

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2006

N°

**THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Pierre-Yves LAIR**

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2006

A propos des 26 allergènes de la Directive 2003/15/CE

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de
Cosmétologie
M. Thomas GAMBART, Pharmacien

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
PARTIE 1 : COSMETIQUES, PEAU ET ALLERGIES	
1. GENERALITES SUR LES COSMETIQUES	15
1.1. Rappels de définitions	15
1.2. Législation concernant la fabrication et la commercialisation des cosmétiques	15
1.2.1. Comparaison du mode de commercialisation des médicaments et des cosmétiques	15
1.2.2. Règles d'étiquetage	16
2. GENERALITES SUR LA PEAU	16
2.1. L'épiderme	18
2.2. Le derme	20
2.3. L'hypoderme	20
3. RAPPELS SUR LES ALLERGENES ET L'ALLERGIE	21
3.1. Définitions	21
3.2. Les différents types d'hypersensibilité	22
3.2.1. Les réactions de type immédiat	22
3.2.2. Les réactions cytotoxiques	23
3.2.4. Les réaction de type retardé	24
3.3. Les différentes cellules immunocompétentes de la peau	25
3.3.1. Les cellules immunocompétentes de l'épiderme	26
3.3.1.1. Les cellules de Langherans (CL)	26
3.3.1.2. Les kératinocytes	27
3.3.1.3. Les cellules dendritiques épidermiques	27
3.3.2. Les cellules immunocompétentes du derme	27
3.3.2.1. Les fibroblastes	27
3.3.2.2. Les cellules endothéliales	27
3.3.2.3. Les CPA : les cellules dendritiques dermiques	27
3.3.2.4. Les mastocytes	28
3.3.2.5. Les lymphocytes	28
4. LES DIFFERENTES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA REACTION ALLERGIQUE AU NIVEAU CUTANE	28

4.1. L'urticaire.....	28
4.1.1. Définition	28
4.1.2. Etiologie	28
4.2. L'eczéma de contact.....	30
4.3. La photosensibilisation	31
4.3.1. La phototoxicité.....	32
4.3.2. La photoallergie.....	32

PARTIE 2 : LES 26 ALLERGENES VISES PAR LA DIRECTIVE 2003/15/CE

1. L'EUGENOL.....	35
1.1. Identification.....	35
1.2. Origine	35
1.3. Caractères organoleptiques.....	36
1.4. Propriétés physico-chimiques.....	36
1.5. Utilisations de l'eugénol	37
1.6. Aspects pharmacocinétiques	37
1.7. Aspects toxicologiques	39
1.7.1. Toxicité aigue de l'eugénol	39
1.7.2. Toxicité chronique de l'eugénol	39
1.7.3. Phototoxicité de l'eugénol	40
1.7.4. Sensibilisation cutanée et eugénol	40
2. L'ISOEUGENOL	40
2.1. Identification.....	40
2.2. Origine	41
2.3. Caractères organoleptiques.....	41
2.4. Propriétés physico-chimiques.....	41
2.5. Utilisations de l'isoeugénol	41
2.6. Aspects pharmacocinétiques	42
2.7. Aspects toxicologiques	43
2.7.1. Toxicité aigue de l'isoeugénol.....	43
2.7.2. Toxicité chronique de l'isoeugénol	43
2.7.3. Toxicité de l'isoeugénol sur la reproduction	43
2.7.4. Phototoxicité de l'isoeugénol	43
2.7.5. Sensibilisation cutanée et isoeugénol	43
3. LA COUMARINE.....	44
3.1. Identification.....	44

3.2. Origine	44
3.3. Caractères organoleptiques.....	45
3.4. Propriétés physico-chimiques.....	45
3.5. Utilisations de la coumarine	45
3.6. Aspects pharmacocinétiques	46
3.7. Aspects toxicologiques	46
3.7.1. Toxicité aiguë de la coumarine.....	46
3.7.2. Toxicité chronique de la coumarine	47
3.7.3. Toxicité de la coumarine sur la reproduction	47
3.7.4. Phototoxicité de la coumarine	47
3.7.5. Sensibilisation cutanée et coumarine.....	47
 4. L'ALCOOL CINNAMIQUE	 48
4.1. Identification.....	48
4.2. Origine	48
4.3. Caractères organoleptiques.....	48
4.4. Propriétés physico-chimiques.....	48
4.5. Utilisations de l'alcool cinnamique	49
4.6. Aspects pharmacocinétiques	49
4.7. Aspects toxicologiques	51
4.7.1. Toxicité aiguë de l'alcool cinnamique.....	51
4.7.2. Toxicité chronique de l'alcool cinnamique	51
4.7.3. Toxicité de l'alcool cinnamique sur la reproduction	51
4.7.4. Sensibilisation cutanée et alcool cinnamique	51
 5. L'ALDEHYDE CINNAMIQUE.....	 52
5.1. Identification.....	52
5.2. Origine	52
5.3. Caractères organoleptiques.....	52
5.4. Propriétés physico-chimiques.....	53
5.5. Utilisations de l'aldéhyde cinnamique	53
5.6. Aspects pharmacocinétiques	53
5.7. Aspects toxicologiques	55
5.7.1. Toxicité aiguë de l'aldéhyde cinnamique.....	55
5.7.2. Toxicité chronique de l'aldéhyde cinnamique.....	55
5.7.3. Toxicité de l'aldéhyde cinnamique sur la reproduction.....	55
5.7.4. Sensibilisation cutanée et aldéhyde cinnamique.....	55

6. L'ALDEHYDE ALPHA-AMYL CINNAMIQUE	56
6.1. Identification.....	56
6.2. Origine	56
6.3. Caractères organoleptiques.....	56
6.4. Propriétés physico-chimiques.....	56
6.5. Utilisation de l'aldéhyde α -amylcinnamique	57
6.6. Aspects pharmacocinétiques	57
6.7. Aspects toxicologiques	57
6.7.1. Toxicité aigue de l'aldéhyde α -amylcinnamique.....	57
6.7.2. Toxicité chronique de l'aldéhyde α -amylcinnamique	57
6.7.3. Sensibilisation cutanée et aldéhyde α -amylcinnamique	58
7. L'ALCOOL ALPHA-AMYL CINNAMIQUE.....	59
7.1. Identification.....	59
7.2. Origine	59
7.3. Caractères organoleptiques.....	59
7.4. Propriétés physico-chimiques.....	59
7.5. Utilisations de l'alcool α -amylcinnamique	60
7.6. Aspects pharmacocinétiques	60
7.7. Aspects toxicologiques	61
7.7.1. Toxicité aigue de l'alcool α -amylcinnamique	61
7.7.2. Toxicité chronique de l'alcool α -amylcinnamique	61
7.7.3. Sensibilisation cutanée et alcool α -amylcinnamique	61
8. L'ALCOOL BENZYLIQUE	62
8.1. Identification.....	62
8.2. Origine	62
8.3. Caractères organoleptiques.....	63
8.4. Propriétés physico-chimiques.....	63
8.5. Utilisations de l'alcool benzylique.....	64
8.6. Aspects pharmacocinétiques	64
8.7. Aspects toxicologiques	65
8.7.1. Toxicité aigue de l'alcool benzylique.....	65
8.7.2. Toxicité chronique de l'alcool benzylique	66
8.7.3. Toxicité de l'alcool benzylique sur la reproduction	66
8.7.4. Sensibilisation cutanée et alcool benzylique	66

