste à tous les acides faibles organiques et par conséquent aux sulfites grâce à une pompe H⁺/ATPase membranaire de type P (49) (54).

2 – TOXICITE DES CONSERVATEURS A EFFET NOTOIRE

2.1 – Toxicité de l'acide borique et de son sel

Le premier cas d'intoxication par acide borique décrit dans la littérature, remonte à 1881.

Les cas décrits par la suite, concernent principalement deux voies d'administration : les voies orale et cutanée. Quelle que soit la voie, l'acide borique est rapidement absorbé et éliminé par voie urinaire sous forme inchangée : la demi-vie par voie orale est de 21h (112).

La toxicité par voie cutanée concerne, le plus souvent, les nouveau-nés et jeunes enfants car :

- l'acide borique, jusqu'au milieu du XXème siècle, était souvent utilisé dans le traitement de l'érythème fessier du nourrisson (Figure 46).
- la peau des nouveau-nés est beaucoup plus fine que celle des adultes, le phénomène de pénétration transdermique étant donc majoré.



Figure 46 : Ancienne boîte de talc.

La toxicité par ingestion concerne à la fois les enfants et les adultes (cas accidentels ou tentative de suicide). Cependant, il est important de noter que, quelle que soit la voie d'intoxication, les manifestations symptomatiques sont similaires.

2.1.1 – Sources et exposition

2.1.1.1 – Sources

2.1.1.1.1 – Sources naturelles

La plus grande source de borates dans le monde est une mine à ciel ouvert située à Boron en Californie.

L'acide libre est présent, sous forme native, dans certaines zones volcaniques telles que la Toscane (113).

2.1.1.1.2 – Sources synthétiques

L'acide borique a été produit pour la première fois par Homberg (1652-1715) à partir du borax, sous l'action d'acides minéraux, et a reçu le nom de « sel sédatif de Homberg ».

L'acide borique est produit principalement à partir des minerais de borate par sa réaction avec l'acide sulfurique (113).

2.1.1.2 – Exposition

2.1.1.2.1 – Causes d'intoxication

En 1962, Valdes-Dapena et Arey (5) passent en revue tous les cas d'intoxication décrits dans la littérature, de 1881 à 1960. Ils comptabilisent, au total, 172 cas dont les causes d'intoxication sont détaillées dans le Tableau XLVIII.

Sidney Farber (114) mentionne une autre cause d'intoxication chez un nouveau-né circoncis 3 jours après sa naissance et dont la mère traitait la blessure par de l'acide borique en poudre. De plus, Schillinger rapporte un cas de tentative de suicide chez une femme de 44 ans ayant ingéré 14 g d'acide borique (9).

Groupes Causes	Adultes		Enfants	
	Morts	Guéris	Morts	Guéris
Ingestion :				
- consciente				
Lavage gastrique	2	1		
Traitement par borax	1 épilepsie	8		1
Avortement	1			
Traitement d'un ulcère	1			
Autres	1	22*		
- accidentelle	5			
Confusion avec l'eau dans l'alimentation lactée			26	28
Autres			4	
Cutanée :				
Abscess lombaire	1			
Plaies	3	4		3
Brûlures	6			
Eczéma	1		1	
Erythème fessier			23	7
Autres :				
Lavage pleural	2	2		
Empyème	1			
Lavement	1	3		
Irrigation vésicale	1	3*		
Irrigation du colon ou rectale		4		
Veine variqueuse	1			
Articulaire		2		
Vaginale		3		
Candidose			1	

* 2 patients ont reçu un traitement oral associé à une irrigation vésicale

Tableau XLVIII : Etiologies d'intoxications par acide borique

2.1.1.2.2 – Doses mortelles

Les doses minimales mortelles d'acide borique et de borate de sodium ne sont pas exactement connues, car il existe des variations interindividuelles. Certains auteurs ont, cependant, tenté d'y répondre.

D'une part, concernant la toxicité aiguë :

- Caujolle (5) en 1951, pense que des doses uniques de 18 à 20 g d'acide borique pour un adulte et de 5 à 6 g pour un nourrisson, seraient des doses mortelles. Cependant, une dose quotidienne de 4 g pour un adulte serait sans incidence à long terme (9).
- Selon Potter (5), 27,6 g d'acide borique constitue la dose orale fatale pour un homme.
- Mc Intyre et Burke (5), en 1937, décrivent deux cas qui s'opposent à cela : celui d'un homme qui, malgré une dose unique de 15 g en sous cutanée, ne présentait que des troubles légers. Le second cas, après administration intraveineuse de 600 ml d'une solution à 2,5% d'acide borique, n'a manifesté que des troubles bénins (flush de la face et vomissement) : ce qui correspondrait à l'équivalent de la dose orale fatale décrite par Potter.
- En 1986, Siegel et Wason considèrent que la dose létale est comprise entre 1 et 3 g pour un nouveau-né, 5 g pour un nourrisson et entre 15 et 20 g pour un adulte (12).

D'autre part, une dose quotidienne de 4 à 5 g d'acide borique pendant trois à quatre semaines ou une dose de 6 à 20 g de borate de sodium répétée plusieurs mois, conduiraient à une intoxication chronique (5).

2.1.1.2.3 - Mortalité

109 cas d'intoxication par acide borique sont recensés et analysés. Les sujets touchés ont des âges très variés (du nouveau-né à l'adulte de 72 ans).

On constate que la mortalité générale (quelque soit l'âge) représente 55%, alors que le taux de mortalité chez les enfants âgés de moins d'un an, est supérieur à 70%.

On compte 28 personnes intoxiquées par voie cutanée dont 19 décès, ce qui représente 17,4% des décès. Au sein des intoxications cutanées, cela représente 67,8% soit environ 70% des cas (112).

Puis, l'étude de Valdes-Dapena et Arey (4), citée auparavant, fait l'inventaire des causes et voies d'administration du toxique chez 172 personnes.

Le Tableau XLIX fait ressortir quelques caractéristiques de cette étude.

La colonne intitulée « autres voies mortelles » concerne :

- deux irrigations pleurales,
- une irrigation vésicale,
- un lavement,

- le traitement d'un empyème (collection purulente située dans une cavité naturelle),
- le traitement d'une veine variqueuse,
- le traitement d'une candidose.

Il est intéressant de noter que, seuls 3 cas mortels sur 83, sont dus à l'ingestion de borax.

	Groupe des adultes			Groupe des enfants			Total		
Nombre d'intoxications	78			94			172		
Nombre de décès	28			55			83		
Taux de mortalité (%)									
- au sein du groupe	35,9			58,5					
- général	16,3			32			48,3		
Voies mortelles :	Orale	Cutanée	Autre	Orale	Cutanée	Autre	Orale	Cutanée	Autre
Nombre de cas :	11	11	6	30	24	1	41	35	7
Mortalité (en %) :									
- au sein du groupe	14,1	14,1	7,7	31,9	25,5	1,1			
- générale	6,4	6,4	3,5	17,4	14	0,6	23,8	20,4	4,1

Tableau XLIX : Taux de mortalité engendrés par l'acide borique (5)

Il ressort nettement que les enfants sont beaucoup plus sensibles à l'acide borique que les adultes : en effet, le taux général de mortalité infantile est le double de celui des adultes (32 % contre 16,3 %). En ce qui concerne la voie cutanée, les chiffres révèlent la même chose : 14 % de mortalité générale pour les enfants contre 6,4% chez les adultes.

Deux explications peuvent nous faire comprendre ce phénomène :

- la finesse de leur peau rend celle-ci plus perméable au passage transcutané du toxique, et ce, d'autant plus si la peau est lésée : on a donc une forte imprégnation.
- l'immaturation des fonctions organiques chez le jeune enfant empêche l'élimination du toxique, qui reste bloqué dans l'organisme et génère des lésions parfois fatales.

2.1.2 – Mécanisme de toxicité et effets toxiques

2.1.2.1 – Mécanisme de toxicité

Le mécanisme exact de toxicité n'est pas connu mais l'acide borique pourrait inhiber la production d'adénosine triphosphate, molécule énergétique de l'organisme (117).

2.1.2.2 – Toxicité digestive

Chronologiquement, les signes digestifs sont les premières manifestations d'une intoxication par acide borique et sont présents dans 73% des cas (12) (112) (114).

On note :

- des régurgitations, des nausées et des vomissements parfois décrits comme projectiles.
- des diarrhées aqueuses, fréquentes, pouvant contenir des glaires. Une coloration verdâtre des selles est décrite comme un signe caractéristique mais n'est pas toujours présente (5) (11) (12) (112).

Dans la quasi-totalité des cas décrits, les troubles digestifs sont à l'origine de l'hospitalisation des nouveau-nés, car :

- ce sont des signes aspécifiques d'étiologies extrêmement diverses.
- un état de déshydratation survient rapidement du fait des pertes liquidiennes importantes et de l'impossibilité de s'alimenter.

En cas d'intoxication avec une dose moyenne d'acide borique, les symptômes digestifs décrits auparavant peuvent être les seuls à se déclarer (11).

2.1.2.3 – Toxicité cutanée

Les signes cutanés sont présents dans 75% des cas (12) (112) (114).

En 1953, deux études s'intéressent à la toxicité transcutanée de l'acide borique et décrivent respectivement 3 et 4 cas d'intoxication chez le nouveau-né (112) (115). Les troubles cutanés commencent par un érythème localisé : au visage, aux mains et aux pieds ou des points érythémateux au niveau des doigts, des orteils, des fesses, du nez et des oreilles. Puis, celui-ci s'étend pour se généraliser à l'ensemble du corps : on décrit une apparence de « boiled lobster » c'est-à-dire de « homard bouilli » (9) (10).

Quelques jours après, il se produit une excoriation des fesses et du périnée ainsi que du scrotum chez les garçons, puis une desquamation de la peau en larges bandes, lorsque l'acide borique a été appliqué pour le traitement de l'érythème fessier.

On note assez régulièrement une rougeur et un gonflement de la paupière, ainsi que des conjonctives injectées (9) (112) (115).

Ainsi, les zones cutanées les plus touchées sont : la paume des mains et la plante des pieds, les fesses (Figure 47), le scrotum et les paupières (9).



Figure 47 : Erythème fessier

Un point semble très intéressant à souligner dans l'étude menée par Ducey et Williams : sur les 3 enfants décrits, 2 sont jumeaux. Il s'agit d'un garçon et d'une fille âgés de 4 mois. Cette dernière souffrait d'une dermatite mais pas son frère. Cependant, leur mère leur a imposé le même traitement par acide borique (uniquement en pommade durant une semaine, puis en bain associé à de la poudre directement enduite sur la peau pendant 15j). Les deux enfants ont manifesté des signes d'intoxication, mais le garçon a survécu alors que la fille est décédée. On peut donc penser que l'imprégnation en acide borique était plus forte chez la fille, du fait d'une peau lésée, qui a favorisé le passage transcutané du toxique dans la circulation sanguine. Pour son frère, ayant au départ, une peau intègre, le passage transcutané a été moindre, ce qui a permis sa guérison.

En 1970, un article souligne la non spécificité des symptômes décrits (digestifs et cutanés) : on ne peut pas les distinguer de ceux causés par la maladie de Ritter (encore appelée « Staphylococcal Scaled Skin Syndrome » : syndrome de la peau écaillée due au Staphylocoque). L'isolement de staphylocoques au niveau des lésions cutanées, n'est pas systématiquement synonyme de maladie de Ritter mais peut être secondaire à l'intoxication par acide borique (116).

Parfois, le décès survient avant que les troubles cutanés ne se déclarent (9) (11).

2.1.2.4 – Toxicité neurologique

Les troubles neurologiques surviennent chez 67% des intoxiqués (12) (112) (114).

Lors d'une intoxication, on peut observer chez le nouveau-né :

- de l'irritabilité,

- une somnolence,
- un opisthotonos dans 2 cas sur 3, dans l'étude de Ducey et Williams, avec pour un des deux nouveau-nés, les bras raidis le long du corps alors que pour l'autre, les coudes sont fléchis et tremblant de temps en temps (115),
- des convulsions,
- des tremblements du visage et des extrémités (112),
- parfois, des périodes d'inconscience de 2 à 3 minutes surviennent plusieurs fois par jour,
- une hyperreflexie avec un signe de Babinsky bilatéral ou bien, au contraire une hyporéflexie avec diminution du réflexe de Moro (113) (115). Le signe de Babinski est un signe clinique qui désigne une extension lente, du gros orteil, par stimulation de la région externe de la plante du pied. Le réflexe de Moro est une réponse à un bruit fort inattendu ou quand l'enfant en bas âge se sent tomber,
- des délires pouvant aller jusqu'au coma,
- une légère dépression de la fontanelle (112).

Chez les adultes, cela se traduit différemment : sont souvent notés des maux de tête, des malaises marqués, une excitation ou au contraire, une dépression.

Dans certains cas, on n'observe aucun trouble neurologique.

2.1.2.5 – Autres symptômes

On retrouve souvent :

- des troubles cardiaques avec une tachycardie,
- des troubles respiratoires, à savoir une détresse respiratoire associée à une tachypnée voire un état de cyanose (112) (115).

L'application de formes cutanées contenant 5% d'acide borique, sur des zones étendues de peau (saine ou non), peut être néphrotoxique. Cela dépend de l'âge (contre indiqué chez les enfants de moins 3 ans), de l'étendue des lésions et de la durée d'application de la solution (7). Les lésions rénales ne sont cependant pas spécifiques (114) : les diverses autopsies réalisées ont montré des nécroses tubulaires et glomérulaires, des occlusions des artères rénales ainsi que des thromboses des veines rénales. Lors d'une intoxication massive, on observe une oligoanurie voire une anurie (11).

Enfin, on décrit une alopécie diffuse, en cas d'exposition professionnelle chronique au borax (blanchisserie) ou en cas de traitement de l'épilepsie (9). On décrit notamment le cas d'une

femme qui, après avoir ingéré 14 g d'acide borique, a développé une alopecie disséminée, puis totale.

2.1.3 – Prise en charge de l'intoxication

2.1.3.1 – Traitement évacuateur

En 1964, Wong est le premier à détailler avec autant de précisions, la prise en charge de l'intoxication à l'acide borique (11).

Selon ses dires, si l'intoxication fait suite à une ingestion, un lavage gastrique semble nécessaire, afin de supprimer le toxique resté dans l'estomac, et cela, pour deux raisons :

- éviter une absorption future du toxique,
- identifier le poison.

L'administration de charbon activé n'est pas nécessaire, car celui-ci absorbe peu l'acide borique (12).

2.1.3.2 – Traitement symptomatique

La déshydratation est présente dans la quasi-totalité des cas : il faut donc administrer un liquide de remplissage.

Une oxygénothérapie peut-être débutée si l'intoxiqué est cyanosé ou présente une difficulté respiratoire importante. On réalisera également une surveillance de la fonction cardiaque si nécessaire.

L'acidose, entraînée par l'excès d'acide, est traitée par administration intraveineuse de lactates ou de bicarbonates de sodium 14‰ (11) (12).

Afin d'éviter une surinfection bactérienne des lésions cutanées, on met en place une antibio-prophylaxie administrée par voie orale ou parentérale.

En cas de convulsions, on utilisait également du phénobarbital pour entraîner la sédation des patients (5) (11) (115).

Les lésions cutanées étaient soit :

- exposées à l'air sans autre traitement (11),
- recouvertes d'huile minérale ou végétale (huile d'olive par exemple), puis on appliquait une pâte cicatrisante au zinc (115),

- lavées avec un savon au permanganate de potassium pour ensuite être recouvertes d'une lotion de calamine (115),
- tamponnées avec une préparation à base de gentiane et de violette ainsi qu'avec une solution diluée de Burow (acetate d'aluminium dissous dans l'eau) plusieurs fois par jour. Ceci était associé à un bain quotidien dans une solution de permanganate de potassium diluée (9).

2.1.3.3 – Traitement épurateur

L'acide borique est facilement résorbé au niveau intestinal et diffuse bien dans l'organisme. L'élimination de ce toxique se fait majoritairement par voie rénale : ceci pose souci puisque ce poison est néphrotoxique. La guérison du patient repose donc sur la capacité des reins à excréter l'acide borique dans les urines, avant la survenue de lésions tissulaires irréversibles. Les patients intoxiqués étant, dans la plupart des cas, oligo- voire anuriques, il a fallu trouver un moyen pour aider cette élimination.

C'est pourquoi, on a longtemps pratiqué les transfusions de sang total. Mais, on s'est rendu compte que son efficacité dans l'intoxication aiguë était limitée et qu'elle n'était pas sans danger.

La transfusion a donc été progressivement abandonnée au profit de la dialyse péritonéale. L'efficacité et la sécurité d'emploi de celle-ci, ont été démontrées par Segar en ce qui concerne l'épuration de l'acide borique. Même si elle élimine les borates en faible quantité, elle permet l'amélioration de la fonction rénale et de l'état clinique, ainsi que la diminution de l'acidose (11).

2.1.3.4 – Traitement spécifique

Il n'existe pas d'antidote pour lutter contre une intoxication à l'acide borique ou à son sel, c'est ce qui explique la gravité de ce type d'intoxication.

Cependant, une étude a montré que, la supplémentation en riboflavine chez les poulets protégeait ceux-ci de la toxicité de l'acide borique (118). Ceci s'explique par le fait que l'acide borique forme, avec la riboflavine, un complexe soluble dans l'eau, qui s'élimine dans les urines (119).

2.1.4 – Bilan de toxicité

Au regard de toutes ces données, on retiendra que l'acide borique et son sel de sodium présentent une faible toxicité à condition de respecter certaines conditions d'utilisation :

- on ne les utilisera pas chez les enfants de moins de 3 ans.
- ils ne doivent pas être appliqués que sur une peau lésée.
- par voie orale, on ne dépassera pas une dose d'1 g pour un nouveau-né, de 5 g pour un nourrisson et de 15 g pour un adulte).

2.2 – Toxicité des parabènes

Depuis plus de cinquante ans, les parabènes comptent parmi les conservateurs les plus utilisés. Pourquoi les choisit-on plutôt que les autres ? Sans doute parce qu'ils se rapprochent du conservateur idéal (24), à savoir :

- ils possèdent un large spectre d'action antimicrobienne.
- ils sont stables aux variations de pH, de température et stables à l'air.
- ils sont suffisamment solubles dans l'eau pour être efficaces en phase aqueuse.
- ils représentent un faible coût sur le plan économique.
- du point de vue galénique : ils sont inodores, insipides, incolores, de pH neutre et ne provoquent ni durcissement ni liquéfaction du produit (120).

Cependant, depuis quelques années, les consommateurs traquent les produits sans parabènes du fait de leur implication supposée dans la survenue de cancer du sein (24).

Nous allons donc passer en revue leur toxicité.

2.2.1 – Les différentes sources de parabènes

2.2.1.1 – Les sources naturelles

Dans le contexte actuel de recherche de produit sans parabènes, il est important de rappeler au consommateur que ces molécules existent à l'état naturel.

En effet, on les retrouve naturellement dans certains aliments tels que :

- Le « cloudberry » : petit fruit issu de la ronce des tourbières (*Rubus chamaemorus*) (Figure 48),



Figure 48 : Cloudberry, fruit de la plante *Rubus chamaemorus*

- le jus de fruits de la passion,
- les vins blancs et vins liquoreux,
- la vanille Bourbon provenant de l'île de la Réunion, de Madagascar, des Comores ou de l'île Maurice (Figure 49),



Figure 49 : Vanille Bourbon

- les parties aériennes d'une plante : *Stocksia brahuica* qui appartient à la famille des *Sapindacées* (121).

En 1979, on trouve du méthylparabène dans les sécrétions vaginales de chiennes en phase d'oestrus uniquement. Cela fait supposer que le méthylparabène constitue une hormone sexuelle de type phéromone chez la chienne (24).

2.2.1.2 – Les sources artificielles

La synthèse industrielle des parabènes résulte de l'estérification de l'acide *p*-hydroxybenzoïque par un alcool. Ils sont ensuite incorporés dans des produits alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques (24).

Dans le domaine alimentaire, on en retrouve notamment dans les plats cuisinés, les gâteaux, les huiles et les substituts du sucre ainsi que dans les emballages des aliments.

2.2.2 - Réglementation et exposition

2.2.2.1 – Doses réglementaires

2.2.2.1.1 – Dans le domaine alimentaire

En Europe, la Directive 95/2/CE du Parlement Européen concerne les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants (Annexe III). Elle autorise l'utilisation des méthyl-, éthyl-, propylparabènes et de leurs sels de sodium en tant qu'additifs alimentaires dans quatre catégories de produits industriels à une concentration inférieure à 0,1% en poids de l'aliment et de la manière suivante (122) :

- en « quantum satis » dans les produits à base de viande séchée, c'est-à-dire en quantité nécessaire à l'obtention de l'effet technologique désiré en travaillant selon les Bonnes Pratiques de Fabrication.
- la dose maximale acceptable est de 1 g/kg dans les gelées recouvrant le pâté.
- la dose maximale acceptable est de 0,3 g/kg dans les confiseries (sauf le chocolat).
- la concentration maximale est de 2 g/kg dans les compléments alimentaires diététiques liquides.

Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) qualifie l'adjonction des méthyl- et propylparabènes aux aliments (à des concentrations ne dépassant pas 0,1%) comme GRAS (Generally Recognized As Safe) (24).

De ce fait, elle autorise leur usage en tant que :

- substances savoureuses et adjuvantes en addition directe aux boissons et en quantité n'excédant pas 20 ppm.

- substances antifongiques alimentaires indirectes, c'est-à-dire ajoutées dans les matériaux de conditionnement, sans limite de concentration.

La JECFA (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) est un comité international d'experts issus de la FAO (Food and Agriculture Organisation) et de l'OMS, statuant sur les additifs alimentaires. La FEMA (Flavour and Extract Manufacturer's Association) correspond à une association américaine regroupant les fabricants d'arômes et d'extraits. Ces deux organismes approuvent aussi l'emploi des parabènes dans le domaine alimentaire : en 1974, la JECFA fixe l'apport journalier conseillé (AJC) entre 0 et 10 mg/kg/j (24). Cependant, la Commission Européenne a demandé à des experts de l'EFSA (European Food Safety Authority) de réévaluer les AJC. En 2004, l'EFSA confirme les AJC à 0-10 mg/kg/j pour les méthyl- et éthylparabènes ainsi que pour leurs sels de sodium mais pas pour le propylparabène. Cette réserve est due aux interrogations suscitées par certaines études, faisant état d'un éventuel effet du propylparabène sur la production de sperme chez le rat. Bien que la quantité de propylparabène soit limitée dans les aliments et qu'elle ne représente probablement aucun risque pour les consommateurs, les experts ont été incapables de recommander un AJC spécifique au regard des connaissances actuelles. Ceci nous ramène à la décision prise en 1994 par le SCF (Scientific Committee for Food) qui autorise temporairement un AJC de 0-10 mg/kg/j pour le propylparabène et son sel sodique (123).

Leur utilisation est autorisée dans d'autres pays tels que le Japon, le Canada ou encore les Philippines (24).

2.2.2.1.2 – Dans les cosmétiques

L'annexe VI, référence 12 de la Directive Européenne 76/768/CEE modifiée fixe les concentrations maximales de parabènes pouvant être utilisés dans le produit fini (123) :

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

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) (34).

2.2.2.1.3 – Dans les médicaments

C'est dans le Journal Officiel du 29 août 1999 qu'est parue la Décision du 28 juillet 1999 dans laquelle l'annexe II liste les conservateurs à effet notoire, dont les parabènes.

Cette décision concerne les voies topique et parentérale pour lesquelles aucune dose seuil n'a été établie. Les concentrations dépassent rarement 1% (24). Les doses habituellement utilisées sont :

- 0,1 à 0,15 % pour les crèmes, gels et lotions.
- 0,05 à 0,1% pour les collyres (en association avec le chlorure de benzalkonium).
- 0,05 à 0,15% pour les produits destinés à la voie orale et les vaccins.

2.2.2.2 – Estimation de l'exposition quotidienne

En 1984, Elder a cherché à quantifier le niveau d'exposition aux parabènes en tenant compte des trois sources d'exposition : l'alimentation, l'utilisation de produits cosmétiques et la prise de médicaments.

On estime que l'apport alimentaire représente environ 1 mg/j, la consommation médicamenteuse environ 25 mg/j et l'application de produits cosmétiques environ 50 mg/j. Ce qui fait un apport quotidien global de 76 mg/j en parabènes pour un individu pesant 60 kg, ce qui dépasse les 10 mg/kg/j autorisés (34).

2.2.3 – Effets toxiques des parabènes

En 2005, 3 rapports officiels européens ont statué sur la toxicité ou l'innocuité des parabènes : ils s'appuient sur le rapport de base publié en 1994 par le SCF (Scientific Committee on Food) (123).

2.2.3.1 – Toxicité par voie orale

2.2.3.1.1 – Toxicités aiguë, sub-chronique et chronique

Il faut tout d'abord savoir que, suite à leur ingestion, les parabènes sont rapidement absorbés et métabolisés en acide p-hydroxybenzoïque et conjugués grâce à des estérases et enzymes de conjugaison. Il n'y a pas d'accumulation dans l'organisme. On retrouve les métabolites dans les urines dès 30 minutes après l'ingestion et la quasi-totalité de la dose ingérée est éliminée en 24h (86% pour le méthylparabène) (124) (125).

2.2.3.1.1.1 – Toxicité aiguë

La toxicité aiguë chez les animaux est faible et diminue lorsque la longueur de la chaîne alkyle augmente car le temps d'hydrolyse est plus important (126).

La toxicité des parabènes ne survenant qu'à haute dose, le SCF a fixé la dose sans effet toxique à 1000 mg/kg/j (123).

Les doses létales entraînant 50% de décès chez l'homme (DL50) sont (127) :

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

2.2.3.1.1.2 – 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 (126). 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 (125).

2.2.3.1.2 – Génotoxicité, carcinogénicité et toxicité proliférative

En tenant compte de toutes les études réalisées *in vitro* et *in vivo*, le SCF a conclu qu'il n'existait pas de pouvoir carcinogène pour les méthyl-, éthyl- et propylparabènes (123).

La structure chimique des parabènes ne révèle aucun potentiel carcinogène. Une étude réalisée chez le rat confirme cette observation : on administre 1 g/kg/j de méthylparabène à

65 rats durant toute leur vie sans mettre en évidence quelque pouvoir carcinogène que ce soit (128). Il en est de même pour le propyl- et le butylparabène (126) (129).

Cependant, les propyl- et butylparabènes peuvent, par voie orale, exercer une toxicité proliférative sur les cellules stomacales de rongeurs. Il est toutefois important de préciser que cela intervient à des doses nettement supérieures aux doses d'exposition humaine (123).

2.2.3.1.3 – Effet bronchodilatateur

Les parabènes sont bronchodilatateurs : les méthyl- et propylparabènes, administrés *in vitro* sur une trachée de porc de Guinée, provoquent une relaxation rapide, réversible et dose-dépendante de cette dernière. Cet effet est attribué à l'inhibition des phosphodiésterases (130).

2.2.3.2 – Toxicité par voie injectable

Un effet myorelaxant est attribué aux parabènes. Le Narcan[®] est une solution injectable servant d'antidote aux morphiniques et dont les excipients sont les méthyl- et propylparabènes ; l'injection *in vitro* de ce produit, dans des tissus animaux, entraîne une myorelaxation. Cet effet ne met en jeu ni mécanisme adrénérgique, ni mécanisme cholinérgique mais un système de capture et libération de calcium attribué aux parabènes (131). Des études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence l'effet anesthésique des parabènes qui bloquent la conduction nerveuse (132) (133). Une publication dans la revue Nature indique qu'une solution injectable contenant 0,1% de méthylparabène produit le même effet qu'une solution contenant 0,05% de procaine (anesthésique de référence) (134).

2.2.3.3 – Toxicité cutanée

2.2.3.3.1 – Vieillesse cellulaire photo-induit

Le méthylparabène pourrait augmenter le vieillissement cellulaire d'une peau exposée aux UV, c'est-à-dire augmenter les rides d'expression, provoquer l'apparition précoce de taches brunes et la perte d'élasticité. L'application d'une crème contenant des parabènes (en concentration analogue à celle utilisée dans les produits du commerce) suivie d'une exposition à 30 mJ/cm² d'UV (dose quotidienne moyenne d'exposition estivale) révèle la

destruction de 19% des cellules contre 6% pour le contrôle. C'est ce que l'on trouve mentionné sur le site « Organic Natural Health », site alarmiste qui chante les louanges du Bio et pointe les produits de synthèse du doigt, les rendant responsables de nombreux effets délétères (135).

2.2.3.3.2 – Réactions d'hypersensibilité

2.2.3.3.2.1 – Mécanisme et réactions

La structure chimique des parabènes ne révèle aucun effet potentiel d'hypersensibilité immédiate ou retardée. Une conjugaison préalable, à une molécule porteuse (généralement une protéine), est indispensable pour que le parabène soit reconnu comme une haptène et ainsi induire une réaction immunitaire (24).

Les tests de sensibilisation réalisés sur peau saine d'animaux concluent que les parabènes sont non sensibilisants. Les personnes sans terrain atopique développent rarement une dermatite de contact aux parabènes : ils sont pratiquement non-irritants et non-sensibilisants (136). Cependant, l'application de parabènes sur une peau lésée (un ulcère de jambe par exemple) entraîne une sensibilisation (un eczéma de contact) (137). Une hypersensibilité de contact aux parabènes peut ensuite induire un eczéma endogène lors d'administration injectable ou orale de parabènes, mais cela reste exceptionnel (138).

On retiendra que l'utilisation des méthyl- et propylparabènes est contre-indiquée dans les préparations topiques destinées à être appliquées sur une peau altérée.

Par contre, leur présence dans les produits cosmétiques voués à des peaux intègres est considérée comme sûre (24).

2.2.3.3.2.2 – Paradoxes des parabènes

Il en existe trois :

- les personnes ayant développé une dermatite de contact, suite à l'application de parabènes sur une peau lésée, tolèrent l'application ultérieure de cosmétiques contenant ces mêmes parabènes sur peau saine (139).
- les personnes sensibilisées aux parabènes par voie cutanée tolèrent les aliments et médicaments contenant ces conservateurs administrés par voie orale ou injectable.

- l'incidence de la sensibilité aux parabènes n'augmente pas chez les patients brûlés traités localement avec des produits contenant des parabènes. En effet, les cellules de Langherans, normalement présentes dans l'épiderme et impliquées dans les réactions immunitaires, sont détruites chez les brûlés (24).

2.2.3.4 – Effets hormonaux

2.2.3.4.1 – Effet œstrogénique des parabènes

Plusieurs études réalisées *in vitro* et *in vivo* démontrent les effets oestrogéniques des parabènes. Même si cet effet est moindre comparé à celui du 17- β œstradiol, il n'est pas pour autant négligeable (140) (141).

Les parabènes sont capables de se lier aux récepteurs œstrogéniques α et β : cette liaison entraîne une activation génique responsable de la stimulation de la croissance cellulaire et de l'augmentation de la sensibilité aux récepteurs. Cette liaison se vérifie par l'utilisation de tamoxifène : c'est un anti-œstrogène indiqué dans le traitement du cancer mammaire hormono-dépendant et qui agit en déplaçant l'œstradiol de sa liaison au récepteur. On a constaté que le tamoxifène inhibe *in vitro* l'activité des parabènes.

Le potentiel œstrogénique *in vitro* augmente avec la longueur de la chaîne alkyle et les ramifications présentes sur celle-ci, on a donc l'effet croissant suivant : méthyl- < éthyl- < propyl- < butyl- < benzyl- < isopropyl- < isobutylparabène (142). Le Tableau L quantifie l'effet de chaque parabène par rapport à celui du 17- β œstradiol.

Molécule	Effet œstrogénique
17- β œstradiol	1
Méthylparabène et acide <i>p</i> -hydroxybenzoïque	$2,5 \cdot 10^{-6}$
Ethylparabène	$1,5 \cdot 10^{-5}$
Propylparabène	$3 \cdot 10^{-4}$
Butylparabène	10^{-4}

Tableau L : Effet œstrogénique quantitatif des parabènes (142)

Comparé aux phyto-œstrogènes, l'effet des parabènes est négligeable. Les phyto-œstrogènes sont des molécules issues du soja et du yam indiquées dans la prise en charge des troubles ménopausiques (143).

2.2.3.4.2 – Conséquences de cet effet œstrogénique

2.2.3.4.2.1 – Effet utérotrrophe

En 1998 et 2000, deux études réalisées *in vivo* chez des rats femelles déterminent les effets des parabènes au niveau utérin (143). Il en ressort ce qui suit :

- il n'existe aucun effet utérotrrophe pour les méthyl-, éthyl- et propylparabènes.
- on note un effet utérotrrophe pour les butyl et isobutylparabènes utilisés à très haute dose, mais celui-ci est moindre par rapport à celui du 17- β œstradiol.

En 2004, on décrit une activité utérotrrophe pour tous les parabènes. L'étude est réalisée *in vivo* chez des souris ovariectomisées recevant par voie sous-cutanée pendant trois jours des parabènes (2 lots tests : 1 recevant 362 $\mu\text{mol/kg/j}$, l'autre recevant 1086 $\mu\text{mol/kg/j}$) ou du 17- β œstradiol (lot témoin recevant 0,036 $\mu\text{mol/kg/j}$) (144). Pour le 17- β œstradiol, on obtient un effet utérotrrophe dans 100% des cas. Selon le parabène utilisé (à la dose de 1086 $\mu\text{mol/kg/j}$), on observe un effet utérotrrophe compris entre 38 et 76%.

Cependant, si les parabènes sont administrés par voie orale, aucun effet utérotrrophe ne se manifeste (145).

Comme le métabolisme et l'élimination des parabènes dépendent de la dose, de la voie d'administration et de l'espèce considérée, des études sont nécessaires chez l'homme (24).

2.2.3.4.2.2 – Effet sur le système reproducteur mâle

Sur ce point, les parabènes se divisent en deux catégories :

- d'un côté, le méthyl- et l'éthylparabène, pour lesquels aucun effet toxique sur les hormones sexuelles et les organes reproducteurs mâles n'est observé chez le rat, et ce jusqu'à 1030 mg/kg/j (146).

- de l'autre, le propyl- et le butylparabène pourraient exercer un effet toxique sur les sécrétions hormonales et les organes reproducteurs du rat, à des doses compatibles avec les doses d'exposition humaine (147). On a constaté qu'administrer 100 mg/kg/j de butylparabène, par voie sous-cutanée, à des rats femelles gestantes ou allaitantes, a des conséquences sur la descendance mâle (baisse du poids des testicules, des vésicules séminales et de la prostate, diminution de la production de sperme et de la mobilité des spermatozoïdes) (148). La même expérience avec une dose de 2 mg/kg/j, administrée par voie orale, n'entraîne aucune toxicité. C'est à partir de 10 mg/kg/j qu'on observe les effets

toxiques : la diminution du poids de l'épididyme, du nombre de cellules spermatiques ainsi que la baisse de spermatogénèse et du taux sanguin de testostérone (149).

A partir des ces données, l'EFSA (European Food Safety Authority) a fixé les limites suivantes (150):

- une dose sans effet toxique de 1000 mg/kg/j pour le méthyl- et l'éthylparabène.
- une dose sans effet toxique de 2mg/kg/j et la plus petite dose entraînant une toxicité à 10mg/kg/j pour le propyl- et le butylparabène. Cette dernière correspond à la dose journalière admissible fixée par l'Union Européenne.

Mais en 2005, l'AFSSaPS demande d'approfondir le sujet concernant la toxicité sur la reproduction, notamment quant à l'éventuelle réversibilité de ces effets pour écarter le risque lié à leur utilisation (140).

2.2.3.4.2.3 – Implication dans le cancer du sein

2.2.3.4.2.3.1 – La controverse

On a incriminé les contraceptifs hormonaux et le traitement substitutif hormonal de la ménopause dans l'augmentation de l'incidence d'apparition du cancer du sein. De même, les phyto-œstrogènes sont controversés. Comme les parabènes possèdent une activité œstrogénique, aussi minime soit-elle, on se demande si eux aussi sont responsables de la survenue du cancer du sein.

La polémique concernant les parabènes apparaît suite à la parution d'un article du Dr Darbre en 2004, qui détecte la présence de parabènes dans des biopsies de tissus tumoraux mammaires (151) : sur 20 biopsies, 18 en contiennent et le méthylparabène constitue 60% des parabènes détectés. On retrouve les concentrations moyennes de chaque parabène dans le Tableau LI.

Molécules	Concentration moyenne (en ng/g de tissu)
Méthylparabène	12,7
Propylparabène	2,6
Butylparabène	2,3
Ethylparabène	2,0
Isobutylparabène	0,9

Tableau LI : Concentrations moyennes des parabènes détectés dans les tissus tumoraux mammaires

Ces concentrations coïncident avec les concentrations nécessaires pour obtenir un effet œstrogénique *in vitro* (141).

2.2.3.4.2.3.2 – Limites

L'étude du Dr Darbre n'est pas reconnue par tous les scientifiques, car aucun lien formel n'est établi entre parabènes et cancer mammaire. De plus, puisque les glandes mammaires évacuent les toxines (dont les parabènes), il est difficile pour les parabènes de pénétrer dans le sein. Les scientifiques pensent plutôt que la survenue de cancer du sein est liée à l'obésité croissante et la puberté précoce de la population, ainsi qu'aux grossesses et ménopauses tardives (152).