9. LE BENZOATE DE BENZYLE.....	67
9.1. Identification.....	67
9.2. Origine	67
9.3. Caractères organoleptiques.....	68
9.4. Propriétés physico-chimiques.....	68
9.5. Utilisations du benzoate de benzyle	69
9.6. Aspects pharmacocinétique.....	69
9.7. Aspects toxicologiques	69
9.7.1. Toxicité aigue du benzoate de benzyle.....	69
9.7.2. Toxicité chronique du benzoate de benzyle.....	70
9.7.3. Toxicité du benzoate de benzyle sur la reproduction	70
9.7.4. Sensibilisation cutanée et benzoate de benzyle	70
10. LE CINNAMATE DE BENZYLE.....	71
10.1. Identification.....	71
10.2. Origine	71
10.3. Caractères organoleptiques.....	72
10.4. Propriétés physico-chimiques.....	72
10.5. Utilisations du cinnamate de benzyle.....	72
10.6. Aspects pharmacocinétiques	72
10.7. Aspects toxicologiques	74
10.7.1. Toxicité aigue du cinnamate de benzyle.....	74
10.7.2. Toxicité chronique du cinnamate de benzyle	74
10.7.3. Sensibilisation cutanée et cinnamate de benzyle	74
11. LE SALICYLATE DE BENZYLE.....	75
11.1. Identification.....	75
11.2. Origine	75
11.3. Caractères organoleptiques.....	75
11.4. Propriétés physico-chimiques.....	76
11.5. Utilisations du salicylate de benzyle.....	76
11.6. Aspects pharmacocinétiques	76
11.7. Aspects toxicologiques	77
11.7.1. Toxicité aigue du salicylate de benzyle	77
11.7.2. Toxicité chronique du salicylate de benzyle.....	77
11.7.3. Sensibilisation cutanée et salicylate de benzyle	77

12. L'HEXYL CINNAMAL	78
12.1. Identification.....	78
12.2. Origine	78
12.3. Caractères organoleptiques	78
12.4. Propriétés physico-chimiques.....	79
12.5. Utilisations de l'hexyl cinnamal	79
12.6. Aspects pharmacocinétiques.....	83
12.7. Aspects toxicologiques	79
12.7.1. Toxicité aigue de l'hexyl cinnamal	79
12.7.2. Toxicité chronique de l'hexyl cinnamal	80
12.7.3. Sensibilisation cutanée et hexyl cinnamal	80
13. L'ALPHA-ISO-METHYLIONONE.....	81
13.1. Identification.....	81
13.2. Origine	81
13.3. Caractères organoleptiques	81
13.4. Propriétés physico-chimiques.....	82
13.5. Utilisations de l'alpha-iso-méthylionone	82
13.6. Aspects pharmacocinétiques	82
13.7. Aspects toxicologiques	83
13.7.1. Toxicité aigue de l'alpha-isométhyl ionone	83
13.7.2. Toxicité chronique de l'alpha-isométhyl ionone	83
13.7.3. Sensibilisation cutanée et alpha-isométhyl ionone	83
14. LE LILIAL	84
14.1. Identification.....	84
14.2. Origine	84
14.3. Caractères organoleptiques	84
14.4. Propriétés physico-chimiques.....	85
14.5. Utilisations du lilial	85
14.6. Aspects pharmacocinétiques	85
14.7. Aspects toxicologiques	85
14.7.1. Toxicité aigue du lilial.....	85
14.7.2. Toxicité chronique du lilial	86
14.7.3. Sensibilisation cutanée et lilial	87

15. LE LYRAL	87
15.1. Identification.....	87
15.2. Origine	88
15.3. Caractères organoleptiques	88
15.4. Propriétés physico-chimiques.....	88
15.5. Utilisations du lyral	89
15.6. Aspects pharmacocinétiques	89
15.7. Aspects toxicologiques	89
15.7.1. Toxicité aigue du lyral.....	89
15.7.2. Toxicité chronique du lyral	89
15.7.3. Phototoxicité du lyral	90
15.7.4. Sensibilisation cutanée et lyral	90
16. L'ALCOOL ANISIQUE	91
16.1. Identification.....	91
16.2. Origine	91
16.3. Caractères organoleptiques	91
16.4. Propriétés physico-chimiques.....	92
16.5. Utilisations de l'alcool anisique	92
16.6. Aspects pharmacocinétiques	92
16.7. Aspects toxicologiques	93
16.7.1. Toxicité chronique de l'alcool anisique.....	93
16.7.2. Sensibilisation cutanée et alcool anisique.....	93
17. LE CITRAL	94
17.1. Identification.....	94
17.2. Origine	94
17.3. Caractères organoleptiques	95
17.4. Propriétés physico-chimiques.....	95
17.5. Utilisations du citral.....	96
17.6. Aspects pharmacocinétiques	96
17.7. Aspects toxicologiques	96
17.7.1. Toxicité aigue du citral.....	96
17.7.2. Toxicité chronique du citral.....	97
17.7.3. Toxicité du citral sur la reproduction	97
17.7.4. Sensibilisation cutanée et citral	98

18. LE LINALOL	98
18.1. Identification.....	98
18.2. Origine	98
18.3. Caractères organoleptiques	99
18.4. Propriétés physico-chimiques.....	99
18.5. Utilisations du linalol	99
18.6. Aspects pharmacocinétiques	99
18.7. Aspects toxicologiques	101
18.7.1. Toxicité aiguë du linalol.....	101
18.7.2. Toxicité chronique du linalol.....	101
18.7.3. Toxicité du linalol sur la reproduction	101
18.7.4. Phototoxicité du linalol.....	101
18.7.5. Sensibilisation cutanée et linalol	102
19. LE GERANIOL	102
19.1. Identification.....	102
19.2. Origine	103
19.3. Caractères organoleptiques.....	103
19.4. Propriétés physico-chimiques.....	103
19.5. Utilisations du géraniol	103
19.6. Aspects pharmacocinétiques	104
19.7. Aspects toxicologiques	104
19.7.1. Toxicité aiguë du géraniol	104
19.7.2. Toxicité chronique du géraniol.....	104
19.7.3. Toxicité du géraniol sur la reproduction.....	105
19.7.4. Sensibilisation cutanée et géraniol	105
20. LE FARNESOL	106
20.1. Identification.....	106
20.2. Origine	106
20.3. Caractères organoleptiques	106
20.4. Propriétés physico-chimiques.....	107
20.5. Utilisations du farnésol	107
20.6. Aspects pharmacocinétiques	107
20.7. Aspects toxicologiques	108
20.7.1. Toxicité aiguë du farnésol	108
20.7.2. Toxicité chronique du farnésol.....	108

20.7.3. Toxicité du farnésol sur la reproduction	108
20.7.4. Sensibilisation cutanée et farnésol	108
21. L'HYDROXYCITRONELLAL	109
21.1. Identification.....	109
21.2. Origine	109
21.3. Caractères organoleptiques	109
21.4. Propriétés physico-chimiques.....	110
21.5. Utilisations de l'hydroxycitronellal	110
21.6. Aspects pharmacocinétiques	111
21.7. Aspects toxicologiques	111
21.7.1. Toxicité aigue de l'hydroxycitronellal	111
21.7.2. Toxicité chronique de l'hydroxycitronellal	111
21.7.3. Toxicité de l'hydroxycitronellal sur la reproduction	111
21.7.4. Phototoxicité de l'hydroxycitronellal	112
21.7.5. Sensibilisation cutanée et hydroxycitronellal	112
22. LE CITRONELLOL.....	113
22.1. Identification.....	113
22.2. Origine	113
22.3. Caractères organoleptiques	114
22.4. Propriétés physico-chimiques.....	114
22.5. Utilisations du citronellol.....	114
22.6. Aspects pharmacocinétiques	114
22.7. Aspects toxicologiques	115
22.7.1. Toxicité aigue du citronellol.....	115
22.7.2. Toxicité chronique du citronellol	115
22.7.3. Sensibilisation cutanée et citronellol	116
23. LE D-LIMONENE	116
23.1. Identification.....	116
23.2. Origine	117
23.3. Caractères organoleptiques	117
23.4. Propriétés physico-chimiques.....	117
23.5. Utilisations du d-limonène	118
23.6. Aspects pharmacocinétiques	118

23.7. Aspects toxicologiques	119
23.7.1. Toxicité aigue du d-limonène	119
23.7.2. Toxicité chronique du d-limonène.....	120
23.7.3. Toxicité du d-limonène sur la reproduction.....	120
23.7.4. Sensibilisation cutanée et d-limonène	121
 24. LE METHYLHEPTINE CARBONATE	121
24.1. Identification.....	121
24.2. Origine	121
24.3. Caractères organoleptiques	121
24.4. Propriétés physico-chimiques.....	122
24.5. Utilisations du méthylheptine carbonate.....	122
24.6. Aspects pharmacocinétiques	122
24.7. Aspects toxicologiques	122
24.7.1. Toxicité aigue du méthylheptine carbonate	122
24.7.2. Toxicité chronique du méthylheptine carbonate.....	123
24.7.3. Sensibilisation cutanée et méthylheptine carbonate	123
 25. LES EXTRAITS NATURELS DE MOUSSE D'ARBRE (EVERNIA FURFURACEA) ET DE MOUSSE DE CHENE (EVERNIA PRUNASTRI)	123
25.1. Généralités sur ces deux extraits naturels.....	123
25.1.1. Rappel sur les lichens	124
25.1.2. Obtention de l'extrait.....	124
25.1.3. Remarques sur les extraits naturels	124
25.2. L'extrait naturel de mousse d'arbre.....	125
25.2.1. Identification	125
25.2.2. Origine.....	125
25.2.3. Caractères organoleptiques.....	125
25.2.4. Propriétés physico-chimiques.....	125
25.2.5. Utilisations	125
25.2.6. Sensibilisation cutanée et extrait naturel de mousse d'arbre	126
25.3. L'extrait naturel de mousse de chêne	126
25.3.1. Identification	126
25.3.2. Origine.....	126
25.3.3. Caractères organoleptiques.....	126
25.3.4. Propriétés physico-chimiques.....	126
25.3.5. Utilisations	127
25.3.6. Aspects toxicologiques.....	127
25.3.6.1. Phototoxicité de l'extrait naturel de mousse de chêne	127
25.3.6.2. Sensibilisation cutanée et extrait naturel de mousse de chêne	127
 CONCLUSION.....	133
 Bibliographie.....	134

Liste des figures	142
Liste des tableaux.....	144
Liste des abréviations.....	145

INTRODUCTION

L'apparence physique est bien souvent une priorité dans la vie de chacun. En effet, l'image que l'on renvoie aux autres est quelque chose de primordial et joue un rôle non négligeable lors des contacts sociaux.

Ceci a toujours été vrai mais l'est encore plus aujourd'hui. En effet, le marché des cosmétiques s'est considérablement développé et l'importance qu'il prend, notamment dans les officines, s'avère de plus en plus grande.

Ces cosmétiques ont pour but de nous aider à affronter plus sereinement le jugement infligé par notre miroir. Ils sont en général bien tolérés par la majorité des consommateurs.

Mais, leur essor important fait qu'ils sont utilisés par une population de plus en plus vaste et variée. De plus, ces produits ont des compositions de plus en plus complexe, avec un nombre de plus en plus important de composants. On augmente ainsi le risque de réaction allergique. Le cosmétique, qui, par définition, devait nous aider à nous sentir mieux en donnant de nous une image "optimale" s'avère alors source d'irritation, voire de problèmes cutanés, d'où l'importance de la Directive 2003/15/CE (27 février 2003) qui réglemente une série de 26 allergènes. Ainsi, depuis le 11 mars 2005, le conditionnement de tout produit cosmétique dont la formule inclut un ou plusieurs de ces 26 allergènes (lorsque leur concentration est supérieure à 0,001% pour les produits non rincés et 0,01% dans les produits rincés), doit mentionner leur présence et ce, dans un souci d'information du consommateur.

Après des rappels sur les cosmétiques, sur la peau, sur les différents types d'hypersensibilité, et sur les aspects cliniques de l'allergie, nous étudierons plus précisément les 26 allergènes visés par la Directive 2003/15/CE.

PARTIE 1: Cosmétiques, peau et allergies

1. Généralités sur les cosmétiques

1.1. Rappels de définitions

Rappelons tout d'abord qu'un médicament c'est :

1 ou plusieurs principe(s) actif(s) + 1 ou plusieurs excipient(s) + additif(s) + conditionnement primaire +/- conditionnement secondaire (22).

Par analogie, un cosmétique c'est :

1 ou plusieurs actif(s) + 1 ou plusieurs excipient(s) + additif(s) + conditionnement primaire +/- conditionnement secondaire (22).

Pour le Code de la Santé Publique (article L5131-1 du titre troisième), un cosmétique est une "substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles" (22,23).

On retiendra donc que pour les cosmétiques, on ne doit pas faire référence à une maladie. Interdiction est faite d'incorporer certaines substances comme les antibiotiques, les glucocorticoïdes, l'aconit, la belladone, les produits d'origine humaine, les goudrons de houille, l'hydroquinone, les oestrogènes, l'arsenic, l'iode,... D'autres substances sont autorisées en concentration limitée, comme le résorcinol ou le fluor par exemple. L'utilisation du produit sera exclusivement topique (et destinée à l'être humain (!)) (22,71).

1.2. Législation concernant la fabrication et la commercialisation des cosmétiques

1.2.1. Comparaison du mode de commercialisation des médicaments et des cosmétiques

Les cosmétiques et les médicaments n'ayant pas le même statut, on aura donc des différences dans leurs modalités administratives de commercialisation. En effet, celles-ci seront très simplifiées pour les produits cosmétiques (23).

Pour aboutir à la mise sur le marché d'un médicament, il est nécessaire d'établir un dossier d'AMM. Ce dossier comporte un dossier galénique, un dossier pharmacologique et un dossier clinique (23,71).

En revanche, pour un cosmétique, la commercialisation est beaucoup plus rapide et moins onéreuse. Elle est réglementée par l'article L-5131-5 et suivants. Elle est subordonnée

entre autres à une déclaration d'établissement auprès de la DDASS et à un dépôt de la formule intégrale auprès des centres antipoison. Un dossier complet doit cependant être tenu en permanence à la disposition des autorités compétentes. Y sont consignés la formule intégrale du produit, les conditions de fabrication, les contrôles physico-chimiques, les résultats des essais de tolérance pratiqués ainsi que son usage et mode d'emploi.

La réglementation européenne exige une étude clinique pour prouver l'efficacité revendiquée (71).

Dans le cas de certaines allégations, l'obtention du visa PP (publicité produit) est requise (article L-5131-1 du titre troisième) (55,71).

Un visa PP est le plus souvent demandé pour des produits de soin pour peaux à tendance acnéique, les produits favorisant la prévention des vergetures, ou encore certains dentifrices (55).

1.2.2. Règles d'étiquetage

Sur l'emballage, on doit retrouver certaines mention à savoir : le nom et le siège social du fabricant ; la dénomination du produit ; le contenu en poids ou en volume en unités légales ; la date de péremption en clair si elle est inférieure à 30 mois ; le numéro du lot de fabrication et les précautions d'emplois s'il y en a. Depuis 1997 et dans le respect de la législation européenne, il est devenu obligatoire de mentionner la formule qualitative du cosmétique. Celle-ci est indiquée en utilisant la nomenclature INCI pour les produits chimiques (ainsi on aura *stearic acid* pour désigner l'acide stéarique, *glycerin* pour la glycérine,...) et les noms latins quand cela est possible (*aqua* pour l'eau, *cera* pour la cire,...) (1,71).

Pour les composés d'origine végétale, c'est la nomenclature de Linné qui est utilisée (*Butyrospermum parkii* pour le beurre de karité,...) (23).