Les experts ont observés divers biais dans cette étude, à savoir :

- 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 ? (140).
- il manque des informations capitales sur les patientes : leur âge, leurs historiques cosmétique et médicamenteux (produits, voies d'administration...) ainsi que le type de cancer (hormonodépendant ou non) (24).
- la taille de l'échantillon est trop petite pour tirer des conclusions sur un éventuel lien entre l'application de cosmétiques, au niveau des aisselles, et la survenue d'un cancer du sein (152).
- l'auteur révèle lui-même des erreurs de mesures (140).

De plus, on connaît le mécanisme des œstrogènes dans le développement tumoral mammaire : les œstrogènes sont métabolisés en molécules capables d'altérer l'ADN des cellules mammaires (le 16-hydroxy-, le 2-hydroxy- et le 4-hydroxyœstrogène). Or un tel métabolisme n'existe pas pour les parabènes (143).

Enfin, d'autres molécules, possédant une activité œstrogénique supérieure à celle des parabènes et qui sont très utilisées, peuvent être détectées dans les tissus humains (dont le tissu mammaire) et ne sont pas mises en rapport avec un développement tumoral : c'est le cas des composés organochlorés (24) (143).

En résumé, cet article soulève beaucoup de questions, sans y apporter de réponses : Comment les parabènes sont-ils arrivés dans le tissu mammaire ? A quelle concentration les trouve-t-on et combien de temps y restent-ils ? Sont-ils dangereux ?

2.2.4 – Prise en charge de l'intoxication

En cas de sensibilité cutanée aux parabènes, l'application cutanée de produits contenant ces conservateurs est à proscrire. On soignera les dermatites de contact et urticaires à l'aide de crèmes dermocorticoïdes jusqu'à guérison complète des lésions.

2.2.5 – Bilan de toxicité

Les parabènes présentent une très faible toxicité générale et sont bien tolérés, même si des allergies peuvent survenir : urticaires et dermatites.

Ils ne sont pas mutagènes et les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérigène.

Mais on les suspecte d'être à l'origine d'une perturbation du système endocrinien, du fait de leur capacité à mimer l'action des hormones féminines, en s'attachant aux récepteurs d'œstrogènes des cellules de l'organisme. On sait que les facteurs hormonaux sont prédominants dans le développement d'un cancer du sein. Or, les parabènes les plus actifs sont 10 000 fois moins puissants que l'œstradiol, cette hormone qu'on administre aux femmes ménopausées dans les traitements substitutifs.

En ayant connaissance de tout cela, il devient difficile de croire en la toxicité réelle des parabènes.

Mais l'enjeu commercial est grand puisque la population a toujours la notion de « cancer mammaire provoqué par les parabènes ». Les produits « sans parabènes » deviennent de plus en plus nombreux et constituent l'argumentaire de vente des laboratoires. Le pharmacien a peut-être un rôle à exercer dans ce domaine, afin d'endiguer la psychose concernant les parabènes et de rétablir la vérité les concernant.

2.3 – Toxicité de l'acide benzoïque et de l'alcool benzylique

L'alcool benzylique, est rapidement métabolisé en acide benzoïque dans l'organisme par simple oxydation (153). C'est pourquoi, j'ai choisi de regrouper ces deux molécules quant à leur toxicité.

2.3.1 – Sources et exposition

2.3.1.1 – Sources naturelles

On trouve naturellement de l'acide benzoïque et de l'alcool benzylique dans les aliments suivants (153) :

- les abricots,
- les haricots verts,
- le cacao,
- la canneberge,
- les champignons,
- le miel.

On trouve également de l'alcool benzylique dans les huiles essentielles de certaines plantes telles que le jasmin, la jacinthe et l'ylang-ylang (154) (Figures 50, 51 et 52).



Figure 50 : Jasmin



Figure 51 : Jacinthe



Figure 52 : Ylang-ylang

2.3.1.2 – Synthèse

La synthèse d'acide benzoïque se fait à partir du toluène (ou de l'un de ses dérivés chlorés) que l'on oxyde au moyen d'acide nitrique (6).

La production d'alcool benzylique résulte de l'action du carbonate de sodium ou de potassium sur le chlorure de benzyle (155).

2.3.1.3 – Doses réglementaires

2.3.1.3.1 – Dans les domaines alimentaire et pharmaceutique

En 1979, la JECFA/WHO fixe la dose journalière acceptable (DJA) entre 0 et 5 mg/kg pour l'acide benzoïque, ses sels et l'alcool benzylique (156).

On autorise l'utilisation de l'alcool benzylique en tant qu'actif dans les produits OTC (Over The Counter) et les médicaments. Mais en 1982, la FDA (Food and Drug Administration) réalise une étude sur les dentifrices et autres produits de soin dentaire contenant de l'alcool benzylique : ils recommandent de ne pas les utiliser chez les enfants de moins de 2 ans (157).

2.3.1.3.2 – En cosmétologie

En 1995, l'Union Européenne fixe les concentrations maximales d'utilisation pour l'acide benzoïque et son sel de sodium ainsi que pour l'alcool benzylique (158) :

- à 0,5% pour l'acide benzoïque et son sel de sodium (calculé en acide),
- à 1% pour l'alcool benzylique utilisé en tant que conservateur.

Au Japon, il n'existe aucune restriction d'utilisation concernant l'alcool benzylique.

2.3.2 – Effets toxiques de l'acide benzoïque et de l'alcool benzylique

2.3.2.1 – Toxicité par voie orale

2.3.2.1.1 – Toxicités aiguë, subchronique et chronique

2.3.2.1.1.1 – Toxicité aiguë

2.3.2.1.1.1.1 – Chez l'animal

La FEMA (Flavour and Extract Manufacturer's Association) a examiné, en 1984, toutes les données de littérature concernant la toxicité orale aiguë de ces molécules, ce qui a permis d'établir les doses létales 50 (DL50) selon les espèces animales (153). Ces données sont présentées dans le Tableau LII.

Chez le chien, une dose de 0,2 mg/kg d'alcool benzylique par voie orale induit une irritation de la muqueuse gastrique provoquant vomissements et défécation (159) (160).

Espèce animale	DL50 pour l'acide benzoïque (en mg/kg)	DL50 pour le benzoate de sodium (en mg/kg)	DL50 pour l'alcool benzylique (en mg/kg)
Souris	1996	-	1580
Rat	2000 à 2500	2100 à 4070	1230 à 3200
Lapin	-	2000	1040
Chien	-	2000	-

Tableau LII : Doses létales 50 (DL50) de l'acide benzoïque, son sel de sodium et de l'alcool benzylique selon différentes espèces animales

Des études de toxicité à court terme ont été réalisées, chez le rat et la souris, sur une durée de 16 jours (161). Des groupes de 10 rats ou 10 souris (5 par sexe) recevaient différentes doses d'acide benzoïque, d'alcool benzylique ou de placebo, 5 jours par semaine durant 16 jours.

Les doses d'acide benzoïque allaient de 1,80% à 3,00% et celles d'alcool benzylique de 125 à 2000 mg/kg. Les effets indésirables se sont surtout manifestés à haute dose : dès 2% pour l'acide benzoïque et 1000 mg/kg pour l'alcool benzylique. On a pu observer :

- du sang autour du museau,
- des hémorragies sous-cutanées,
- du sang dans la vessie et les urines,
- une léthargie,
- une perte de poids
- des convulsions.

Partant de ces constatations, l'EPA (Environmental Protection Agency) a fixé, pour l'alcool benzylique, les concentrations pour lesquelles aucun effet indésirable ne se manifeste à moins de 250 mg/kg pour les souris mâles, et à moins de 500 mg/kg pour les souris femelles (162). Les concentrations pour lesquelles les effets toxiques apparaissent sont de 500 mg/kg pour les rats mâles et 250 mg/kg pour les rats femelles. Elles sont détaillées dans le Tableau LIII.

Sexe	Dose sans effet toxique chez la souris	Plus petite dose entraînant des effets toxiques chez le rat
Mâle	≤ 250 mg/kg	≤ 500 mg/kg
Femelle	≤ 500 mg/kg	≤ 250 mg/kg

Tableau LIII : Doses sans effet toxique et plus petites doses engendrant des effets toxiques pour l'alcool benzylique chez le rat et la souris

Par voie respiratoire, des groupes de 6 rats inhalent des vapeurs d'alcool benzylique ou d'acide benzoïque en atmosphère normale aux concentrations et durées respectives de 2000 ppm pendant 4h et 1000 ppm pendant 8 h sur une période de 14 jours. Dans les deux cas, on obtient un taux de mortalité de 50 % après 14 jours (163).

2.3.2.1.1.1.2 – Chez l'homme

Selon le RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances), la dose mortelle d'acide benzoïque la plus faible chez l'homme est de 500 mg/kg (160).

L'ingestion d'une dose unique de 33 g de benzoate de sodium par une personne de 60 kg, provoque des signes clairs d'empoisonnement : pâleur intense, pouls faible et irrégulier, altération de l'état général, céphalées et nausées (164).

De même, 12 hommes ayant bu du jus d'orange contenant 0,1% de benzoate de sodium se sont plaints d'un goût brûlant, de troubles digestifs (nausées, vomissements et constipation), d'une transpiration inhabituelle et d'une diminution de diurèse avec augmentation d'albuminurie (165). Cependant, l'auteur avoue avoir ingéré 6 g/j de benzoate pendant 3j sans ressentir quelque effet indésirable que ce soit, ce qui permet de relativiser.

Une autre étude rapporte l'ingestion, par 12 personnes, de doses croissantes d'acide benzoïque par tranche de 5 jours : d'abord 1 g puis 1,5 g, 2 g et 2,5 g. Trois patients se sont plaints de (166):

- troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, brûlure œsophagienne et indigestion, sensation de faim.
- céphalées, irritation et faiblesse.

Chez l'adulte sain, la nébulisation d'une solution saline contenant de l'alcool benzylique peut provoquer la survenue d'une bronchite (167).

2.3.2.1.1.2 – Toxicité subchronique

Les conditions d'étude sont presque les mêmes que celles décrites dans le paragraphe précédent (groupes de 20 rats ou souris dont 10 mâles et 10 femelles, présence de lots témoins) mais la durée d'étude est de 13 semaines (161). Les doses d'alcool benzylique administrées sont de 50, 100, 200, 400 ou 800 mg/kg. Dans les groupes ayant reçu 800 mg/kg, on observe, comme précédemment, du sang autour du museau et une perte de poids. Mais on note aussi des troubles neurologiques avec perte d'équilibre, difficulté respiratoire et léthargie. L'examen histopathologique révèle une nécrose au niveau de l'hippocampe et des muscles squelettiques, un thymus congestionné, des hémorragies et des lésions rénales.

C'est à partir de ces données que l'EPA a extrapolé une dose d'exposition subchronique humaine de référence (162). Considérant la dose sans effet toxique de 143 mg/kg pour les rats femelles (lesquelles constituent le sexe le plus sensible à l'alcool benzylique), on a appliqué un facteur multiplicateur de 100 (10 pour le changement d'espèce et 10 pour la sensibilité interindividuelle) pour obtenir la dose d'exposition de référence de 1,43 mg/kg/j laquelle est arrondie à 1 mg/kg/j. Cette dose est « une estimation d'un niveau d'exposition qui n'est supposé entraîner aucun effet indésirable quand l'exposition est limitée dans le temps ».

Concernant les benzoates, le GRAS Report conclut qu'une concentration d'environ 1 % est non toxique mais, si elle est supérieure à cela, on assiste à une perte d'appétit, une diminution de croissance ainsi qu'à de nombreux effets toxiques chez l'animal (168).

Une consommation quotidienne de 80 mg/kg/j d'acide benzoïque durant 3 mois entraîne une perte significative de poids chez la souris (169).

2.3.2.1.1.3 – Toxicité chronique

2.3.2.1.1.3.1 – Chez l'animal

Cette fois, l'étude dure 2 ans (103 semaines) et les groupes contrôles et tests comportent 100 rats ou souris dont 50 mâles et 50 femelles. Chaque groupe reçoit une dose d'alcool benzylique par voie orale (100 ou 200 mg/kg/j pour les souris ; 200 ou 400 mg/kg/j pour les rats) ou un placebo 5 jours sur 7 (161). A la fin de l'étude, seulement 17 rats femelles sur 50 survivent dans les 2 groupes tests contre 35 sur 50 dans le lot contrôle.

Le signe clinique majeur est une hyperplasie épithéliale de l'estomac. On ne note pas de différence de poids entre les groupes tests et contrôles.

L'EPA a extrapolé la dose d'exposition chronique humaine à partir de celle du rat : elle est de 52 mg/j pour une personne de 70 kg.

Chez le rat mâle, la dose la plus faible engendrant un effet toxique est de 286 mg/kg. L'extrapolation de cette valeur chez l'homme se fait avec un coefficient 1000 : 10 pour le changement d'espèce, 10 pour la sensibilité interindividuelle et 10 pour passer de la plus faible dose toxique à la dose non toxique. Au final, on obtient une dose d'exposition humaine chronique de référence de 0,286 mg/kg/j soit 0,3 mg/kg/j (162).

Pour ce qui est de l'acide benzoïque, une étude montre que des rats recevant, sur 18 mois, une alimentation contenant cet acide à 1,5% finissent par perdre leur appétit et du poids (170). Par contre, lorsque la concentration d'acide benzoïque alimentaire passe sous la barre des 1%, aucun effet indésirable ne se manifeste (171).

2.3.2.1.1.3.2 – Chez l'homme

Une étude a été menée, en 1973, en utilisant 3 groupes d'individus recevant des doses allant de 100 mg/j pendant 82 jours jusqu'à 1000 mg/j pendant 88 jours.

Quel que soit le groupe considéré, aucun effet indésirable n'a été noté (172).

2.3.2.1.2 – Effets sur la reproduction et le développement

Trois études ont été réalisées chez la souris gestante, afin de mesurer la toxicité de l'alcool benzylique sur la reproduction :

- la première (étude 1) concerne 50 souris gestantes recevant 750 mg/kg/j d'alcool benzylique de J7 à J14 par voie orale (173).
- la seconde (étude 2) comporte le même nombre de souris gestantes et la même dose, mais se déroule de J6 à J13. On apprend que la dose de 750 mg/kg/j correspond à la DL10 (dose létale entraînant le décès de 10 % de l'échantillon) (174).
- la dernière (étude 3) comporte aussi 50 souris gestantes, mais la dose administrée est de 550 mg/kg/j de J6 à J15 (175).

Les conditions et les résultats de ces trois études sont résumés au Tableau LIV.

Paramètres d'étude	Etude 1 (173)	Etude 2 (174)	Etude 3 (175)
Taille de l'échantillon	50 souris gestantes	50 souris gestantes	50 souris gestantes
Période de gestation	J7 à J14	J6 à J13	J6 à J15
Dose d'alcool benzylique administrée	750 mg/kg/j	750 mg/kg/j	550 mg/kg/j
Présence d'un contrôle	Oui	Oui	Oui
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - 18 décès durant l'étude + 1 décès à J15 - avant le décès : tremblements, prostration, ataxie, œdème, cyanose abdominale et pilo-érection - aucun effet sur les paramètres de gestation (durée, viabilité) - perte de poids des mères et des portées du lot test 	<ul style="list-style-type: none"> - 38 % de décès avant la parturition dans le lot test. - aucune toxicité sur les paramètres de gestation (durée, viabilité de la portée...) - baisse du poids de la portée signant d'une évidente toxicité développementale selon les auteurs 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de différence entre les lots test et contrôle

Tableau LIV : Toxicité de l'alcool benzylique sur la reproduction et le développement de la souris

Des études supplémentaires sont requises, par les auteurs de la première étude, pour confirmer ou infirmer le potentiel toxique de l'alcool benzylique sur la reproduction de la souris. A partir de cette étude, l'EPA extrapole la dose d'exposition humaine à 58 mg/j pour une personne pesant 70 kg (162).

Des études similaires ont été réalisées chez le rat, le hamster et le lapin : aucun effet tératogène ne s'est manifesté.

La « Food and Drug Research Labs Inc. » en 1972, conclut que l'alcool benzylique par voie orale n'a pas d'incidence sur la survie maternelle ou fœtale, quelle que soit l'espèce animale considérée. Il n'augmente pas la survenue d'anomalies fœtales ni dans les tissus mous, ni dans les tissus osseux (176).

2.3.2.1.3 – Génotoxicité et carcinogénicité

2.3.2.1.3.1 – Génotoxicité

Pour évaluer le potentiel génotoxique de l'acide benzoïque et de l'alcool benzylique, on a réalisé le test d'Ames.

Le principe de ce test repose sur différentes souches bactériennes de *Salmonella typhimurium*, portant des mutations dans les gènes nécessaires à la synthèse de l'histidine : elles requièrent un apport extérieur d'histidine pour se développer. Le test permet donc d'évaluer la facilité que possède une substance, à induire une mutation permettant à la souche de synthétiser l'histidine. Ici, les substances testées sont l'acide benzoïque et de l'alcool benzylique mais les résultats sont négatifs pour les deux molécules (164) (177).

2.3.2.1.3.2 – Carcinogénicité

L'étude de toxicité chronique (sur deux ans) réalisée chez le rat et décrite au paragraphe 2.3.2.1.1.3 a aussi servi à déterminer le potentiel carcinogène de l'alcool benzylique. On a observé, chez les souris mâles recevant la dose de 200 mg/kg (haute dose), 3 adénomes corticaux. L'EPA ne se prononce pas sur le potentiel carcinogène de l'alcool benzylique (162). Il n'y a pas non plus d'évidence pour l'acide benzoïque et le benzoate de sodium (178).

2.3.2.2 – Toxicité par voie parentérale

2.3.2.2.1 – Chez l'animal

2.3.2.2.1.1 – L'alcool benzylique

Chez la souris, l'étude consiste à injecter de l'alcool benzylique (pur ou dilué) par voie intraveineuse via la veine de la queue. Les groupes comportent 10 souris dont 5 de chaque sexe. Les souris sont pesées avant l'injection et une semaine après, elles sont observées durant 14 jours et sont autopsiées au quinzième.

Dans les premières 24h post-injection, on note des convulsions, une dyspnée, une perte de mobilité et de poids. Les animaux morts lors de l'étude ont été autopsiés et révèlent une hyperémie et un œdème. L'autopsie des animaux sacrifiés à J15 révèle la présence de rares foyers hémorragiques, au niveau de la rate. Enfin, la toxicité maximale a été observée pour l'injection d'alcool benzylique pur (179).

L'injection sous-cutanée produit aussi des convulsions, une dépression du système nerveux central ainsi qu'une paralysie respiratoire et musculaire (159).

L'injection de cette molécule chez les poulets femelles gestantes provoque, chez les descendants, des défaillances au niveau du système nerveux central et des anomalies du squelette (159).

Par voie intraveineuse, il se produit une chute brutale de la pression sanguine chez le lapin, le chat et le chien.

Par contre, l'alcool benzylique possède des propriétés anti-arythmiques et anti-fibrillatoire chez le chien et le rat (159).

2.3.2.2.1.2 – L'acide benzoïque

Des rats femelles et gestantes reçoivent 100, 315 ou 1000 mg/kg/j de benzoate de sodium par voie intra-péritonéale de J9 à J11 ou de J12 à J14. On constate une diminution du poids fœtal, un taux de mort *in utero* atteignant 12% et des anomalies majeures pour la dose de 1000 mg/kg/j (180). Cela signe donc une tératogénicité du benzoate de sodium par voie intra-péritonéale.

2.3.2.2.2 – Chez l’homme

En 1981 et 1982, des cas de morts néonatales ont été attribuées à l’alcool benzylique, qui servait de conservateur dans les solutions salines permettant le rinçage des cathéters. Les nouveau-nés souffraient :

- d’acidose métabolique,
- de dépression du système nerveux central,
- de dépression respiratoire se transformant rapidement en respiration haletante,
- d’hypotension,
- de lésions rénales,
- des hémorragies intracrâniennes.
- d’une thrombopénie tardive.

Alertée par les pédiatres, la FDA (Food and Drug Administration) estime que l’administration quotidienne chez ces nourrissons, par voie parentérale, est comprise entre 99 et 404 mg/kg, ce qui représente 20 à 90 fois la dose de 4,5 mg/kg, qui est la dose de sécurité d’emploi chez l’adulte sain (181).

On ne rapporte pas de cas similaire chez les nourrissons plus âgés ni chez les enfants.

C’est pourquoi, en 1985, la FDA publie une notice d’utilisation prohibant l’emploi de ce conservateur dans les injections unidoses. Pour les systèmes injectables multidoses contenant ce conservateur, elle recommande au fabricant d’afficher sur la notice une mise en garde quant à l’utilisation du produit chez le nouveau-né. Ceci a conduit à la révision de la monographie de l’alcool benzylique figurant à la Pharmacopée américaine qui dorénavant stipule la mention « Ne pas utiliser chez le nouveau-né ».

2.3.2.3 – Toxicité cutanée

2.3.2.3.1 – Chez l’animal

Les tests d’irritation cutanée chez le lapin se sont révélés négatifs pour l’alcool benzylique. Des patchs, contenant la molécule à 10%, ont été appliqués durant 24h à des lapins (test de Draize) sans provoquer d’irritation (182).

Ceux réalisés chez le cochon de Guinée, consistaient à appliquer une crème contenant l’alcool benzylique à 10% dans le dos pendant 3 jours successifs. On a évalué le site dorsal 24h après

chaque application. Le score obtenu était de 0,4 ($\leq 2,0$), ce qui classe l'alcool benzylique dans la catégorie « peu à non irritant » (182). Une autre étude rapporte, cependant, la possibilité d'un passage systémique entraînant la mort de l'animal avec une dose inférieure à 5 ml/kg (159). Concernant les études sur les souris, les auteurs ont conclu qu'il s'agissait d'un mauvais modèle pour le comparer à l'homme (183).

2.3.2.3.2 – Chez l'homme

2.3.2.3.2.1 – Acide benzoïque

2.3.2.3.2.1.1 – Pouvoir irritant

L'application, durant 24h, de patchs contenant de l'acide benzoïque à 0,2% chez 12 personnes, à raison de 3 patchs par semaine, n'entraîne aucune irritation (184).

Une autre étude comporte 48 femmes, dont 50% avec une acné faible à modérée. Le but est d'évaluer le potentiel irritant et acnéogène de l'acide benzoïque. Les patients appliquent une crème contenant de l'acide benzoïque à 0,2% sur le visage et le cou, au moins 2 fois/j, durant 45 j. Des évaluations cliniques (par des dermatologues) ont lieu à J0, J3, J7, J10, J28 et J45. Aucune irritation ne s'est produite. Il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de lésions acnéiques, mais au contraire, une diminution (185).

2.3.2.3.2.1.2 – Sensibilisation

Des « patchs tests » ont été réalisés sur 75 personnes, afin d'évaluer le potentiel sensibilisant de l'acide benzoïque. La phase d'induction dure 3 semaines avec 9 applications de patchs contenant 0,2% d'acide benzoïque, sur 24h. On évalue les sites d'application 24h et 48h après le retrait du patch : aucun phénomène de sensibilisation n'est constaté (186).

Une étude similaire a été réalisée sur 25 personnes avec des patchs contenant de l'acide benzoïque à 2% : là encore, pas de réaction indésirable (187).

Une étude à grande échelle, comptant 5202 de dermatites, 34 seulement sont attribués à l'acide benzoïque (soit 0,7%) (188).

2.3.2.3.2.1.3 – Induction d’urticaire

En 1980, Lahti rapporte que l’acide benzoïque et le benzoate de sodium sont reconnus, dans la littérature, comme capables d’induire des réactions non immunologiques de contact, c’est-à-dire qu’ils peuvent produire une réaction sans sensibilisation préalable (189). Les manifestations les plus courantes sont : l’urticaire, l’urticaire de contact et l’œdème angioneurotique, voire une rhinite ou de l’asthme.

En 1990, Kligman rapporte que les réactions urticariennes immédiates sont dépendantes et proportionnelles à la concentration en acide benzoïque utilisée (190).

Les études de Lahti amènent celui-ci à dire, qu’il n’existe pas de différence significative quant à la fréquence de survenue et à la durée de l’urticaire de contact, chez les personnes atopiques et non atopiques (189). Il ajoute que les réactions à l’acide benzoïque sont plus importantes, dans un véhicule aqueux, que dans un véhicule huileux : une réaction d’urticaire peut survenir dès 0,05% en milieu aqueux et dès 0,1% en milieu huileux.

Les zones du corps les plus sensibles sont, par ordre décroissant : le dos, la poitrine, la face dorsale de l’avant-bras et du bras et les cuisses.

Enfin, Lahti affirme qu’il n’existe aucun lien entre les résultats des études suite à des expositions par voies orale ou dermique. Par conséquent, les tests cutanés ne peuvent pas prédire d’une sensibilité par voie orale.

2.3.2.3.2.2 – Alcool benzylique

2.3.2.3.2.2.1 – Irritation

Une étude réalisée en 1994, comptait 9 femmes saines qui appliquaient dans le dos un produit contenant 3% d’alcool benzylique pendant 4 jours. Les sites d’application ont été évalués au 5^{ème} jour : l’alcool benzylique est considéré comme irritant. Cependant, la durée de contact n’est pas spécifiée (191).

2.3.2.3.2.2.2 – Sensibilisation

Deux études ont été réalisées sur une courte période :

- l’une sur 110 personnes, comprenant une phase d’induction de sensibilisation de 3 semaines avec application de 9 patchs contenant de l’alcool benzylique (à 0,65%).

Une phase de repos de 20 jours précède une nouvelle application de patch sur le même site. Aucun effet indésirable n'est survenu lors de l'induction, ni après (192).

- l'autre sur 25 hommes volontaires. La phase d'induction consistait en l'application de 5 patchs successifs, sur l'avant-bras, contenant la molécule à 10% et laissé en place 48h. La phase de repos a duré 10 jours avant d'appliquer de nouveau un patch. Aucune réaction de sensibilisation ne s'est produite (193).

Une autre étude a répertorié 713 cas de dermatites aux cosmétiques sur une période de 6 ans et seulement 3 ont été attribués à l'alcool benzylique à 5% (194).

Une dernière étude, à plus grande échelle, enregistre 5202 patients souffrant de dermatite avec seulement 48 réactions positives à l'alcool benzylique (soit 0,92%) (188).

Il existerait une sensibilité croisée entre l'alcool benzylique et le baume du Pérou (195).

2.3.2.3.2.2.3 – Développement d'une urticaire

L'alcool benzylique est aussi reconnu comme capable d'induire des réactions non immunologiques de contact (réaction sans sensibilisation préalable) (189). Les manifestations les plus courantes sont : l'urticaire, l'urticaire de contact et l'œdème angioneurotique voire une rhinite ou de l'asthme.

2.3.2.4 – Toxicité oculaire

2.3.2.4.1 – Acide benzoïque

Une étude a été réalisée sur 52 femmes, dont la moitié était porteuse de lentilles de contact. Ces femmes devaient utiliser, au moins deux fois par jour, un collyre contenant de l'acide benzoïque à 0,1%. On a noté les réactions suivantes :

- une légère hyperémie conjonctivale non persistante chez 8 femmes,
- une légère hyperémie conjonctivale avec signes d'allergie chez 2 femmes,
- des paupières modérément gonflées et rouges pour 1 femme (Figure 53),



Figure 53 : Allergie de contact au niveau oculaire

- une sécheresse oculaire pour 6 femmes,
- une rougeur et une irritation pour 1 femme.

Les auteurs ont conclu que l'acide benzoïque n'entraînait pas de réactions oculaires ou des réactions mineures et sporadiques (196).

2.3.2.4.2 – Alcool benzylique

En 1987, une étude en double aveugle est effectuée sur 25 patients souffrant de cataracte, afin d'évaluer la toxicité oculaire de l'alcool benzylique. Les patients doivent utiliser un collyre contenant la molécule à 0,07% : une goutte toutes les 8h pendant 22 mois. Deux groupes servent de contrôle : l'un reçoit un placebo et l'autre un collyre contre la cataracte. Les patients sont examinés tous les mois jusqu'à 14 mois puis à 18 mois et 22 mois.

Les résultats révèlent une hausse de l'acuité visuelle significative après 1 et 2 mois d'utilisation du collyre à base d'alcool benzylique : ce dernier permet de diminuer l'opacité du cristallin chez 18 patients (197).

Une autre étude teste l'emploi oculaire de la molécule pure ou diluée à 1%. La solution diluée conduit à une anesthésie locale ainsi qu'une légère irritation alors que la solution pure provoque une nécrose cornéenne (159).

Enfin, une solution à 2% en usage intraoculaire provoque une kératopathie striée sévère, progressant vers un œdème chronique de cornée.

2.3.3 – Prise en charge d’une intoxication par alcool benzylique

2.3.3.1 – En cas d’intoxication orale

La première chose à mettre en place est le monitoring, afin de palier aux dépressions des sphères respiratoire et nerveuse.

L’acidose métabolique est corrigée par administration intraveineuse de lactates ou de bicarbonate de sodium 14%.

Les vomissements induits par l’ipéca ne sont pas recommandés (159).

2.3.3.2 – En cas de toxicité cutanée

Il faut laver la zone atteinte à l’eau savonneuse. S’il persiste quelque douleur, irritation ou gonflement, il faut se rendre à l’hôpital au plus vite (159).

2.3.3.3 – En cas de toxicité oculaire

Il convient de rincer l’œil abondamment sous l’eau au moins 15 minutes. S’il persiste quelque douleur, irritation, gonflement, larmoiement ou photophobie, il faut se rendre à l’hôpital au plus vite (159).

2.3.4 – Bilan de toxicité

Ainsi, l’acide benzoïque et l’alcool benzylique présentent une faible toxicité et sont, dans l’ensemble, bien tolérés. Cependant, il existe une contre-indication pour l’alcool benzylique : il ne faut pas l’utiliser chez le nouveau-né. Cette précaution fait suite aux effets observés après administration parentérale (troubles neurologiques, respiratoires et rénaux, hémorragies).

2.4 – Toxicité de l'acide sorbique et de ses sels

2.4.1 – Sources

2.4.1.1 – Sources naturelles

On retrouve naturellement de l'acide sorbique dans certains fruits rouges, tels que les fraises (198). Mais, c'est dans le sorbier (*Sorbus aucuparia* – Figure 54) qu'on l'a isolé pour la première fois : d'où son nom.



Figure 54 : Le Sorbier

2.4.1.2 – Source synthétique

La synthèse d'acide sorbique, selon la méthode de Doebner (1900) et Allen et Van Allan (1955), se fait par action de l'aldéhyde crotonique sur l'acide malonique dans la pyridine (199). La méthode d'Hagemeyer se fait par condensation de l'aldéhyde crotonique sur le cétène (200).

Le sorbate de potassium est synthétisé à partir d'acide sorbique et d'hydroxyde de potassium. Acide sorbique et sorbate de potassium sont retrouvés comme conservateurs alimentaire, cosmétique et pharmaceutique.

Ils sont très utilisés dans les fromages et yaourts car ils empêchent la prolifération des germes indésirables, tout en tolérant ceux nécessaires à la fermentation (201).

On retrouve le sorbate de potassium dans les cigarettes (202).

2.4.2 – Apport recommandé et réglementation

La JECFA fixe la dose journalière recommandée en acide sorbique et sels à 25 mg/kg de poids corporel (203).

Pour l'acide sorbique et ses sels utilisés dans le domaine alimentaire, les concentrations recommandées varient de 100 à 2000 mg/L ou mg/kg.

En Angleterre, l'utilisation d'acide sorbique pour conserver les fromages et certains autres produits a été limitée à 1000 ppm (201).

2.4.3 – Toxicité de l'acide sorbique

2.4.3.1 – Mécanisme de toxicité

L'acide sorbique, possédant des doubles liaisons conjuguées, peut réagir avec des groupes nucléophiles tels que les groupements thiols, amines ou nitrites qui sont souvent présents dans les aliments (204). Il en résulte la formation de nouvelles molécules après cyclisation, déshydratation et perte du groupement amine : celles-ci sont-elles mutagènes ?

2.4.3.2 – Toxicité par voie orale

2.4.3.2.1 - Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'acide sorbique a été étudiée chez l'animal : elle se révèle faible chez le rat et la souris (201). Les doses létales 50, c'est-à-dire entraînant la mort de 50% des animaux, sont inscrites dans le Tableau LV.

Espèces	DL50 pour l'acide sorbique	DL50 pour le sorbate de potassium
Rat	7,36 à 10,5 g/kg	4,0 à 7,16 g/kg
Souris	8,0 g/kg	Non décrite

Tableau LV : DL50 de l'acide sorbique et de son sel de potassium chez les rongeurs

2.4.3.2.2 – Toxicité à court terme

Pour étudier la toxicité à court terme de l'acide sorbique sur l'animal, des rats ont reçu une alimentation contenant 8 à 10% d'acide sorbique, durant 3 à 4 mois. Au terme de l'étude, aucun ne présente d'anomalie histopathologique. Le seul effet indésirable constaté est une diminution du gain de poids avec une augmentation relative du poids du foie.

Une étude similaire a été menée chez le chien (alimentation contenant 4% d'acide sorbique durant 3 mois) : elle ne met aucun effet toxique en évidence (201).

2.4.3.2.3 – Toxicité à long terme

Afin d'observer les effets à long terme, des rats ont reçu une alimentation contenant 5% d'acide sorbique durant une longue période (> 4 mois). A l'issue de l'étude, on observe une augmentation du gain de poids avec une augmentation des poids hépatique et rénaux.

Une autre étude sur les rats a été réalisée : 48 mâles et 48 femelles recevant, via leur alimentation, différentes doses d'acide sorbique (0%, 1,5% ou 10%) pendant 2 ans. A l'issue de l'étude :

- la mortalité n'est pas accrue,
- il n'y a pas de changements hématologiques, sérologiques, rénaux ni histopathologiques,
- il n'y a pas d'augmentation de l'incidence des carcinomes.
- le groupe à 10 % présente une hausse du poids du foie et des reins.

Cela a permis de fixer la dose sans effet toxique à 1,5% (201).

2.4.3.3 – Génotoxicité, carcinotoxicité et mutagénicité

Le test d'Ames s'est révélé négatif pour l'acide sorbique et son sel de potassium, ainsi que le test de détection d'altération d'ADN, sur cellules Hela et plasmides. Cela signifie qu'il n'existe ni potentiel mutagène, ni potentiel génotoxique pour ces deux molécules (204).

Cela se confirme par les tests réalisés *in vivo* (chez la souris et le rat) et *in vitro* (sur cellules humaines A549) par Jung en 1992 (206) : ils sont détaillés Tableau LVI.

Animal	Dose par voie orale	Résultats
Souris	5g/kg	Absence d'échanges entre les chromatides sœurs Absence de formation de micronucléi dans les cellules de moelle osseuse
Rats	0,4 à 1,2g/kg	Aucune altération génétique des cellules hépatiques

Tableau LVI : Tests de mutagénicité et génotoxicité réalisés *in vivo*

Par contre le sorbate de potassium, étant très sensible à l'oxydation, se dégrade en 4,5-oxohexénoate qui présente un faible effet mutagène selon le test d'Ames (206).

2.4.3.4 – Toxicité cutanée

2.4.3.4.1 – Dermatite de contact

L'application de Biafine[®] (contenant de l'acide sorbique) chez deux personnes, a entraîné l'apparition d'eczéma (plantaire, palmaire, anal et fessier) au niveau du site d'application.

En effet, le premier patient, magasinier de 36 ans, a développé un eczéma palmaire et plantaire persistant en dehors du travail et résistant aux dermocorticoïdes. C'est pourquoi des tests d'allergologie ont été réalisés et se sont révélés positifs aux parabènes et à l'acide sorbique. Le patient, a utilisé, quelques semaines auparavant de la Biafine[®] : crème contenant les deux conservateurs. On a réalisé que le dermocorticoïde utilisé contenait aussi de l'acide sorbique. Suite à cela et malgré un traitement par dermocorticoïde exempt d'acide sorbique, les lésions ont persisté. Les médecins ont donc décidé d'éliminer toute source alimentaire d'acide sorbique, conduisant à la guérison complète des lésions (198).

L'histoire du second patient (eczéma fessier et anal) est similaire à celle-ci.

Par ailleurs, un nourrisson âgé d'un an, appartenant à une famille ne présentant aucun antécédent d'allergie, présente un eczéma palmaire, atteignant le bout des doigts avec une dystrophie des ongles. On a incriminé les lingettes nettoyantes, imbibées d'acide sorbique, qu'utilisait sa mère pour lui laver les mains. Malgré une guérison suite au traitement dermocorticoïde, les lésions sont revenues, nécessitant l'éviction des aliments contenant de l'acide sorbique (207).

Lahti, en 1978, énumère les réactions non immunologiques les plus connues provoquées par l'acide sorbique, à savoir : des urticaires de contact, des syndromes érythémateux et des brûlures (208).

Concrètement, les zones les plus touchées sont les mains, les plis cutanés, les zones latérales du cou, les paupières ainsi que la zone ano-génitale.

2.4.3.4.2 – Dermatite systémique

Les dermatites systémiques déclarées suite à l'ingestion d'acide sorbique sont extrêmement rares. Seuls deux cas sont décrits dans la littérature (209).

2.4.3.4.3 – Toxicité oculaire

L'utilisation de préparations ophtalmiques contenant de l'acide sorbique chez le lapin entraîne des effets néfastes sur la cornée : elles diminuent les capacités métaboliques et prolifératives des cellules de l'épithélium cornéen (210).

2.4.4 – Prise en charge de l'intoxication

En cas de sensibilité par voie orale, on évitera toute source alimentaire contenant de l'acide sorbique ou un de ses sels. Pour cela, il faudra consulter les listes d'ingrédients et repérer les numéros d'additifs : E200 à E203.