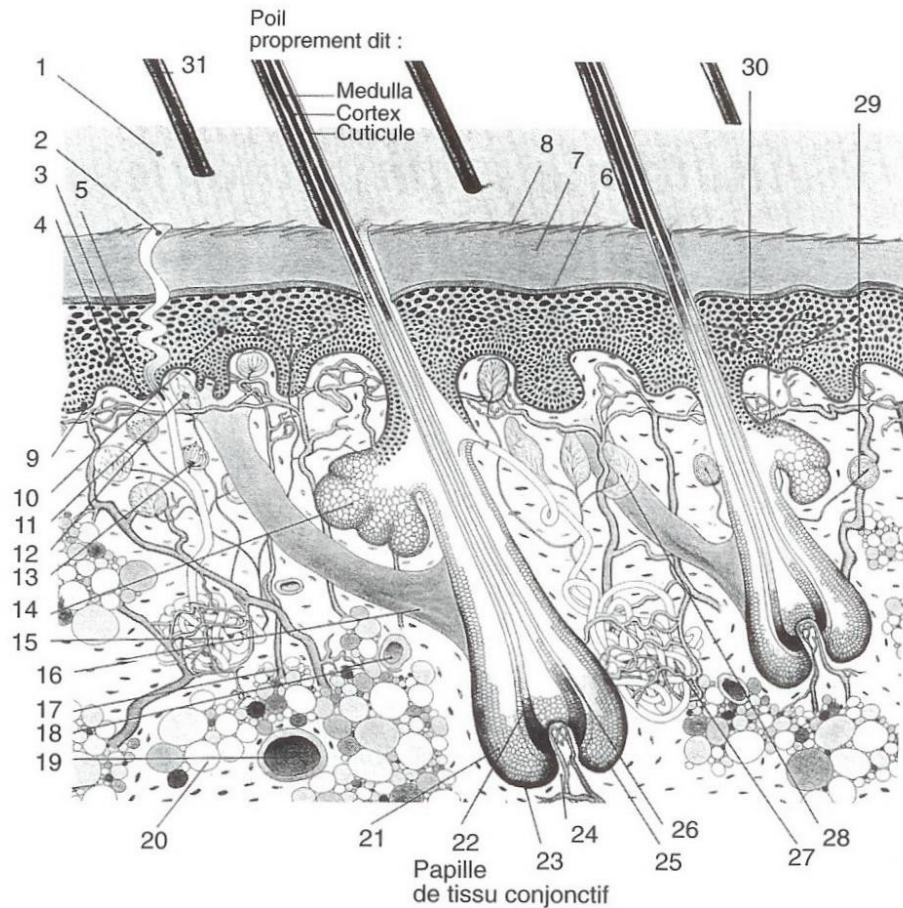
Pour désigner les colorants, c'est la nomenclature internationale du Color Index (CI suivi d'un numéro à 5 chiffres) qui a été choisie. Comme nous le verrons, la Directive 2003/15/CE implique, lorsque le produit cosmétique contient l'un des 26 allergènes visés (lorsque sa concentration est supérieure à 0,001% pour les produits non rincés, et 0,01% pour les produits rincés), la nécessité de le signaler explicitement sur l'emballage et ce depuis le 11 mars 2005 (22,23).

2. Généralités sur la peau

La peau est très souvent considérée comme une enveloppe inerte protégeant le corps humain. Mais, il s'agit en fait d'un organe beaucoup plus complexe, frontière de l'organisme avec l'extérieur (figure 1). C'est également l'organe le plus lourd (environ 4 kg) et le plus étendu (2m²) du corps humain. De plus, son épaisseur est variable selon les différents sites de l'organisme : moins de 1mm au niveau des paupières et plus de 3 mm au niveau de la plante des pieds ou de la paume des mains (54).

Il s'agit d'un revêtement continu et souple aux diverses fonctions :

- défense contre les agressions extérieures (ce n'est tout de même pas une barrière infranchissable) ;
- rôle d'information sur l'environnement (toucher, pression, température, douleur ...) ;
- rôle métabolique (échange thermique, synthèse de vitamine D sous l'action des UVB,...) (54,66).



- | | |
|--|--|
| 1. Surface de la peau | 17. Veinule |
| 2. Pore | 18. Veine |
| 3. Couche basale | 19. Artère |
| 4. Cellules de Langerhans et strat. spinosum | 20. Lobules graisseux |
| 5. Strat. granulosum | 21. Bulbe du poil |
| 6. Strat. lucidum | 22. Racine du poil |
| 7. Strat. compactum | 24. Capillaires |
| 8. Strat. disjunctum | 23. Cellules matricielles |
| 9. Mélanocyte | 26. Gaine épithéliale interne |
| 10. Cellule de Merkel | 25. Gaine épithéliale externe |
| 11. Corpuscules de Meissner | 28. Corpuscules de Ruffini |
| 12. Corpuscules de Golgi | 27. Glande sudoripare apocrine |
| 13. Corpuscules de Krause | 29. Corpuscules de Pacini |
| 14. Glande sébacée | 30. Terminaisons des fibres nerveuses intra-épidermiques |
| 15. Glande sudoripare eccrine | 31. Tige du poil |
| 16. Muscle érecteur | |

Figure 1 : Ultrastructure de la peau (55)

Par ailleurs, la peau remplit une autre fonction, non physiologique cette fois mais primordiale dans nos relations interindividuelles, car elle peut renseigner notre entourage sur notre état de santé, notre âge et notre humeur. Une maladie cutanée peut influencer notre comportement et celui de notre interlocuteur en société (55).

D'un point de vue anatomique, elle est constituée de trois couches distinctes, interdépendantes à savoir :

- l'épiderme ;
- le derme ;
- l'hypoderme (68).

Intéressons nous maintenant plus particulièrement à ces trois couches.

2.1. L'épiderme

Il s'agit d'un épithélium pavimenteux, stratifié et kératinisé. Il est dit pavimenteux car les cellules de sa couche la plus superficielle sont plates, stratifié car il est constitué de plusieurs assises cellulaires (figure 2), et enfin kératinisé car il est le lieu de la synthèse d'une protéine particulière : la kératine (57).

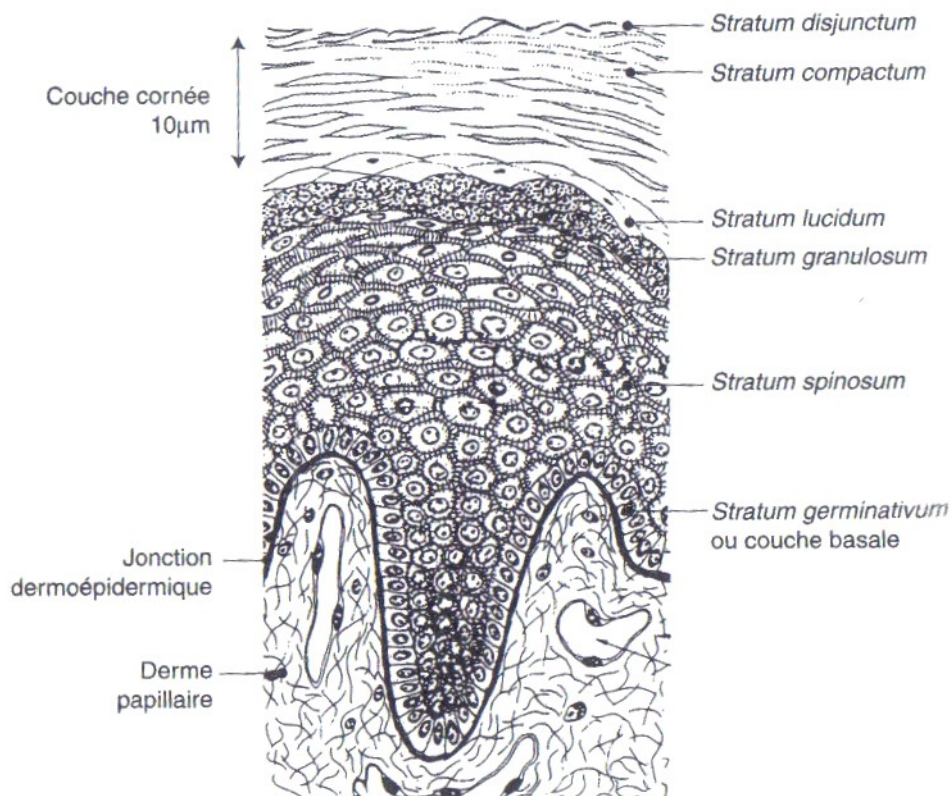


Figure 2 : Ultrastructure de l'épiderme (55)

L'épaisseur de l'épiderme est variable, de 0,05 mm au niveau des paupières à 1,5 mm au niveau palmoplantaire. Selon la localisation, il contient quatre (peau fine) ou cinq couches cellulaires (peau épaisse). Les quatre couches toujours retrouvées sont :

- la couche germinative ou *Stratum germinativum* ;
- la couche du corps muqueux de Malpighi ou *Stratum spinosum* ;
- la couche granuleuse ou *Stratum granulosum* ;
- la couche cornée ou *Stratum corneum* (57).

La cinquième couche, retrouvée au niveau de la peau épaisse est dénommée couche claire (*Stratum lucidum*), et se situe, lorsqu'elle est présente, entre la couche granuleuse et la couche cornée (57).

Dans l'épiderme, on retrouve quatre types cellulaires : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langherans et les cellules de Merkel (57).

Les kératinocytes (du grec *keras* : corne) sont les cellules les plus nombreuses. Elles représentent 80 % de la population cellulaire de l'épiderme. Chaque kératinocyte donnera deux cellules-filles par mitose : l'une restera dans la couche basale, alors que l'autre migrera vers la surface pour se différencier. C'est une protéine fibreuse, la kératine, qui confère aux kératinocytes et donc à l'épiderme sa fonction de protection (57).

C'est grâce aux mélanocytes (du grec *melas* : noir) qu'a lieu la synthèse de mélanine. Ce pigment absorbe les rayons ultra-violets et protège les cellules de la peau auquel l'ADN est sensible (57).

On distingue deux types de mélanine :

- les eumélanines d'une part qui sont très polymérisées et contiennent peu de soufre, elles sont brunes ou noires ;
- les phaeomélanines, d'autre part sont jaune-orangé, comportant beaucoup plus de soufre et sont moins polymérisées (57).

Les mélanines sont capables d'absorber les rayonnements UV compris entre 200 à 400 nm et cette absorption génère de la chaleur. Les mélanines évitent ainsi l'atteinte des organites vitaux de la cellule et des structures physiologiques environnantes (57).

Les cellules de Langherans appartiennent au système immunitaire. Leur rôle est de défendre l'organisme contre les agressions extérieures (57,68).

Les cellules de Merkel, enfin, sont d'origine nerveuse et jouent un rôle de récepteurs sensoriels au toucher (57).

2.2. Le derme

C'est un tissu fibreux élastique (figure 3) beaucoup plus épais que l'épiderme. Ces deux tissus sont en contact par une zone d'adhérence : la jonction dermo-épidermique. Celle-ci constitue une surface d'échange importante entre les deux tissus. Le derme est un tissu conjonctif dense qui constitue le support solide de la peau. Il renferme le système vasculaire de cette dernière et joue un rôle important dans la thermorégulation. Il assure également la nutrition de l'épiderme et est le lieu d'implantation des glandes sudorales et des follicules pilo-sébacés. On y trouve aussi des fibres nerveuses et des récepteurs sensoriels ainsi que des cellules jouant un rôle non négligeable dans les mécanismes de défense contre les micro-organismes pathogènes (mastocytes, lymphocytes,...). Il est par ailleurs impliqué dans les processus de réparation (57).

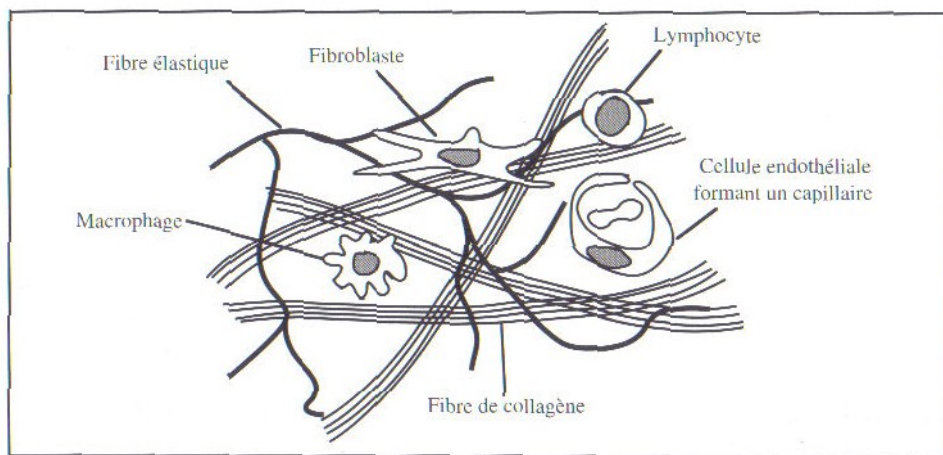


Figure 3 : Aspect schématique du derme (57)

Les principales cellules du derme sont les fibroblastes, responsables de la synthèse et de l'entretien du matériel extra-cellulaire. En effet, ces cellules synthétisent le collagène, l'élastine, et les glycoprotéines de structure. Leur activité est beaucoup plus importante lors de la cicatrisation. On trouve également des cellules impliquées dans la défense non spécifique et dans la surveillance du système immunitaire (leucocytes, mastocytes et macrophages). Ces cellules "baignent" dans la matrice extra-cellulaire constituée de protéoglycannes, de composants fibreux (collagène, élastine) et de glycoprotéines de structure (57).

2.3. L'hypoderme

Il est constitué d'une couche de graisse de réserve, arrimée à la partie inférieure du derme par des expansions de fibres de collagène et de fibres élastiques. C'est donc une réserve adipeuse. La cellule principale en est l'adipocyte, on en dénombre 50 à 80 milliards (!) chez un individu normal, de poids moyen. C'est une entité sphérique avec une vacuole remplie de triglycérides. De ce fait, le noyau est complètement repoussé en périphérie.

Dans l'hypoderme, on retrouve également du tissu conjonctif dans lequel on note, entre autre, des préadipocytes précurseurs des adipocytes (figure 4). Ces préadipocytes sont des cellules semblables par leur forme aux fibroblastes mais programmés pour se charger en triglycérides (57).

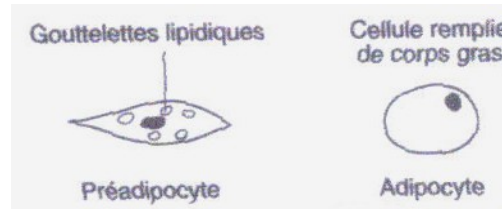


Figure 4 : Formation de l'adipocyte (55)

L'hypoderme est un réservoir énergétique important qui joue également un rôle d'amortisseur des chocs et de protecteur thermique. Le tissu adipeux représente par ailleurs un réservoir non négligeable d'hormones stéroïdes et constitue un des sites principaux de la transformation des androgènes en oestrogènes (57,68).

3. Rappels sur les allergènes et l'allergie

3.1. Définitions

Un allergène est un antigène capable de provoquer une réaction allergique.

Un antigène, lui, est une substance qui, introduite dans l'organisme provoque la formation d'un anticorps spécifique. Il est à noter que les protéines et les polysaccharides de poids moléculaires élevés sont des antigènes forts.

L'allergie, quant à elle, est définie comme un état de sensibilité spécifique, exagérée, d'un individu, pour une substance inoffensive en même quantité et dans les mêmes conditions pour la majorité des individus de la même espèce. Le terme allergie vient du grec allos=autre et ergon=action (69).

Ainsi, tout le monde n'est pas sujet aux maladies allergiques. Les personnes concernées par ce type de réaction présentent en fait une réponse immunitaire excessive (hypersensibilité) causée par la pénétration d'une substance étrangère dans l'organisme (59).

L'immunogénicité de l'allergène est due à de petites portions de la molécule appelées épitope. L'épitope constitue donc le site antigénique, c'est-à-dire la partie de la molécule antigénique qui a la propriété de se combiner avec l'anticorps correspondant (38).

Coombs et Gell ont établi au début des années 60, une classification pour mieux comprendre les différentes réactions allergiques. En fonction des mécanismes, ils ont défini quatre types de réactions :

- Cette classification est toujours reconnue, bien qu'à l'époque les immunoglobulines E (IgE) n'étaient pas encore caractérisées. De plus, la coexistence de plusieurs mécanismes simultanés n'était que partiellement connue (38).

3.2.2. Les réactions cytotoxiques

La réaction de type II est caractérisée par une interaction des immunoglobulines G (IgG) avec des antigènes qui sont situés au niveau des membranes cellulaires. Des médicaments liés à la surface cellulaire de l'érythrocyte (pénicilline), des composantes cellulaires comme l'antigène Rhésus (RhD) ou des composantes de la membrane basale sont des exemples de cibles de ces IgG (figure 6). Dans ce cas, les effets cytotoxiques sont dus au complément et aux mécanismes de phagocytose. Il faut noter également que des IgG dirigées contre des récepteurs de surface peuvent aussi perturber la transmission des signaux. Parmi les réactions cliniques qui en découlent, on note des hémolyses induites par médicaments ou par l'antigène RhD, la glomérulonéphrite ainsi que l'urticaire induit par des anticorps dirigés contre le récepteur Fcε (38,70).