La prise en charge des dermatites de contact, induites par l'acide sorbique ou ses sels, passe par l'application de dermocorticoïdes sur les zones lésées, jusqu'à disparition complète des lésions. Si cela ne suffit pas, on supprimera en plus, toute source alimentaire contenant de l'acide sorbique ou ses sels.

2.4.5 – Bilan de toxicité

A partir des différentes études réalisées, on peut conclure que l'acide sorbique et ses sels présentent un risque toxique très faible. Ils sont plutôt bien tolérés hormis pour quelques personnes atopiques.

2.5 – Toxicité du formaldéhyde et des composés générant du formaldéhyde

Le Bronopol[®] et le paraformaldéhyde sont des molécules qui génèrent du formaldéhyde lors de leur dégradation. Nous considérerons donc collectivement leur toxicité.

2.5.1 – Sources et exposition

2.5.1.1 – Sources naturelles

Le formaldéhyde est une molécule gazeuse, émise dans les fumées de feux de bois de forêt. C'est aussi un composé métabolique intermédiaire, normalement trouvé dans toute cellule humaine (159).

2.5.1.2 – Sources artificielles

L'aldéhyde gazeux peut être obtenu en chauffant les polyoxyméthylènes $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (6). On retrouve du formaldéhyde dans les émissions gazeuses d'usine, de voiture, de fumée de cigarette (159). Le formaldéhyde est aussi employé dans de nombreux matériaux synthétiques qui relâchent des quantités non négligeables de formol au cours du temps. C'est pourquoi le formaldéhyde est l'un des polluants les plus répandus à l'intérieur des habitations (par exemple, les panneaux d'isolation sont capables d'en relarguer au fil du temps) (211).

2.5.1.3 – Exposition

2.5.1.3.1 – Personnes exposées

L'exposition au formaldéhyde se fait via la pollution atmosphérique.

De nombreuses professions sont ou ont été exposées aux vapeurs de formaldéhyde :

- en milieu médical : personnel assurant la stérilisation des instruments d'endoscopie, de dentisterie et de dialyse, personnel travaillant en laboratoire d'anatomopathologie (où le formaldéhyde sert de conservateur tissulaire).
- autres domaines : les industries de la métallurgie utilisent des fluides de refroidissement et des matières plastiques contenant des dérivés formolés ; les

industries textiles, cosmétiques (durcisseurs d'ongles), des peintures et des films photographiques ainsi que les embaumeurs (212) (213).

Les dermatoses professionnelles aux aldéhydes (irritations, ulcérations, urticaires, eczéma) et surtout au formaldéhyde, sont reconnues depuis longtemps comme des maladies professionnelles indemnisables en France. Elles figurent au tableau de l'Assurance Maladie, sous le numéro 43. L'Institut National de Sécurité et de Santé Professionnelle (National Institute of Occupational Safety and Health) recense 52 professions exposées au formaldéhyde (214). Depuis 1995, le caractère cancérigène du formaldéhyde est reconnu, par conséquent, son utilisation a été fortement diminuée (213).

Par ailleurs, toute population peut être exposée aux dérivés formolés à partir du moment où elle est en contact avec des matériaux en contenant, comme par exemple certains mobiliers d'aménagement de bureaux et les meubles en bois aggloméré.

2.5.1.3.2 – Doses d'exposition

Le formaldéhyde étant un métabolite intermédiaire naturellement présent dans chacune de nos cellules, on rapporte les taux endogènes sanguins suivants :

- 2,24 µg/g pour un rat,
- 2,04 µg/g pour un singe,
- 2 à 3 µg/g pour un homme.

L'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) limite l'exposition professionnelle à 0,75 ppm (212).

En 1982, on limite l'exposition à 2 ppm pendant 15 minutes (6) (159).

2.5.2 – Effets toxiques

2.5.2.1 – Par voies respiratoire et orale

2.5.2.1.1 – Métabolisme

Le formaldéhyde étant gazeux à température ambiante, l'inhalation représente la principale voie d'intoxication.

Une fois la muqueuse nasale traversée, le formaldéhyde atteint rapidement les cellules pulmonaires puis le foie, afin d'y être transformé majoritairement en formates et, dans une moindre mesure, en acide formique. Ces formates peuvent être oxydés par le dioxyde de carbone pour se retrouver dans l'air expiré, tandis que l'acide formique est éliminé dans les urines.

Cependant, en cas de forte exposition, du formaldéhyde persiste dans l'organisme sous forme inchangée car le système d'oxydation hépatique est saturé. Cette forme inchangée va alors être mise à disposition des besoins cellulaires, en entrant dans le pool monocarbonique cellulaire. Il sera ensuite incorporé dans les purines, thymidines (bases constituant l'ADN) et acides aminés (159) (212).

2.5.2.1.2 – Mécanisme de toxicité

L'ingestion ou l'inhalation d'une forte dose de formaldéhyde entraîne une saturation des systèmes de détoxification (déshydrogénases glutathione-dépendantes) : par conséquent, il reste du formaldéhyde sous forme inchangée.

Le groupe carbonyle (COOH) du formaldéhyde est électrophile et donc susceptible de réagir avec les sites nucléophiles de l'ADN et des acides aminés, pour former des molécules toxiques (159) (215) (216).

L'acide formique, formé lors du métabolisme normal, peut provoquer une acidose et donc une corrosion du tractus gastro-intestinal (159).

Quant aux formates, ils sont beaucoup moins toxiques que l'acide formique et constituent la voie de détoxification (215).

2.5.2.1.3 – Toxicités aiguë, subaiguë et chronique

2.5.2.1.3.1 – Toxicité aiguë

Les doses létales 50 (DL50) de formaldéhyde chez le rat sont (159):

- 250 ppm pendant 4 heures ou 815 ppm pendant 15 minutes par voie inhalée,
- 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel par ingestion.

Chez l'homme, les effets toxiques dépendent de la voie d'exposition (respiratoire ou orale), de la dose et de la variabilité interindividuelle. Par exemple, une dose ingérée de 118 ml de formaldéhyde est mortelle pour certaines personnes, mais pas pour d'autres (159).

Les effets aigus provoqués par inhalation et ingestion figurent au Tableau LVII.

Dose inhalée	Effets suite à l'inhalation	Dose ingérée	Effets suite à l'ingestion
0,1 ppm	Larmoiement	Dose < 40ml d'une solution à 20%	Brûlures gastro-œsophagiennes nécroses et perforations gastriques Dépression du SNC (système nerveux central) et coma Atteinte rénale
5 ppm	Rhinite, pharyngite, laryngite		
50 ppm	Œdème pulmonaire et irritation gastrointestinale	Dose = 40ml d'une solution à 20%	Convulsions, œdème aigu du pou- mon (OAP), insuffisance rénale et acidose

Tableau LVII : Toxicité par inhalation et ingestion (6) (159)

2.5.2.1.3.2 – Toxicité subaiguë

En 2008, une étude sur 12 semaines a été réalisée chez le rat, afin d'évaluer les effets du formaldéhyde inhalé sur la muqueuse nasale. Pour cela, on a réalisé deux groupes de 10 rats femelles Wistar : le groupe témoin n'a pas été exposé aux vapeurs de formaldéhyde alors que le groupe test a été exposé à 15 ppm de vapeurs de formaldéhyde 6 heures par jour et 5 jours sur 7 durant 3 mois.

Il en a résulté une diminution de l'épaisseur de l'épithélium nasal (notamment des protéines de structure) et donc une perturbation de l'intégrité de la muqueuse nasale (217).

2.5.2.1.3.3 – Toxicité chronique

2.5.2.1.3.3.1 – Lésions respiratoires

Les études de toxicité chronique chez l'animal ont permis de fixer la dose sans effet toxique à 1 ppm concernant les lésions nasales (au site de contact) (218).

Un problème sanitaire, dû au formaldéhyde, est survenu chez les victimes des ouragans Katrina et Rita. Les sinistrés ont été relogés par le gouvernement dans des mobile-homes dont

les matériaux de construction contenaient de fortes teneurs en formaldéhyde. Les femmes enceintes et les enfants se sont plaints d'infection des sinus, de sensation de brûlure oculaire et d'un sentiment général de fièvre. C'est la FEMA (Federal Emergency Management Agency) qui a voulu les évacuer en été 2008, avant les fortes chaleurs qui augmentent le relargage en formaldéhyde (219).

Un autre sinistre, moins bien connu, s'est déroulé en Alaska en 1986 avec le déversement d'un wagon citerne contenant 190000 litres de résine urée-formaldéhyde (matériau d'isolation) relargant des vapeurs de formaldéhyde. Le voisinage s'est plaint de congestion nasale, de maux de gorge, de céphalées, de toux, de conjonctivite, de fatigue, de rashs cutanés, de vertiges, de souffle court, de diarrhée, de nausées et d'épistaxis. Ces symptômes sont aigus mais aussi chroniques puisqu'ils ont persistés 2 mois (219).

2.5.2.1.3.3.2 – Carcinotoxicité et génotoxicité

2.5.2.1.3.3.2.1 – Cancer nasopharyngé

Une activité carcinogène et mutagène a été mise en évidence chez l'animal lors d'une exposition à long terme aux vapeurs de formaldéhyde à 14 ppm : on a pu observer un grand nombre de cancers nasaux. Chez l'homme, une exposition à forte dose entraîne l'apparition de cancer des voies aériennes supérieures et du poumon (159).

C'est en 1990 que la toxicité du formaldéhyde en milieu professionnel est pointée du doigt : Blair publie une étude épidémiologique démontrant le risque accru de cancer nasopharyngé, chez les personnes manipulant du formaldéhyde (industries, anatomopathologistes...) (220).

En 1994, Casanova constate que des inhalations répétées de formaldéhyde durant 13 mois et à des concentrations allant jusqu'à 20 ppm provoquent une hausse de l'incidence des cellules cancéreuses dans la muqueuse nasale (221).

Depuis longtemps et d'après les études réalisées sur les animaux, le formaldéhyde était considéré comme « un carcinogène probable pour l'homme » et donc classé dans le groupe 2A. Mais en 2004, l'IARC (International Agency for Research on Cancer) l'a reclassé dans le groupe 1 basé sur « une évidence épidémiologique et étiologique suffisante entre le formaldéhyde et la survenue de cancer nasopharyngé chez l'homme ». Ce reclassement fait suite à la parution de 6 études de cohorte réalisées en milieu professionnel et 7 études cas/contrôles sur les cancers du nasopharynx. Les résultats ont montré une augmentation

significative des décès suite à un cancer nasopharyngé dans les 6 études de cohorte avec une forte corrélation entre la dose d'exposition et le taux de mortalité (219).

De multiples études épidémiologiques, réalisées en milieu professionnel, ont permis d'observer une forte incidence de cancers du nez, du nasopharynx, du poumon, du cerveau, du pancréas, de la prostate, du colon et du système hématopoïétique chez les personnels manipulant du formaldéhyde (222) (223) (224). Cependant, ces résultats sont controversés car probablement confondus avec une exposition concomitante à d'autres toxiques. Il reste néanmoins à savoir si ces tumeurs sont liées à un mécanisme génotoxique ou bien s'il s'agit d'une conséquence de la cytotoxicité nasale.

2.5.2.1.3.3.2.2 – Leucémies

Concernant la survenue de leucémies, l'IARC a conclu l'existence « d'une évidence forte mais non suffisante d'association causale entre la leucémie et l'exposition au formaldéhyde ». Elle utilise le terme « forte » car 2 études de cohorte sur 3, réalisées en milieu professionnel aux Etats-Unis, montrent une augmentation des leucémies myéloïdes. En Angleterre, il n'y a pas de corrélation entre exposition au formaldéhyde et taux de mortalité par leucémies. Cela est peut-être dû à l'absence de pics d'exposition et au fait que l'étude n'évalue pas spécifiquement le risque de leucémie myéloïde.

Une méta-analyse, regroupant 6 études, a été publiée en 2009. Les auteurs considèrent uniquement le risque relatif de la plus haute dose d'exposition et la survenue d'une leucémie myéloïde. Ils mettent en évidence un lien entre le groupe le plus exposé de chaque étude et la survenue d'une leucémie myéloïde (219).

2.5.2.1.3.3.2.3 – Génotoxicité

En 2007, une étude est réalisée en milieu professionnel, afin d'évaluer le potentiel génotoxique du formaldéhyde au niveau des cellules de la muqueuse buccale. Pour cela, 21 volontaires (10 femmes et 11 hommes) ont été exposés, durant 10 journées de travail, aux vapeurs de formaldéhyde sous conditions contrôlées. Cependant, les résultats sont négatifs à l'issue de l'étude : le formaldéhyde n'induit pas la formation de micronucléi dans les cellules buccales (la détection de micronucléi signant le caractère génotoxique) (215). Mais la durée d'exposition était-elle assez longue ?

Orsière réalise une étude, sur 59 professionnels volontaires, pour estimer les altérations au niveau de l'ADN des lymphocytes T. Un groupe contrôle, comportant 37 membres, a été choisi en fonction de l'âge, du sexe et du caractère fumeur ou non. L'exposition aux vapeurs de formaldéhyde est de 2 ppm pendant 15 minutes ou de 0,15 ppm pendant 8 heures.

Aucune altération n'est notée à J1, mais on voit tout de même une augmentation de micronucléi dans les lymphocytes T des professionnels exposés depuis plusieurs années, par rapport au groupe témoin (225).

Des études *in vitro* et *in vivo*, chez l'animal et l'homme, montrent les effets génotoxiques du formaldéhyde au site de contact sur les lymphocytes et autres cellules dérivées de la moelle osseuse : on a mis en évidence des croisements entre ADN et protéines, des aberrations chromosomiques, des inversions de chromatides sœurs et la formation de micronucléi (226) (227).

2.5.2.2 – Toxicité par voie cutanée

La voie cutanée ne représente pas une voie majeure d'intoxication, car la perméabilité cutanée au formaldéhyde est faible.

2.5.2.2.1 – Mécanisme de toxicité

Le formaldéhyde se comporte comme une haptène, c'est-à-dire comme une molécule reconnue par le système immunitaire mais incapable d'induire une réaction immunitaire, sauf si elle est couplée à une molécule porteuse qui lui confère son immunogénicité. Ainsi, le formaldéhyde se combine aux protéines épidermiques (protéines porteuses), pour former un complexe devenant un allergène sévère, reconnu par le système immunitaire. Cela provoque une sensibilisation de type dermatite de contact (159).

2.5.2.2.2 – Symptomatologie

Des réactions d'hypersensibilisation de type allergique ont été décrites (214) :

- Réaction de type I : c'est une réaction immédiate. Bien que ce type ait été suspecté dans les cas d'asthme sous formaldéhyde, la présence d'immunoglobulines de type E (IgE) spécifiques n'a pas été rapportée à ce jour. Cependant, des cas d'urticaires de contact au formaldéhyde sont attribués aux réactions de type I.

- Réaction de type II : il s'agit d'une réaction d'hémolyse induite par le formaldéhyde, chez les patients hémodialysés. Des anticorps spécifiques ont été retrouvés chez ces patients.
- Réaction de type III : correspond à une réaction retardée. Ce type de réaction n'est pas rapporté en ce qui concerne le formaldéhyde.
- Réaction de type IV : c'est le type de réaction correspondant au mécanisme d'action décrit ci-dessus. Le formaldéhyde se combine aux protéines dans les cellules de Langerhans de l'épiderme. Le complexe haptène-protéine formé, est alors détecté par les lymphocytes T déclenchant une réaction immunitaire de type dermatite de contact.

Cependant, il existe des réactions non allergiques mais elles ne sont pas cutanées : il s'agit par exemple de la bronchoconstriction déclenchée par une forte dose de formaldéhyde inhalée. Rappelons qu'une réaction de nature allergique est une réaction sévère qui survient après un contact avec une très faible quantité d'allergène, chez un petit nombre de personnes. Contrairement à une réaction non allergique, où les symptômes surviennent suite à une forte exposition chez la plupart de la population (214).

On rapporte que l'irritation cutanée survient après application d'une solution contenant plus de 300 ppm de formaldéhyde.

Les vapeurs de formaldéhyde peuvent aussi provoquer une urticaire (214) ou un érythème cutané dès 3 ppm (213).

Le formaldéhyde figure parmi les 20 principaux allergènes en Europe : il y a une forte prévalence de sensibilisation à cette molécule. Le test d'allergie se révèle positif, avec apparition d'une dermatite de contact, chez 2,3% de la population au Danemark et 2,6% des Européens.

Une étude britannique rapporte que le taux de sensibilisation au formaldéhyde est plus important chez les femmes que chez les hommes (3,7% contre 2,2%). Sur 117 femmes sensibilisées à ce produit, 52% présentaient un eczéma des mains (soit 61 femmes) dont :

- 12% suite à une exposition professionnelle,
- 88% suite à une exposition domestique.

Cet eczéma, dans les deux cas, faisait suite à la manipulation de produits contenant cette molécule.

D'autres cas de dermatites de contact ont été rapportés suite au port de vêtements ayant subi un traitement antifroissement au formaldéhyde (213).

2.5.3 – Prise en charge de l'intoxication

2.5.3.1 – En cas d'intoxication par voie orale

Il n'existe aucun antidote spécifique à administrer en cas d'intoxication au formaldéhyde.

La décontamination se fait en administrant du charbon actif à raison de 1g/kg pour qu'il absorbe la substance toxique. On perfusera une solution saline à l'intoxiqué.

En cas d'acidose sévère ou de signe de détérioration vitale, on réalisera une dialyse.

Enfin, on surveillera les taux sanguins d'électrolytes (159).

2.5.3.2 – En cas d'intoxication par voie respiratoire

La première chose à faire est de sortir la personne intoxiquée du lieu d'exposition et de l'emmener à l'air frais. On la mettra sous oxygénothérapie, si elle présente des difficultés respiratoires ou sous respiration artificielle si elle ne respire plus (159).

Au quotidien, certaines plantes peuvent nous aider à lutter contre cette pollution atmosphérique car elles absorbent le formaldéhyde (211). Le mécanisme d'absorption, de captation et de transformation reste encore méconnu, mais on sait aujourd'hui, que le formaldéhyde est absorbé au niveau des feuilles des plantes, et se dirige vers les racines où il est converti en produits organiques qui servent à nourrir les plantes (228).

Les noms des plantes absorbant le formol ainsi que leurs photos sont présentés dans le Tableau LVIII :

Nom de la plante	Photo de la plante	Nom de la plante	Photo de la plante	Nom de la plante	Photo de la plante
Aglaonema		Alocasia polly		Anthurium	
Arbre ombelle		Areca		Azalée	
Bégonia		Cannes des muets Dieffenbachia		Dracæna Fragrans	
Ficus Caoutchouc		Ficus pleureur		Fleur de Lune Spathiphyllum	
Fougère de Boston		Gerbera		Langue de belle-mère Sansevieria	
Maranta		Palmier Dattier		Philodendron Rouge	
Pied d'éléphant		Plante araignée		Pothos	

Tableau LVIII : Noms et photos des plantes absorbant le formol dans l'air ambiant (211)

2.5.3.3 – En cas de toxicité cutanée

En cas de contact cutané, on réalisera un lavage abondant à l'eau savonneuse de 15 minutes minimum (159).

2.5.4 – Bilan de toxicité

Il ressort nettement que le formaldéhyde est très toxique. Du fait de son caractère volatil, il est facile d'y être exposé, sans le savoir. Son caractère carcinogène est reconnu : il provoque des cancers nasopharyngés ainsi que des leucémies. Il est responsable de maladies professionnelles indemnisées par la Sécurité Sociale.

Il est vrai que la toxicité par voie cutanée est faible, comparée à la toxicité respiratoire, cependant le potentiel carcinogène de la molécule est conservé. C'est pourquoi, il est de moins en moins utilisé dans les préparations pharmaceutiques cutanées et dans les cosmétiques.

2.6 – Toxicité de l'éthanol

2.6.1 – Sources et exposition

2.6.1.1 – Les sources

2.6.1.1.1 – Sources naturelles

L'éthanol est produit par fermentation directe des sucres naturels présents dans les fruits (le raisin, la pomme...) : c'est le cas des vins ou des bières.

2.6.1.1.2 – Sources synthétiques

On le fabrique aussi industriellement par hydratation de l'éthylène.

L'utilisation d'éthanol est très répandue en milieu industriel en tant qu'intermédiaire, dans la fabrication d'autres produits chimiques, mais également en tant que solvant. On le retrouve dans la fabrication des médicaments, des plastiques, des laques, des plastifiants et des cosmétiques.

Il constitue l'antidote à administrer en cas d'intoxication au propylène glycol ou au méthanol.

L'éthanol se trouve dans des produits commercialisés tels que les boissons alcoolisées, les parfums, les aftershaves et eaux de Cologne, les sirops, les bains de bouche ou encore les liniments (159).

2.6.1.2 – Exposition

L'exposition de la majorité de la population à l'éthanol se fait, quotidiennement, à travers les nombreux produits qui en contiennent : alcools, médicaments, cosmétiques... on le trouve partout, il est donc difficile d'échapper à son exposition.

En ce qui concerne la population générale, l'exposition se fait principalement par ingestion alors que l'exposition professionnelle survient par inhalation et contact dermique (159).

2.6.2 – Effets toxiques

2.6.2.1 – Toxicité par voies orale et respiratoire

2.6.2.1.1 – Pharmacocinétique

L'éthanol inhalé ou ingéré est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal par simple diffusion : 90% de la dose est absorbée en 30 à 60 minutes.

Etant à la fois soluble en milieu aqueux et en milieu huileux, l'éthanol est distribué dans tous les tissus de l'organisme : il traverse aisément le placenta et la barrière hémato-encéphalique pour se retrouver, respectivement, dans le liquide amniotique et le cerveau.

Le métabolisme principal (environ 90%) se fait au niveau hépatique grâce aux enzymes suivantes :

- l'alcool déshydrogénase transforme l'éthanol en acétaldéhyde,
- l'aldéhyde déshydrogénase transforme l'acétaldéhyde en acide acétique.

L'acide acétique part ensuite dans la circulation sanguine, pour atteindre les tissus périphériques où il se décompose en dioxyde de carbone et eau (Figure 55).

Les 10% d'éthanol restants sont métabolisés par les reins et les poumons (159).

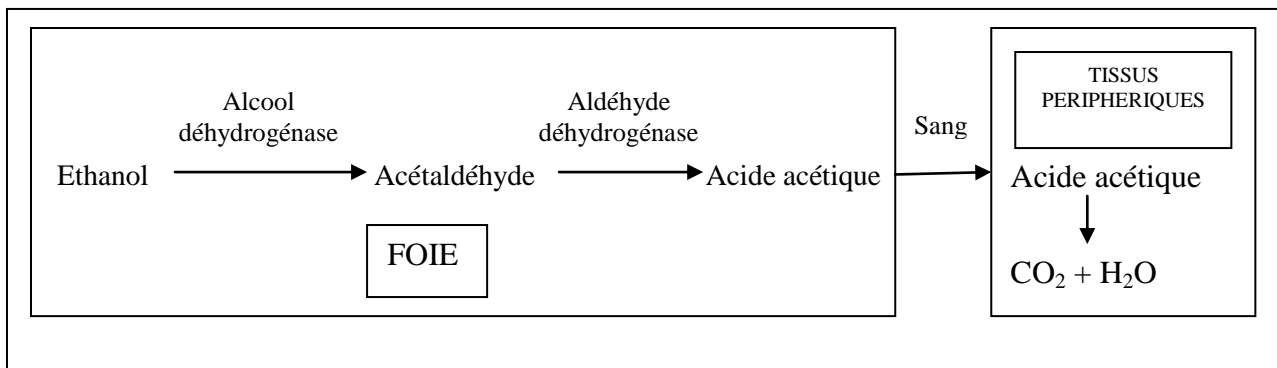


Figure 55 : Métabolisme de l'éthanol dans le corps humain

2.6.2.1.2 – Mécanisme de toxicité

L'éthanol est un dépresseur du système nerveux central, qui agit sélectivement sur les portions cérébrales les plus actives, à savoir le cortex et le système réticulaire.

Le mécanisme le plus probable implique des interférences dans le transport ionique neuronal, au niveau axonal plutôt que synaptique : tout comme les agents anesthésiques.

L'éthanol peut aussi se lier directement sur les récepteurs GABAergiques présents dans le système nerveux central afin d'entraîner des effets sédatifs.

L'éthanol peut exercer des effets toxiques directs au niveau du muscle cardiaque, de la thyroïde et du tissu hépatique (159).

2.6.2.1.3 – Toxicité aiguë

2.6.2.1.3.1 – Chez l'animal

Les doses létales entraînant le décès de 50% de l'échantillon (DL50) chez l'animal varient selon la voie d'exposition :

- de 6 à 18 mg/kg chez le rat, la souris, le cobaye, le lapin et le chien,
- de 12000 à 50000 ppm chez le rat, la souris, le cobaye.

L'inhalation de vapeurs d'éthanol chez l'animal provoque une irritation des muqueuses, une somnolence, une dépression du système nerveux central et parfois même une dépression respiratoire.

Chez le lapin, l'instillation oculaire d'une goutte contenant de l'éthanol concentré entraîne une irritation oculaire réversible alors que des instillations répétées conduisent à la perte de fonctionnalité du tissu cornéen (159).

2.6.2.1.3.2 – Chez l’homme

L’effet majeur d’une intoxication aiguë par l’éthanol est une dépression du système nerveux central, qui se traduit par un dysfonctionnement neuronal.

Les effets varient selon la dose inhalée et sont détaillés dans le Tableau LIX.

Dose inhalée	Symptomatologie
≤ 3500 ppm	Pas d’effet indésirable
5000 à 10000 ppm	Irritation oculaire et nasale provisoire ; toux
15000 ppm	Larmoiement continu et toux persistante
25000 ppm	Dose jugée comme intolérable

Tableau LIX : Effets toxiques aigus de l’éthanol en fonction de la dose inhalée

Il existe différentes graduations dans la gravité d’une intoxication à l’éthanol. Ces graduations sont expliquées dans le Tableau LX.

Gravité de l’intoxication	Concentration sanguine d’éthanol	Symptomatologie
Moyenne	0,05 à 0,15%	Troubles de l’acuité visuelle Troubles de la coordination musculaire Perte des réflexes avec augmentation du temps de réaction Changement d’humeur, de personnalité et de comportement
Forte	0,15 à 0,3%	Idem à la symptomatologie de l’intoxication moyenne Paroles injurieuses
Sévère	0,3 à 0,5% Dès 0,4%	Perte de coordination musculaire Vision brouillée ou double Hypothermie nausées vomissement Possibilité d’hypoglycémie, de convulsions voire de stupeur Coma, perte des réflexes Hypertension, hypothermie Voire décès par arrêt respiratoire ou problème circulatoire

Tableau LX : Graduons dans la sévérité d’une intoxication par éthanol

Une dose unique d'éthanol de 8 à 10 ml/kg de poids corporel entraîne la mort.

2.6.2.1.4 – Toxicité chronique

2.6.2.1.4.1 – Chez l'animal

2.6.2.1.4.1.1 – Carcinogénèse

La cible de l'éthanol, lors d'une exposition chronique de l'animal, est le foie. Il se produit un mauvais équilibre des acides gras, des foyers nécrotiques, une inflammation et une fibrose menant à la cirrhose.

Les études de carcinogénèse réalisées sont contradictoires :

- certaines études concluent que l'éthanol n'a pas de potentiel carcinogène.
- d'autres montrent que l'éthanol stimulerait l'activité d'agents carcinogènes connus.

Cependant, les études réalisées sur les souris ne permettent pas de mettre en évidence le potentiel carcinogène direct de l'éthanol. C'est pourquoi, l'« American Conference of Governmental Industrial Hygienists » (ACGIH) conclut que « l'éthanol n'est pas classifiable comme carcinogène » (159).

2.6.2.1.4.1.2 – Reproduction

En ce qui concerne la toxicité sur la reproduction, les études réalisées sur des rats et souris mâles montrent des effets sur les testicules (diminution de leur taille) et autres tissus reproducteurs, mais cela n'affecte ni les performances, ni la capacité à la reproduction (159).

La toxicité développementale a été testée chez les rats femelles gestantes : elles ont dû inhaler 20000 ppm de vapeurs d'éthanol 7 heures par jour de J1 à J19 de gestation. Cela n'a eu aucune conséquence sur l'implantation de l'œuf dans l'utérus, ni sur le développement de l'embryon (159). Les résultats sont les mêmes chez la souris et le lapin.

Des tests similaires (chez le rat en gestation de J1 à J19), mais pour lesquels la source d'exposition est l'eau de boisson contenant 15% d'éthanol, montrent une baisse du poids fœtal mais pas de tératogénicité.

2.6.2.1.4.2 – Chez l’homme

2.6.2.1.4.2.1 – Carcinogénèse

Des études épidémiologiques ont mis en évidence le lien entre la consommation de boissons alcoolisées et la survenue de tumeurs malignes dans la cavité buccale, le larynx, le pharynx, l’œsophage et le foie.

D’après ces études, l’IARC (International Agency for Research on Cancer) conclut qu’il existe « une évidence suffisante concernant le potentiel carcinogène des boissons alcoolisées ».

2.6.2.1.4.2.2 – Sur la reproduction

La consommation chronique d’alcool lors de la grossesse aboutit à des malformations congénitales, que l’on regroupe sous l’expression « syndrome d’alcoolisme fœtal ». Ce syndrome entraîne notamment, une déficience mentale ainsi qu’une microcéphalie (Figure 56).



Figure 56 : A gauche, cerveau normal d’un nouveau-né de 6 semaines ; A droite, cerveau d’un nouveau-né du même âge souffrant du syndrome d’alcoolisme fœtal

Les nouveau-nés atteints sont typiquement de petite taille, avec une mauvaise coordination musculaire, un système immunitaire altéré ainsi que de nombreuses autres anomalies dues à l’action directe de l’éthanol inhibant la prolifération précoce des cellules embryonnaires.

Cependant, la sévérité des atteintes dépend de l’intensité et de la fréquence de consommation chez la mère (159).

2.6.2.1.4.2.3 – Autres effets

L'exposition chronique aux vapeurs d'éthanol provoque une irritation des muqueuses, des céphalées, une dépression du système nerveux central se traduisant par un manque de concentration et une somnolence.

On sait que la consommation répétée d'alcool entraîne des dépendances physique et psychique. Les lésions causées par une consommation chronique se situent au niveau hépatique. On observera, en particulier :

- une hépatomégalie,
- une augmentation des enzymes hépatiques (notamment les γ GT),
- un ictère (jaunisse par présence d'une grande quantité de bilirubine dans le sang),
- une cirrhose pouvant causer la mort.

La symptomatologie, chez le nouveau-né et l'enfant en bas âge, est différente de celle des adolescents et adultes : ils développent une hypoglycémie sévère, une dépression respiratoire et une hypoxie (159).

2.6.2.2 – Symptomatologie cutanée

2.6.2.2.1 – Suite à l'ingestion d'éthanol

On a remarqué que la consommation d'alcool était corrélée avec certains désordres cutanés. Ce changement des propriétés cutanées pourrait être un indicateur précoce d'éthylisme. Même si l'éthanol est souvent intégré dans les produits destinés à être appliqués sur la peau, puisqu'il aide à la pénétration des ingrédients actifs, les effets d'un éthylisme chronique sur la peau sont mal connus.

C'est pourquoi, une étude chez le rat a été faite. Pendant 12 semaines, les rats ont reçu une alimentation contenant 36% d'éthanol. Les changements cutanés ont été mesurés grâce au laser doppler vélocité (DLV), à l'évaluation de la perte transépidermique en eau et en recensant la composition de la flore cutanée. A la fin de l'étude, les rats ont été euthanasiés.

Les résultats montrent une augmentation de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénases au niveau cutané ainsi qu'une augmentation de la lipoperoxydation.

Ces effets persistent jusqu'à 4 semaines après arrêt de l'exposition. La réversibilité des effets n'est donc pas immédiate (229).

Des cas d'allergie à l'éthanol sont décrits dans la littérature et notamment le cas d'un garçon de 14 ans. Suite à la consommation d'une bière et de vin, il a développé un rash prurigineux et un gonflement du visage. L'éthanol ou un de ses métabolites a déclenché une réaction immunitaire avec production d'immunoglobulines de type E signant une hypersensibilité (230).

2.6.2.2.2 – Suite au contact dermique

2.6.2.2.2.1 – Sensibilisation

En 2000, une étude est menée en milieu hospitalier, pendant six semaines, sur 32 infirmières, afin de déterminer lequel, parmi une solution hydro-alcoolique et un savon pour les mains, est le plus irritant et le plus asséchant pour la peau. L'irritation et le dessèchement cutanés sont observés de deux manières : une autoévaluation est réalisée par chaque infirmière avec, en parallèle, une évaluation visuelle réalisée par une seule et même personne. Les résultats sont les suivants :

- l'autoévaluation révèle que l'application de la solution hydro-alcoolique durant deux semaines, provoque une légère amélioration de l'état cutané (les mains sont moins irritées et moins sèches). Par contre, l'utilisation du savon pendant deux semaines aggrave l'irritation et la sécheresse cutanée.
- l'évaluation visuelle, quant à elle, ne décèle ni amélioration, ni aggravation de l'état cutané avec la solution hydro-alcoolique. Le savon, en revanche, semble aggraver l'irritation et la sécheresse cutanée.

Cette étude montre donc une meilleure tolérance cutanée vis-à-vis de la solution hydro-alcoolique plutôt qu'avec le savon disponible en milieu hospitalier souvent détergent (231).

Une autre étude, publiée en 2007, compare également les effets desséchant et irritant d'une solution hydro-alcoolique et d'un savon à base de laurylsulfate de sodium. Elle compte 15 volontaires auxquels on applique sur les avant-bras, des patchs contenant les solutions (hydro-alcoolique ou savonneuse). L'étude évalue les niveaux d'hydratation et d'érythème cutanés, ainsi que la perte d'intégrité cutanée. Il en ressort que l'éthanol n'affecte pas plus l'intégrité dermique que le laurylsulfate de sodium. Mais, l'éthanol est moins irritant pour la peau : ça le rend plus intéressant que le savon d'un point de vue dermatologique. Cette étude met également en évidence un effet protecteur de la solution hydro-alcoolique après le lavage des mains avec le savon détergent car elle élimine mécaniquement une partie du détergent (232).

Afin de savoir s'il existe une tolérance dermique à l'éthanol et d'évaluer les propriétés hydratantes d'une solution hydro-alcoolique (Stérilium®), on a réalisé des patchs-tests et examiné l'état d'hydratation de la peau chez 53 volontaires.

Les volontaires ont reçu 9 applications de patchs imbibés de solution sur une durée de 3 semaines : c'est la phase d'induction. Puis, la peau a été mise au repos les 15j suivants pour ensuite appliquer un patch sur un nouveau site cutané. Les réactions ont été évaluées à 24, 48 et 72 heures après chaque changement de patch.

On n'a constaté aucune réaction indésirable lors de la phase d'induction. A l'issue du dernier patch, seulement un cas d'érythème modéré et un cas de réaction cutanée, à peine perceptible, ont été recensés.

L'état d'hydratation après application de la solution hydro-alcoolique, à raison de 2 fois/semaine durant 14 jours sur l'avant-bras, a été examiné chez 21 personnes à J0, J7 et J14. On peut noter que l'hydratation cutanée est meilleure chez les personnes ayant appliqué la solution. La peau est, en moyenne, mieux hydratée de 6,85% après 7 jours et de 4,47% après 14 jours.

Ainsi cette étude ne montre pas de potentiel irritant et sensibilisant de l'éthanol. Au contraire, l'utilisation répétée améliore l'hydratation cutanée (233).

2.6.2.2.2 – Apoptose épidermique

Pour savoir si l'éthanol conduit à l'apoptose des cellules épidermiques (c'est-à-dire à leur autodestruction), des cellules cutanées A431 et des cellules cutanées néonatales humaines ont été traitées par de l'éthanol à différentes concentrations, sur des durées plus ou moins longues.

La toxicité dépend de la concentration en éthanol et de la durée de traitement. Dès 40 mM d'éthanol, on note une hausse de relargage du TNF α (cytokine pro-inflammatoire) dans le milieu de culture ainsi qu'une augmentation de son expression dans les cellules.

Les observations, faites au microscope électronique, révèlent des altérations au niveau de l'organelle, des condensations de chromatine et des résidus apoptotiques.

Ainsi, l'éthanol conduirait à l'apoptose des cellules épidermiques en stimulant l'action du TNF α (234).

2.6.2.2.3 – Chez les patients brûlés

Plus de 100000 personnes/an sont admises à l'hôpital pour brûlures sévères. Dans près de 50% des cas, les personnes ont été exposées à l'éthanol avant la brûlure, ce qui les rend 6 fois plus susceptibles de mourir d'une infection que les autres brûlés.

Pour étudier la cinétique des nucléophiles (présents en grande quantité en cas d'infection), des souris mâles B6D2F1 ont reçu 100 mg/dl d'éthanol dans le sang circulant avant d'être exposés 30 min à une forte source de chaleur au niveau du dos (soit 15 % de leur surface corporelle totale).

Puis on compare les tissus brûlés avec les tissus sains : on évalue la quantité de neutrophiles présents, la production de myéloperoxidase et de neutrophiles ainsi que la susceptibilité de faire une infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les résultats montrent une augmentation du risque infectieux ainsi qu'une augmentation de la production de neutrophiles qui s'accumulent au site de la brûlure (235).

2.6.3 – Prise en charge de l'intoxication

2.6.3.1 – Intoxication aiguë

Si l'ingestion date de moins d'une heure, on réalise un sondage naso-gastrique afin d'évacuer le contenu stomacal. L'utilisation de produit vomitif n'est pas recommandée.

On prendra en charge la dépression respiratoire, l'hypotension et les taux altérés de glucose et de thiamine (vitamine B1).

Une hémodialyse nettoie efficacement l'éthanol de la circulation sanguine mais n'est pas systématique, car c'est une méthode invasive. On la met en place si les fonctions vitales sont détériorées (comme la fonction hépatique) ou si le traitement standard n'aboutit pas à une amélioration de l'état de l'intoxiqué (159).

2.6.3.2 – Intoxication chronique

L'élément principal de la prise en charge repose sur l'accompagnement psychologique des patients souffrant d'éthylisme chronique. On pourra administrer des médicaments aidant à l'abstinence (Aotal®). Une administration de thiamine (vitamine B1) permet de prévenir les séquelles neurologiques (159).

2.6.4 – Bilan de toxicité

Les effets toxiques de l'éthanol par voie orale sont bien connus, mais les éthyismes aigus et chroniques ne font pas l'objet de cette thèse.

En examinant de plus près les effets cutanés, il apparaît que l'éthanol n'est pas très irritant ni très sensibilisant. Cependant, il faut éviter l'exposition des patients brûlés à ce conservateur, car l'éthanol les rend plus susceptibles de développer une infection.

De plus, il semble que l'éthanol provoque l'autodestruction des cellules épidermiques.

2.7 – Toxicité du chlorure de benzalkonium

2.7.1 – Sources et exposition

2.7.1.1 – Naturelle

Le chlorure de benzalkonium n'existe pas à l'état naturel.

2.7.1.2 – Synthèse

La production industrielle est obtenue par réaction du chlorure de benzyle (α -chlorotoluène) sur un mélange de diméthylalkylamines. On peut aussi le synthétiser par action du chlorure de méthyle sur des (N-alkyl-N-méthyl)benzylamines dans un solvant approprié (236).

Il est utilisé comme conservateur dans les produits pharmaceutiques, ménagers et cosmétiques.

2.7.1.3 – Exposition et réglementation

La concentration en chlorure de benzalkonium dans les produits peut varier de 0,005% à 25%.

L'exposition à cette molécule peut se faire par les voies orale, respiratoire et cutanée.

Concernant l'exposition professionnelle, aucune valeur limite d'exposition n'est fixée en France, en Allemagne, au sein de l'Union Européenne ni aux Etats-Unis (236).

2.7.2 – Effets toxiques

L'absorption du chlorure de benzalkonium est rapide au niveau gastro-intestinal et faible au niveau cutané. Une fois dans la circulation sanguine, le produit diffuse vers le foie, les poumons et les reins. Il est lentement éliminé par voies urinaire et fécale sous forme inchangée (236).

2.7.2.1 – Par voies orale et respiratoire

2.7.2.1.1 – Toxicité aiguë

L'inhalation de chlorure de benzalkonium chez le rat produit des effets différents selon la concentration du produit de départ :

- on observe une irritation des membranes et des muqueuses pour des concentrations comprises entre 0,1 et 0,5%,
- des concentrations comprises entre 10 et 20% provoquent une nécrose superficielle des muqueuses.

L'ingestion de solutions concentrées (> 10%) entraîne des symptômes communs chez l'homme et l'animal : les deux cibles principales étant le tractus digestif et le système nerveux. On retrouve ces effets dans le Tableau LXI.

Symptômes	Animal	Homme
Digestifs	Sensation de brûlure immédiate au niveau de la bouche, de la gorge, de l'abdomen Hypersalivation Ulcérations des muqueuses Vomissements, hémathémèse, diarrhées	Sensation de brûlure immédiate au niveau de la bouche, de la gorge, de l'abdomen Hypersalivation
Nerveux	Convulsions, coma, choc	Agitation, angoisse, confusion, voire dépression du système nerveux central avec ou sans convulsions
Autres symptômes	Hypotension, Paralysie respiratoire, arrêt cardiorespiratoire	Hypotension, Atteinte musculaire (fasciculations) pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire Insuffisance rénale, cytolysé hépatique

Tableau LXI : Symptomatologie d'une intoxication par ingestion de chlorure de benzalkonium (237) (238) (239) (240)

Les doses létales 50 pour le chlorure de benzalkonium par voie orale chez les animaux sont rapportées dans le Tableau LXII.

Espèce	DL50
Rat	240 mg/kg
Souris	175 mg/kg
Cobaye	200 mg/kg

Tableau LXII : Doses létales 50 et orales pour le chlorure de benzalkonium chez les animaux (238)

2.7.2.1.2 – Toxicité chronique

2.7.2.1.2.1 – Chez l’animal

Les études de toxicité par voie orale menées chez l’animal consistent à administrer du chlorure de benzalkonium, via la ration alimentaire : les espèces testées, les doses administrées, la durée d’exposition et les résultats figurent dans le Tableau LXIII.

Espèce	Dose de chlorure de benzalkonium	Durée d’exposition	Résultats
Souris	> 500 ppm	18 mois	Perte de poids et d’appétit Irritation du tractus gastro-intestinal chez le chien et le rat Lésions pulmonaires chez le chien (dépôts fibreux, hyperémie, pneumonie)
Rat	> 1000 ppm	2 ans	
Chien	> 400 ppm	1 an	

Tableau LXIII : Toxicité du chlorure de benzalkonium par voie orale chez les animaux (241).

L’inhalation de 50 µg d’une solution de chlorure de benzalkonium à 0,001%, 2 fois/j pendant 2 semaines à un mois, provoque une métaplasie squameuse de la muqueuse nasale avec une dégénérescence des cellules olfactives (242).

2.7.2.1.2.1 – Chez l’homme

L’utilisation chronique de sprays nasaux, contenant jusqu’à 0,1% de chlorure de benzalkonium, par des patients souffrant de rhinite allergique, provoque l’apparition d’une rhinite médicamenteuse (243).

En milieu hospitalier, on rapporte de rares cas d’asthme professionnel chez le personnel chargé de la désinfection. Les tests de provocation bronchique par le chlorure de benzalkonium confirment l’intoxication (244) (245).

2.7.2.2 – Par voie cutanée

2.7.2.2.1 – Toxicité aiguë

Le caractère toxique d’une solution contenant du chlorure de benzalkonium dépend de sa concentration :

- à partir de 1 %, la solution est irritante,
- dès 10 %, la solution est corrosive.

Chez l’animal, l’application cutanée de chlorure de benzalkonium :

- provoque une sensibilisation chez le cobaye dès 0,5% (246),
- entraîne une bronchoconstriction après quelques minutes ou quelques heures par stimulation des systèmes cholinergiques et non cholinergiques (238).

Des tests oculaires ont été réalisés chez le lapin : l’œil était irrigué durant 15 min avec des solutions de chlorure de benzalkonium dosées à 0,1% ou 10%. La première solution provoque une simple réaction inflammatoire, tandis que la seconde entraîne des lésions cornéennes (cornée bleue et gonflée qui s’opacifie et s’ulcère).

Chez l’homme, on rapporte des effets cutanés, oculaires et respiratoires. L’application de solutions concentrées entraîne des nécroses cutanées, alors qu’une concentration inférieure à 10% n’entraîne que des irritations.

Au niveau oculaire, l’instillation d’une solution contenant entre 0,1% et 0,5% de chlorure de benzalkonium provoque une conjonctivite. Quand la concentration atteint 10%, c’est la cornée qui est alors touchée. C’est cet effet irritant au niveau oculaire qui justifie la mise au

point de systèmes de conditionnement judicieux, permettant d'instiller dans l'œil des collyres dépourvus de conservateur : ce sont les systèmes Abak[®] ou Commod[®]. Le système Abak[®] (A : privatif ; BAK : chlorure de benzalkonium) garantit la stérilité du collyre sans y adjoindre de chlorure de benzalkonium : il limite le risque de contamination par aspiration. Une membrane antibactérienne, située entre l'embout et le contenu du flacon, piège les résidus éventuellement aspirés. Le système Commod[®] est présenté comme « à risque réduit de contamination » : il permet la sortie du collyre sans retour d'air, car le sachet contenant le collyre (à l'intérieur du flacon), se recroqueville au fur et à mesure des instillations. Ce système porte la conservation après ouverture à 12 semaines (247).

2.7.2.2.2 – Toxicité chronique

L'application cutanée répétée de chlorure de benzalkonium chez le rat, à raison de 10 mg/kg deux fois par jour, 5 jours sur 7 pendant 3 mois provoque l'apparition de lésions hépatiques et rénales, une augmentation du poids des surrénales, des reins et des testicules (241) (246) (248). Chez l'homme, l'exposition cutanée répétée à cette molécule entraîne des réactions allergiques (249) (250).

2.7.2.3 – Génotoxicité, carcinogénicité et toxicité sur la reproduction

2.7.2.3.1 – Génotoxicité

Que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, aucun effet génotoxique n'a été démontré (241) (246) (248) :

- le test d'Ames est négatif,
- aucun effet génotoxique ne survient sur les cultures de cellules ovariennes de hamster chinois,
- il ne se forme pas de micronoyaux *in vivo* chez la souris.

2.7.2.3.2 – Carcinogénicité

Les études réalisées chez l'animal ne mettent en évidence aucun potentiel carcinogène concernant le chlorure de benzalkonium, que ce soit par voie orale ou cutanée :

- des rats en recevant quotidiennement 250 mg/kg pendant 2 ans, via leur alimentation ne présentent aucune lésion cancéreuse. On obtient les mêmes résultats chez des cobayes recevant 25 mg/kg/j durant 1 an (241).
- l'application cutanée de 85 mg/kg et de 1,7 mg/kg, deux fois par semaine durant toute la vie, respectivement chez la souris et le lapin, est sans effet carcinogène (251).

2.7.2.3.3 – Sur la reproduction

Afin d'observer les effets sur la reproduction, on applique par voie intra-vaginale, chez des rats femelles, différentes doses de chlorure de benzalkonium (0, 25, 50, 100 ou 200 mg/kg) lors du 1^{er} jour de gestation. Le contact durera 24 h.

Chez la femelle gestante, on peut noter des effets d'irritation vaginale, d'écoulement vaginal abondant ainsi qu'un érythème cervical et vaginal.

Dès 100 mg/kg, il se produit des effets embryotoxiques mais pas tératogènes.

Dans les études menées par voie orale sur 2 générations de rats nourris avec des doses allant jusqu'à 2000 ppm durant toute leur vie, on n'observe aucune modification de l'indice de fertilité par rapport au groupe témoin.

L'administration orale de 0, 1, 3 ou 9 mg/kg de chlorure de benzalkonium, à des lapines entre J6 et J18 de gestation, entraîne des effets indésirables non seulement pour la lapine, mais aussi pour le fœtus. Des malformations surviennent au niveau du cerveau fœtal (dilatation des ventricules latéraux). On assiste aussi à un retard d'ossification du squelette fœtal (247) (252).

Les doses sans effet toxique chez la mère et le fœtus figurent dans le Tableau LXIV pour le rat et le lapin.

Espèce	Voie	Dose sans effet toxique chez la mère	Dose sans effet toxique chez le fœtus
Rat	Orale	10 mg/kg/j	> 100 mg/kg/j
	Intra-vaginale	50 mg/kg	50 mg/kg
Lapin	Orale	3 mg/kg/j	1 mg/kg/j

Tableau LXIV : Doses sans effet toxique pour le chlorure de benzalkonium chez les animaux (236)

2.7.3 – Prise en charge de l'intoxication

2.7.3.1 – Voie respiratoire

Il faut sortir la victime de l'air contaminé au plus vite et appeler un médecin. En cas d'arrêt respiratoire, on mettra en place une respiration artificielle (236).

2.7.3.2 – Voie orale

Il ne faut en aucun cas faire boire ou vomir la personne ayant ingérée une solution concentrée de chlorure de benzalkonium, car le produit est corrosif. Il faut aller à l'hôpital afin de mettre en place un traitement symptomatique adapté à l'état clinique de la victime (236).

2.7.3.3 – Voie cutanée

En cas de contact cutané, on procèdera à un lavage immédiat et prolongé à l'eau claire. Il faut retirer les vêtements souillés et consulter au plus vite un médecin.

Lors d'une projection oculaire de chlorure de benzalkonium, on procède immédiatement à un lavage oculaire prolongé à l'eau claire, en s'assurant de bien arroser paupière et œil. Il faut ensuite consulter un ophtalmologiste.

Quelle que soit la voie d'intoxication, on se souviendra qu'une concentration inférieure à 1% est irritante et qu'une concentration supérieure à 10% est corrosive (236).

2.7.4 – Bilan de toxicité

Le chlorure de benzalkonium présente une faible toxicité par voie orale.

Par voie cutanée, les préparations contenant entre 1 et 10% de chlorure de benzalkonium peuvent être irritante. Au-delà de 10%, des nécroses cutanées peuvent se produire. Des concentrations supérieures à 10% sont donc à proscrire, par voie cutanée.

Enfin, ce conservateur ne possède ni potentiel génotoxique, ni potentiel carcinogène et il n'est pas tératogène.

On peut donc dire qu'il est peu toxique.

2.8 – Toxicité des sulfites

2.8.1 – Sources et exposition

2.8.1.1 – Sources

2.8.1.1.1 – Naturelles

Les sulfites sont le résultat du processus de fermentation, par conséquent ils se forment naturellement dans certains aliments fermentés (fromages) et boissons (vins...).

Des sulfites endogènes sont normalement générés dans le corps humain, par dégradation des acides aminés soufrés tels que la méthionine et la cystéine. Ils peuvent aussi être générés par les polynucléaires neutrophiles (159) et (253).

2.8.1.1.2 – Exogènes

Pour former le bisulfite de sodium, on traite une suspension de carbonate de sodium avec du dioxyde de sodium. L'ajout d'hydroxyde de sodium convertit ce composé en sulfite de sodium.

On utilise les sulfites dans le milieu de la photographie, pour blanchir la laine ainsi que pour conserver certains aliments et boissons (vins, bières, fruits, légumes, jus de fruits, sirops, viandes et poissons), cosmétiques et médicaments (253).

Tous les sulfites, à l'exception du métabisulfite de sodium, possèdent une fonction d'agent lissant pour les cheveux. C'est pourquoi, ils sont très utilisés dans les produits de soin pour cheveux.

2.8.1.2 – Exposition et réglementation

L'exposition aux sulfites se fait par différentes voies : orale, respiratoire, et cutanée.

En 1982, aux Etats-Unis, la FDA a reconnu les sulfites comme GRAS avec, cependant, une restriction d'utilisation dans les aliments sources de thiamine (vitamine B1), c'est-à-dire les produits carnés car les bisulfites détruisent la thiamine (253).

Dans les vins, la quantité de sulfites est limitée à 350 ppm d'équivalent en dioxyde de soufre. En moyenne, une bouteille de vin contient 200 mg de dioxyde de soufre, une bière 2 à 8 ppm

de SO₂. La quantité contenue dans les aliments varie et peut aller jusqu'à 3000 ppm en poids sec de produit. Le Tableau LXV indique la quantité de SO₂ dans certains aliments.

Taux de SO ₂	Aliments
10 à 50 ppm	Pectine, crevettes fraîches, sirop de maïs, choucroute, aliments marinés, fécule et semoule de maïs, pommes de terre congelées, sirop d'érable, confitures, gelées et champignons frais
50 à 100 ppm	Pommes de terres déshydratées, jus de raisin, vinaigres de vin, sauces au jus, cerises de maraschino
> 100 ppm	Fruits secs sauf raisins et prunes, jus de citron, vins, mélasse, jus de choucroute

Tableau LXV : Taux de dioxyde de soufre contenus dans les aliments (254)

La FAO/WHO, en 1983, a fixé la dose journalière acceptable à 0,7 mg/kg soit environ 50 mg pour une personne de 70 kg de poids corporel exprimé en SO₂ englobant les molécules suivantes :

- métabisulfites de sodium et de potassium,
- sulfites de sodium et de potassium,
- thiosulfate de sodium.

2.8.2 – Effets toxiques

Les sulfites ingérés, inhalés ou même injectés sont rapidement absorbés pour être principalement métabolisés au niveau hépatique par une enzyme appelée « sulfite oxydase ». Cette enzyme oxyde les sulfites pour les transformer en sulfates. Ceux-ci sont ensuite éliminés dans les urines (253).

2.8.2.1 – Par voie orale

2.8.2.1.1 – Chez l'animal

2.8.2.1.1.1 – Toxicité aiguë

De manière générale, une dose orale de 50 mg/kg en dioxyde de soufre est toxique chez l'animal ayant un régime pauvre en thiamine.

Les doses létales entraînant le décès de 50% des rats testés (DL50) sont rapportées dans le Tableau LXVI.

Molécule	DL50 en mg/kg chez le rat mâle	DL50 en mg/kg chez le rat femelle
Métabisulfite de sodium	1903	1137
Métabisulfite de potassium	1800	1040

Tableau LXVI : Doses létales 50 en sulfites chez le rat (253)

Concernant les bisulfites, les DL50 sont d'environ 1000 mg/kg pour le rat et la souris (255).

On peut dire que le sulfite de sodium est 3 fois moins toxique chez le lapin que chez la souris (DL50 respectives : 2825 mg/kg et 820 mg/kg) (159).

Dans les études de toxicité aiguë, on remarque qu'une haute dose de sulfites administrée par voie orale provoque, dans la majorité des cas, une hyperplasie de la muqueuse gastrique.

2.8.2.1.1.2 – Toxicité à court terme

A court terme, le métabisulfite de sodium provoque aussi des effets toxiques au niveau gastrique chez la souris et le rat :

- des souris recevant, via leur alimentation, du métabisulfite de sodium à 4% durant 56 jours, manifestent une anémie, une splénomégalie et une hausse de l'hématopoïèse.

- la même expérience chez les rats provoque une hémorragie, une inflammation et une nécrose de l'estomac (254).

Une étude d'un mois sur des rats Wistar a permis d'établir la dose sans effet toxique et la plus petite dose engendrant un effet toxique, qui sont respectivement de 5000 et 20000 ppm.

2.8.2.1.1.3 – Toxicité chronique

En 1946, Fitzhugh réalise une étude sur des rats qui a duré 3 ans afin d'évaluer la toxicité chronique du bisulfite de sodium (256). Elle s'est déroulée en 3 parties :

- 1^{ère} partie : 4 groupes recevant un régime alimentaire différent pendant 1 an, contenant du bisulfite de sodium seul ou associé à une faible ou une grande quantité de thiamine. Le 4^{ème} groupe constituant le groupe témoin.
- 2^{ème} partie : elle dure un an et demi, les rations sont préparées à la semaine avec différentes concentrations de bisulfite de sodium. Un groupe contrôle est présent.

- 3^{ème} partie : on utilise des doses plus faibles en sulfite. Un groupe contrôle est toujours présent.

Les résultats de cette étude sont décrits dans le Tableau LXVII.

Concentration en bisulfite de sodium	Effets indésirables
≤ 0,1%	Aucun
dès 0,25%	Diminution de l'espérance de vie
≥ 1%	Perte de poids
de 0,25 à 2%	Arrêt de croissance, dépigmentation des incisives, atrophie viscérale et de l'utérus, calcification des tubules rénaux, atrophie de la moelle osseuse et des os, foyers fibreux et nécrotiques au niveau myocardique, hyperplasie de l'épithélium gastrique

Tableau LXVII : Toxicité du bisulfite de sodium chez l'animal (256)

On a aussi observé les dents de 43 des rats expérimentés ci-dessus, et on a remarqué que :

- une concentration en sulfite jusqu'à 0,025%, entraîne une légère décoloration des incisives ainsi qu'une faible atrophie de l'émail.
- pour des doses comprises entre 0,5 et 2%, on observe une décoloration sévère des dents, une atrophie sévère de l'émail qui est soudaine et atypique et un œdème. Cela signe une carence en vitamine E. Il y a aussi un arrêt de la différenciation des odontoblastes, un retard et une diminution de la formation de la dentine et une invasion de l'épithélium odontogène qui signe une carence en vitamine A.

Afin d'évaluer la toxicité à long terme du métabisulfite de sodium, on a administré cette molécule à des rats dans leur eau de boisson (257). Il y a 8 groupes de 8 rats femelles dont 4 groupes normaux et 4 groupes déficients en sulfite oxydase recevant des doses différentes en métabisulfite de sodium : le protocole est défini à la Figure 57. De plus, chaque groupe reçoit une alimentation enrichie en thiamine.

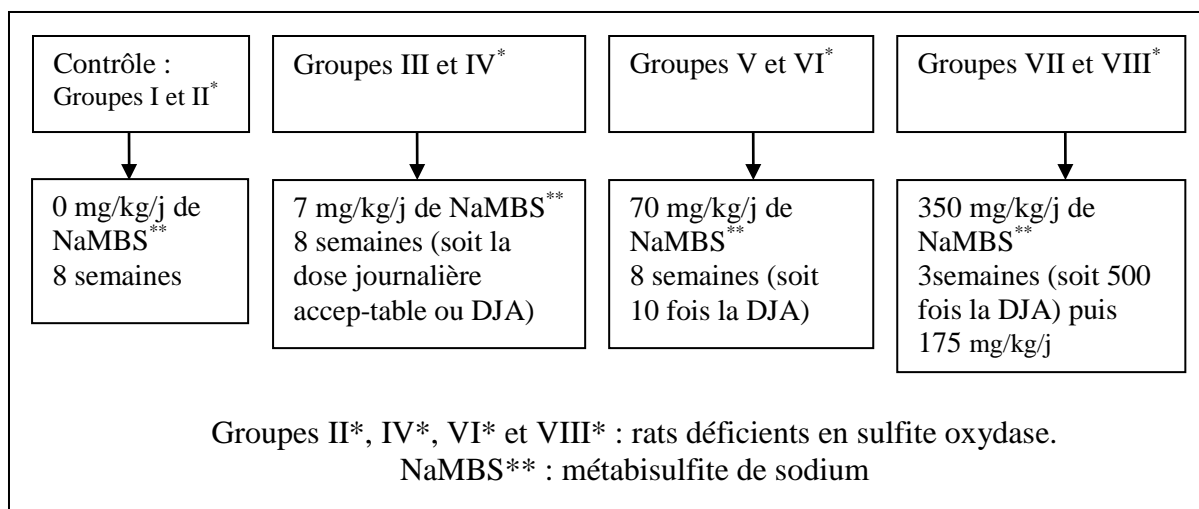


Figure 57 : Représentation schématique de l'expérience de Hui (257)

Les résultats révèlent une perte de poids dans le groupe VIII alors que la consommation de nourriture est identique à celle des autres groupes. Au bout de 4 semaines, on observe chez les rats déficients en sulfite oxydase du sang séché autour du nez et un œdème pulmonaire.

Les groupes VII et VIII (recevant de très hautes doses) manifestent des lésions gastriques.

Au terme de cette étude, les auteurs ne considèrent pas le métabisulfite de sodium comme un « produit très toxique ».

Une étude similaire testant le métabisulfite de potassium ne détecte pas d'augmentation du taux de mortalité, de perte de poids et d'appétit (258).

2.8.2.1.1.4 – Toxicité sur la reproduction

Des groupes de douze rats femelles en gestation reçoivent différentes concentrations de sulfite de sodium via leur alimentation (0 ; 0,32 ; 0,63 ; 1,25 ; 2,5 ou 5%) de J8 à J20 de leur gestation. A 5%, les rats consomment moins de nourriture et perdent du poids. A 2,5%, les fœtus femelles voient leur poids diminuer.

Mais, le nombre de fœtus viables, les morts intra-utérines et le sex-ratio sont identiques à ceux du groupe contrôle. On n'observe pas de malformations internes, externes ni squelettiques et pas non plus de retard de croissance pour la progéniture (259).

Ainsi le sulfite de sodium présente des effets toxiques pour le fœtus mais n'est pas tératogène.

Des études similaires révèlent l'absence de tératogénicité chez la souris, le rat, le hamster et le lapin pour les molécules suivantes :

- le bisulfite de sodium,
- le métabisulfite de sodium,
- le métabisulfite de potassium.

2.8.2.1.2 – Chez l'homme

C'est en octobre 1986 que la FDA reçoit 767 rapports d'effets indésirables, suite à l'ingestion de produits frais contenant entre autre des sulfites (légumes, fruits, plats cuisinés, salades dans des restaurants, boissons alcoolisées et crevettes) (254).

La plupart des réactions est survenue chez des personnes asthmatiques cortico-dépendantes entraînant parfois une détresse respiratoire pouvant entraîner le décès ou un choc anaphylactique. On rapporte aussi :

- des nausées, une dysphagie,
- une sensation de chaleur, un rétrécissement de la gorge,
- de l'urticaire, un prurit, des picotements, une rougeur de la peau,
- des vertiges, une hypotension voire une perte de conscience survenant moins de 15 minutes après l'ingestion.

Parmi ces 767 plaintes, on peut noter 22 décès, dont 9 probablement dus aux sulfites et 5 très probablement dus aux sulfites.

Cela a conduit à la réévaluation du statut de GRAS. Le Comité d'évaluation a conclu que les sulfites ne constituaient pas un risque évident pour la majorité de la population. Cependant, pour une fraction de la population dite sensible, ces conservateurs peuvent générer des effets indésirables non négligeables via l'alimentation.

Chez les personnes non asthmatiques, 400 mg/j de sulfites n'entraînent pas d'effets indésirables. C'est à partir de 4 g/j que surviennent nausées, vomissements et hémorragies gastriques (255).

2.8.2.2 – Par voie respiratoire

2.8.2.2.1 – Chez l'animal

L'exposition à long terme de cobayes et de singes à une dose de 5 ppm de dioxyde de soufre, respectivement pendant un an et un an et demi, ne provoque aucun effet indésirable sur la structure et la fonction pulmonaire ni sur les paramètres hématologiques (253). Des doses plus fortes entraînent une bronchoconstriction modérée.

Dès 300 ppm, le mouvement ciliaire de la trachée s'arrête chez le lapin. A partir de 400 ppm, on observe une inflammation sévère de la muqueuse trachéale, une hypertrophie des glandes présentes dans la muqueuse bronchique et une prolifération des cellules caliciformes (cellules libérant leur mucus dans la lumière du tube digestif). Ces cellules constituent un élément clé chez le patient souffrant de bronchite chronique. D'autres effets surviennent tels qu'une distension de l'estomac et de la vésicule biliaire, une hémorragie stomacale et une paralysie du quartier arrière chez le cobaye.

Pour aboutir au décès de l'animal, les concentrations nécessaires en sulfites varient selon l'espèce et la durée d'exposition (253). Par exemple, il faut une exposition à :

- 150 ppm pendant 847 heures pour obtenir 50% de décès chez la souris,
- 130 ppm durant 154 heures pour obtenir 50% de mortalité chez le cobaye.

2.8.2.2.2 – Chez l'homme

Les réactions aux sulfites chez les personnes non asthmatiques sont extrêmement rares.

En effet, les cas rapportés dans la littérature, concernent des personnes asthmatiques sous traitement corticoïde. Certains cas sont survenus suite à l'inhalation d'un aérosol bronchodilatateur (isoétharine) sulfité, provoquant une bronchoconstriction menant vite à l'obstruction des voies respiratoires. Depuis, on n'utilise plus de sulfites dans les aérosols (255).

Mais, les changements observés au niveau des paramètres de capacité pulmonaire (œdème et irritation de l'épithélium trachéal), se manifestent uniquement lors de l'utilisation d'aérosols fins où les particules inhalées sont de l'ordre du micron. Cette petite taille de particules n'est pas utilisée pour les produits cosmétiques (254).

En plus de la bronchoconstriction :

- on rapporte une dyspnée et des sifflements,
- on note des nausées et des crampes abdominales,
- une hypotension, une cyanose, une perte de conscience et un choc peuvent se manifester.

2.8.2.3 – Par voie cutanée

2.8.2.3.1 – Chez l'animal

L'application unique de solutions pures ou diluées (à 38% ou 50%) de bisulfite ou métabisulfite de sodium dans le dos de lapins albinos, ne provoque jamais d'irritation après 24h, que le test soit réalisé sous occlusion ou non (254).

Cependant, l'application répétée (10 fois) de 0,5 ml d'une solution diluée à 50 %, dans le dos de cobaye, entraîne une irritation modérée.

En cas de contact oculaire avec des sulfites, un lavage abondant à l'eau est nécessaire. Une étude, réalisée chez le lapin, démontre cette nécessité en administrant 100 mg de métabisulfite de sodium dans le sac conjonctival de deux lapins : l'un sera rincé au bout de 20 secondes alors que l'autre non. La cornée, l'iris et la conjonctive sont observés à H1, H4, J1, J2, J7 et J14.

On observe, chez l'œil non rincé, une légère opacité de la cornée réversible en 14 jours, une congestion modérée et transitoire de l'iris mais ce même phénomène est persistant au niveau de la conjonctive. Alors que l'œil rincé ne présente qu'une légère opacité cornéenne réversible en 3 jours (254).

2.8.2.3.2 – Chez l'homme

Beaucoup d'asthmatiques sensibles aux sulfites présentent un résultat négatif au test cutané d'allergologie : cela suggère une nature non atopique. On estime que 2 à 5% de la population asthmatique est sensible aux sulfites.

On rapporte notamment le cas d'un charpentier de 46 ans qui, suite à l'exposition au dioxyde de soufre et sulfites, présente une éruption au niveau des avant-bras. Cette dernière se propage en 5 jours jusqu'aux extrémités. Il a aussi les paupières enflées et un exanthème

symétrique (Figure 58), c'est-à-dire une éruption cutanée érythémateuse diffuse et d'apparition aiguë. Les tests cutanés d'allergie aux sulfites se sont révélés positifs.



Figure 58 : Exanthème (éruption cutanée érythémateuse diffuse et d'apparition aiguë)

D'autres symptômes cutanés sont rapportés :

- urticaire, prurit et picotements,
- angioœdème,
- rash cutané, rougeurs,
- gonflement.

L'exposition cutanée de la population se fait aux travers des produits cosmétiques sulfités, à savoir les colorations pour cheveux.

Deux études à grande échelle ont été menées en 1992 et 1994 (254) :

- la première étude comporte 1762 patients auxquels on applique une solution de sulfite de sodium à 1% recouvert d'un patch pendant 2j.
- la seconde comporte 2894 patients eczémateux réalisant le même test cutané dans les mêmes conditions hormis le fait que le sulfite de sodium est ici remplacé par le métabisulfite de sodium.

Les résultats sont résumés dans le Tableau LXVIII.

Études	Taille de l'échantillon	Personnes sensibles au test	Incidence de la sensibilité (en %)
Étude 1 (1992)	1762	25	1,4
Étude 2 (1994)	2894	50	1,7

Tableau LXVIII : Sensibilité de la population aux sulfites

Ces deux études montrent un faible pouvoir irritant des sulfites tant pour les sujets eczémateux que non eczémateux.

Ceci est confirmé par une étude datant de 2003, se traduisant par une absence d'effet indésirable chez des sujets ayant subi des applications répétées. Cette étude, sur 100 personnes, a permis de tester le pouvoir irritant des sulfites par application locale (réalisation de patch test). On leur applique 0,2 ml d'une solution de sulfite de sodium à 0,64% dans le dos 3 fois par semaine pendant 3 semaines, les applications ayant lieu les lundis, mercredis et vendredis. Puis un temps de repos, sans aucune application, est respecté pendant 10 jours. Les observations à 24 et 48h ne montrent aucun effet indésirable (254).

2.8.2.4 – Carcinogénicité et génotoxicité

2.8.2.4.1 – Carcinogénicité

En 1992, l'IARC passe en revue la littérature concernant les études de carcinogénicité des sulfites. Elle se base sur les études réalisées par voies orale et respiratoire ainsi que sur les études épidémiologiques.

Des études chez l'animal, on en retiendra deux :

- La première concerne la voie respiratoire : des souris femelles sont exposées à 500 ppm de dioxyde de soufre pendant 5 min 5 jours sur 7 tout au long de leur vie. La comparaison avec le groupe témoin révèle une augmentation du nombre d'adénomes et de carcinomes pulmonaires chez les souris exposées aux vapeurs de SO₂.
- La seconde se déroule par voie orale : des rats, sur 3 générations, reçoivent dans leur alimentation quotidienne 2% de métabisulfite de sodium. Aucun potentiel carcinogène n'est mis en évidence à l'issue de cette étude (260).

Les études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel (industrie du papier et fonderie) ne montrent pas de lien entre l'exposition aux sulfites et le risque de développer un cancer.

A partir de ces données, l'IARC tire deux conclusions :

- l'existence d'« une évidence suffisante pour la carcinogénicité du dioxyde de soufre lors des expérimentations chez l'animal »
- l'existence d' « une évidence insuffisante concernant la carcinogénicité chez l'homme du dioxyde de soufre, des sulfites, des bisulfites et des métabisulfites ».

En conclusion, on ne peut pas classer les sulfites comme agents carcinogènes pour l'homme.

2.8.2.4.2 – Génotoxicité et mutagénicité

Le test d'Ames est négatif pour le sulfite de sodium et les métabisulfites de sodium et de potassium.

Mais, pour le bisulfite de sodium, le test est positif à pH inférieur à 7 (des mutations sont observées sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*) alors qu'à un pH de 7, il est négatif (254).

Cependant, aucun des sulfites ne provoque d'aberrations chromosomiques.

Le bisulfite de sodium est génotoxique *in vitro* mais pas *in vivo* : il provoque des échanges entre les chromatides sœurs ainsi que des aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes humains mais le mécanisme n'est pas clair (261).

Aux vues de tout cela, le CIREP (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel) reconnaît que le bisulfite de sodium s'avère génotoxique et mutagène *in vitro*.

Cependant, il reconnaît que l'utilisation de bisulfites de sodium dans les cosmétiques ne présente aucun risque car :

- en milieu aqueux, les molécules de bisulfite de sodium se déshydratent deux à deux en métabisulfite de sodium non toxique,
- les cosmétiques contiennent de faibles concentrations en bisulfites (0,03 à 0,7%),
- du fait de leur nature ionique hautement chargée, les sulfites présentent une très faible pénétration transcutanée.

Ainsi, les sulfites de sodium et de potassium, le bisulfite de sodium et les métabisulfites de sodium et de potassium sont sûrs quant à leur utilisation dans les produits cosmétiques.

2.8.3 – Prise en charge de l'intoxication

2.8.3.1 – Par voie orale ou respiratoire

La prévention est l'élément majeur de la prise en charge. Elle consiste, entre autre, à éviter de manger des salades dans les restaurants car elles contiennent un fort taux de sulfites.

Les personnes allergiques doivent en permanence avoir un kit d'urgence à portée de main, c'est-à-dire de l'épinéphrine en injectable pour lutter contre l'hypotension et la crise d'asthme.

En cas d'exposition par voie respiratoire, il convient de sortir l'intoxiqué pour l'emmener dans une atmosphère saine (255).

2.8.3.2 – Par voie cutanée

En cas de contact dermique ou oculaire, il est impératif de faire un lavage abondant à l'eau savonneuse, dans le premier cas et à l'eau claire dans le second (159).

2.8.4 – Bilan de toxicité

Les sulfites peuvent être dangereux pour la population asthmatique. On estime, en effet, que 2 à 5% des asthmatiques sont allergiques aux sulfites administrés par voie orale et respiratoire mais ne le sont pas forcément par voie cutanée. L'incidence des réactions aux sulfites est inférieure à 2%. Avec les sulfites, il est donc nécessaire de mettre en garde les personnes asthmatiques.

2.9 – Toxicité des composés organomercurels

2.9.1 – Sources et exposition

2.9.1.1 – Sources

2.9.1.1.1 – Naturelles

Les composés organomercurels n'existent pas à l'état naturel. La source naturelle de mercure extraite de minerai est le sulfure de mercure (HgS).

2.9.1.1.2 – Synthétiques

La synthèse de ces composés se fait au niveau industriel.

On en utilisait dans les pesticides et les peintures aux USA mais cela a été interdit en 1991 (159). On les utilise toujours dans l'industrie du plastique et du papier.

On les retrouvait, en tant que conservateurs, dans les solutions de décontamination des lentilles de contact (262) (263) et dans les médicaments notamment, les pommades, les solutions antiseptiques et les solutions auriculaires. On en trouve toujours dans les vaccins et les collyres.

Le célèbre Mercurochrome® (Figure 59) a été retiré du marché français et américain en 2006.



Figure 59 : Mercurochrome® antiseptique

2.9.1.2 – Exposition

Dans les pays occidentaux, l'utilisation des composés organomercuriels est aujourd'hui limitée. Malheureusement, les pays moins développés y sont toujours exposés, notamment à travers des médicaments comme les laxatifs (263).

L'exposition à ces composés peut se faire via trois voies :

- la voie injectable : les vaccins contiennent une quantité en thiomersal comprise entre 12,5 et 25 μg (264).

- la voie orale : l'histoire est marquée par 3 catastrophes correspondant à des intoxications alimentaires dont deux au Japon (poissons et fruits de mer souillés) et une en Irak (pain souillé). On les développera ultérieurement.
- la voie cutanée, par le biais des antiseptiques locaux, des pommades, des collyres et des gouttes auriculaires (concentration en mercure comprise entre 0,0005 et 0,1%).

En 2001, la FDA émet un conseil au consommateur concernant la consommation de poisson, laquelle a été remise à jour en 2004 par la FDA/EPA (Environmental Protection Agency). Cet avis dit que « les femmes enceintes, susceptibles de le devenir, les femmes allaitantes et les jeunes enfants ne doivent pas manger de requin, d'espadon, de maquereau roi ni de poisson tuile car ceux-ci contiennent de fortes teneurs en méthylmercure ». En revanche, « ils peuvent manger 2 portions par semaine de poissons ou crustacés contenant peu de méthylmercure, à savoir : des crevettes, du thon en boîte, saumon, colin et poisson chat ».