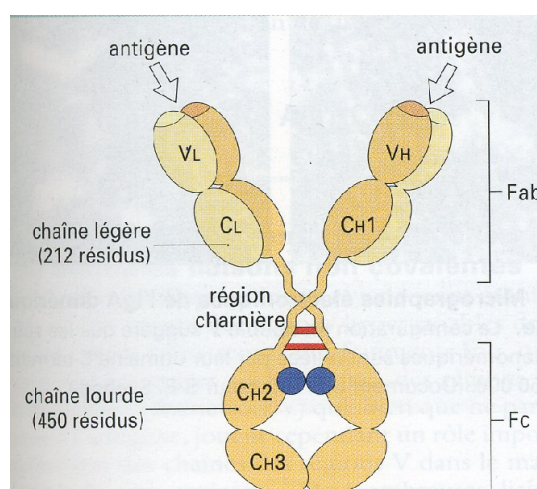


Figure 6 : Schéma d'une IgG1 humaine (70)

3.2.3. Les réactions dues aux complexes immuns

Dans ce cas, les IgG sont dirigées contre des antigènes solubles. Ceux-ci peuvent être administrés sous forme de sérum, mais également des composantes de microorganismes pathologiques ou dus à une inhalation répétée de composants de moisissure ou du foin.

Des complexes antigènes-anticorps se forment et activent alors des mécanismes effecteurs comme la formation du complément ou l'activation des granulocytes ou des mastocytes et provoquer des lésions tissulaires ou vasculaires.

Les processus inflammatoires peuvent se manifester alors sous différentes formes (maladie sérique, réaction d'Arthus localisée en réponse à une injection, vascularite au niveau de la peau, des articulations, des reins en cas d'hépatite virale chronique, ou bien encore sous forme d'une alvéolite comme c'est le cas dans le poumon du fermier) (38).

La maladie sérique (ou maladie du sérum) est le nom sous lequel on désigne les divers accidents qui surviennent parfois huit à quinze jours après une injection unique de sérum de cheval. Ils consistent en des éruptions érythémateuses ou urticariennes géantes, avec fièvre, arthrite, adénopathie, oedèmes et parfois albuminurie. La maladie sérique est une variété particulière d'hypersensibilité et survient dès la première injection d'antigène chez un sujet non sensibilisé par une injection antérieure (69).

La réaction d'Arthus consiste en une manifestation locale d'hypersensibilité. Si on répète tous les six jours au même endroit chez le lapin une injection sous-cutanée de sérum de cheval, on voit apparaître quelques heures après la quatrième injection une réaction locale, oedémateuse et érythémateuse, qui évolue vers la nécrose lors des injections suivantes. C'est un cas particulier d'allergie humorale. Ce phénomène est lié à la présence d'anticorps circulants (immunoglobulines de type G et M) qui forment au voisinage des parois capillaires, avec les antigènes introduits localement dans l'espace extravasculaire, des complexes immuns. Ceux-ci fixent le complément ce qui entraîne des altérations vasculaires : vasodilatation, thromboses vasculaires,... (69).

La vascularite est le nom générique, qui désigne toutes les inflammations vasculaires (artérite, phlébite,...). Leur classification varie selon les auteurs, on distingue généralement les atteintes des vaisseaux de gros, moyens et petits calibres (69).

3.2.4. Les réaction de type retardé

Les réactions de type IV se différencient des trois autres en ce sens qu'elles ne font pas intervenir des anticorps mais des cellules immunocompétentes. Ici, ce sont les lymphocytes T spécifiques pour un antigène qui sont responsables de ces réactions. Des métaux ou substances de bas poids moléculaires comme des agents conservateurs se transforment en antigène complet en se liant à une protéine de l'organisme. Certaines protéines peuvent également déclencher des réactions de type IV.

Les lymphocytes T sont activés après avoir été au contact de l'allergène qui est présenté par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Parmi ces CPA, on trouve les cellules dendritiques, monocytes et macrophages. Ainsi, dans ce type de réaction, il va se produire une libération de cytokines qui est responsable de la réponse inflammatoire avec l'infiltrat cellulaire correspondant. Les tableaux cliniques caractéristiques en sont l'eczéma de contact ainsi que la papule qui se forme par exemple lors de la réaction à la tuberculine (38,70).

La figure 7 présente un résumé des différentes réactions présentées.

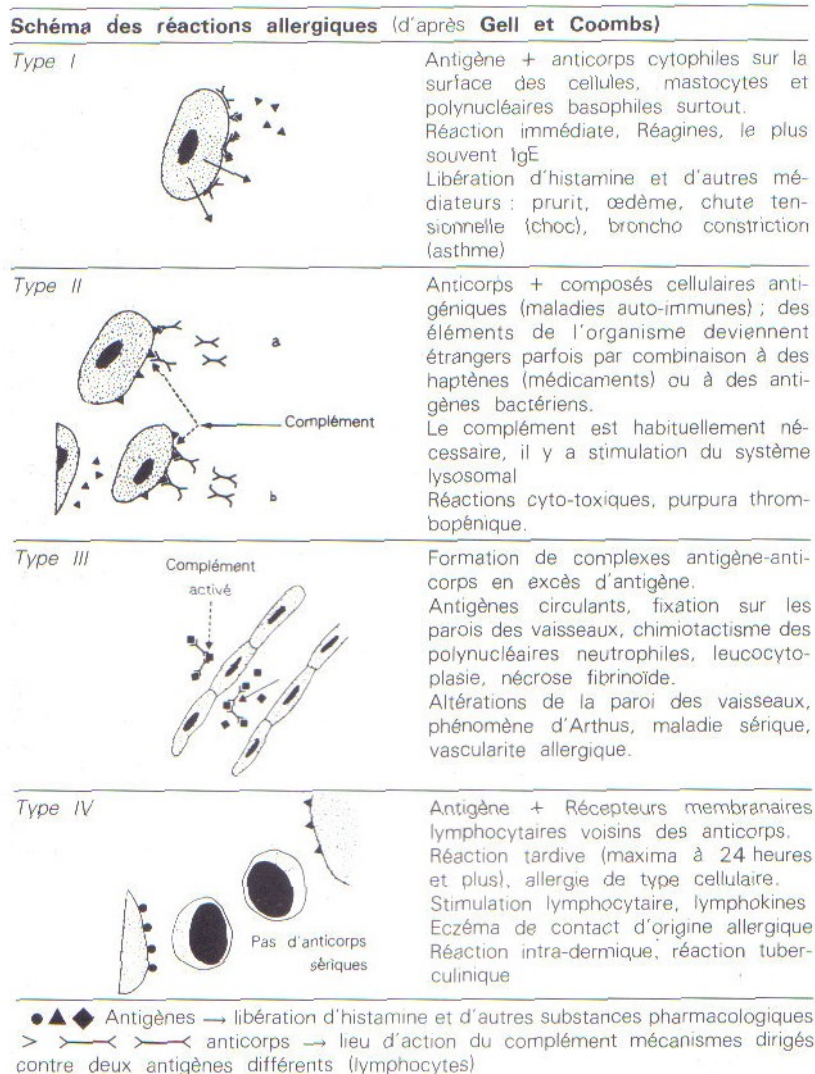


Figure 7 : Représentation schématique et résumée des quatre réactions d'hypersensibilité (80)

Au niveau cutané, les phénomènes allergiques se manifestent sous différentes formes (20). On retrouve notamment des manifestations sous forme d'une urticaire correspondant à une hypersensibilité de type I, ou bien un eczéma de contact caractéristique d'un type IV voire encore une photoallergie (52,67).

3.3. Les différentes cellules immunocompétentes de la peau

De nombreuses cellules sont impliquées dans le système immunitaire cutané. On distingue des cellules du système immunitaire inné non spécifique et celles correspondant à un système immunitaire acquis, spécifique, adapté aux antigènes étrangers. De plus, dans chaque système, les cellules peuvent être résidentes au niveau cutané, ou bien recrutées, ou encore recirculantes (4).

3.3.1. Les cellules immunocompétentes de l'épiderme

3.3.1.1. Les cellules de Langherans (CL)

Elles constituent 2 à 4% de la population cellulaire épidermique. Elles se situent surtout en position supra-basale. D'un point de vue histochimique, elles se distinguent par des marqueurs de membrane spécifiques (ATPase, CD1). Sur un plan ultrastructural, on y trouve des organites intracytoplasmiques caractéristiques : les granules de Birbeck. Ces cellules appartiennent à la famille dendritique épidermique et sont d'origine médullaire.