2.9.2 – Mécanisme de toxicité et cinétique

2.9.2.1 – Mécanisme de toxicité

Une fois dans le corps humain, les composés organomercuriels libèrent des ions Hg^{2+} qui réagissent avec les groupements sulfhydryl pour former des mercaptides. Ces derniers empêchent le fonctionnement des enzymes sulfhydryl, et donc interfèrent avec le métabolisme cellulaire (159) (265).

2.9.2.2 – Cinétique

Les sels organiques de mercure sont beaucoup mieux absorbés que les sels inorganiques (263).

Le thiomersal se dissocie en éthylmercure et thiosalicylate. L'éthylmercure traverse beaucoup moins bien la barrière hémato-encéphalique que le méthylmercure car il est plus volumineux. En effet, le méthylmercure est plus concentré dans le cerveau, car il traverse cette barrière par un phénomène de transport actif. L'éthylmercure s'accumule dans la corde spinale, le myocarde et le muscle squelettique (159).

Les composés organomercuriels sont éliminés par voie urinaire.

2.9.3 – Effets toxiques

2.9.3.1 – Par voie parentérale

On retrouve du thiomersal dans la composition des vaccins depuis les années 30 (263). Mais rapidement, la toxicité du thiomersal et de l'éthylmercure est incriminée dans des problèmes de neurodéveloppement, à savoir des troubles du langage, de la mémoire et de la concentration (264).

Le débat est lancé suite à la parution d'une lettre, en 1966, dans « The Lancet » où l'on explique que le thiomersal contenu dans le vaccin de l'hépatite B est responsable d'effets indésirables (266). Mais le Service de Santé Publique Américain, le Département de la Santé et l'Académie Pédiatrique émettent un avis selon lequel les auteurs de l'article en question tirent des conclusions hâtives sans s'être suffisamment documentés. Son utilisation est donc conservée.

En 1987, on rapporte des cas de crises d'asthme et d'urticaire suite à la vaccination contre l'hépatite B (263).

En 1991, le vaccin contre l'encéphalite japonaise, contenant du thiomersal, provoque des réactions allergiques sévères chez 18 patients, dont 15 sont attribuées au thiomersal :

- 13 cas d'urticaire généralisé,
- 1 cas d'érythème multiforme,
- 1 cas d'éruption cutanée.

La plupart de ces réactions (14/15) sont survenues lors de la deuxième immunisation et en moins de 72 heures (263).

La FDA recommande alors aux fabricants de vaccins de réduire l'utilisation de mercure quand cela est possible, à cause :

- des réactions locales d'hypersensibilité,
- de l'exposition à des doses cumulées de mercure durant les 6 premiers mois de la vie à travers les vaccins ; doses cumulatives en thiomersal supérieures aux recommandations. En effet, jusqu'à l'âge de 2 ans, un enfant peut recevoir jusqu'à 237 mg de mercure (159).

Cette évaluation de la FDA a mené, en juillet 1999, le Service de Santé Publique Américain et l'Académie Pédiatrique à statuer sur le retrait du thiomersal de la composition des vaccins. En 2000, l'AFSSaPS demande également ce retrait (267).

Les parents d'enfants autistes, non satisfaits par l'évaluation de la FDA, quant à l'absence de responsabilité du thiomersal dans la maladie de leurs enfants, mènent en 2002 une action contre les industriels.

Ceci a conduit le Comité de Sécurité des Médicaments de l'OMS et le Département de Santé à réévaluer les données de la littérature sur le sujet. Ils aboutissent à la conclusion qu'il n'y a aucun lien entre le thiomersal et le développement de troubles neurodéveloppementaux (autisme) (268).

En 2009, la France ne compte qu'un seul vaccin contenant du thiomersal : il s'agit du vaccin contre l'encéphalite japonaise Jevax[®] qui dispose d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation). On constate, toutefois, que le thiomersal a été réintroduit dans les vaccins multidoses contre la grippe A (H1N1) pandémique à dose infime (269).

Le Tableau LXIX dresse la liste des vaccins antigrippaux contenant du thiomersal, commercialisés dans différents pays.

Pays	Nom de spécialité	Laboratoire
Etats-Unis	Afluria [®] multidoses	CSL Biothérapies
Etats-Unis	Fluzone [®] multidoses	Sanofi Pasteur
Etats-Unis et Europe	Fluarix [®]	GSK
Etats-Unis et Europe	Fluvirine [®]	Evans Medical, Novartis
Canada	FluLaval [®] multidoses	GSK
Canada	Fluviral [®] multidoses	GSK
Canada	Vaxigrip [®] multidoses	Sanofi Pasteur

Tableau LXIX : Liste des vaccins antigrippaux contenant du thiomersal

2.9.3.2 – Par voie orale

L'histoire compte trois épisodes épidémiques d'intoxication au mercure :

- deux se sont déroulés au Japon à Minamata (1956) puis à Nigato : des déchets industriels contenant du mercure ont été déversés dans la mer, contaminant ainsi les poissons et fruits de mer ensuite ingérés par les japonais.

- L'épisode irakien en 1971, au cours duquel la population consommait du pain réalisé avec des graines enrobées d'éthylmercure. Au départ, ces graines étaient destinées à être semées, c'est pourquoi elles avaient été recouvertes d'un antifongique à base d'éthylmercure. Mais au lieu d'être semées comme prévu, elles ont été moulues pour faire du pain.

Ces catastrophes ont permis de mieux connaître les signes d'intoxication aux composés mercuriques, jusqu'alors mal connus.

A Minamata, les poissons souillés contenaient entre 6 et 36 ppm de mercure, provoquant chez les consommateurs (263) :

- des troubles sensoriels : rétrécissement du champ visuel et perte d'audition,
- des troubles neurologiques : ataxie (manque de coordination fine des mouvements volontaires), une dysarthrie (un trouble de l'articulation de la parole, d'origine centrale), des tremblements,
- une contamination fœtale pour les consommatrices enceintes.

L'affaire du pain en Irak a entraîné des effets indésirables à type de troubles visuels et de troubles de la parole (266). Les victimes recevaient en moyenne 0,18 mg/kg/j. Les cas mortels sont survenus suite à une exposition dépassant 45 jours, aboutissant à une concentration sérique en mercure dépassant 15 µg/ml.

Le Tableau LXX décrit les symptômes en fonction du taux sérique en mercure.

Taux sérique en mercure	Signes cliniques
0,5 à 1 µg/ml	Paresthésie dans 42% des cas Vision trouble dans 21% des cas Ataxie dans 11% des cas Perte auditive et dysarthrie dans 5% des cas
3 à 5 µg/ml	Décès dans 20% des cas

Tableau LXX : Symptomatologie d'une intoxication au mercure

Le Tableau LXXI détaille les signes cliniques suite aux expositions aiguë et chronique.

Systèmes atteints	Exposition aiguë	Exposition chronique
Cardiovasculaire	Tachycardie, hypotension, vasoconstriction périphérique	Hypertension, hypotension
Système nerveux	-	Irritabilité, troubles émotionnels, hypochondrie, psychose, perte de mémoire, insomnie, tremblements, dysarthrie, mouvements involontaires, vertiges
Systèmes sensoriels	Surdité circulatoire profonde, rétrécissement du champ visuel	Opacités et ulcérations cornéennes, conjonctivite, Hypoaccousie
Système endocrinien	-	Hyperthyroïdie
Hématologie	Lymphocytose	Anémie hypochrome, érythrocytose, lymphocytose, neutropénie
Bouche	-	Perte dentaire, décoloration des gencives et de la muqueuse buccale, ulcère buccal et haleine fétide
Tractus digestif	Vomissements, diarrhées sanglantes dues à une colite hémorragique	Anorexie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhées, constipation
Tractus urinaire	Insuffisance rénale en moins de 24h, hématurie, glycosurie, aminoacidurie, oligurie ou anurie	Syndrome néphrotique
Peau	-	Eczéma tyloïque, sécheresse cutanée, ulcères cutanés, érythrodermie
Muscle squelettique	-	Acrodynie (cyanose des extrémités et des troubles nerveux), arthrite dans les jambes
Système reproductif	-	Dysménorrhées

Tableau LXXI : Symptomatologie des intoxications aiguës et chroniques au mercure

2.9.3.3 – Par voies auriculaire, oculaire et cutanée

2.9.3.3.1 – Toxicité par voie auriculaire

Dans les années 1970, le traitement des otites moyennes purulentes consistait en des bains auriculaires avec une solution aqueuse de merthiolate, c'est-à-dire un mélange contenant 0,1% de thiomersal et 0,14% de borate de sodium.

Une petite fille de 18 mois, souffrant d'une otite moyenne purulente réfractaire aux antibiotiques, est admise à l'hôpital pour les signes cliniques suivants :

- ataxie, tremblements des mains l'empêchant de se nourrir par elle-même,
- regard dans le vide,
- terreur, position fœtale, irritabilité, difficulté à être consolé,
- vomissements.

Son histoire révèle des otites à répétition et la mise en place d'inserts tympaniques à l'âge d'un an. L'épisode actuel d'otite étant résistant aux traitements antibiotiques, le médecin de famille avait instauré, le mois précédant l'hospitalisation, des lavages auriculaires avec la solution aqueuse de merthiolate à raison de deux bains par jour.

Au cours de l'hospitalisation, on constate une aggravation clinique avec :

- léthargie au 4^{ème} jour,
- acidose métabolique, hyperglycémie et déshydratation au 5^{ème} jour,
- coma de stade II, nystagmus rotatif au 7^{ème} jour,
- état nécessitant l'intubation et la ventilation au 10^{ème} jour,
- aminoacidurie, hyperkaliémie, perte anionique, insuffisances rénale et hépatique, congestion cardiaque, exfoliation cutanée, sepsis staphylococcique.

Il s'avère que la cause de tout cela est une intoxication au merthiolate : la solution ayant mal été administrée a entraîné les inserts tympaniques et a rejoint la circulation générale pour exercer sa toxicité. Le dosage sérique en mercure confirme le diagnostic et permet la mise en place d'un traitement par chélateur (N-acétylpénicillamine) qui améliore les fonctions rénale et hépatique mais pas la fonction neurologique. La petite fille décèdera 3 mois après son hospitalisation (265).

2.9.3.3.2 – Toxicité par voie oculaire

Le thiomersal entrainait dans la composition des solutions de décontamination des lentilles de contact jusque dans les années 80. Il apparaît que 10% des porteurs de lentilles développaient une hypersensibilité à ces solutions (270). Un homme de 26 ans se plaignant, à plusieurs reprises, de brûlures oculaires et de gonflement des paupières développait une allergie à son produit oculaire contenant du thiomersal (271). On rapporte aussi des blépharoconjunctivites, des kératites striées ainsi que des opacités de l'épithélium supérieur cornéen (263). C'est pourquoi, on l'a retiré de la composition de ces produits.

Chez 31 personnes ayant utilisé durant 3 à 15 jours des gouttes oculaires contenant du nitrate de phénylmercure, on a observé une pigmentation marron de la partie antérieure de la pupille sans perte d'acuité visuelle. Une concentration en nitrate de phénylmercure de 0,004% dans le collyre suffit pour entrainer un dépôt d'oxyde mercurique sur les paupières, les conjonctives et la membrane de Descemet (272).

2.9.3.3.3 – Toxicité par voie cutanée

Le thiomersal et surtout la merbromine entraient dans la composition de solutions antiseptiques comme par exemple le Mercurochrome[®] (retiré de la vente en 2006). La merbromine représente le plus vieil organomercuriel employé en tant qu'antiseptique mais il est seulement bactériostatique.

2.9.3.3.3.1 – Dans le cadre du traitement des brûlures

Au fil du temps, des cas de brûlures ont été attribués à ces molécules. On citera notamment le cas de 25 patients badigeonnés avec un antiseptique à base de thiomersal, en vue d'une opération. Ces patients ont développé des brûlures, non pas au site opéré, mais plutôt en périphérie : où le drap a créé un milieu occlusif propice, ainsi qu'au niveau des zones soumises au propre poids du patient (273).

L'application répétée de merbromine chez un homme de 37 ans brûlé sur 50% de sa surface corporelle a provoqué, au bout de 6 jours, des troubles neurologiques (agitation, confusion et coma), des urines roses et une hyperémie.

La peau brûlée étant plus perméable que la peau saine, l'absorption cutanée s'est faite rapidement et le thiomersal a rejoint la circulation générale pour être enfin éliminé dans les urines (concentration mercurique urinaire de 2170 ng/ml) (274).

Les auteurs de cet article suggèrent, en 1977, de ne pas utiliser la merbromine dans le traitement des brûlures. Or, ce traitement a obtenu de bons résultats dans la prise en charge des brûlures au second degré. Les auteurs limitent donc l'indication aux brûlures de second degré et touchant maximum 20% de la surface corporelle (tronc et extrémités).

2.9.3.3.2 – Problèmes rénaux

Les jeunes enfants y sont particulièrement sensibles : l'application répétée de merbromine sur les cordons ombilicaux peut entraîner une anurie voire un arrêt respiratoire (263).

Des problèmes rénaux, survenus chez un diabétique de 21 ans, ont aussi été attribués au mercure. En effet, il utilisait une pommade contenant 10% de mercure pour traiter un eczéma depuis 3 semaines quand il a ressenti une intense fatigue, un déséquilibre glycémique et des fourmillements dans les membres. Un mois plus tard, on lui diagnostique un syndrome néphrotique et une hypertension. Après deux mois, il a perdu 20 kg, tremble des mains, et présente un état de psychose aiguë. La concentration mercurique urinaire est de 250 µg/L.

Un traitement est mis en place en utilisant un antidote, appelé Dimaval[®], qui est administré par voie orale.

La biopsie rénale révèle une glomérulonéphrite membranaire diffuse sans néphropathie diabétique. L'état du patient s'améliorera au bout d'un an (275).

2.9.3.3.3 – Troubles cutanés

Une fillette de 5 ans, avec une dermatite péri-ombilicale, est soignée par application locale de merbromine et prise orale d'un comprimé homéopathique contenant un organomercuriel.

24 heures plus tard, débute une éruption érythémateuse irritante symétrique sur les cuisses et sur la zone ano-génitale. En 48 heures, le phénomène se propage pour atteindre le visage, les paumes de mains et les plantes de pieds. Son état s'améliorera grâce à la mise en place d'un

traitement corticoïde et anti-histaminique. Plus tard, un « patch test » révélera une sensibilité au mercure (276).

Le thiomersal compte parmi les agents sensibilisants les plus fréquents dans le monde. La sensibilisation peut survenir suite à une immunisation vaccinale mais ces effets ne présentent pas un risque sévère. La plupart des « patch tests » pour cette molécule s'avère positif. Cela est lié à la nature irritante du thiomersal plutôt qu'à une sensibilisation proprement dite.

Il existe une sensibilité croisée entre les composés organomercuriels, mais pas entre les sels inorganiques ni avec le métal. Le déterminant allergique commun aux organomercuriels semble être l'éthylmercure.

En Australie, le thiomersal représente le deuxième allergène le plus fréquent après le nickel (263).

Le Tableau LXXII montre la fréquence des résultats positifs au test de sensibilité au thiomersal selon les pays.

Pays	Résultats positifs au test cutané (en %)
Etats-Unis	8,0 en 1972
Japon	5,6 en 1970 et 16,3 en 1991
Finlande	2,0 en 1976
Danemark	1,3 en 1976
France et Belgique	2,3 en 1988
Italie	5,3 en 1991
Tchécoslovaquie	5,3 chez les nourrissons en 1986
Pologne	5,7 en 1996

Tableau LXXII : Sensibilité cutanée au thiomersal à travers le monde

Enfin, certains réactifs comme la tuberculine intradermique contenant du thiomersal, peuvent entraîner des résultats faux-positifs du fait du caractère irritant du thiomersal.

2.9.4 – Prise en charge de l'intoxication

Les symptômes d'intoxication n'étant pas spécifiques des composés organomercuriels, la confirmation du diagnostic se fait grâce à la sérologie. En effet la concentration sérique est un bon indicateur d'exposition. Il en est de même pour la concentration dans les cheveux car l'éthylmercure s'accumule dans les follicules avant d'être éliminé (277).

Ainsi, si l'exposition est faible, le processus d'élimination naturelle peut suffire pour obtenir l'amélioration et la réversibilité des symptômes.

Quand l'exposition est plus sévère, on utilise un chélateur, c'est-à-dire une molécule chargée contenant un ou plusieurs groupements sulfhydryl. Ces derniers se lient aux ions mercuriques Hg^{2+} pour former un complexe, qui s'élimine plus facilement par voie urinaire.

Historiquement, les chélateurs étaient utilisés chez les personnes hautement symptomatiques, c'est-à-dire pour qui l'intoxication était confirmée par la sérologie.

Par la suite, leur administration chez des personnes dont le diagnostic était suspecté mais non confirmé, s'est révélé bénéfique. Elle permettait de confirmer le diagnostic, à posteriori par dosage urinaire du complexe chélateur-Hg.

Cela a conduit à une extension de leur utilisation aux cas moyennement symptomatiques voire asymptomatiques, sans histoire d'exposition à une source mercurique.

Or, les chélateurs disponibles ont une efficacité différente selon la forme mercurique rencontrée, la voie d'exposition, la voie d'élimination et présentent des effets indésirables. Le choix du chélateur devrait se faire en fonction du type de composé mercuriel rencontré et en fonction de l'état du patient.

Le Tableau LXXIII indique les différents chélateurs pouvant être administrés en détaillant pour chacun leurs effets indésirables.

Nom du chélateur	Effets indésirables possibles	Minéraux chélatés
British anti-lewisite (BAL) ; Dimercaptol	Urticaire, nausées, vomissements, douleur abdominale, céphalées, convulsion, sensation de brûlure des lèvres, de la bouche et de la gorge, salivation, larmoiement, conjonctivite, blépharospasme, rhinorrhée, paresthésie, diaphorèse, anxiété, anémie hémolytique chez les patients déficients en G6PD	Non décrite
EDTA (Versene) calcium disodium versenate; edentate calcium disodium	Douleur au site d'injection, fièvre, frissons, malaise, fatigue, myalgie, arthralgie, tremblements, céphalées, hypotension, irrégularité du rythme cardiaque, nécrose tubulaire proximale aiguë, glycosurie, protéinurie, hématurie, nausées, vomissements, anorexie, anémie, soif excessive, augmentation moyenne d'ALAT et ASAT, éternuements, congestion nasale, larmoiement, éruption, déficit en Zn, hypercalcémie, lésions semblables à celles causées par un déficit en vit B6	Cu, Fe, Zn, Mg, Ca
D-Penicillamine; NAP (Cupramine; Depen)	Prurit, éruption, pemphigus, fièvre, arthralgie, lymphadénopathie, syndrome lupus érythémateux-like, urticaire, dermatite exfoliative, anorexie, douleur épigastrique, nausées, vomissement, diarrhée, dépression de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopenie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie ferrograde, protéinurie, hématurie, syndrome néphrotique, acouphènes, névrite optique, neuropathies motrices et sensorielles périphériques, peau ridée	Cu, Zn, Fe (notamment chez les enfants et les femmes lors des menstruations)
DMSA (succimer ; Chemet ; Captomer)	Nausées, vomissement, diarrhée, perte d'appétit, goût métallique, douleurs dorsales et autres, crampes abdominales, céphalées, frissons, fièvre, candidose, augmentation d'ALAT et ASAT, de cholestérol, somnolence, vertiges neuropathies sensomotrices, paresthésie, éruption, prurit, larmoiement, otite, maux de gorge, rhinorrhée, congestion nasale, toux, dysurie, difficulté à uriner, protéinurie, arythmie cardiaque.	Cu, Zn
DMPS (Dimaval®)	Eruption cutanée, nausées, faiblesse, vertiges (non exhaustif)	Cu, Cr, Zn

Tableau LXXIII : Chélateurs utilisés dans le traitement des intoxications par organomercurels

De tous, seul le DMSA est approuvé par la FDA quant à son usage pédiatrique. Les effets indésirables décrits ci-dessus, ont remis en cause l'utilisation de ces chélateurs lorsque les concentrations sérique et urinaire sont proches des valeurs normales.

De plus la D-Pénicillamine est tératogène chez le rat, quand elle est administrée à une dose 6 fois supérieure à la dose humaine recommandée. Chez l'homme, ce chélateur provoque une *cutis laxa*, une maladie du tissu conjonctif dans laquelle la peau perd son élasticité et pend en grands plis. Chez la femme enceinte, des défauts fœtaux peuvent se révéler à la naissance. Le DMSA est aussi tératogène et fœtotoxique chez la souris.

Ainsi la D-Pénicillamine et le DMSA ne doivent être utilisés chez la femme enceinte que si le bénéfice attendu justifie le risque encouru par le fœtus. Les autres chélateurs utilisés hors recommandation de la FDA doivent faire l'objet d'un consentement éclairé du patient.

En conclusion, l'administration de chélateur n'est pas nécessaire dans les situations suivantes car elle expose les patients à un risque supplémentaire (277) :

- lorsqu'on suspecte une intoxication au mercure ou à ses dérivés,
- en présence de cas asymptomatiques avec des concentrations sanguine et urinaire en mercure normales,
- après la pose d'un amalgame dentaire contenant du mercure.

2.9.5 – Bilan de toxicité

Il n'y a pas de lien prouvé entre l'injection de produits contenant du thiomersal et la survenue d'autisme. De fortes concentrations orales entraînent des troubles majeurs et multiples pouvant entraîner la mort.

L'administration de thiomersal par voie auriculaire et oculaire peut provoquer des troubles neurologiques.

De plus, les composés organomercuriels entraînent des troubles neurologiques et rénaux graves lorsqu'ils sont appliqués sur une peau lésée.

Enfin, le thiomersal figure parmi les agents les plus allergisants au monde : l'incidence mondiale dépasse 4 %.

Par conséquent, les composés organomercuriels sont des agents à utiliser avec précaution.

3 – IMPACT DES CONSERVATEURS A EFFET NOTOIRE EN COSMETOLOGIE ? **COMPARAISON MEDICAMENTS / COSMETIQUES**

3.1 – Réglementation concernant les médicaments et les produits cosmétiques

3.1.1 – Différences entre les statuts « médicament » et « cosmétique »

Un produit cosmétique, contrairement à un médicament, ne revendique aucune allégation thérapeutique. Il est destiné à un utilisateur et ne doit, bien évidemment, en aucun cas nuire à la santé humaine, dans les conditions normales d'utilisation.

De plus, un produit cosmétique, pour être commercialisé, ne nécessite pas l'obtention préalable d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'AFSSaPS, à la différence d'un médicament. Cependant, les produits cosmétiques font l'objet de la rédaction d'un dossier centralisant toutes les données concernant la formule, les matières premières utilisées, le protocole de fabrication, les tests de tolérance...

Enfin, un produit cosmétique ne possède pas de rapport bénéfice/risque puisqu'il est destiné à une population saine, alors que les effets indésirables d'un médicament sont tempérés par ce rapport bénéfice/risque obtenu dans le traitement d'une pathologie (278).

Le Tableau LXXIV regroupe les principaux critères qui différencient un produit cosmétique d'un médicament.

Critères	Médicament	Produit cosmétique
Indications thérapeutiques	Oui	Non
Présence d'AMM	Oui	Non
Existence d'un rapport Bénéfice/Risque	Oui	Non

Tableau LXXIV : Principales différences entre médicament et produit cosmétique

Mais heureusement, la Directive Européenne 76/768/CEE a été créée afin d'encadrer et d'uniformiser la législation des produits cosmétiques, au niveau européen. Elle vise à assurer :

- l'innocuité des produits cosmétiques,
- l'exactitude de l'information et de la publicité les concernant,

- la libre circulation des produits cosmétiques au sein de l'Europe (279).

Cette directive donne, en annexe II, une liste de substances interdites. C'est une liste négative : aucune substance de cette liste ne peut entrer dans la composition des produits cosmétiques. En annexe III, suit une liste de substances qui sont autorisée sous certaines conditions (portant essentiellement sur les concentrations). Les annexes IV, V et VI donnent respectivement, une liste de colorants, de conservateurs et de filtres ultraviolets autorisés (avec le plus souvent, des limites de concentrations à respecter).

3.1.2 – Conséquences au niveau du produit lui-même

3.1.2.1 – Conditionnement secondaire

Dès qu'un médicament comporte un ou plusieurs conservateurs à effet notoire dans sa formulation, leur présence est signalée sur le conditionnement secondaire à l'aide de l'une des mentions suivantes : « Liste des excipients qui ont un effet notoire » (Figure 60), « Excipient à effet notoire » (Figure 61) ou « Excipient pouvant avoir un effet notoire » (Figure 62).



Figure 60 : Mention « Liste des excipients qui ont un effet notoire »



Figure 61 : Mention « Excipient à effet notoire » figurant sur un conditionnement secondaire de médicament

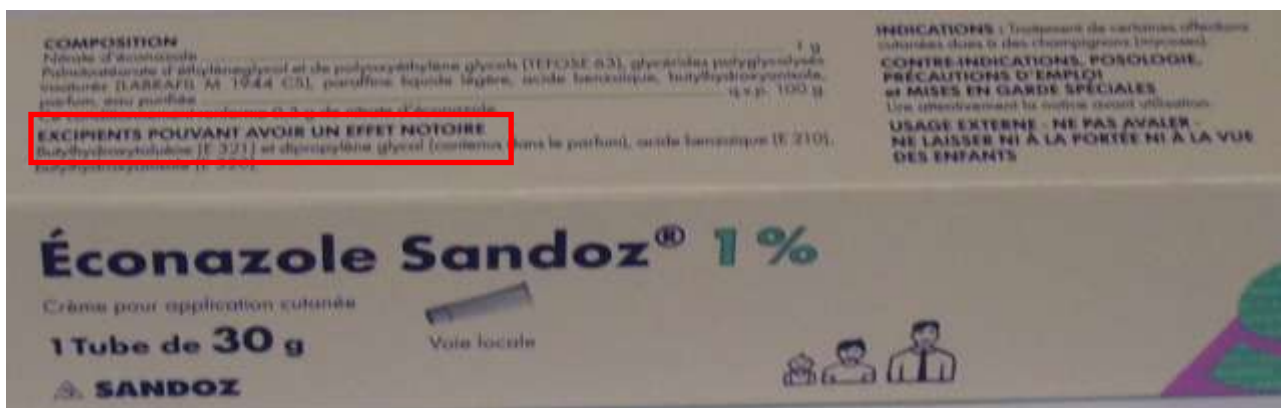


Figure 62 : Mention « Excipient pouvant avoir un effet notoire »

Cette mention obligatoire permet une double vigilance, de la part du pharmacien qui délivre le médicament et du patient lui-même, vis-à-vis de sa susceptibilité particulière à certains conservateurs.

Les produits cosmétiques, quant à eux, ne sont pas soumis aux mêmes obligations d'étiquetage. Dans la liste des composants d'un produit, les ingrédients sont dénommés selon la nomenclature internationale INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) (279). Si le conditionnement secondaire est trop petit pour pouvoir citer tous les ingrédients, une notice doit être jointe au produit et sa présence doit être signalée sur l'emballage, par un logo. Les ingrédients sont cités par ordre décroissant de poids au moment de leur incorporation. Ceux dont la concentration est inférieure à 1% peuvent être indiqués dans le désordre (280). Mais la mention d' « excipient à effet notoire » n'apparaît jamais (Figure 63).



Figure 63 : Conditionnement secondaire d'un gel douche

Par contre, quand un conservateur ou tout autre ingrédient ayant mauvaise presse est exclu de la formulation du produit cosmétique, cela est clairement mentionné sur le conditionnement secondaire (Figures 64 et 65).



Figure 64 : Mention « Ne contient pas... »



Figure 65 : Mentions « sans parfum – sans paraben » (a) et « sans SLS, parabens, formaldéhyde, phtalates, PEG, EDTA » (b)

Certains dispositifs médicaux, tels que les solutions de nettoyage des lentilles de contact, mentionnent également sur le conditionnement externe, le fait qu'ils ne contiennent pas d'excipient à effet notoire pouvant être irritant pour les yeux (par exemple du thiomersal) (Figure 66).



Figure 66 : Mention « sans chlorhexidine ni thiomersal »

3.1.2.2 – Notice d'utilisation

Chaque médicament est accompagné d'une notice d'utilisation, précisant les conditions exactes d'utilisation, les contre-indications, les effets indésirables, les précautions d'emploi... En consultant le Vidal édition 2004, on remarque que les médicaments contenant des excipients à effet notoire possèdent des contre-indications, des mises en garde et des effets indésirables liés à la présence de ces molécules (281). Quelques exemples sont cités dans les Tableaux LXXV et LXXVI.

Spécialités (+ Excipients)	Contre-indications	Mises en garde	Effets indésirables
Homéoplasmine® (acide borique)	Nourrisson de moins de 30 mois Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe)	Liée à la présence d'acide borique : l'application sur une muqueuse ou une peau lésée majore le passage systémique de l'acide borique et, chez l'enfant, peut exposer à des effets systémiques toxiques. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le topique est utilisé de façon prolongée ou répétée, sur une grande surface, sous occlusion, sur une peau lésée (notamment brûlée), sur une muqueuse et chez l'enfant en bas âge	Chez le nourrisson et l'enfant, l'acide borique a été responsable d'intoxications graves. Les signes cutanés (érythrodermie intense et diffuse, suivie de desquamation avec un érythème initial prédominant souvent au niveau du siège ou de la bouche) doivent donner l'alerte
Fongamil® crème (acide benzoïque)	Hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe)	-	Localement, des manifestations d'intolérance peuvent se produire : sensations de brûlures, irritations, érythème
Biafine® (parabènes, sorbate de potassium)	Allergie connue à l'un des composants de la préparation	-	Parfois, douleurs modérées et transitoires de type picotements après application Rare allergie de contact
Aldara® (alcool benzyl-ique)	Hypersensibilité connue à l'imiquimod ou à l'un des excipients de la crème	Les réactions cutanées locales telles qu'érythème, érosion, excoriation, desquamation et œdème sont fréquentes. D'autres réactions locales telles qu'induration, ulcération, apparition de croûtes ou de vésicules ont également été rapportées	Des réactions cutanées locales incluant érythème, érosion, excoriation, desquamation et œdème ont été fréquemment rapportées dans les études cliniques contrôlées de la crème appliquée 3 fois par semaine
Gel de Calamine® (chlorure de benzalkonium)	Sensibilisation aux ammoniums quaternaires	-	-

Tableau LXXV : Contre-indications, mises en garde et effets indésirables figurant dans le Vidal pour chaque conservateur à effet notoire (281)

Spécialités (+ Excipients)	Contre- indications	Mises en garde	Effets indésirables
Dermachrome® (thiomersal)	Hypersensibilité à l'un des composants Enfant de moins de 30 mois Ne pas appliquer sur les muqueuses Ne pas utiliser sous pansement occlusif	En l'absence de données précises sur la résorption transcutanée de ce médicament, on ne peut exclure le risque d'effets systémiques inhérents aux organomercurels (syndrome acrodynique, néphrotoxicité) Les effets systémiques sont d'autant plus à redouter que le topique est appliqué de façon répétée, sur une grande surface, sous un pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), sur une muqueuse, sur une peau de prématuré et chez l'enfant en bas âge (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion spontanée dans les plis et au niveau des couches) Ne pas associer à un antiseptique iodé	Risque d'effets systémiques (cf mises en garde) Réactions de sensibilisation, notamment eczéma de contact (thiomersal et, à un moindre degré lidocaïne)
Erythrogel® (éthanol)	-	Eviter le contact avec les muqueuses et les zones fragiles (excipient alcoolique)	Une sensation de sécheresse peut apparaître en début de traitement Exceptionnellement, on a rapporté des cas d'irritation cutanée et d'érythème
Ephydrol® (formol)	Hypersensibilité à l'un des constituants	Ne pas utiliser sur une peau lésée	En cas de non respect des doses préconisées, possibilité d'agitation, de confusion et de somnolence chez les sujets âgés.
Clairodermyl® (sulfites, parabènes)	Hypersensibilité à l'un des composants	Ne pas mettre la crème dans les yeux	-

Tableau LXXVI : Contre-indications, mises en garde et effets indésirables figurant dans le Vidal pour chaque conservateur à effet notoire (281)

Les produits cosmétiques ne possèdent pas de notice d'utilisation. On peut cependant lire sur le conditionnement secondaire, comment appliquer le produit. Mais en aucun cas on ne lira « ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des composants ».

3.2 – Déclarations de pharmacovigilance et de cosmétovigilance

Les médicaments et les produits cosmétiques font l'objet d'une surveillance de la part de l'AFSSaPS : il s'agit de la pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments, et de la cosmétovigilance pour les produits cosmétiques.

3.2.1 – Définitions et distinction entre les deux systèmes

3.2.1.1 – Définitions

3.2.1.1.1 – Pharmacovigilance

La pharmacovigilance surveille et prévient le risque d'effet indésirable, que ce risque soit potentiel ou avéré, des médicaments lorsqu'ils sont consommés largement dans le cadre de leur commercialisation. Elle comprend :

- le recueil basé sur la notification des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels, avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance
- l'enregistrement et l'évaluation de ces informations
- la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques
- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public
- la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament
- la participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance sont publiés par arrêté (279).

3.2.1.1.2 – Cosmétovigilance

La cosmétovigilance est l'ensemble des moyens permettant de surveiller les effets indésirables résultant de l'utilisation des produits cosmétiques. Elle concerne l'ensemble des produits cosmétiques après leur mise sur le marché et comporte :

- la déclaration de tous les effets indésirables et le recueil des informations les concernant;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations relatives à ces effets dans un but de prévention;
- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des produits cosmétiques;
- la réalisation et le suivi d'actions correctives, en cas de nécessité (282).

3.2.1.2 – Distinction entre les deux systèmes

La section de cosmétovigilance a été créée en 2004 au sein de l'AFSSaPS. Pourquoi ne l'a-t-on pas regroupé avec la pharmacovigilance ?

Elle est indépendante, du fait de l'absence de rapport bénéfice/risque pour les produits cosmétiques. Pour ce qui est des médicaments, les effets indésirables recensés auprès des centres de pharmacovigilance, sont hiérarchisés en fonction du bénéfice final obtenu. Plus concrètement, on admet que le médicament puisse entraîner des réactions non souhaitées, mais celles-ci sont tolérées dans la mesure où elles sont mineures et que le produit améliore globalement l'état du patient. Les produits cosmétiques étant destinés à être appliqués sur des muqueuses ou des téguments sains, ils ne doivent, par définition, pas nuire (279).

Il faut donc bien un système de vigilance propre à chacun : celui du médicament qui estime si, oui ou non, le bénéfice obtenu justifie la survenue d'effets indésirables et celui des produits cosmétiques qui recense toutes les réactions néfastes.

3.2.2 – Cosmétovigilance

3.2.2.1 – Les différents systèmes de cosmétovigilance

En France, il existe trois systèmes de surveillance des produits cosmétiques : le système dit « confraternel », le système privé et le système public (279). Leur identité, leur cible et leur objectif sont développés dans le Tableau LXXVII.

Système de vigilance	Constitution du système	Objectif	Cible
Confraternel	Réseau de vigilance des dermatologues-allergologues (par exemple Revidal-Gerda)	Objectif médical : il vise à mieux connaître les pathologies et à en améliorer la prise en charge	Le patient
Privé ou industriel	Industrie commercialisant le produit cosmétique	Objectif commercial : sécurité du produit	Le consommateur
Public	AFSSaPS DGCCRF	Objectif de Santé Publique (seul système pouvant recourir à des mesures de police sanitaire au niveau national et européen)	Le citoyen

Tableau LXXVII : Caractéristiques des différents systèmes de cosmétovigilance

3.2.2.1.1 – Devoirs du système privé

Le responsable doit suivre les effets indésirables de son produit suite à son utilisation (6^{ème} modification de la directive cosmétique 76/768/CEE article 7 bis-point f). Cette directive est complétée par la directive 2001/95/CE, relative à la sécurité générale des produits : « les producteurs peuvent envisager des retraits du marché et doivent informer les distributeurs sur le suivi des produits » ; « lorsque les producteurs et les distributeurs savent [...] qu'un produit, qu'ils ont mis sur le marché, présente pour le consommateur des risques

incompatibles avec l'obligation générale de sécurité, ils en informent immédiatement les autorités compétentes [...] en précisant les actions engagées afin de prévenir les risques pour le consommateur » (art 5, 3bis) (283).

3.2.2.1.2 – Devoirs du système public

Les Etats membres veillent à ce que les informations sur les effets indésirables pour la santé humaine provoqués par le produit cosmétique suite à son utilisation soient accessibles au public (7^{ème} modification de l'article 7 bis).

La Directive du 29 juin 1992 renforce la coopération entre les Etats membres pour résoudre d'éventuels problèmes graves ; elle introduit la notion de réseau européen qui permet à un Etat lorsqu'un produit éventuellement dangereux pour la santé est découvert sur son territoire, d'informer les autres Etats membres de la Commission avec une grande rapidité, afin de prendre les mesures d'urgence adaptées.

Des inspecteurs engagés au niveau national peuvent visiter les lieux de vente (magasins, supermarchés, petites boutiques et étalages de vente) pour prélever des produits à la vente, en vue de les vérifier selon des méthodes adoptées au niveau européen, décrites dans les Directives de la Commission 80/1335/CEE, et 82/434/CEE, amendées par les Directives de la Commission 87/143/CEE et 90/207/CE et les suivantes. Par exemple, la 6^{ème} directive de la Commission 95/32/CE de juillet 95 expose les méthodes pour identifier l'acide benzoïque, l'acide 4-hydroxybenzoïque, l'acide sorbique, l'acide salicylique, l'acide propionique, l'hydroquinone et ses sels. Toutes les substances n'ont pas encore de méthodes d'analyse adoptées au niveau européen, mais la liste ne cesse d'augmenter (283).

3.2.2.2 – Que doit-on déclarer aux systèmes ?

Un effet indésirable grave doit être déclaré aux trois systèmes (confraternel, privé et public). C'est par exemple un effet nécessitant l'hospitalisation du patient ou entraînant une incapacité fonctionnelle transitoire ou permanente...

Une réaction secondaire, sans allergène identifié, sera déclarée au système confraternel dans le but de renseigner sur des cas semblables. On la déclarera aussi au système privé car celui-

ci pourra obtenir la composition exacte du produit cosmétique et déterminer ainsi l'allergène en cause. Enfin, on pourra la déclarer au système public si la réaction est ou paraît grave.

Les effets indésirables étonnants sont déclarés à la voie confraternelle, afin d'améliorer la prise en charge médicale des patients (279).

3.2.3 – Déclaration d'un effet indésirable aux systèmes de pharmaco- et cosmétovigilances

3.2.3.1 – Feuilles de déclaration

Lorsque l'on veut déclarer un effet indésirable auprès du centre de pharmacovigilance ou du système de cosmétovigilance, il faut remplir les feuilles de déclaration prévues à cet effet :

- si c'est un médicament qui est incriminé, on remplira la feuille intitulée « déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament »,
- si c'est un produit cosmétique qui est concerné, on remplira la « fiche de déclaration d'effet(s) indésirable(s) suite à l'utilisation d'un produit cosmétique ».

Ces feuilles sont téléchargeables et imprimables sur le site internet de l'AFSSaPS aux rubriques « pharmacovigilance » ou « cosmétovigilance » (284) (285).

Elles permettent de standardiser les déclarations en posant les questions indispensables. De plus, elles permettent au déclarant de structurer sa déclaration en ciblant l'essentiel, sans omettre les détails.

Les Figures 67 et 68 sont les feuilles de déclaration d'effet indésirable concernant les médicaments et les Figures 69 et 70 sont celles concernant les produits cosmétiques.

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1



Art. L. 805-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du patient s'exerce également auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance

Patient traité Nom (2 prénoms / lettre) [][] [][] Prénom (première lettre) [][] Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence [][] [][]		Date de naissance [][][][][][] ou Age [][][] Poids [][][] Taille [][][]		Si s'agit d'un nouveau né, les produits ont été pris / <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse <input type="checkbox"/> trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant du Médecin désigné par le patient
Antécédents / Facteurs favorisants					

Produits	Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disposition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N°

Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de produits sanguins labiles ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

Effet Département de survenue [][] [][] Date de survenue [][][][][][] Durée de l'effet [][][]	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Invalidité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Super-événement identifié <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle <input type="checkbox"/> Décès survenu l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
Nature et description de l'effet à décrire le cadre AU VERSO		

Figure 67 : Recto de la feuille de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5144-13
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5144-35
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-13 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage.

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 8 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

Figure 68 : Verso de la feuille de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux

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

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

<p>Notificateur : Médecin <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Dentiste <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Préciser : _____ Nom : _____ Adresse : _____ Téléphone : / / / / / / Télocopie : / / / / / / Mel : _____ Date d'établissement de la fiche : / / / / /</p>	<p>Utilisateur : Nom (3 premières lettres) : / / / / / Prénom : _____ Date de naissance : / / / / / Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Grossesse en cours : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Profession : _____</p>
<p>Produit : N° Lot : _____ Nom complet : _____ Société / Marque : _____ Usage / Fonction du produit : _____ Lieu d'achat : _____</p>	<p>Exposition particulière au produit : Usage professionnel : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Mésusage : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p>
<p>Utilisation : Date de 1^{ère} utilisation du produit : / / / / / Rythme d'utilisation (par jour / par semaine / par mois) : _____ Date de survenue de l'effet indésirable : / / / / /</p>	<p>Localisation de l'effet indésirable : Sur la zone d'application du produit : Oui <input type="checkbox"/> Réaction à distance de la zone d'application : Oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Peau Zone(s) corporelle (s) concernée(s) : _____</p>
<p>Conséquences de l'effet indésirable : <input type="checkbox"/> Consultation pharmacien <input type="checkbox"/> Consultation médecin <input type="checkbox"/> Consultation dentiste <input type="checkbox"/> Gêne sociale (préciser) : _____ <input type="checkbox"/> Arrêt de travail <input type="checkbox"/> Intervention médicale urgente (préciser) : _____ <input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Séquelles, invalidité ou incapacité <input type="checkbox"/> Autres (préciser) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Ongles <input type="checkbox"/> Cheveux <input type="checkbox"/> Dents <input type="checkbox"/> Yeux <input type="checkbox"/> Muqueuses : Oculaire <input type="checkbox"/> Auriculaire <input type="checkbox"/> Nasale <input type="checkbox"/> Buccale <input type="checkbox"/> Pharyngée <input type="checkbox"/> Pulmonaire <input type="checkbox"/> Génitale <input type="checkbox"/> Anale <input type="checkbox"/> Signes d'accompagnement : <input type="checkbox"/> Respiratoires <input type="checkbox"/> Digestifs <input type="checkbox"/> Généraux <input type="checkbox"/> Neurologiques Si autre chose, préciser : _____</p>
<p>Description et délai de survenue de l'effet indésirable :</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px;"></div>	

NA : Non applicable

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

Figure 69 : Recto de la feuille de déclaration d'un effet indésirable dû à un produit cosmétique

Nom utilisateur (3 premières lettres) : / /

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

Antécédents de la personne concernée par l'effet indésirable :

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

Evolution de la réaction indésirable :

- Résolution spontanée à l'arrêt des applications : Oui Non
Si oui, dans quel délai ?
Mise en œuvre d'un traitement symptomatique ? : Oui Non
Si oui, lequel ?

Produits associés éventuels : (autres produits cosmétiques, médicaments, compléments alimentaires,....) :

- Oui Non
Si oui, le(s)quel(s) ?

Enquête allergologique :

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

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

Test(s) sur les ingrédients ou allergènes suspectés :

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

Test de réintroduction :

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

Conclusions :

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

Commentaires :

Figure 70 : Verso de la feuille de déclaration d'un effet indésirable dû à un produit cosmétique

3.2.3.2 – Importance des déclarations

3.2.3.2.1 – En cosmétovigilance

En 2008, 193 effets indésirables ont été déclarés auprès de la section de cosmétovigilance de l’AFSSaPS (281). Ce chiffre est en augmentation par rapport aux années précédentes (Figure 71).

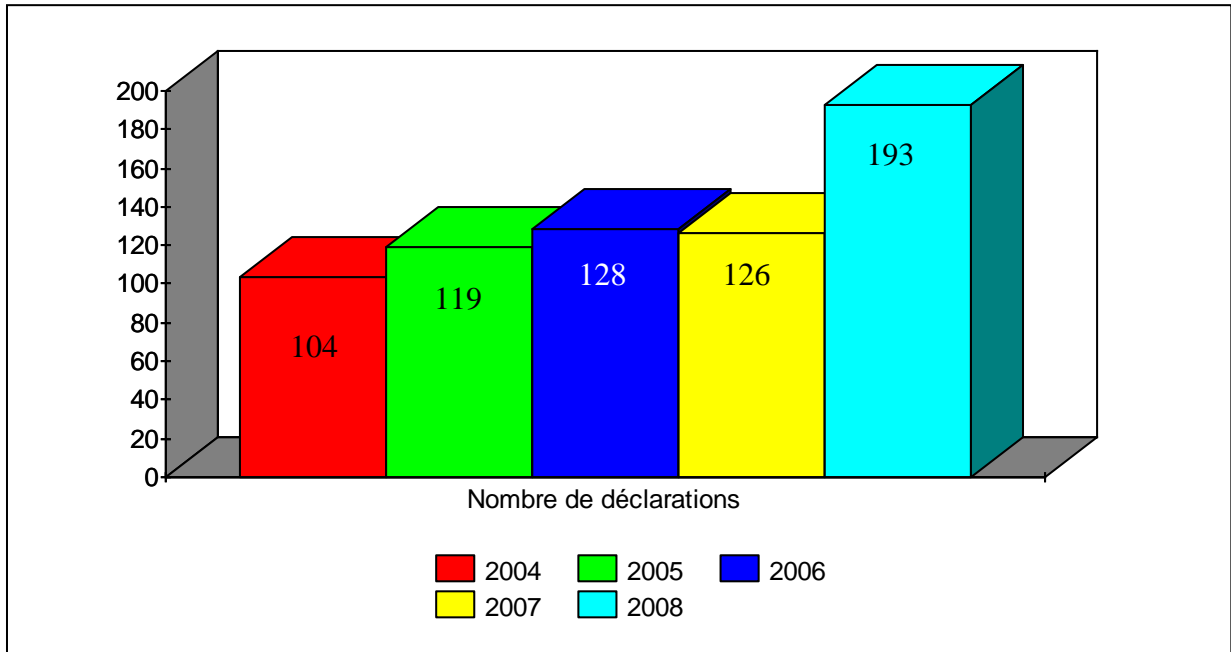


Figure 71 : Diagramme des déclarations en cosmétovigilance

La plupart de ces déclarations ont été réalisées par des dermatologues et des allergologues. Dans une moindre mesure, on retrouve les médecins et les pharmaciens. La part que représente chaque profession est représentée Figure 72.

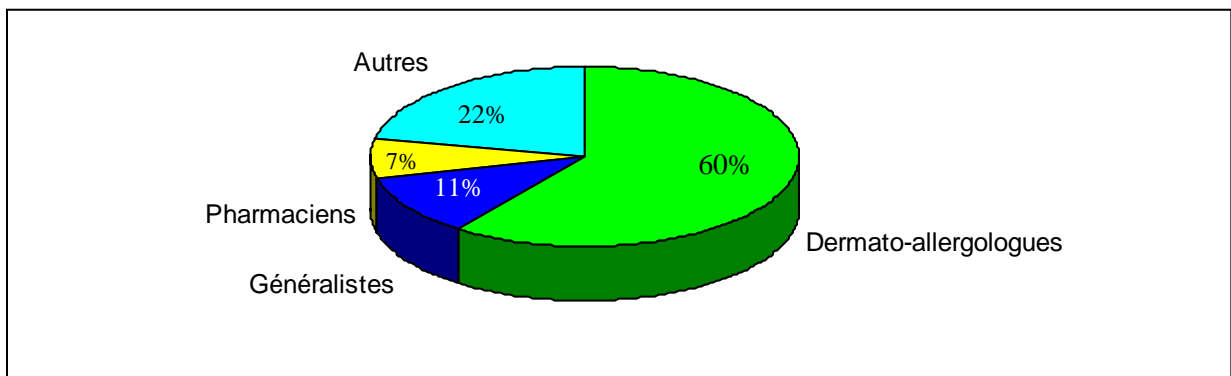


Figure 72 : Professions déclarant les effets indésirables liés aux produits cosmétiques

En ce concerne les effets indésirables déclarés, on remarque que :

- 70 % étaient de nature allergique,
- 30 % n'étaient pas de nature allergique : pour 11 % des cas il s'agissait d'irritation et pour les 19 % restants on a déclaré divers effets (par exemple une gêne respiratoire, des convulsions...).

De plus, ces 193 effets peuvent se classer selon trois niveaux de gravité :

- 16,5 % des réactions se sont avérées graves : il y a eu 19 personnes hospitalisées, 9 accidents du travail et 4 cas d'inaptitude professionnelle,
- 50 % des effets indésirables ont été considérés comme graves,
- 33,5 % des réactions étaient sans gravité.

3.2.3.2.2 – En pharmacovigilance

En 2008, les déclarations d'effets indésirables enregistrés auprès des centres de pharmacovigilances dépassent les 20000 notifications. Les principales professions déclarantes sont les médecins spécialistes (75% des déclarations) et généralistes (7% des déclarations) ainsi que les pharmaciens (14% des notifications).

3.2.3.2.3 – Constats

Le nombre de notifications d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques est environ 100 fois moins important que celles liées à la consommation de médicament (286).

Cela montre que les réactions aux produits cosmétiques sont sous-estimées car :

- elles sont sous-déclarées,
- les utilisateurs touchés ne consultent pas forcément un médecin si la réaction engendrée est modérée. Elles choisissent souvent l'automédication pour traiter cela.

Il ressort assez nettement de ces chiffres, que le pharmacien déclare beaucoup plus auprès des centres de pharmacovigilance qu'auprès des centres de cosmétovigilance.

3.2.3.3 – Principaux produits cosmétiques incriminés

Les produits cosmétiques entraînant le plus fréquemment des réactions allergiques sont, par ordre décroissant, les teintures capillaires, les produits de soin du visage et les produits de soin du corps et d'hygiène.

Les réactions d'irritation surviennent souvent suite à l'utilisation de soins capillaires, de crèmes de soin corporel ou de crèmes de soin du visage.

3.2.3.4 – Principaux allergènes identifiés dans les produits cosmétiques

Le réseau Révidal-Gerda a réalisé une étude épidémiologique entre 2000 et 2002 afin de suivre l'urticaire de contact de nature immunologique (UCI) (278). Pendant cette période de deux ans, 398 notifications ont été recueillies. Parmi les allergènes responsables d'UCI, on trouve notamment le formaldéhyde et les molécules libératrices de formaldéhyde. Les conservateurs responsables d'urticaire de contact non immunologique sont l'acide benzoïque, le benzoate de sodium, l'acide sorbique et le formaldéhyde.

En 2004, un article intitulé « allergie et cosmétiques » paraît dans la Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. Les conservateurs désignés comme responsables de dermatites allergiques sont le formaldéhyde et les molécules libératrices de formaldéhyde. Les autres conservateurs tels que les parabènes, le chlorure de benzalkonium, l'acide sorbique et l'alcool benzylique, se révèlent être beaucoup moins sensibilisants (287).

En 2007, le NACDG (North American Contact Dermatitis Group) teste 65 allergènes sur les paupières de 5145 patients pendant une période de 2 ans. Les résultats de cette étude ont permis d'établir la liste de 28 allergènes les plus impliqués dans la survenue d'eczéma palpébral. Parmi les conservateurs testés, on retrouve le formaldéhyde à la 20^{ème} place de cette liste (287).

L'incorporation de formaldéhyde, en tant que conservateur, dans les produits cosmétiques a presque disparu aujourd'hui, car il s'agit d'un sensibilisant reconnu comme fréquent, qui est à la fois allergisant et irritant.

A côté de cela, les parabènes représentent les conservateurs les plus utilisés dans les produits cosmétiques. Malgré leur large utilisation, la prévalence des réactions allergiques reste faible (entre 0 et 4,2 %). Mais le classement des conservateurs les plus sensibilisants place les parabènes au 3^{ème} rang, derrière le formaldéhyde et molécules relargant du formaldéhyde (tel que le bronopol).

De tout cela, il ressort nettement que le formaldéhyde et le bronopol sont des conservateurs à proscrire des formulations de produits cosmétiques. Selon la Directive 76/768/CEE, « tous

les produits finis contenant du formaldéhyde ou des substances (...) libérant du formaldéhyde doivent reprendre obligatoirement sur l'étiquetage la mention «contient du formaldéhyde» dans la mesure où la concentration en formaldéhyde dans le produit fini dépasse 0,05 % ». En tant que conservateur, le formaldéhyde est interdit dans les aérosols, et sa concentration ne doit pas dépasser 0,2% sauf pour les produits pour hygiène buccale : 0,1%. Cependant, dans les produits pour durcir les ongles, sa concentration est autorisée jusqu'à 5%. Sur le site internet le flacon (289), on trouve une liste de 13 produits cosmétiques contenant du bronopol, elle est retranscrite dans le Tableau XXLVIII.

Nom du produit	Ordre/Nombre d'ingrédients	Catégorie du produit	Marque du produit
Bébé Lingettes à l'Extrait de Calendula	15 ^{ème} /16	Lingettes	Carrefour
Crème Lavante Dermoprotectrice	12 ^{ème} /13	Savon Liquide	M (Monoprix)
Eau de Bleuets (Soin des Paupières)	4 ^{ème} /6	Lotion de soin	Christian Lenart (Laboratoires Kisby)
Gel Douche menthol	12 ^{ème} /18	Gel douche	Leader Price
Gel Douche Mildeen	14 ^{ème} /16	Gel douche	Mildeen
Gel Mousse Dermoprotecteur	14 ^{ème} /19	Savon Liquide	Carrefour
Gel Mousse Dermoprotecteur (ancienne formule)	16 ^{ème} /17	Savon Liquide	Carrefour
Gel Mousse Lait de Coton	14 ^{ème} /19	Savon Liquide mains	Carrefour
Lingettes Cien Sensitive soft and fresh	11 ^{ème} /12	Lingettes	Cien (Lidl)
Masque Capillaire Enrichi au Beurre de Karité et Miel	15 ^{ème} /18	Masque Capillaire	Byphasse
Palmolive Aquarium (ancienne formule)	10 ^{ème} /12	Savon Liquide	Palmolive (Unilever)
Palmolive Pouss'Mousse	15 ^{ème} /15	Savon Liquide	Palmolive (Unilever)
Shampooing aux œufs	10 ^{ème} /13	Shampooing	ECO+ (Leclerc)

Tableau XXLVIII : Liste non exhaustive de produits cosmétiques contenant du bronopol (289)

3.3 – Nouvelles stratégies des laboratoires cosmétiques

3.3.1 – La polémique concernant les parabènes au service d'une stratégie commerciale

La polémique lancée par le Dr Darbre en 2004 disant que les parabènes sont impliqués dans la survenue de cancers mammaires, a fourni aux laboratoires cosmétiques une stratégie commerciale. En effet, les consommateurs ont peur des produits cosmétiques contenant des parabènes. En officine, la demande de produits sans parabènes est de plus en plus importante. Mais lorsqu'on demande aux consommateurs pourquoi ils rejettent vivement ces conservateurs, ils ne savent pas toujours répondre. Les laboratoires cosmétiques ont compris cela et la plupart changent la formulation existante de leur produits afin d'en faire ressortir la mention « sans parabènes » (Figure 73).



Figure 73 : Flacons d'eau tonique ancienne formule et nouvelle formule « sans paraben »

Les gens sont focalisés sur le mot « parabènes » et le redoutent tellement, qu'ils ne savent pas qu'en réalité, il s'agit de conservateurs très bien tolérés qui présentent une faible toxicité. C'est pourquoi, le pharmacien a un rôle important à jouer : il doit rassurer les consommateurs quant à l'utilisation des parabènes en insistant sur le fait que ce sont des conservateurs utilisés depuis longtemps et qu'à ce jour, aucune étude sérieuse n'a confirmé leur potentiel carcinogène.

3.3.2 – Développement des produits « sans conservateurs » dits « bio »

Depuis quelques années, on assiste à un « boom » des produits bio. Ceux-ci sont apparus, face à la vague d'inquiétude vis-à-vis des substances de synthèse telles que les parabènes. Ces produits utilisent beaucoup les huiles essentielles.

Cependant, certains produits « bio » affichent la mention « sans conservateurs ». Cela signifie-t-il que d'autres en contiennent ? Oui, les labels « bio » autorisent le recours à certains conservateurs de synthèse, à l'alcool et à certaines huiles essentielles (280).

3.3.2.1 – Les différents labels « bio »

En Europe, il existe plus d'une dizaine de labels « bio » dont les trois les plus souvent rencontrés en France sont « Cosmébio », « BDIH », et « Nature & Progrès ».

3.3.2.1.1 – Les labels français

3.3.2.1.1.1 – Label « Cosmébio/Ecocert »

Une dizaine de laboratoires cosmétiques produisant des produits naturels ou bio ont établi la charte Cosmébio. Celle-ci propose deux niveaux de certification : les labels « Cosmétique Bio » et « Cosmétique Eco ». Les exigences requises pour obtenir ces labels sont détaillées dans le Tableau LXXIX.



Critères	Label « Cosmétique Bio »	Label « Cosmétique Eco »
Pourcentage d'ingrédient devant être naturels ou d'origine naturelle	95 %	95 %
Pourcentage maximal autorisé de substances de synthèse	5 %	5 %
Pourcentage minimal d'ingrédients végétaux devant être certifiés bio sur le total des ingrédients végétaux	95 %	50 %
Pourcentage minimal du total des ingrédients devant être constitué d'ingrédients bio (naturel, végétal ou issu de la production animale qui peut être certifié selon les règles de production de l'agriculture biologique)	10 %	5 %
Logo figurant sur le produit		

Tableau LXXIX : Exigences requises pour obtenir les labels « Cosmétique Bio » ou « Cosmétique Eco »

Ces deux labels sont réservés aux laboratoires adhérents à l'association Cosmébio. Pour un laboratoire non adhérent, il est possible de faire certifier ses produits par le label « Ecocert » ou « Qualité France » (280).

3.3.2.1.1.2 – Label « BDIH »

En France, ainsi qu'en Allemagne, on trouve le label « BDIH Cosmétiques Naturels contrôlés ». Le cahier des charges de ce label a été élaboré par un groupe de laboratoires allemands. Ce label (Figure 74) est délivré par des organismes certificateurs indépendants allemands. Il a pour particularité d'indiquer, dans son cahier des charges, les substances autorisées sous la forme d'une liste positive.



Figure 74 : Label BDIH

Ce label incite à utiliser des ingrédients bio mais ne fixe pas de pourcentage minimal. Et, au moins 60 % des produits d'une marque doivent être certifiés avant que le premier produit puisse porter le label BDIH (280).

3.3.2.1.1.3 – Label « Nature & Progrès »

Le cahier des charges de « Nature & Progrès » est l'un des plus restrictifs en ce qui concerne les composants et les processus chimiques autorisés. Le logo est représenté à la Figure 75.



Figure 75 : Label Nature & Progrès

Tous les ingrédients du produit doivent obligatoirement être certifiés bio et, au moins 70 % des produits finis de la marque, doivent être labellisés « Nature & Progrès » (280).

3.3.2.1.2 – Les labels européens

3.3.2.1.2.1 – Le label « Cosmos »

Ce label a été mis en place par un groupe de travail européen réunissant des organismes de certification (Cosmébio/Ecocert, BDIH,...), des associations de fabricants et de consommateurs.

Il a pour but d'harmoniser les différents labels en créant un label de référence au niveau européen et mieux informer les consommateurs. La certification des premiers produits a débuté en avril 2009 avec deux niveaux de certification : « naturel » et « bio ».

Ce label vise aussi à protéger l'environnement en veillant aux différentes étapes de fabrication jusqu'au produit final (recyclage des déchets...).

Pour obtenir le label « naturel », il faut que les ingrédients soient d'origine naturelle ou transformée par des procédés chimiques respectueux de l'environnement. Le produit fini ne doit pas contenir plus de 5 % d'ingrédients de synthèse.

Le label « bio » exige 20 % d'ingrédients bio sur la totalité de la formule et 95 % des ingrédients végétaux certifiables doivent provenir de cultures biologiques (280).

3.3.2.1.2.2 – Le label « Natrue »

Il s'agit du premier label européen, fondé en 2008, par les principaux fabricants de cosmétiques allemands. Les premiers produits certifiés Natrue sont commercialisés depuis le début de l'année 2009 (280). Il existe trois niveaux de certification :

- le label « une étoile » (Figure 76) caractérise un produit issu de la cosmétologie naturelle (les ingrédients, bien que naturels, ne sont pas nécessairement d'origine biologique contrôlée).



Figure 76 : Label Natrue « une étoile »

- le label « deux étoiles » (Figure 77) est donné pour des produits contenant au moins 70 % de substances naturelles d'origine biologique (sur la totalité des ingrédients certifiables).



Figure 77 : Label Natrue « deux étoiles »

- les produits « trois étoiles » (Figure 78) sont constitués à plus de 95 % de substances naturelles provenant de l'agriculture biologique contrôlée.



Figure 78 : Label Natrue « trois étoiles »

3.3.2.2 – Les points communs des labels

Quel que soit le label, il existe des similitudes. Chacun exclut les molécules suivantes :

- les colorants,
- les parfums de synthèse,
- les silicones et les paraffines (et tout produit dérivé du pétrole),
- les OGM,
- les matières éthoxylées (PEG),
- les parabènes et le phénoxyéthanol.

Les tests sur les animaux sont exclus (tout comme pour les produits cosmétiques traditionnels) et les procédés de transformation doivent être non polluants avec une prise en compte importante des impacts environnementaux (280).

3.3.2.3 – Les ingrédients actifs

3.3.2.3.1 – L'eau

L'eau n'est pas prise en compte dans le calcul du pourcentage des ingrédients naturels et d'ingrédients bio. Dans les produits cosmétiques bios, on utilise souvent de l'eau florale résultant de la distillation d'un extrait de plante, qui contient une fraction d'huile essentielle bio (entre 0,05 et 0,5 %). Cela permet au label Cosmos de considérer l'eau comme bio. Mais les labels BDIH et Natrue ne considèrent pas l'eau florale comme un ingrédient bio (seul l'extrait de plante utilisé au départ est considéré comme bio).

Si l'eau florale venait à ne plus pouvoir être considérée comme bio, de nombreux produits ne pourront plus porter le label Cosmos, car ils sont constitués d'eau à plus de 80 % (shampoings, gels douche, lotion...) (289).

3.3.2.3.2 – L'alcool

On retrouve souvent de l'alcool dans la formulation des cosmétiques pour deux raisons :

- il sert de conservateur,
- il est utilisé pour l'obtention d'extraits hydroalcooliques après macération des plantes séchées dans un mélange eau-alcool.

Il peut constituer un ingrédient bio s'il s'agit d'un alcool végétal obtenu après fermentation de végétaux bio. Cependant, les fabricants doivent garantir la sécurité d'emploi des produits cosmétiques contenant de l'alcool, même bio, car il ne s'agit pas d'une matière première totalement anodine (280).

3.3.2.3.3 – Conservation des produits cosmétiques bio

3.3.2.3.3.1 – Conservateurs autorisés

La plupart des labels bio ont établi une liste très restrictive de conservateurs de synthèse pouvant être contenus dans les produits cosmétiques bio. Ces conservateurs existent dans la nature et sont autorisés sur des critères de protection de l'environnement et de sécurité sanitaire. On peut ainsi citer le benzoate de sodium, l'alcool benzylique, l'acide formique, l'acide propionique et ses sels, l'acide salicylique et ses sels, l'acide sorbique et ses sels.

Depuis 2009, le référentiel Ecocert interdit l'utilisation des parabènes (existant pourtant dans la nature) et du phénoxyéthanol. Avant cela, on pouvait en retrouver à l'état de traces dans les produits cosmétiques bio.

Pour les remplacer, on a recours à l'alcool et aux huiles essentielles, mais une fois encore, on peut dire que ces substances ne sont pas anodines (280).

3.3.2.3.3.2 – Procédés de conservation

On peut aussi assurer la conservation par des conditionnements en tubes, en flacons-pompes, ou encore mieux en flacons « airless » (c'est-à-dire qui empêchent l'entrée d'air ou munis d'un filtre).

La gamme Dermatherm se sert de la stérilisation UHT : on chauffe le produit à très haute température avant de le refroidir immédiatement pour éviter la contamination bactérienne (280).

La durée de conservation des produits cosmétiques bio est souvent courte.

3.3.2.3.3.3 – Mention « sans conservateurs »

La mention « sans conservateurs » n'a aucun caractère réglementaire. Il s'agit d'une information apportée par le fabricant, qui n'est recevable que si le produit fini ne contient effectivement aucun conservateur de l'annexe VI de la Directive Européenne 76/768/CEE modifiée.

Ceci est possible pour les conditionnements galéniques tels que les flacons-pompes airless, les produits stériles conditionnés en monodose... (Figure 79).



Figure 79 : Gamme bio « sans paraben – sans phénoxyéthanol »

La mention « sans conservateurs de synthèse » ne possède pas non plus de caractère réglementaire mais cette mention est plus juste. Elle implique l'absence de tout conservateur de synthèse, même ceux autorisés par les référentiels bio ou naturels. On peut donc y trouver des conservateurs naturels tels que l'éthanol ou les huiles essentielles.

Les labels BDIH et Natrue exigent que la mention « conservé avec... » figure sur le conditionnement secondaire lorsqu'un de leur produit labellisé contient un conservateur de synthèse autorisé.

3.3.3 – Surveillance des produits bio par l’AFSSaPS

En 2008, une enquête de surveillance des produits bio commercialisés a été réalisée par l’AFSSaPS. En effet, ces produits revendiquent l’absence de conservateurs ou de certains d’entre eux tels que les parabènes ou le phénoxyéthanol et les labels bio répondent à des cahiers des charges qui leur sont propres, qui excluent le plus souvent une grande partie des conservateurs appartenant à la liste positive de la réglementation. Face à l’augmentation des produits cosmétiques bio sur le marché, l’AFSSaPS voulait s’assurer de la sécurité d’emploi de ces produits, qui de plus en plus ont recours aux huiles essentielles (280) (290).

L’AFSSaPS a d’ailleurs élaboré un document visant à mieux encadrer l’utilisation des huiles essentielles et destiné aux industriels. Il souligne l’importance des critères de qualité des huiles essentielles et des matières premières dont elles sont issues. Un autre document doit être rédigé, évaluant le risque potentiel des cosmétiques contenant des huiles essentielles pour les consommateurs (280).

Pour revenir à l’enquête de l’AFSSaPS, 30 échantillons ont été prélevés sur le territoire national représentant 28 produits cosmétiques bio. Les services d’inspection de la DGCCRF ont transmis 20 produits et les 8 autres ont été recueillis par l’AFSSaPS.

Les contrôles en laboratoire ont été effectués au sein de l’AFSSaPS sur le site de Vendargues :

- on a dosé les conservateurs contenus dans chaque produit grâce à une technique de chromatographie liquide haute performance (CLHP). Cette méthode permet la détection et le dosage de plusieurs conservateurs (15 sur les 53 de la directive européenne) dont 7 parabènes (méthyl-, éthyl-, butyl-, isobutyl-, isopropyl-, propyl- et benzyl-).
- les contrôles de contamination microbienne ont été réalisés selon ceux décrits dans la Pharmacopée Européenne. On a évalué la protection antimicrobienne en conformité avec la norme AFNOR NF T 75-611.

L’étiquetage des 28 produits est détaillé au Tableau LXXX.

Etiquetage	Nombre de produits
Label Ecocert	16
Certifié ou contrôlé Visagro	3
Certifié ICEA-AIAB (organisme officiel italien)	2
Contrôlé BDIH	1
Mention « naturel ou naturelle »	6

Tableau LXXX : Etiquetage des 28 produits bio analysés par l'AFSSaPS

Les résultats des tests sont consignés au Tableau LXXXI.

Allégations sur les produits	« sans conservateur de la liste positive »	« sans paraben et/ou sans phénoxyéthanol
Nombre de produits	12	16
Nombre de non-conformité	1	0
Nombre d'analyses avec remarques	2	6

Tableau LXXXI : Résultats portant sur les 28 produits bio analysés par l'AFSSaPS

Seul un produit sur les 28 testés a présenté une non-conformité, du fait d'une forte contamination par une bactérie opportuniste : *Pseudomonas putida*. Ce produit, sur ordre de la DGCCRF, a fait l'objet d'un retrait de 2 lots en stock et d'un rappel de produits.

Huit produits ont fait l'objet de remarques. Sept d'entre eux présentaient des traces de conservateurs à savoir des sels d'acide benzoïque ou d'acide sorbique ou de méthylparabène à des teneurs comprises entre 0,01 et 0,04 % dans les produits finis. Le huitième produit possédait une protection anti-microbienne insuffisante susceptible d'induire des risques microbiologiques lors de son utilisation.

Ainsi, cette enquête montre une bonne qualité microbiologique des produits bio testés, sauf pour un.

Les produits revendiquant l'absence de parabènes et/ou phénoxyéthanol, utilisent les sels de l'acide benzoïque et de l'acide sorbique, l'alcool benzoïque et l'acide déhydroacétique, afin d'assurer leur conservation. Ces conservateurs figurent sur la liste positive de la réglementation. Donc si un produit cosmétique bio en contient, il ne peut pas afficher la mention « sans conservateur ».

Il s'est avéré, que pour les 7 produits décrits auparavant comme contenant des traces de conservateurs, les teneurs mesurées étaient 20 à 60 fois plus faibles que ne l'autorise la réglementation. Leur présence dans le produit fini s'explique par l'utilisation de matières premières d'origine végétale contenant ces conservateurs, mais ils ne sont pas destinés à protéger le produit fini (280).

CONCLUSION

Tout d'abord, il semble que les conservateurs décrits dans cette thèse sont, à juste titre, classés comme « excipients à effet notoire » : pour chacun d'entre eux, on a bien établi que leur présence dans un produit nécessite des précautions d'emploi pour certaines populations. En effet, la monographie et le descriptif de toxicité réalisé pour chaque conservateur, nous a permis d'établir un profil de dangerosité pour chacun d'entre eux. On peut distinguer deux groupes :

- les conservateurs bien tolérés : acide borique, acide benzoïque et son sel de sodium, parabènes, acide sorbique et son sel de potassium, alcool benzylique, chlorure de benzalkonium et sulfites
- les conservateurs dangereux : Bronopol[®], formaldéhyde, paraformaldéhyde et composés organomercuriels.

En étudiant de plus près la composition des produits cosmétiques, on se rend compte que les conservateurs que l'on a classés comme dangereux sont extrêmement rares, ce qui est une bonne chose. Il n'empêche que les autres conservateurs, même s'ils sont bien tolérés, gardent leur caractéristique « à effet notoire ».

Aujourd'hui, seule la présence de chlorure de benzalkonium dans une formulation cosmétique nécessite de faire figurer la mention « éviter le contact avec les yeux » sur le conditionnement secondaire.

On pourrait donc envisager, pour les autres conservateurs à effet notoire, de faire apparaître sur les conditionnements secondaires les contre-indications, précautions d'emploi et autres mises en garde.

Le Tableau LXXXII expose ce qu'il serait important de mentionner pour chaque conservateur même bien toléré.

Conservateurs	Remarques sur le conditionnement secondaire
Acide borique	Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 3 ans Ne pas appliquer sur une peau lésée
Acide benzoïque et sels	Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'acide sorbique
Parabènes	Ne pas utiliser en cas d'allergie aux parabènes
Acide sorbique et sels	Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'acide sorbique
Alcool benzylique	Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 30 mois
Chlorure de benzalkonium	Eviter le contact avec les yeux Ne pas utiliser en cas d'allergie au chlorure de benzalkonium
Ethanol	Ne pas utiliser sur une peau lésée
Sulfites	Ne pas utiliser en cas d'asthme

Tableau LXXXII : Mentions à faire apparaître sur les produits cosmétiques contenant un conservateur à effet notoire

D'autre part, cette thèse avait pour objectif de clarifier la situation concernant la situation des parabènes auprès des consommateurs.

Etant utilisés depuis de nombreuses années, nous avons beaucoup de recul quant à leur emploi dans les formulations médicamenteuses et cosmétiques. Il apparaît clairement que les parabènes sont des conservateurs relativement bien tolérés, présentant une excellente activité antimicrobienne et une très faible toxicité.

Mais, la polémique, lancée en 2004, les incriminant dans le développement de cancers mammaires, leur a fait beaucoup de tort. Même si, aujourd'hui encore, aucun lien n'a été établi entre parabènes et cancer du sein, les consommateurs ne les redoutent pas moins et se dirigent de plus en plus vers les produits cosmétiques exempts de parabènes. Chose que les industries cosmétiques ont parfaitement comprise, puisque le nombre de produits « sans parabènes » commercialisés ne cesse d'augmenter.

En parallèle, on assiste à l'essor du marché des produits « bio » et « naturels », qui profite également de la peur générée par les parabènes. La quantité de produits « sans conservateurs » ne cesse de progresser. Mais, il est intéressant de préciser que ces produits dits « bio » peuvent contenir un certain nombre de conservateurs classés comme excipients à effet notoire tels que le benzoate de sodium, l'alcool benzylique, l'acide formique, l'acide sorbique et ses sels. De plus, la récente enquête réalisée par l'AFSSaPS et la DGCCRF,

montre que certains produits revendiquant l'absence de conservateurs appartenant à la liste positive , de parabènes et/ou de phénoxyéthanol peuvent contenir des traces de sels d'acide benzoïque ou d'acide sorbique ou de méthylparabène.

D'autres produits « bio » ont choisi de remplacer les conservateurs de synthèse par les huiles essentielles. Même si ces dernières constituent des produits naturels, elles ne sont pas pour autant anodines. Elles peuvent être allergisantes, entraîner des problèmes respiratoires et des convulsions. Elles sont généralement contre-indiquées chez les enfants, les personnes épileptiques et les femmes enceintes et allaitantes.

Il serait intéressant de faire le bilan de ces nouveaux produits, dans quelques années, à savoir : Quels sont les effets indésirables rencontrés ? Ces produits sont-ils mieux tolérés que ceux qui contenaient des parabènes ? Sont-ils plus efficaces d'un point de vue activité antimicrobienne ?