La fonction principale des CL est de présenter l'antigène (Ag) aux lymphocytes T, dans les ganglions satellites de drainage.

Elles ont une nature dendritique (figure 8), leur permettant de constituer un réseau intra-épidermique, favorisant la capture des Ag pénétrant dans la peau. Au cours de leur migration, les CL vont subir des modifications phénotypiques (perte des Ag de surface CD1), morphologiques (perte des granules de Birbeck) et fonctionnelle. En effet, les CL au niveau épidermique ont essentiellement une fonction d'apprêtement de l'Ag (fixation, internalisation, présentation), alors qu'au niveau ganglionnaire leur rôle sera de stimuler les lymphocytes T. Pour présenter l'Ag aux lymphocytes par l'intermédiaire des CL, il y a nécessité d'un contact physique direct entre les deux types cellulaires et une reconnaissance d'histocompatibilité par les molécules HLA de classe II. De plus, des signaux non spécifiques permettant l'adhésion de ces deux types cellulaires interviennent également. Ces molécules de la famille des intégrines constituent des récepteurs pour différents composants des matrices extra-cellulaires ou pour des molécules de surface des leucocytes. D'autres molécules d'adhésion comme les cadhérines-E interviendraient également dans la migration des CL. Par ailleurs, des molécules de costimulation (B7.1, B7.2) jouent un rôle important dans la stimulation des lymphocytes T par les CL. Mais, toutes les CL ne migrent pas après sensibilisation épicutanée, le rôle de ces CL résidentes demeurant inconnu (4).

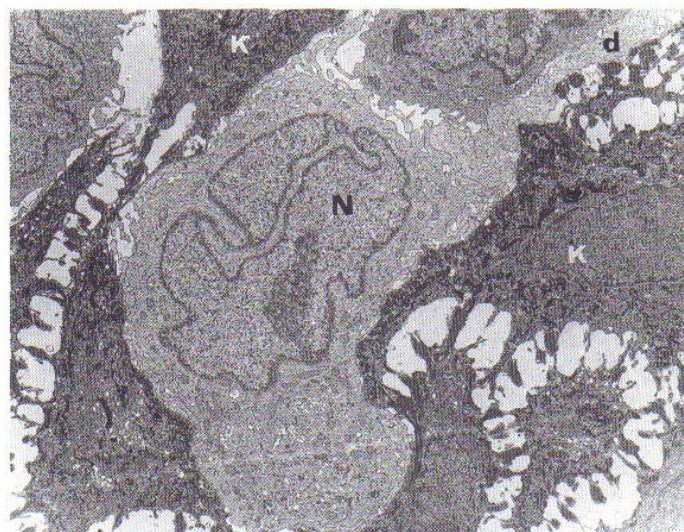


Figure 8 : Photo d'une cellule de Langherans (73)

3.3.1.2. Les kératinocytes

Ils sont probablement impliqués dans la réponse immunitaire cutanée. En effet, ces cellules n'ont pas la capacité de présentation de l'antigène mais, elles sont capables d'exprimer des Ag d'histocompatibilité de classe II et de produire des cytokines immunomodulatrices ou de synthétiser des protéines du complément, d'où leur rôle dans le système immunitaire cutané (38).

3.3.1.3. Les cellules dendritiques épidermiques

Elles participent également à la présentation de l'Ag mais dans des conditions normales, leur fonction est masquée par celle des CL. Ces cellules dendritiques sont peu nombreuses (elles représentent moins de 2% des cellules épidermiques) et sont médullaires, appartenant à la lignée T. Elles n'expriment pas les antigènes d'histocompatibilité de classe II, ni les Ag CD4 ou CD8. Leur strict équivalent humain n'a pas été individualisé. Il existerait plusieurs types de cellules dendritiques T épidermiques dont les fonctions seraient différentes selon les stimuli (4,38).

3.3.2. Les cellules immunocompétentes du derme

3.3.2.1. Les fibroblastes

Quand ils sont stimulés par l'IL1, ils produisent des prostaglandines (4).

3.3.2.2. Les cellules endothéliales

Même remarque que pour les kératinocytes : elles n'ont pas la capacité de présentation de l'Ag, mais ont néanmoins un rôle dans la réponse immunitaire. Elles vont permettre le déplacement des lymphocytes dans la peau (homing) et le recrutement des leucocytes lors de l'inflammation (4).

3.3.2.3. Les CPA : les cellules dendritiques dermiques

Tse et Cooper ont montré qu'il existait dans le derme humain une petite population de cellules présentant l'Ag et capable d'induire des réactions d'hypersensibilité de contact en l'absence d'épiderme. Cette population cellulaire représente environ 2 à 3% des cellules dermiques. Elles ont des caractères communs avec les CL épidermiques mais ne contiennent pas de granules de Birbeck. Ce sont des dendrocytes dermiques HLA-DR+ (4).

3.3.2.4. Les mastocytes

Ils peuvent relarguer de l'histamine et du PAF (= Platelet Activating Factor) (38).

3.3.2.5. Les lymphocytes

Les quelques lymphocytes présents dans la peau sont des lymphocytes T. Ils élaborent une quantité importante de lymphokines parmi lesquelles on trouve l'IL2, 3, 4, l'INF α et le GM-CSF, ayant un rôle dans l'eczéma de contact (4,27).

4. Les différentes manifestations cliniques de la réaction allergique au niveau cutané

4.1. L'urticaire

4.1.1. Définition

L'urticaire est une affection caractérisée par un gonflement transitoire, rouge et prurigineux de la peau et des muqueuses en réponse à la libération d'histamine ou d'autres médiateurs vasoactifs à partir des granules contenus dans les cellules mastocytaires sanguines (28).

Il est à noter que la nature allergique de cette pathologie est difficile à établir car il existe une intrication de plusieurs mécanismes. L'urticaire apparaît donc comme la moins allergique des réactions susceptibles de l'être (70,91).

4.1.2. Etiologie

Certaines urticaires peuvent entrer dans le cadre de l'atopie, d'autres sont de nature allergique mais non atopiques, d'autres enfin, plus nombreuses, ne procèdent pas d'un mécanisme immunoallergique mais en empruntant les voies de l'allergie histaminolibération, action sur le mécanisme de l'acide arachidonique,... y ressemblent cliniquement (36).

Les affections et syndromes liés à l'allergie immédiate, médiée par les IgE sont séparés en affections atopiques et non atopiques. Le terme d'atopie a été proposé par Coca et Cooke dans les années 1920 pour expliquer différents syndromes tels que asthme, rhinite, dermatite atopique, ... ayant une transmission héréditaire (38). Plus tard, l'atopie sera définie comme la capacité du système immunitaire à sécréter des quantités excessives d'IgE en réponse à des stimulations allergéniques minimales (38).

La réaction allergique immédiate est complexe et fait intervenir de nombreux médiateurs et cellules. Elle est toujours précédée d'une période de sensibilisation, muette cliniquement pendant laquelle le sujet fabrique des anticorps (IgE principalement) et les lymphocytes T spécifiques de l'allergène (38).

L'urticaire de contact correspond à une réaction d'hypersensibilité de type I. On y distingue deux étapes :

-une phase de sensibilisation avec premier contact de l'allergène qui entraîne une production d'IgE spécifiques (figure 9) ;

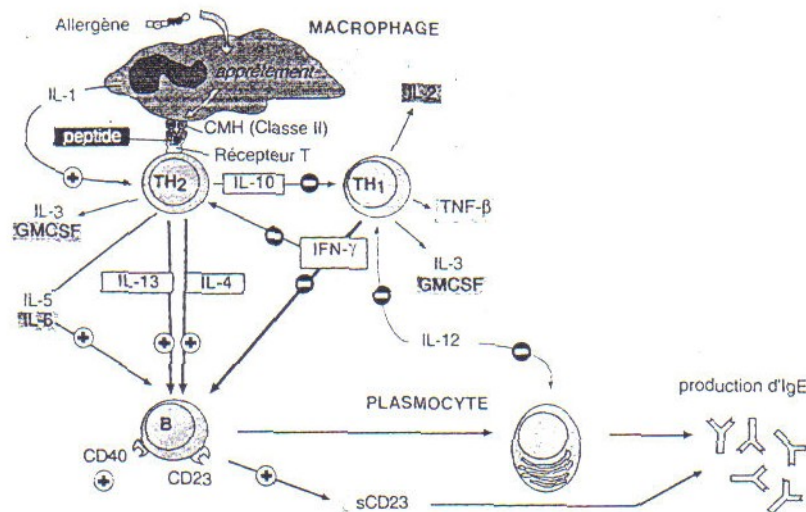


Figure 9 : Cascade des événements aboutissant à la synthèse d'IgE (68)

-un nouveau contact avec l'allergène ou étape déclenchante (figure 10). Il se produit un pontage de deux IgE par un allergène entraînant une libération massive de médiateurs (27,68).