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Formules chimiques de l'acide borique (a) et du borax (b).....	23
<u>Figure 2</u> : Joseph Lister (1827-1912) http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:JosephLister.jpg	25
<u>Figure 3</u> : Exemple d'une boîte de talc ancienne (année 1960) http://www.leboncoin.fr/vi/60540901.htm?ca=12_s	26
<u>Figure 4</u> : Sachet d'acide borique (Cooper de Melun) Photographie personnelle.....	26
<u>Figure 5</u> : Spécialité contenant à la fois de l'acide borique et du borax Photographie personnelle.....	27
<u>Figure 6</u> : Flacon pour recueil urinaire contenant de l'acide borique en poudre Photographie personnelle.....	28
<u>Figure 7</u> : Conditionnement 2 ^d aire de Fongamil [®] contenant de l'acide benzoïque Photographie personnelle.....	37
<u>Figure 8</u> : Produits cosmétiques contenant de l'acide benzoïque (a) et du benzoate de sodium (b) vendu en officine Photographie personnelle.....	37
<u>Figure 9</u> : Gel douche contenant du benzoate de sodium vendu en grande surface Photographie personnelle.....	38
<u>Figure 10</u> : Recharge de savon vendu en grande surface (a) (b) Photographie personnelle.....	38
<u>Figure 11</u> : Soda contenant du benzoate de sodium (a) (b) Photographie personnelle.....	39

<u>Figure 12</u> : Photographie de l’emballage d’un tube de Dexeryl®	
Photographie personnelle.....	41
<u>Figure 13</u> : Conditionnement secondaire du dentifrice Fluocaril®	
Photographie personnelle.....	41
<u>Figure 14</u> : Liste des excipients contenus dans Fluocaril®	
Photographie personnelle.....	41
<u>Figure 15</u> : Photographie (a) et liste des ingrédients (b) de Sensiphase® gelée micellaire	
Photographie personnelle.....	42
<u>Figure 16</u> : Photographie (a) et liste des ingrédients (b) de Lipikar Syndet® gel	
Photographie personnelle.....	42
<u>Figure 17</u> : Mûres	
http://photos.linternaute.com/photo/1226385/1208846331/1165/elles-sont-mures/	42
<u>Figure 18</u> : Mécanisme d’action des acides organiques faibles.....	44
<u>Figure 19</u> : Formule chimique de l’alcool benzylique.....	50
<u>Figure 20</u> : Flacon de Biseptine®	
Photographie personnelle.....	52
<u>Figure 21</u> : Flacon du Dermaspraid®	
Photographie personnelle.....	52
<u>Figure 22</u> : Gel antalgique contenant de l’alcool benzylique	
Photographie personnelle.....	53
<u>Figure 23</u> : Photographie d’un shampoing contenant de l’alcool benzylique	
Photographie personnelle.....	53

<u>Figure 24</u> : Conditionnement secondaire et liste des excipients à effet notoire figurant sur un tube de Biafine®	
Photographie personnelle.....	58
<u>Figure 25</u> : Produit cosmétique contenant du sorbate de potassium	
Photographie personnelle.....	59
<u>Figure 26</u> : Formule chimique du Bronopol®	
Photographie personnelle.....	63
<u>Figure 27</u> : Photographie d'un flacon de Pyceze®	
http://www.vetcare.gr/pyceze_files/pyceze_bottle.jpg	64
<u>Figure 28</u> : Conditionnement secondaire de Moxidar®	
Photographie personnelle.....	65
<u>Figure 29</u> : Photographie d'un flacon d'eau de bleuet contenant du Bronopol®	
Photographie personnelle.....	65
<u>Figure 30</u> : Formule chimique du chlorure de benzalkonium.....	67
<u>Figure 31</u> : Conditionnement secondaire des ovules Pharmatex®	
Photographie personnelle.....	69
<u>Figure 32</u> : Conditionnement secondaire d'un paquet de serpillères jetables vendu en grande surface	
Photographie personnelle.....	70
<u>Figure 33</u> : Composition et indication du produit Dermachrome®	
Photographie personnelle.....	74
<u>Figure 34</u> : Formule chimique de l'éthanol.....	76

<u>Figure 35</u> : Conditionnement secondaire de compresses alcoolisées	
Photographie personnelle.....	77
<u>Figure 36</u> : Photographie d'un collutoire contenant de l'éthanol	
Photographie personnelle.....	79
<u>Figure 37</u> : Stick à lèvres Dermophile Indien®	
Photographie personnelle.....	79
<u>Figure 38</u> : Formule chimique de l'aldéhyde formique.....	82
<u>Figure 39</u> : Photographie d'un antitranspirant plantaire contenant du formol	
Photographie personnelle.....	86
<u>Figure 40</u> : Photographie d'un vaccin	
Photographie personnelle.....	87
<u>Figure 41</u> : Flacon d'Hexomédine transcutanée®	
Photographie personnelle.....	87
<u>Figure 42</u> : Vernis durcisseur d'ongles (a) et sa composition (b)	
Photographie personnelle.....	88
<u>Figure 43</u> : Conditionnement secondaire d'une boîte de Pentasa®	
Photographie personnelle.....	94
<u>Figure 44</u> : Bouteille de vin (a) et son étiquette (b)	
Photographie personnelle.....	95
<u>Figure 45</u> : Couvercle d'un pot de moutarde contenant du disulfite de potassium	
Photographie personnelle.....	95
<u>Figure 46</u> : Ancienne boîtes de talc	
http://www.lefouilleur.com/galerie/displayimage.php?album=57&pos=8	97

<u>Figure 47</u> : Erythème fessier	
	http://www.paperblog.fr/1226569/l-erytheme-fessier-ou-dermite-du-siege-du-bebe.. 103
<u>Figure 48</u> : Cloudberry, fruit de la plante <i>Rubus chamaemorus</i>	
	http://www.biopix.eu/Photo.asp?PhotoId=58240&Photo=Ronce-des-tourbi%E8res-%28Rubus-chamaemorus%29108
<u>Figure 49</u> : Vanille Bourbon	
	http://www.mada-vanille.com/images/gousse-vanille.JPG108
<u>Figure 50</u> : Jasmin	
	http://www.coffret-cosmetique.com/images/Image/Image/jasmin.jpg120
<u>Figure 51</u> : Jacinthe	
	http://environnement.ecoles.free.fr/images3/Jacinthe-MVC-651F.JPG121
<u>Figure 52</u> : Ylang-ylang	
	http://www.corinne-de-leenheer.com/wp-content/uploads/2009/05/ylang.jpg ..121
<u>Figure 53</u> : Allergie de contact au niveau oculaire	
	http://www.aad.org/public/publications/pamphlets/_img/0223.jpg133
<u>Figure 54</u> : Le sorbier	
	http://www.vrtnarija-rast.si/item/sorbus_aucuparia.jpg135
<u>Figure 55</u> : Métabolisme de l'éthanol dans le corps humain.....	152
<u>Figure 56</u> : A gauche, cerveau normal d'un nouveau-né de 6 semaines ; A droite, cerveau d'un nouveau-né du même âge souffrant du syndrome d'alcoolisme fœtal	
	http://www.ortho-saf.com/img/cerveau_saf.jpg155
<u>Figure 57</u> : Représentation schématique de l'expérience de Hui (257).....	171

<u>Figure 58</u> : Exanthème (éruption cutanée érythémateuse diffuse et d'apparition aiguë) http://www.dermis.net/bilder/CD087/550px/img0011.jpg	175
<u>Figure 59</u> : Mercurochrome [®] antiseptique http://fr.wikipedia.org/wiki/Mercurochrome	179
<u>Figure 60</u> : Mention « Liste des excipients sui ont un effet notoire » Photographie personnelle.....	193
<u>Figure 61</u> : Mention « Excipient à effet notoire » figurant sur un conditionnement secondaire de médicament Photographie personnelle.....	194
<u>Figure 62</u> : Mention « Excipient pouvant avoir un effet notoire » Photographie personnelle.....	194
<u>Figure 63</u> : Conditionnement secondaire d'un gel douche Photographie personnelle.....	195
<u>Figure 64</u> : Mention « Ne contient pas... » Photographie personnelle.....	195
<u>Figure 65</u> : Mentions « sans parfum – sans paraben » (a) et « sans SLS, parabens, formaldéhyde, phtalates, PEG, EDTA » (b) Photographie personnelle.....	196
<u>Figure 66</u> : Mention « sans chlorhexidine ni thiomersal » Photographie personnelle.....	197
<u>Figure 67</u> : Recto de la feuille de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux http://www.afssaps.fr	205
<u>Figure 68</u> : Verso de la feuille de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux http://www.afssaps.fr	206

<u>Figure 69</u> : Recto de la feuille de déclaration d'un effet indésirable dû à un produit cosmétique http://www.afssaps.fr	207
<u>Figure 70</u> : Verso de la feuille de déclaration d'un effet indésirable dû à un produit cosmétique http://www.afssaps.fr	208
<u>Figure 71</u> : Diagramme des déclarations en cosmétovigilance Figure personnelle.....	209
<u>Figure 72</u> : Professions déclarant les effets indésirables liés aux produits cosmétiques Figure personnelle.....	209
<u>Figure 73</u> : Flacons d'eau tonique ancienne formule et nouvelle formule « sans paraben » Photographie personnelle.....	213
<u>Figure 74</u> : Label BDIH www.e-citizen.com/images/articles/grand_bdiH.jpg	215
<u>Figure 75</u> : Label Nature & Progrès http://www.marcelgreen.com/lire/beaute/beaute-bio-labels-et-certification,557?section=3	216
<u>Figure 76</u> : Label Natrue « une étoile » http://www.paperblog.fr/2033637/cosmos-et-natrue-enfin-les-nouveaux-labels-bio/ ..	217
<u>Figure 77</u> : Label Natrue « deux étoiles » http://www.paperblog.fr/2033637/cosmos-et-natrue-enfin-les-nouveaux-labels-bio/ ..	217
<u>Figure 78</u> : Label Natrue « trois étoiles » http://www.paperblog.fr/2033637/cosmos-et-natrue-enfin-les-nouveaux-labels-bio/ ..	217
<u>Figure 79</u> : Gamme bio « sans paraben – sans phénoxyéthanol » Photographie personnelle.....	220

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I:</u> Liste des conservateurs figurant dans la liste des excipients à effet notoire...	19
<u>Tableau II:</u> Liste des conservateurs figurant dans la liste des excipients à effet notoire (suite).....	20
<u>Tableau III:</u> Liste des conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques.....	20
<u>Tableau IV:</u> Liste des conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques (suite).....	21
<u>Tableau V:</u> Restrictions et conditions d'utilisation de l'acide borique dans les produits cosmétiques.....	22
<u>Tableau VI:</u> Dénominations de l'acide borique et de son sel de sodium.....	23
<u>Tableau VII:</u> Formule chimique et poids moléculaire de l'acide borique et de son sel...	23
<u>Tableau VIII:</u> Caractères organoleptiques de l'acide borique et du borax.....	24
<u>Tableau IX:</u> Solubilité de l'acide borique et du borax dans divers solvants.....	24
<u>Tableau X:</u> Liste des spécialités contenant de l'acide borique.....	27
<u>Tableau XI:</u> Emplois de l'acide borique et de son sel de sodium.....	29
<u>Tableau XII:</u> Etudes concernant l'efficacité de l'acide borique vis-à-vis de différentes espèces de <i>Candida</i>	31
<u>Tableau XIII:</u> Dénominations de l'acide benzoïque et de ses dérivés.....	32

<u>Tableau XIV</u> : Formules chimiques et poids moléculaires de l'acide benzoïque et de ses dérivés.....	33
<u>Tableau XV</u> : Caractères organoleptiques de l'acide benzoïque et de son sel de sodium.....	34
<u>Tableau XVI</u> : Solubilité de l'acide benzoïque et de son sel sodique.....	34
<u>Tableau XVII</u> : Exemple de médicaments contenant de l'acide benzoïque.....	36
<u>Tableau XVIII</u> : Quelques exemples de spécialités contenant des parabènes classés selon la voie et la forme d'administration.....	40
<u>Tableau XIX</u> : Activité des méthyl- et propylparabènes sur <i>Candida albicans</i>	45
<u>Tableau XX</u> : Mécanismes de résistance bactérienne et fongique aux acides organiques faibles.....	48
<u>Tableau XXI</u> : Récapitulatif des espèces microbiennes sensibles et résistantes aux parabènes.....	49
<u>Tableau XXII</u> : Spécialités contenant de l'alcool benzylique.....	52
<u>Tableau XXIII</u> : Spectre d'activité de l'alcool benzylique.....	55
<u>Tableau XXIV</u> : Dénominations de l'acide sorbique et de ses sels.....	55
<u>Tableau XXV</u> : Formules chimiques et poids moléculaire de l'acide sorbique et de ses sels.....	56
<u>Tableau XXVI</u> : Caractères organoleptiques de l'acide sorbique et de son sel.....	57
<u>Tableau XXVII</u> : Solubilité de l'acide sorbique et de son sel.....	57

<u>Tableau XXVIII</u> : Exemples de spécialités contenant de l'acide sorbique ou ses dérivés	59
<u>Tableau XXIX</u> : Spécialités contenant du chlorure de benzalkonium en tant qu'excipient.....	69
<u>Tableau XXX</u> : Emplois du chlorure de benzalkonium en fonction de sa concentration en solution.....	69
<u>Tableau XXXI</u> : Dénominations des composés organomercuriels.....	72
<u>Tableau XXXII</u> : Formules chimiques et poids moléculaires des composés organomercuriels.....	72
<u>Tableau XXXIII</u> : Caractères organoleptiques des composés organomercuriels.....	73
<u>Tableau XXXIV</u> : Solubilité des composés organomercuriels.....	73
<u>Tableau XXXV</u> : Incompatibilités des composés organomercuriels.....	74
<u>Tableau XXXVI</u> : Incompatibilités de l'éthanol.....	77
<u>Tableau XXXVII</u> : Quelques exemples de spécialités contenant de l'éthanol.....	78
<u>Tableau XXXVIII</u> : Dénominations du formaldéhyde et de son dérivé.....	82
<u>Tableau XXXIX</u> : Caractères organoleptiques du formaldéhyde et paraformaldéhyde...	83
<u>Tableau XL</u> : Solubilité du (para)formaldéhyde dans divers solvants.....	83
<u>Tableau XLI</u> : Utilisations anciennes et actuelles du formaldéhyde.....	85
<u>Tableau XLII</u> : Spécialités contenant du formaldéhyde.....	86

<u>Tableau XLIII</u> : Dénominations des sulfites.....	90
<u>Tableau XLIV</u> : Formules brutes et poids moléculaires des sulfites.....	91
<u>Tableau XLV</u> : Caractères organoleptiques des sulfites.....	92
<u>Tableau XLVI</u> : Solubilités des sulfites dans l'eau et l'alcool.....	92
<u>Tableau XLVII</u> : Quelques exemples de spécialités contenant des sulfites.....	94
<u>Tableau XLVIII</u> : Etiologies d'intoxications par acide borique.....	99
<u>Tableau XLIX</u> : Taux de mortalité engendrés par l'acide borique.....	101
<u>Tableau L</u> : Effet œstrogénique quantitatif des parabènes.....	115
<u>Tableau LI</u> : Concentrations moyennes des parabènes détectés dans les tissus tumoraux mammaires.....	117
<u>Tableau LII</u> : Doses létales 50 (DL50) de l'acide benzoïque, son sel de sodium et de l'alcool benzylique selon différentes espèces animales.....	122
<u>Tableau LIII</u> : Doses sans effet toxique et plus petites doses engendrant des effets toxiques pour l'alcool benzylique chez le rat et la souris.....	123
<u>Tableau LIV</u> : Toxicité de l'alcool benzylique sur la reproduction et le développement de la souris.....	126
<u>Tableau LV</u> : DL50 de l'acide sorbique et de son sel de potassium chez les rongeurs...	136
<u>Tableau LVI</u> : Tests de mutagénicité et génotoxicité réalisés <i>in vivo</i>	138
<u>Tableau LVII</u> : Toxicité par inhalation et ingestion.....	143

<u>Tableau LVIII</u> : Noms et photos des plantes absorbant le formol dans l'air ambiant.....	149
<u>Tableau LIX</u> : Effets toxiques aigus de l'éthanol en fonction de la dose inhalée.....	153
<u>Tableau LX</u> : Graduations dans la sévérité d'une intoxication par éthanol.....	153
<u>Tableau LXI</u> : Symptomatologie d'une intoxication par ingestion de chlorure de benzalkonium.....	161
<u>Tableau LXII</u> : Doses létales 50 et orales de chlorure de benzalkonium chez les animaux.....	162
<u>Tableau LXIII</u> : Toxicité du chlorure de benzalkonium par voie orale chez les animaux.....	162
<u>Tableau LXIV</u> : Doses sans effet toxique pour le chlorure de benzalkonium chez les animaux.....	165
<u>Tableau LXV</u> : Taux de dioxyde de soufre contenus dans les aliments.....	168
<u>Tableau LXVI</u> : Doses létales 50 en sulfites chez le rat.....	169
<u>Tableau LXVII</u> : Toxicité du bisulfite de sodium chez l'animal.....	170
<u>Tableau LXVIII</u> : Sensibilité de la population aux sulfites.....	175
<u>Tableau LXIX</u> : Liste des vaccins antigrippaux contenant du thiomersal.....	182
<u>Tableau LXX</u> : Symptomatologie d'une intoxication au mercure.....	183
<u>Tableau LXXI</u> : Symptomatologie des intoxications aiguës et chroniques au mercure.....	184

<u>Tableau LXXII</u> : Sensibilité cutanée au thiomersal à travers le monde.....	188
<u>Tableau LXXIII</u> : Chélateurs utilisés dans le traitement des intoxications par organo-Mercuriels.....	190
<u>Tableau LXXIV</u> : Principales différences entre médicament et produit cosmétique.....	193
<u>Tableau LXXV</u> : Contre-indications, mises en garde et effets indésirables figurant dans le Vidal pour chaque conservateur à effet notoire.....	198
<u>Tableau LXXVI</u> : Contre-indications, mises en garde et effets indésirables figurant dans le Vidal pour chaque conservateur à effet notoire.....	198
<u>Tableau LXXVII</u> : Caractéristiques des différents systèmes de cosmétovigilance.....	202
<u>Tableau LXXVIII</u> : Liste non exhaustive de produits cosmétiques contenant du Bronopol® http://leflacon.free.fr/chercher-produit.php	212
<u>Tableau LXXIX</u> : Exigences requises pour obtenir les labels « Cosmétique Bio » ou « Cosmétique Eco » http://www.ineedra.org/france/DT1185383393/page/La-cosmetique-bio.html	215
<u>Tableau LXXX</u> : Etiquetage des 28 produits bio analysés par l'AFSSaPS.....	222
<u>Tableau LXXXI</u> : Résultats portant sur les 28 produits bio analysés par l'AFSSaPS....	222
<u>Tableau LXXXII</u> : Mentions à faire apparaître sur les produits cosmétiques contenant un conservateur à effet notoire.....	225

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) <http://www.eurekasante.fr/medicaments/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
- (2) JO du 12/06/99, relatif à la publication du répertoire des médicaments génériques.
- (3) JO du 12/10/07, relatif à la publication du répertoire des médicaments génériques, consultable sur <http://www.theriaque.org/journal/2ExcipNotoire.htm>
- (4) JO du 27/09/1976 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques.
- (5) M. A. Valdes-Dapena, J. B. Arey.
Boric acid poisoning: three fatal cases with pancreatic inclusions and a review of the literature.
J. Pediatr., 1962, 4, 531-546.
- (6) Dorvault 20^{ème} éd., 1978, Paris, 1827p.
- (7) Pharmacopée Européenne, Vème édition, Ed. Conseil de l'Europe, 2005
- (8) Pharmacopée française, Xème édition, Ed. Collection AFSSaPS, 2005, 2710p, Saint-Denis.
- (9) B.B.M. Schillinger, M. Berstein, L.A. Goldberg, A.R. Shalita.
Boric acid poisoning
J. Am. Acad. Dermatol., 1982, 667-673.
- (10) D.E. Johnstone, N. Basila, J. Glaser.
A study on boric acid absorption in infants from the use of baby powders
J. Pediatr., 1955, 46, 160-167.

- (11) L.C. Wong, M.D. Heimbach, D.R. Truscott, B.D. Duncan.
Boric acid poisoning: report of 11 cases.
Canad. Med. Ass. J. 1964, 90, 1018-1023.
- (12) E. Siegel, S. Wason.
Boric acid toxicity.
Pediatric Clinic of North America, Apr. 1986, 33 (2):363-367.
- (13) Z. Lee, J. Critchley.
Simultaneous measurement of catecholamines and kallikrein in urine using boric acid preservative.
Clinica Chimica Acta, 1998, 276 (1), 89-102.
- (14) H. Yamaguchi.
Silicic acid : boric acid complexes as wood preservatives.
Wood Science and Technology, 2003, 37 (3-4), 287-297.
- (15) H. Yamaguchi.
Silicic acid/boric acid complexes as ecologically friendly wood preservatives.
Forest Product Journal, 2005, 55 (1), 88-92.
- (16) L.M. Hooper-Bui, M.K. Rust.
Oral toxicity of abamectin, boric acid, fipronil and hydramethylnon to laboratory colonies of Argentine ants (Hymenoptera: Formicidae).
J. Economic Entomol., 2000, 93 (3), 858-864.
- (17) R.D. Xue, D.R. Barnard.
Boric acid bait kills adult mosquitoes (Diptera: Culicidae).
J. Economic Entomol., 2003, 96 (5), 1559-1562.
- (18) N.C. Hinkle, P.G. Koehler, R.S. Patterson.
Larvicidal effects of boric acid and disodium octaborate tetrahydrate to cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae).
Journal of Medical Entomology, 1995, 32 (4), 424-427.

- (19) <http://richardjeanjacques.blogspot.com/2008/07/chrysocole-turquoise-pierre-deilat.html>
- (20) J.D. Sobel, W. Chaim.
Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: Retrospective review of boric acid therapy.
Clinical infectious diseases, 1997, 24 (4), 649-652.
- (21) J.D. Sobel, W. Chaim, V. Nagappan, D. Leadman.
Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: Use of topical boric acid and flucytosine.
Am. J. Obstetr. and Gynecol., 2003, 189 (5), 1297-1300.
- (22) D. Ray, R. Goswami, V. Dadhwal, D. Goswami, U. Banerjee, N. Kochupillai.
Prolonged (3-month) mycological cure rate after boric acid suppositories in diabetic women with vulvovaginal candidiasis.
J. Infect., 2007, 56 (4), 374-377.
- (23) F. De Seta, M. Schmidt, B. Vu, M. Essmann, B. Larsen.
Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of *Candida* vaginitis.
J. Antimicrobial Chemother., 2009, 63 (2), 325-336.
- (24) M.G. Soni, I.G. Carabin, G.A. Burdock.
Safety assessment of esters of *p*-hydroxybenzoic acid (parabens)
Food and Chemical Toxicol., 2005, 43, 985-1015.
- (25) R.M. Darwish, S.F. Bloomfield.
The effects of co-solvents on the antibacterial activity of parabens preservatives.
Int. J. Pharm., 1995, 119 (27), 101-106.
- (26) R.M. Darwish, S.F. Bloomfield.
Effect of ethanol, propylene glycol and glycerol on the interaction of methyl and propyl *p*-hydroxybenzoate with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*.
Int. J. Pharm., 1997, 147, 51-60.

- (27) Sabalitschka.
Application of ethyl *p*-hydroxybenzoate in maintenance of sterility and in disinfection.
Archives of Pharmacy 1930, 268, 653-673.
- (28) Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, Washington, USA.
Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid and sodium benzoate.
Int. J. Toxicol., 2001, Suppl 3, 23-50.
- (29) M. Mroueh, D. Issa, J. Khawand, B. Haraty, A. Malek, Z. Kassaily, I. Toufeili.
Levels of benzoic and sorbic acid preservatives in commercially produced yoghurts in Lebanon.
Inter. J. Food, Agric. and Environ., 2008, 6 (1), 62-66.
- (30) Z. Pan, L. Wang, W. Mo, C. Wang, W. Hu, J. Zhang.
Determination of benzoic acid in soft drinks by gas chromatography with on-line pyrolytic methylation technique.
Analytica Chimica Acta, 2005, 545 (2), 218-223.
- (31) S. F. Wright, P. Phang, D. Dollimore, K.S. Alexander.
An overview of calibration materials used in thermal analysis-benzoic acid.
Thermochimica Acta, 2002, 392-93, 251-257.
- (32) J. H. Tak, H. K. Kim, S. H. Lee, Y. J. Ahn.
Acaricidal activities of paeonol and where science m benzoic acid from *Paeonia suffruticosa* root bark and monoterpenoids against *Tyrophagus putrescensiae*.
Pest Management Science, 2006, 62 (6), 551-557.
- (33) M. Bomar.
Estimation of efficiency of fungi toxic compounds according to the inhibition of the mycelium growth.
Folia Microbiologica, 1962, 7, 185-190.

- (34) R. L. Elder.
Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben.
J. Am. Coll. Toxicol., 1984, 3, 147-209.
- (35) S. Brule, P. Coote.
Preservative agents in foods: mode of action and microbial resistance mechanisms
Inter. J. Food Microbiol., 1999, 50, 1-17.
- (36) L. V. McVay, D. H. Sprunt.
Moniliasis in aureomycin therapy.
Soc. Experiment. Biol. and Med., 1951, 78, 759-761.
- (37) W. I. Metzger, L. T. Wright, J. C. Delorenzo.
Effects of esters of parahydroxybenzoic acid on *Candida* and yeast like fungi.
J. Am. J. Asso., 1954, 155, 352-358.
- (38) D. V. McRobbie, M. S. Parker.
Some aspects of the antifungal activity of esters of *p*-hydroxybenzoic acid.
Inter. Biodeter. Bulletin, 1974, 10 (4), 109-112.
- (39) D. P. Thompson.
Minimum inhibitory concentration of esters of *p*-hydroxybenzoic acid (parabens) combinaison against toxigenic fungi.
J. Food Protec., 1994, 57, 133-135.
- (40) D. Steinberg, Z. Hirschfeld, I. Tayeb, S. Ben-Yosef, A. David, M. Friedman.
The effect of parabens in a mouthwash and incorporated into a sustained release varnish on salivary bacteria.
J. Dentistry, 1999, 27, 101-106.
- (41) Y. Ma, R.E. Marquis.
Irreversible paraben inhibition of glycolysis by *Streptococcus mutans* GS-5.
Letters in Appl. Microbiol., 1996, 23, 329-333.

- (42) M. Ritzau, K. Swangsilpa.
The prophylactic use of propyl ester of *p*-hydroxybenzoic acid on alveolitis sicca dolorosa. A preliminary report.
Oral Surgery, 1975, 43, 32-37.
- (43) F. Okada, A. Kobayashi, N. Fujiwara, N. Arimoto, K. Takahashi.
Calorimetric analysis of antimicrobial effect of *p*-hydroxybenzoic acid alkyl esters.
Biocontrol Science, 1999, 4, 67-73.
- (44) J. R. Furr, A.D. Russell.
Factors influencing the activity of esters of *p*-hydroxybenzoic acid against *Serratia marcescens*.
Microbios, 1972, 5, 189-198.
- (45) J. R. Russell, A. D. Furr.
The effects of antiseptics, disinfectants and preservatives on smooth, rough and deep rough strains of *Salmonella typhimurium*.
Inter. J. Pharmaceutics, 1986, 34, 115-123.
- (46) N. D. Shiralkar, D. V. Rege, S. P. Manjrekar.
Mechanism of action of *p*-hydroxybenzoates.
Indian Food Packer, 1978, 32, 34-41.
- (47) Y-K. Park, B. Bearson, S. H. Bang, I. S. Bang, J. W. Foster.
Internal pH crisis, lysine decarboxylase and the acid tolerance response of *Salmonella typhimurium*.
Mol. Microbiol., 1996, 20, 605-611.
- (48) J. Lin, M. P. Smith, K. C. Chapin, H. S. Baik, G. N. Bennett, J. W. Foster.
Mechanisms of acid resistance in enterohemorrhagic *Escherichia coli*.
Appl. Environ. Microbiol., 1996, 62, 3094-3100.

- (49) C. Holyoak, M. Stratford, Z. McMullin, M. Cole, K. Crimmins, A. Brown, P. Coote. Activity of the pH membrane H⁺-ATPase and optimal glycolytic flux are required for rapide adaptation and growth in the presence of weak acid preservative sorbic acid. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1996, 62, 3158-3164.
- (50) I. Kubo, S. H. Lee. Potentiation of antifungal activity of sorbic acid. *J. Agric. Food Chem.*, 1998, 46, 4052-4055.
- (51) P. W. Piper, C. Ortiz-Calderon, C. Holyoak, P. Coote, M. Cole. Hsp 30, the integral plasma membrane heat shock protein of *Saccharomyces cerevisiae*, is a stress-inductible regulator of plasma membrane H⁺-ATPase. *Cell Stress Chaperon.*, 1997, 2, 12-24.
- (52) M. Henriques, C. Quintas, M. C. Loureiro-Dias. Extrusion of benzoic acid in *Saccharomyces cerevisiae* by an energy-dependant mechanism. *Microbiol.*, 1997, 143, 1877-1883.
- (53) A. Murphy, K. Kawanagh. Emergence of *Saccharomyces cerevisiae* as a human pathogen. Implications for biotechnology. *Enz. Microbial Technol.*, 1999, 25 (7), 551-557.
- (54) P. Martorell, M. T. Fernández-Espinar, A. Querol. Molecular monitoring of spoilage yeasts during the production of candied fruit nougats to determine food contamination sources. *Inter. J. of Food Microbiol.*, 2005, 101 (3), 293-302.
- (55) W. B. Hugo, J. H. Foster. Growth of *Pseudomonas aeruginosa* in solutions of esters of p-hydroxybenzoic acid. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964, 16,209.

- (56) J. A. Close, P. A. Neilson.
Resistance of a strain of *Pseudomonas cepacia* to esters of p-hydroxybenzoic acid.
Appl. Environ. Microbiol., 1976, 31, 718-722.
- (57) N. Valkova, F. Lepine, L. Valeanu, M. Dupont, L. Labrie, J-G. Bisailon, R. Beaudet,
F. Shareck, R. Villemur.
Hydrolysis of 4-hydroxybenzoic acid esters (parabens) and their aerobic
transformation into phenol by the resistant *Enterobacter cloacae* strain EM.
Appl. Environ. Microbiol., 2001, 67, 2404-2409.
- (58) KIRK-OTHMER – Encyclopedia of Chemical Technology.
3ème Ed., vol.3, New-York, John Wiley and sons, 1991, 793-802.
- (59) B. Meyer, A. Ni, B. Hu, L. Shi.
Antimicrobial preservatives use in parenteral products: past and present.
J. Pharmaceutical Sciences, 2007, 96 (12), 3155-3167.
- (60) J. M. Williams, N. R. Howe.
Benzyl alcohol attenuates the pain of lidocaine injections and prolongs anesthesia.
J. Dermatol. Surgery and Oncol., 1994, 20 (11), 730-733.
- (61) L. Wilson, S. Martin.
Benzyl alcohol as an alternative local anesthetic.
Annals of Emergency Medicine, 1999, 33 (5), 495-499.
- (62) http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=5173&nom=Alcool+benzylique
- (63) S. P. Denyer.
Mechanisms of action of antimicrobial agents.
Inter. Biodeter. and Biodegrad., 1995, 227-245.
- (64) J. J. Lucchini, J. Corre, A. Cremieux.
Antibacterial activity of phenolic compounds and aromatic alcohols
Res. Microbiol., 1990, 141, 499-510.

- (65) J. Keeven, S. Wrobel, M. Portoles, B. T. Decicco.
Evaluating the preservative effectiveness of RGP lens care solutions.
CLAO Journal, 1995, 21 (4), 238-241.
- (66) E. Lück.
Food applications of sorbic acid and its salts.
Food Add. and Contam., 1990, 7 (5), 711-715.
- (67) S. M. Razavi-Rohani, M. W. Griffiths.
Antifungal effects of sorbic acid and propionic acid at different pH and NaCl
conditions.
J. Food Safety, 1999, 19, 109-120.
- (68) P. S. Kadam, G. Thomas, U. M. Ingle.
Use of sorbic acid and carboxymethylcellulose as a surface coating in the preservation
of apple jam.
J. Food Science and Technol., 1985, 22 (5), 372-373.
- (69) H. Steels, S. A. James, I. N. Roberts, M. Stratford.
Sorbic acid resistance : the inoculum effect.
Yeast, 2000, 16, 1173-1183.
- (70) M. Stratford., P. A. Anslow.
Evidence that sorbic acid does not inhibit yeast as a classic “weak acid preservative”
Letters in Appl. Microbiol., 1998, 27, 203-206.
- (71) P. Limjaroen, E. Ryser, H. Lockhart, B. Harte.
Inactivation of *Listeria monocytogenes* on beef bologna & Cheddar cheese using PVC
films containing sorbic acid.
J. of Food Science, 2005, 70 (5), 267-271.
- (72) F. Zani, A. Minutello, L. Maggi, P. Santi, P. Mazza.
Evaluation of preservative effectiveness in pharmaceutical products : the use of a wild
strain of *Pseudomonas cepacia*.
J. Appl. Microbiol., 1997, 83 (3), 322-326.

- (73) B. Ouattara, R. E. Simard, R. A. Holley, G. J-P. Piette, A. Begin.
Inhibitory effect of organic acids upon meat spoilage bacteria.
J. Food Protect., 1997, 60 (3), 246-253.
- (74) M. Goodson, R. J. Rowbury.
Resistance of acid-habituated *Escherichia coli* to organic acid and its medical and applied significance.
Letters in Appl. Microbiol., 1989, 8 (6), 211-214.
- (75) H. De Nobel, L. Lawrie, S. Brul, F. Klis, M. Davis, H. Alloush, P. Coote
Parallel and comparative analysis of the proteome and transcriptome of sorbic acid-stressed *Saccharomyces cerevisiae*.
Yeast, 2001, 18, 1413-1428.
- (76) J. L. Kinderlerer, P. V. Halton.
Fungal metabolite of sorbic acid.
Food Additives and Contaminants, 1990, 7 (5), 657-669.
- (77) J. L. Thomas, M. O. Moss.
The loss of biological activity of the preservative bronopol associated with *Fusarium solani*.
Inter. Biodeter., 1990, 26,327-335.
- (78) R. Elsmore.
The activity of BNPD against *Legionella pneumophila* serogroup 1 – The influence of pH, inoculum level and test media.
Inter. Biodeter., 1989, 25, 107-113.
- (79) N. Muthukumar, S. Maruthamuthu, A. Ilangovan, N. Palaniswamy.
Impact of micelles on the biocidal efficiency in a diesel-water interface.
Surface and Interface Analysis, 2007, 39 (6), 533-541.

- (80) T. H. Birkbeck, H. I. Reid, B. Darde, A. N. Grant.
Activity of bronopol (Pyceze[®]) against bacteria cultured from eggs of halibut, *Hippoglossus hippoglossus* and cod, *Gadus morhua*.
Aquaculture, 2006, 254, 125-128.
- (81) J. W. Treasurer, E. Cochrane, A. Grant.
Surface disinfection of cod *Gadus morhua* and haddock *Melanogrammus aeglefinus* eggs with bronopol.
Aquaculture, 2005, 250 (1-2), 27-35.
- (82) J. A. Shepherd, R. D. Waigh, P. Gilbert.
Antibacterial action of 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (bronopol).
Antimicrob. Agents and Chemother., 1988, 1693-1698.
- (83) W. Zhang, P. K. Chu, J. Ji, Y. Zhang, R. K. Y. Fu, Q. Yan.
Antibacterial properties of plasma-modified and triclosan or bronopol coated polyethylene.
Polymer, 2006, 47 (3), 931-936.
- (84) A. K. Mangalappalli-Illathu, D. R. Korber.
Adaptative resistance and differential protein expression of *Salmonella enterica* serovar enteritidis biofilms exposed to benzalkonium chloride.
Antimicrob. Agents and Chemother., 2006, 3588-3596.
- (85) T. Kuda, T. Yano, M. T. Kuda.
Resistances to benzalkonium chloride of bacteria dried with food elements on stainless steel surface.
LWT, 2008, 41, 988-993.
- (86) M. Braoudaki, A. C. Hilton.
Mechanism of resistance of *Salmonella enterica* adapted to erythromycin, benzalkonium chloride and triclosan.
Inter. J. Antimicrob. Agents, 2005, 25, 31-37.

- (87) J. S. Chapman.
Biocide resistance mechanisms.
Inter. Biodeter. & Biodegrad., 2003, 51, 133-138.
- (88) S. P. Denyer.
Mechanisms of action of antibacterial biocides.
Inter. Biodeter. & Biodegrad., 1995, 227-245.
- (89) T. Karunakaran, P. Gunasekaran.
Cloning and expression in *Escherichia coli* of mercuric ion resistance coding genes from *Zymomonas mobilis*.
J. Biotechnol., 1991, 19, 287-300.
- (90) I. Mirgain, B. Werneburg, C. Harf, H. Monteil.
Phenylmercuric acetate biodegradation by environmental strains of *Pseudomonas* species.
Res. Microbiol. 1989, 140, 695-707.
- (91) A. D. Russell, B. D. Jones, P. Milburn.
Reversal of the inhibition of bacterial spore germination and outgrowth by antibacterial agents.
Inter. J. Pharma., 1985, 25, 105-112.
- (92) B. H. Belliveau, M. E. Starodub, C. Cotter, J. T. Trevors.
Metal resistance and accumulation in bacteria.
Biotech. Adv., 1987, 5, 101-127.
- (93) A. O. Summers, J. Wireman, M. J. Vimy, F. L. Lorscheider, B. Marshall, S. B. Levy, S. Bennett, L. Billard.
Mercury released from dental "silver" fillings provokes an increase in mercury- and antibiotics-resistant bacteria in oral and intestinal floras of primates.
Antimicrob. Agents and Chemother., 1993, 37 (4), 825-834.

- (94) D. H. Oh, D. L. Marshall.
Antimicrobial activity of ethanol, glycerol monolaurate or lactic acid against *Listeria monocytogenes*.
Inter. J. Food Microbiol., 1993, 20, 239-246.
- (95) P. Appendini, J. H. Hotchkiss.
Review of antimicrobial food packaging.
Innovative Food Science & Emerging Technol., 2002, 3, 113-126.
- (96) H. Görisch.
The ethanol oxidation system and its regulation in *Pseudomonas aeruginosa*.
Biochimica and Biophysica Acta, 2003, 1643 (1-2), 98-102.
- (97) T. Girbes, R. Parrilla.
Correlation between ethanol resistance and incorporation of nutrients by must fermenting yeast.
Cellular and molecular biology, 1986, 32 (5), 545-549.
- (98) G. Kampf, M. Rudolf, J-C. Labadie, S. P. Barrett.
Spectrum of antimicrobial activity and user acceptability of the hand disinfectant agent Sterilium[®] gel.
J. Hospital Infec., 2002, 52 (2), 141-147.
- (99) S. Tunc, E. Chollet, P. Chalier, L. Preziosi-Belloy, N. Gontard.
Combined effect of volatile antimicrobial agents on the growth of *Penicillium notatum*
Inter. J. Food Microbiol, 2007, 113, 263-270.
- (100) C. Géraut, D. Tripodi.
Occupational skin diseases and aldehydes.
Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2007, 47 (3), 144-149.
- (101) G. N. Ramesh, Y. K. Chawlay, R. Chakravarty, S. K. Mishra, S. R. Bhushnurmath, R. N. Katariya, J. B. Dilawari.
Formalin induced sclerosing cholangitis : a case report.
Bulletin – Postgraduate institute of med. educa. and res., Chandigash, 1988, 22 (4), 241-244.

- (102) F. Mowrat, M. Bono, R. J. Lee, S. Tamburello, D. Paustenbach.
Occupational exposure to airborne Asbestos from phenolic Molding material (Bakelite) during standing, drilling and related activities.
J. Occupational and Environ. Hygiene, 2005, 2 (10), 497-507.
- (103) F. Vianello, R. Boscolo-Chio, S. Signorini, A. Rigo.
One-line detection of atmospheric formaldehyde by a conductometric biosensor.
Biosensors and Bioelectronics, 2007, 22, 920-925.
- (104) N. S. Pereira, M. Zaiat.
Degradation of formaldehyde in anaerobic sequencing batch biofilm reactor (ASBBR)
J. Hazardous Materials, 2009, 163, 177-782.
- (105) M. Sondossi, H. W. Rossmoore, R. Williams.
Relative formaldehyde resistance among bacterial survivors of biocide-treated metalworking fluid.
Inter. Biodeter., 1989, 25, 423-437.
- (106) A. S. Sahul Hameed, G. Balasubramanian.
Antimicrobial resistance in bacteria isolated from *Artemia nauplii* and efficacy of formaldehyde to control bacteria load.
Aquaculture, 2000, 183, 195-205.
- (107) J. S. Chapman, M. A. Diehl, K. B. Fearnside.
Preservative tolerance and resistance.
Inter. J. Cosmetic Science, 1998, 20, 31-39.
- (108) A. D. Russell.
Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon.
J. Hospital Inf., 2004, 57, 97-104.
- (109) R. K. Bush, S. L. Taylor, W. Busse.
A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulfites.
J. Aller. Clin. Immunol., 1986, 78, 191-202.

- (110) K. L. Franck, R. Patel.
Activity of sodium metabisulfite against planktonic and biofilm *Staphylococcus* species.
Diag. Microbiol. and Infectious Disease, 2007, 57, 355-359.
- (111) N. Patsoukis, C. D. Georgiou.
Effects of sulfite-hydrosulfite and nitrite on thiols redox state, oxidative stress and sclerotial differentiation of filamentous phytopathogenic fungi.
Pesticide Biochem. Physiol., 2007, 88, 226-235.
- (112) R. Goldbloom, A. Goldbloom.
Boric acid poisoning : report of four cases and a review of 109 cases from the world literature.
J. Pediatr., 1953, 43 (6), 631-643.
- (113) http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_borique
- (114) S. Farber, G. F. Vawter.
The children's hospital medical center, Boston.
Clinical Pathol. Conf., 1963, 62 (2), 282-287.
- (115) J. Ducey, D. Williams.
Transcutaneous absorption of boric acid.
J. Pediatr., 1953, 644-650.
- (116) A. Rubenstein, D. Musher.
Epidemic boric acid poisoning simulating Staphylococcal toxic epidermal necrolysis of the newborn infant : Ritter's disease.
Pediatr. Pharmacol. Ther., 1970, 77 (5), 884-887.
- (117) Encyclopédie de toxicology, Ed. 2005, Philippe Wexler, Elsevier.
- (118) D. A. Roe, D. B. McCormick, R. T. Lin.
Effects of riboflavin on boric acid toxicity.
J. Pharm. Sci., 1972, 41, 1081.

- (119) C. A. Zittle.
Reactions of borate with substances of biological interest.
Adv. Enzymol. 1951, 12, 493-499.
- (120) C. P. Neidig, H. Burell.
The esters of p-hydroxybenzoic acids as preservatives.
Drug and Cosmetic Industry, 1944, 54, 408-410.
- (121) Z. Ali, V. U. Ahmad, M. Zahid, R. B. Tareen.
Benzoic acid derivatives from *Stocksia brahuica*.
Phytochemistry, 1998, 48, 7.
- (122) EFSA, communiqué : l'EFSA émet un avis sur la sécurité d'utilisation des parabens dans les produits alimentaires, 29/09/04.
http://www.efsa.eu.int/press_room/press_release/631_fr.html.
- (123) EUROPEAN COMMISSION, Scientific Committee on Consumer Products.
SCCP/0873/05, Extended opinion on the safety of parabens, 28 janvier 2005.
- (124) F. Anderson.
Final Report on the safety assessment of isopropylparaben and isobutylparaben.
Safety assessment of cosmetic ingredients : twentyseventh report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel.
J. Am. Coll. Toxicol., 1995, 14, 365-372.
- (125) M. G. Soni, S. L. Taylor, N. A. Greenberg, G. A. Burdock.
Evaluation of the health aspects of methylparaben : a review of the published literature.
Food Chem.Toxicol., 2002, 40, 1335-1373.
- (126) C. Matthews, J. Davidson, E. Bauer, J. L. Morrisson, A. P. Richardson.
p-hydroxybenzoic acid esters as preservatives II. Acute and chronic toxicity in dogs, rats and mice.
Journal of the American Pharmaceutical Association, 1956, 45, 260-267.

- (127) G. K. Mulberry, M. R. Entrup, J. R. Agin.
Cosmetics and toiletries.
Hill Top biolabs Inc., Cincinnati, 1987, 102.
- (128) F. Homberger.
Carcinogenicity of several compounds.
National Technical Information Service PB N°183 027, 1968, 1-26.
- (129) K. Inai, Y. Aoki, H. Akamizu, R. Eto, T. Nishida, S. Tokuoka.
Tumorigenicity of butyl and isobutyl p-hydroxybenzoates administered orally to mice.
Food Chem. Toxicol., 1985, 23, 575-578.
- (130) B. A. Geddes, N. M. Lefcoe.
Respiratory smooth muscle relaxing effect of commercial steroid preparations.
Am. Review of Respiratory Disorders, 1973, 107, 3959.
- (131) A. M. A. Soulioti, N. M. Woods, P. H. Cobbold, I. W. Roger.
Preservatives in the vehicle of naloxone : pharmacological effects.
Biomed. Pharmacother., 1989, 43, 771.
- (132) E. I. Korotkova, O. A. Avramchik, T. M. Angelov, Y. A. Karbeinov.
Investigation of antioxidant activity and lipophilicity parameters of some preservatives.
Electrochemica Acta, 2005, 51, 324-332.
- (133) L. Labat, E. Kummer, J. Dubost.
J. Pharm. Biomed. Anal., 2000, 23, 763.
- (134) Nathan, Sears.
Action of methylhydroxybenzoate on nervous conduction.
Nature (London), 1961, 192, 668.
- (135) S. Pitman, Organic Natural Health, 29/08/2005.
<http://www.health-report.co.uk>

- (136) A. Pons-Guiraud, M. Vigan.
Allergies et cosmétiques, Ed. Expansion Scientifique Française, 2003, 183p., Paris.
- (137) C. J. Le Coz.
Ann. Dermatol. Venerol., 2004, 131, 309-310.
- (138) S. Smolinske.
Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipients.
CRC Press, 1992.
- (139) A. A. Fisher.
Cortaid cream dermatitis and the “paraben paradox”.
J. Am. Acad. Dermatol., 1982, 6, 116.
- (140) V. Gazin.
Unité veille toxicologique et évaluation non clinique.
Bulletin n°20 de vigilance de l’AFSSaPS d’avril 2004.
- (141) P. W. Harvey, P. Darbre.
Endocrine disrupters and human health : could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women ?
J. Appl. Toxicol., 2004, 24, 167-176.
- (142) E. J. Routledge, J. Parker, J. Odum, J. Ashby, J. P. Sumpter.
Some alkylhydroxybenzoate preservatives (parabens) are estrogenic.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1998, 153 (1), 12-19.
- (143) R. Golden, J. Gandy, G. Vollmer.
A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health.
Critic. Rev. Toxicol., 2005, 35, 435-458.
- (144) C. Lemini, A. Hernandez, R. Jaimez, Y. Franco, M.E. Avila, A. Castell.
Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl-, ethyl-, propyl- and butylparaben.
Toxicol. Ind. Health, 2004, 20 (6-10), 123-132.

- (145) A. Hossaini, J. J. Larsen, J. C. Larsen.
Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays.
Food and Chem. Toxicol., 2000, 38, 319-323.
- (146) S. Oishi.
Lack of spermotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxyacid in rats.
Food and Chem. Toxicol., 2004, 42, 1845-1849.
- (147) V. Gazin.
Unité veille toxicologique et évaluation non clinique.
Bulletin n°27 de vigilance de l'AFSSaPS de juin 2005.
- (148) K. S. Kang, J. H. Che, D. Y. Ryu, T. W. Kim, G. X. Li, Y. S. Lee.
Decreased sperm number and mobile activity on the F1 offspring maternally exposed
to butyl p-hydroxybenzoic acid (butylparaben).
J. Vet. Med. Sci. 2002, 64 (3), 227-235.
- (149) S. Oishi.
Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats.
Toxicol. Ind. Health, 2001, 17 (1), 31-39.
- (150) EFSA, Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing
Aids and Materials in Contact with Foods on a Request from the Commission related
to parahydroxybenzoates (E214-219). Question number EFSA-Q-2004-063 adopted
on 13 July 2004. The EFSA Journal, 2004, 83, 1-26.
- (151) P. D. Darbre, G. S. Pope, A. Aljarrah, W. R. Miller, N. G. Coldham, M. J. Sauer.
Reply to Robert Golden and Jay Gandy.
J. Appl. Toxicol., 2004, 24, 299-306.
- (152) Revill J.O, journaliste santé, The Observer (Royaume-Uni), 11 janvier 2004.

- (153) Flavour and Extract Manufacturer's Association.
Scientific literature review of benzyl alcohol, benzaldehyde, benzoic acid and related compounds in flavor usage. Volume 1, 1984, introduction and summary, tables of data, bibliography.
NTIS Report N°.PB85-141216.
- (154) R. J. Lewis, 1993, Hazardous chemicals desk reference, 3rd Ed., New York: Van Nostrand Reinhold.
- (155) Budavari, ed. 1989, The Merck index : An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals, 10th Ed., 170, 176, 1357. Rahway, Merck and Co.
- (156) FAO/WHO, 1994. Summary of evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Washington, International Life Sciences Institute.
- (157) H. Grad, M. Grushka.
Dental pain treatment with non-prescription drugs.
On Contin. Pract, 1986, 13, 16-21.
- (158) European Union, 1995. The Cosmetics Directive of the European Union.
Updated version – incorporating all amendments until August 1, 1995.
Dir. 76/768/EEC.
- (159) Encyclopédie de Toxicologie, Philippe Wexler, Ed.2005, Elsevier.
- (160) Registry of Toxic Effect of Chemical Substances (RETCS), 1995.
Benzoic acid. Toxnet database. Bethesda, MD : National Library of Medicine.
- (161) National Toxicology Program (NTP) 1989.
Toxicology and carcinogenesis studies of benzylalcohol in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTIS Report No. PB90-110206.
- (162) Environmental Protection Agency (EPA), 1989. Health and environmental effects document for benzyl alcohol. NTIS Report N°.PB91-213694.

- (163) C. P. Carpenter, H. F. Smyth, U. C. Pozzani.
The assay of acute vapour toxicity, and the grading and interpretation of results on ninety-six compounds.
J. Ind. Hyg. Toxicol., 1989, 31, 343-346.
- (164) G. Bignami, L. Boraccia.
Investigations on hippuric synthesis in human organism.
Boll. Soc. Med. Chir. Pizia., 1924, 36, 121-137.
- (165) D. R. Lucas.
Some effects of sodium benzoate.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1909, 6, 122-126.
- (166) H. M. Wiley, W. D. Bigelow.
Influence of benzoic acid and benzoates on digestion and health.
Bulletin 84, pt. IV, Bureau of Chemistry, 1909, U.S. Department of Agriculture.
- (167) R. D. Reynolds, R. M. Smith.
Nebulized bacteriostatic saline as cause of bronchitis.
J. Fam. Pract., 1995, 40, 35-40.
- (168) Informatics, Inc. 1972. GRAS (generally Recognized As Safe) food ingredients: benzoic acid and sodium benzoate. NTIS Report N° .PB-221-208.
- (169) A. J. Shtenberg, A. D. Ignatev.
Toxicological evaluation of some combinations of food preservatives.
Food Cosmetics Toxicol., 1970, 8, 369-380.
- (170) P. Marquardt.
Tolerance of benzoic acid.
Arzneimittel-Forsch, 1960, 10, 1033.
- (171) Y. Ohno, S. Sekigawa, H. Yamamoto, K. Nakamori, Y. Tsubura.
Additive toxicity test of sorbic acid and benzoic acid in rats.
J. Nara. Med. Assoc., 1978, 29, 695-708.

- (172) Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB).1973.
Evaluation of the health aspects of benzoic acid and benzoate as food ingredients.
NTIS Report N°.PB-223-837.
- (173) Inveresk Research International Ltd. 1983. Screening of Priority chemicals for
reproductive hazard. NTIS Report N°.PB83-258616.
- (174) B. D. Hardin, R. L. Schuler, J. R. Burg, G. M. Booth, K. P. Hazelden, K. M.
Makenzie, V. J. Piccirillo, K. N. Smith.
Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test.
Teratol. Carcin. Mutag. 1987, 7, 29-48.
- (175) Environmental Health Research & Testing Inc. 1986. Screening of priority chemicals
for reproductive hazards : benzyl alcohol, probenecid, transretinoic acid. National
Tech. Info. Service (NTIS) report N°.PB89-139059.
- (176) Food and Drug Research Labs Inc. 1972. Teratologic evaluation of FDA 71-37
(sodium benzoate). NTIS Report N°.PB-221-777.
- (177) E. Zeiger, B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor, K. Mortelmans.
Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals.
Environ. Mol. Mutag., 1988, 11 (suppl.12), 1-158.
- (178) B. Toth.
Lack of tumarogenicity of sodium benzoate in mice.
Fundam. Appl. Toxicol., 1984, 4 (3 pt 1), 494-496.
- (179) P. Montaguti, E. Melloni, E. Cavalletti.
Acute intravenous toxicity of dimethyl sulfoxide, polyethylene glycol 400, dimethyl-
formamide, absolute ethanol, and benzyl alcohol in inbred mouse strains.
Arzneimittel-Forsch., 1994, 44, 566-570.
- (180) J. L. Minor, J. A. Becker.
A comparison of the teratogenic properties of sodium salicylate, sodium benzoate, and
phenol.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1971, 19, 373.

- (181) E. T. Kimura, T. D. Darby, R. A. Krause, H. D. Brondyk.
Parenteral toxicity studies with benzyl alcohol.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1971, 18, 60-68.
- (182) Shisheido Research Center.
Primary skin irritation (rabbit) and cumulative skin irritation (guinea pig) testing 10% benzyl alcohol in squalane.
Unpublished data submitted by CTFA, 1972, 5 pages.
- (183) U. T. Lashmar, J. Hadgraft, N. Thomas.
Topical application of penetration enhancers to the skin of nude mice: A histopathological study.
J. Pharm. Pharmacol., 1989, 41, 118-122.
- (184) Bioresearch Inc.1992a.
Irritation screening study of face make-up containing 0,2% benzoic acid. Project N°. 92-7569H.
Unpublished data submitted by CFTA, 11pages.
- (185) Education and Research Foundation, Inc.
45-Day usage study in humans – acnegenicity and irritancy of liquid/powder foundation containing 0,2% benzoic acid.
Unpublished data submitted by CTFA, 1992, 250 pages.
- (186) Bioresearch Inc.1992b.
Modified Draize repeated insult patch study of face make-up containing 0,2% benzoic acid. Project N°.92-7569H.
Unpublished data submitted by CTFA, 1992, 11 pages.
- (187) A. M. Kligman, 1977.
Maximization test: 2% benzoic acid in petroleum. Report to RIFM.24 May.
Unpublished data from The Research Institute for Fragrance Materials, Inc., Two University Plaza, Suite 406, Hackensack, NJ07601.

- (188) W. Broeckx, A. Blondeel, A. Doms-Goossens, G. Achten.
Cosmetic intolerance.
Contact dermatitis, 1987, 16, 189-194.
- (189) A. Lahti.
Non-immunologic contact urticaria.
Acta Dermatol.Venereol., 1980, 60 (suppl.91), 1-49.
- (190) A. M. Kligman.
The spectrum of contact urticaria. Wheals, erythema, and pruritus.
Contact dermatitis, 1987, 16, 189-194.
- (191) J. D. Harvell, Y. C. Tsai, H. I. Maibach, R. Gay.
An in vivo correlation with three in vitro assays to assess skin irritation potential.
J. Toxicol. Cutan. Ocul. Toxicol., 1994, 13, 171-183.
- (192) Hill Top Research, 1997b.
Human repeat insult patch test of mascara containing 0,65% benzyl alcohol (test article # 4135-81). Project N°. 96-0121-73.
Unpublished data submitted by CTFA, 1992, 37 pages.
- (193) A. M. Kligman.
A maximization test: The contact-sensitization potential of eight coded fragrance materials : 10% benzyl alcohol in petrolatum. Report to RIFM. 7 October.
Unpublished data from The Research Institute for Fragrance Materials, Inc., Two University Plaza, Suite 406, Hackensack, NJ07601.
- (194) R. M. Adams, Maibach.
A five-year study of cosmetic reactions.
J. Am. Acad. Dermatol., 1985, 13, 1062-1069.
- (195) D. L. Opdyke.
Monograph on fragrance raw materials. Benzoic acid.
Food Cosmet. Toxicol. 1979, 17,715-722.

- (196) TKL Research, 1991.
28-Day safety in-use study of eye shadow containing 0,1% benzoic acid. TKL N°.919226.
Unpublished data submitted by CTFA, 1991, 240 pages.
- (197) M. Testa, G. Iuliano, P. Morton, A. Longoni.
Topical benzyl alcohol reduces cataract surgery need: Two long-term double blind study.
J. Ocul. Pharmacol., 1987, 3, 211-225.
- (198) Y. Dejobert, E. Delaporte, F. Piette, P. Thomas.
Vesicular eczema and systemic contact dermatitis from sorbic acid.
Contact Dermatitis, 2001, 45, 291.
- (199) <http://www.orgsyn.org/orgsyn/orgsyn/...?prep=cv3p0783>
- (200) Ind. Eng. Chem. 41,768 (1949), source: Merck Index 9
The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, And Biologicals, 2564 pages, Merck Publications, 14ème edition (31 octobre 2006)
- (201) I. F. Gaunt, K. R. Butterworth, J. Hardy, S. D. Gangolli.
Long term toxicity of sorbic acid in the rat.
Food Cosmet. Toxicol, 1975, 13, 31-45.
- (202) C. L. Gaworski, R. Lemus-Olalde, E. L. Carmines.
Toxicological evaluation of potassium sorbate added to cigarette tabaco.
Food Chem. Toxicol., 2008, 46, 339-351.
- (203) JECFA, 1973
17th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food : Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications.
FAO Nutrition Meeting Report Ser. N°53, WHO Tech. Report Ser. N°539, Geneva 1973.

- (204) C. Ferrand, F. Marc, P. Fritsch, P. Cassand, G. De Saint Blanquat.
Mutagenicity and genotoxicity of sorbic acid-amine reaction products.
Toxicology in vitro, 2000, 14, 423-428.
- (205) R. Jung, C. Cojocel, W. Müller, D. Bottger, E. Luck.
Evaluation of the genotoxic potential of sorbic acid and potassium sorbate.
Food Chem. Toxicol., 1992, 30, 1-7.
- (206) K. Kitano, T. Fukukawa, Y. Ohtouji, T. Masuda, H. Yamaguchi.
Mutagenicity and DNA-damaging activity caused by decomposed products of potassium sorbate reacting with ascorbic in the presence of Fe salt.
Food Chem. Toxicol., 2002, 40, 1589-1594.
- (207) N. Raison-Peyron, J. M. Meynadier, J. Meynadier.
Sorbic acid : An unusual cause of systemic contact dermatitis in an infant.
Contact Dermatitis, 2000, 43, 247.
- (208) A. Lahti.
Some reactions to some antimicrobial agents.
Contact Dermatitis, 1978, 4, 302-303.
- (209) F. Giordano-Labadie.
Systemic contact dermatitis from sorbic acid.
Contact Dermatitis, 1996, 34, 61-62.
- (210) P. A. Simmons, S. R. Clough, R. H. Teagle, S. D. Jaanus.
Toxic effect of ophthalmic preservatives on cultured rabbit corneal epithelium.
Am. J. of Opometry and Physiological Optics, 1988, 65 (11), 867-873.
- (211) <http://www.lherbivore.com/polluant formaldehyde.html>.
- (212) J. J. Collins, R. Wess, R. W. Tyl, N. Krivanek, N. A. Esmen, T. A. Hall.
A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies.
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2001, 34, 17-34.

- (213) C. Géralt, D. Tripodi.
Dermatoses professionnelles aux aldéhydes.
Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2007, 47, 144-149.
- (214) H. Imbus.
Clinical evaluation of patients with complaints related to formaldehyde exposure
(Occupational allergy to the house fly)
J. Allergy Clin. Immunol., 1985, 76 (6), 831-840.
- (215) G. Speit, O. Schmid, M. Fröhler-Keller, I. Lang, G. Triebig.
Assessment of local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the
micronucleus test with exfoliated buccal mucosa cells.
Mutat. Res., 2007, 627, 129-135.
- (216) V. J. Feron, H. P. Til, F. de Vrijer.
Aldehydes: Occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk
assessment.
Mutat. Res., 1991, 259, 363-385.
- (217) R. Arican, Z. Sahin, I. Ustunel, L. Sarikcioglu, S. Ozdem, N. Oguz.
Effects of formaldehyde inhalation on the junctional proteins of nasal respiratory
mucosa of rats.
Experimental and Toxicologic Pathology, 2008, 1-9.
- (218) J. Arts, M. Rennen, C. de Heer.
Inhaled formaldehyde : evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity.
Regulatory Toxicol. Pharmacol., 2006, 44, 144-160.
- (219) L. Zhang, C. Steinmaus, D. A. Eastmond, X. K. Xin, M. T. Smith.
Formaldehyde exposure and leukemia. A new meta-analysis and potential
mechanisms.
Mutat. Res., 2009, 681, 150-168.

- (220) S. Costa, P. Coehlo, C. Costa, S. Silva, O. Mayan, L. S. Santos, J. Gaspar, J. P. Teixeira.
Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde.
Toxicol., 2008, 252, 40-48.
- (221) M. Casanova, K. T. Morgan, E. A. Gross, O. R. Moss, H. Heck.
DNA-protein cross-links and cells replications at specific sites in the nose of F344 rats exposed subchronically to formaldehyde.
Fundam. Appl. Toxicol., 1994, 23, 525-536.
- (222) D. Coggon, C. Harris, J. Poole, K. T. Palmer.
Extended follow up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde.
J. Natl. Cancer Inst, 2003, 95, 1608-1615.
- (223) J. J. Collins, N. A. Esmen, T. A. Hall.
A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and pancreatic cancer.
Am. J. Ind. Med., 2001, 39, 336-345.
- (224) J. Walrath, J. F. Fraumeni.
Cancer and other causes of death among embalmers.
Cancer Res., 1984, 44, 4638-4641.
- (225) T. Orsière, I. Sari-Minodier, G. Iarmarcovai, A. Botta.
Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes.
Mutat. Res., 2006, 605, 30-41.
- (226) ATSDR , Agency for Toxic Substances and Disease Registry : Toxicological Profile for Formaldehyde, 1999. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.pdf>.

- (227) IARC, International Agency for Research on Cancer: Formaldehyde, 2-butoxy-ethanol, and 1-tert-butoxy-2propanol, 2006.
<http://www.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=72&codcch=88>
- (228) <http://www.sens.fr/tradi/sensorielle/les-plantes-de-veritables-petites-usines-a-depolluer>
- (229) R. M. Brand, J. L. Jendrzewski.
Chronic ethanol ingestion alters xenobiotic absorption through the skin: potential role of oxidative stress.
Food Chem. Toxicol., 2008, 46 (6), 1940-1948.
- (230) J. M. Kelso, M. U. Keating, D. L. Squillace, E. J. O'Connell, J. W. Yunginger, M. I. Sachs.
Anaphylactoid reaction to ethanol.
Annals of allergy, 1990, 64 (5), 452-454.
- (231) J. M. Boyce, S. Kelliher, N. Vallande.
Skin irritation and dryness associated with two hand-hygiene regimens: soap-and-water hand washing versus hand antisepsis with an alcoholic hand gel.
Infect. Control. Hosp. Epidemiol., 2000, 21 (7), 442-448.
- (232) H. Löffler, G. Kampf, D. Schermund, H. I. Maibach.
How irritant is alcohol?
Br. J. Dermatol., 2007, 157, 74-81.
- (233) G. Kampf, M. Muscatiello, D. Häntschel, M. Rudolk.
Dermal tolerance and effect on skin hydration of a new ethanol-based hand gel.
J. Hosp. Infect., 2002, 52 (4), 297-301.
- (234) M. Neuman, J. Haber, I. Malkiewicz, R. Cameron, G. Katz, N. Shear.
Ethanol signals for apoptosis in cultured skin cells.
Alcohol, 2002, 26 (3), 179-190.
- (235) D. Faunce, J. Garner, J. Llanas, P. Patel, M. Gregory, L. Duffner, R. Gamelli, E. Kovacs.
Effect of acute ethanol exposure on the dermal inflammatory response after burn injury.
Alcoholism, 2003, 27 (7), 1199-1206.

- (236) INRS Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles FT253 ed 2005.
- (237) MSDS-OHS. STN Easy 2004 N°OHSAP954.
- (238) ARUGONDAS.K Quaternary Ammonium. Internet IPCS Intox Databank
<http://www.intox.org/databank/index.htm>.
- (239) Benzalkonium chloride : Base de données HSBD U.S. National Library of Medicine, CCHS, 2004.
- (240) M. Hitosugi, K. Maruyama, A. Takatsu.
A case of fatal benzalkonium chloride poisoning.
Int. J. Legal Medicine, 1998, 111 (5), 265-266.
- (241) European Medicines Agency. Committee For Veterinary Medical Products.
Benzalkonium chloride. Summary Report, 1997.
<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls>
- (242) S. Cureoglu.
The effect of benzalkonium chloride on rabbit nasal mucosa *in vivo*: an electron microscopy study.
European Arch. Otorhinolaryngol., 2002, 259 (7), 362-364.
- (243) B. Marple, P. Roland, M. Benninger.
Safety Review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions:
An overview of conflicting data and opinions.
Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2004, 130 (1), 131-141.
- (244) A. Purohit.
Quaternary ammonium compounds and occupational asthma.
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 2000, 73, 423-427.
- (245) Asthme professionnel dû aux désinfectants employés en milieu hospitalier.
Documents pour le Médecin du Travail, TR 26, N° 84, 2000, 10 pages.

- (246) Benzalkonium chloride.
The British Industrial Research Association Working Group, Toxicity Profile, 1989,
10 pages.
- (247) http://pharmacies.ma/pharmacie/upload/Sections/file/table_des_formes_ophtalmiques.pdf
- (248) Alkyl (50% C₁₄, 40% C₁₂, 10% C₁₆) Dimethyl Benzyl Ammonium Chloride.
California Environmental Protection Agency, Department of Pesticide Regulation,
Medical Toxicology Branch, Summary of Toxicology Data, 1987, updated 1997.
<http://www.cdpr.ca.gov/docs/toxsums/pdfs/1846.pdf>.
- (249) F. Cusano, S. Luciano.
Contact allergy to benzalkonium chloride and glutaraldehyde in a dental nurse.
Contact Dermatitis, 1993, 28 (2), 127.
- (250) Dermatoses professionnelles aux antiseptiques et désinfectants.
Documents pour le Médecin du Travail, TA 62, n° 85, 2001, 8 pages.
- (251) F. Stenback.
Local and systemic effects of commonly used cutaneous agents: lifetime studies of 16
compounds in mice and rabbits.
Acta Pharmacol. Toxicol., 1977, 41 (5), 417-431.
- (252) H. S. Buttar.
Embryotoxicity of benzalkonium chloride in vaginally treated rats.
J. Appl. Toxicol., 1985, 5 (6), 398-401.
- (253) R. Shapiro.
Genetic Effects of Bisulfite (Sulfur dioxide).
Mut. Res., 1977, 39, 149-176.

- (254) CIR Expert Panel
Final Report on the Safety Assessment of Sodium Sulfite, Potassium Sulfite, Ammonium Sulfite, Sodium Bisulfite, Ammonium Bisulfite, Sodium Metabisulfite and Potassium Metabisulfite.
Inter. J. Toxicol., 2003, 22 (Suppl. 2), 63-88.
- (255) R. K. Bush, S. L. Taylor, W. Busse.
A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulfites.
J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 191-202.
- (256) O. Fitzhugh, L. Knudsen, A. Nelson.
Chronic toxicity of sulfites.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1946, 86, 37-48.
- (257) J. Y. Hui, J. T. Beery, N. A. Higley, S. L. Taylor.
Comparative subchronic toxicity of sulfite and acetaldehyde hydroxysulfonate in rats.
Food Chem. Toxicol., 1989, 27, 349-360.
- (258) R. Clauzan, J. Causeret, D. Hugot.
Potassium-metabisulfite: Long-term study of toxicity in the rat.
Ann. Biol. Biochem. Biophys., 1965, 5, 267-281.
- (259) T. Itami, M. Ema, H. Kawasaki, S. Kanoh.
Evaluation of teratogenic potential of sodium sulfite in rats.
Drug Chem. Toxicol., 1989, 12, 123-135.
- (260) H. P. Til, V. J. Feron, A. P. De Groot.
Toxicity of sulfite.1. Long term feeding and multigeneration studies in rats.
Food Cosmet. Toxicol., 1972a, 10, 291-310.
- (261) L. Beckman, I. Nordenson.
Interacyion between some common genotoxic agents.
Hum. Hered., 1986, 36, 397-401.

- (262) G. Pifferi, R. Restani.
The safety of pharmaceutical excipients.
Il Farmaco, 2003, 541-550.
- (263) Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. J. K. Aronson, éd.2006, 3739pages.
- (264) M. E. Pichichero, E. Cernichiari, J. Lopreiato, J. Treanor.
Mercury concentration and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study.
The Lancet, 2002, 360, 1737-1741.
- (265) J. A. Rohyans, P. D. Walson, G. A. Wood, W. A. MacDonald.
Mercury toxicity following merthiolate ear irrigations.
J. Pediatr., 1984, 104 (2), 311-313.
- (266) L. Magos.
Review on the toxicity of ethylmercury, including its presence as a preservative in biological and pharmaceutical products.
J. Appl. Toxicol., 201, 21, 1-5.
- (267) <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-de-presse/THIOMERSAL>
- (268) Current Vaccine and Immunisation Issues. London: Department of Health, 15 oct 2001. PL/CMO/2001/5.
- (269) [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Evaluation-et-production-des-vaccins-pandemiques/\(offset\)/2](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Evaluation-et-production-des-vaccins-pandemiques/(offset)/2)
- (270) J. R. Miller.
Sensitivity to contact lens solutions.
West J. Med., 1984, 140, 790.

- (271) D. Iliev, B. Wuthrich.
Conjunctivitis to thiomersal mistaken as hay fever.
Allergy, 1998, 53 (3), 333-334.
- (272) L. K. Garron, I. S. Wood, W. H. Spencer, T. L. Hayes.
A clinical pathologic study of mercurial lentis medicamentosus.
Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 1976, 74, 295-320.
- (273) D. J. Hodgkinson, G. B. Irons, T. J. Williams.
Chemical burns and skin preparation solutions.
Surg. Gynecol. Obstet., 1978, 147 (4), 534-536.
- (274) Weber.
Todliche Intoxikation nach Grobscher Drei-Phasen-Gerbung (Fatal intoxication following Grob's triple-phase tanning).
MMW Munch Med.Wochenschr, 1977, 119 (44), 1437-1438.
- (275) M. Audicana, N. Bernedo, I. Gonzales, D. Munoz, E. Fernandez, G. Gastaminza.
An unusual case of baboon syndrome due to Hg present in a homeopathic medicine.
Contact Dermatitis, 2001, 45 (3), 185.
- (276) S. Bernard, A. Enayati, H. Roger, T. Binstock, L. Redwood.
The role of mercury in pathogenesis of autism.
Mol. Psychiatry, 2002, 7 (Suppl. 2), 542-543.
- (277) J. F. Risher, S. N. Amler.
Mercury Exposure: Evaluation and Intervention. The Inappropriate Use of Chelating Agents in The Diagnosis and Treatment of Putative Mercury Poisoning.
Neurotoxicol., 2005, 26, 691-699.
- (278) M. Vigan.
Urticaire de contact immunologique aux cosmétiques.
Annales de Dermatologie et Vénérologie, 2009, 136, 557-561.

- (279) M. Vigan.
Cosmétovigilance en 2007.
Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2007, 47, 228-231.
- (280) Le Moniteur des pharmacies, 2009, 2777 (cahier II), 15 pages.
- (281) Vidal 80^{ème} Ed., 2004, 2230p.
- (282) <http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Pharmacovigilance/%28offset%29/0>
- (283) <http://www.dermaptene.com/les-cosmetiques/70-informations-et-legislation/193-legislation-sur-les-produits-cosmetiques>
- (284) <http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Signalements-et-declarations/%28offset%29/3>
- (285) <http://www.afssaps.fr/Activites/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/%28offset%29/0#cos>
- (286) L. Sautebin.
A cosmetovigilance survey in Europe
Pharmacol. Res., 2007, 55, 455-460.
- (287) A. Pons-Giraud, C. Frick, N. Goldstein, D. Sabouraud.
Allergie et cosmétiques.
Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2004, 44, 682-685.
- (288) M. P. Castanedo-Tardan, K. A. Zug.
Patterns of cosmetic contact allergy.
Dermatol. Clin., 2009, 265-280.
- (289) <http://leflacon.free.fr/liste-ingredients.php?cherche=bronopol>
- (290) http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/c0a74c52ab788bc5ea5e3c59fc3ca3e2.pdf

Nom – Prénoms : BRÉCHET – Caroline, Céline

**Titre de la thèse : Les conservateurs classés comme excipients à effet notoire :
Impact en cosmétologie ?**

Résumé de la thèse : Les conservateurs à effet notoire sont des excipients, dont la notion apparaît en 1999, avec la publication du répertoire des médicaments génériques au J.O. Parmi eux, on compte : l'acide borique, l'acide benzoïque, les parabènes, l'alcool benzylique, l'acide sorbique, le Bronopol[®], le chlorure de benzalkonium, l'éthanol, le formaldéhyde, les composés organomercurels et les sulfites. Ils font l'objet d'une mention particulière sur les conditionnements secondaires des médicaments mais pas sur ceux des produits cosmétiques. C'est donc l'objet de cette thèse d'évaluer l'efficacité et la toxicité de chaque conservateur, afin de juger s'il serait nécessaire de faire figurer, sur le conditionnement secondaire des produits cosmétiques, des contre-indications et des précautions d'emploi.

Enfin, les conservateurs jugés dangereux, ne sont plus utilisés dans les produits cosmétiques. Les conservateurs bien tolérés comptent, entre autres, les parabènes. Ceux-ci souffrent, aujourd'hui plus que jamais, d'un manque d'information auprès des consommateurs.

MOTS CLÉS : CONSERVATEURS, PARABENES, FORMALDEHYDE, ORGANO-MERCURIELS, SULFITES

JURY

PRÉSIDENT : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Céline COUTEAU, Maître de Conférences de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Isabelle COCHARD, Pharmacien

27, place Georges Gaudet, 44140 GENESTON

**Adresse de l'auteur : 122, rue du Chevaleret
75013 PARIS**