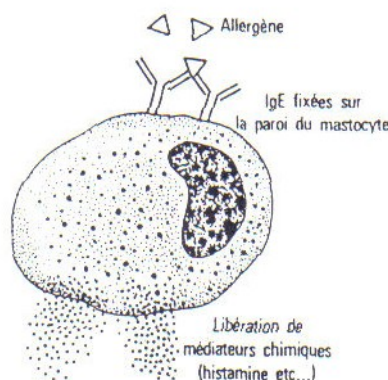


Figure 10 : Description schématique de la libération de médiateurs après pontage de deux IgE (68)

On observe une réaction entre l'Ag et les IgE fixés sur les basophiles sanguins ou sur les mastocytes tissulaires sensibilisés (peau, voies respiratoires, tissu digestif ou système circulatoire), l'urticaire (figure 11) peut donc s'accompagner d'un bronchospasme,

d'un œdème laryngé ou d'un choc anaphylactique dans un délai variant de quelques minutes à 36 heures après l'exposition (28,68).



Figure 11 : Signes cutanés d'une urticaire (80)

4.2. L'eczéma de contact

C'est la manifestation clinique de l'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée (à médiation cellulaire). Le mécanisme de cette réaction comporte trois phases. On distingue tout d'abord une phase de sensibilisation avec formation et reconnaissance de l'Ag. Cette phase appelée également phase d'induction est cliniquement muette et concerne les individus qui sont en contact avec l'allergène pour la première fois. Après pénétration épidermique, les allergènes sont pris en charge par les CL épidermiques présentatrices d'Ag. Après internalisation de l'allergène par la CL, celui-ci est dégradé en peptides dans les compartiments cellulaires de la CL en association avec la synthèse de molécules du CMH de classe II. Les CL vont ensuite présenter à leur surface les peptides antigéniques en association avec les molécules du CMH de classe II. Ces CL peuvent ensuite quitter l'épiderme et migrer dans les ganglions lymphatiques satellites sous l'effet de cytokines et l'expression de cadhérine E.

Puis, on distingue la phase dite de développement englobant la prolifération des lymphocytes T natifs spécifiquement sensibilisés et aboutissant au développement de cellules T mémoires. En effet, les CL, lors de leur migration et suite à la modification de leurs phénotypes, vont acquérir la capacité de stimuler les lymphocytes T naïfs. Après une cascade de réactions et la présentation antigénique, les lymphocytes T spécifiques de l'Ag sont activés et subissent une expansion clonale. Ces lymphocytes spécifiques ou lymphocytes mémoires vont quitter les ganglions, gagner le canal thoracique, puis la circulation sanguine et terminer leur course dans les tissus cutanés, attirés par l'expression préférentielle des Ag CLA (cutaneous lymphocytes antigens).

Enfin, apparaît la phase effectrice ou phase de révélation. Lors d'un nouveau contact avec l'Ag, on a une interaction des lymphocytes T mémoires sensibilisés à l'Ag, entraînant une réaction inflammatoire. Lors de cette phase, l'Ag est à nouveau pris en charge par les CL qui vont le présenter aux lymphocytes mémoires spécifiques déjà

présent dans le tégument. L'activation de ces lymphocytes (dont le profil est CD8 +) est suivie de l'activation d'autres types cellulaires en particulier les kératinocytes et les cellules endothéliales aboutissant à la production de cytokines proinflammatoires et de chimiokines permettant le recrutement des cellules inflammatoires du sang vers la peau. La réaction inflammatoire (figure 12) lors de cette dernière phase est maximum entre 24 et 48 heures et diminue non pas à cause de la disparition de l'allergène mais en raison d'une régulation immunosuppressive impliquant l'IL10 bloquant l'activation des cellules endothéliales et l'adhésion des leucocytes (4,38).



Figure 12 : Photo d'un eczéma de contact (80)

4.3. La photosensibilisation

Cela se produit lors de l'interaction d'une molécule dite photosensibilisante (ou chromophore) et de photons d'une longueur d'onde suffisante, généralement située dans l'UV (le plus souvent dans l'UVA) (67).

Les molécules responsables de phénomène de photosensibilisation parviennent à la peau par toutes les voies de contact, directe, à distance, manuportée et aéroportée.

Ce phénomène prend en compte deux aspects :

- la phototoxicité : réaction inflammatoire dépendant des seules doses de lumière perçue et de la concentration intracutanée du produit ;
- la photoallergie : réaction immunologique spécifique pour laquelle on a une étape de sensibilisation première. Cette dernière met donc en jeu le système immunitaire contrairement à la réaction phototoxique (67).

4.3.1. La phototoxicité

C'est le résultat d'une brûlure excessive après exposition solaire et due à la présence de métabolites photoactifs dans la peau après prise de certains médicaments par exemple (cas des quinolones). Lors de ce phénomène, une réaction photochimique se produit : des molécules spécifiques déclenchent et produisent des médiateurs responsables d'un processus inflammatoire plus ou moins intense. Il s'en suit alors une altération des kératinocytes. Le tableau clinique comporte le plus souvent un érythème à type coup de soleil parfois bulleux (figure 13) (67,76).

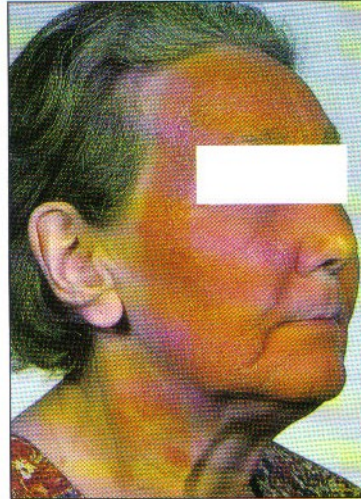


Figure 13 : Exemple d'une réaction phototoxique (28)

4.3.2. La photoallergie

C'est une réaction immunologique de type IV. Lors de l'absorption de photons, la molécule photosensibilisante subit une modification de structure. Elle se lie ainsi aux protéines porteuses et forme ainsi un Ag complet. Ce photoantigène est présenté aux cellules de Langerhans et déclenche ainsi la réaction d'hypersensibilité retardée classique (67,68).

Cliniquement, on observe un polymorphisme allant du simple érythème prurigineux aux lésions bulleuses (figure 14) avec parfois de larges décollements épidermiques. L'eczéma reste cependant le type de photosensibilisation allergique le plus fréquent. Exceptionnellement, il a été décrit des réactions à type d'érythème polymorphe (68).

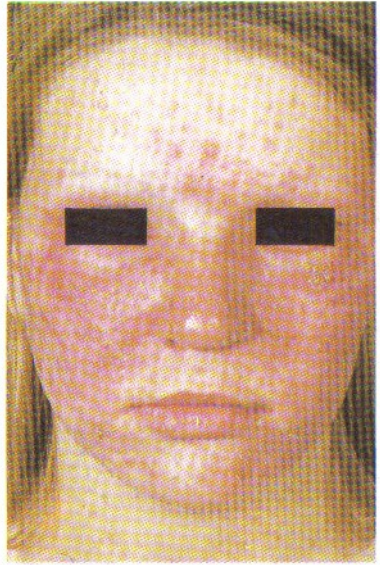


Figure 14 : Photo d'une réaction photoallergique (80)

Un certain nombre d'éléments sont à prendre en compte pour le diagnostic différentiel (figure 15).

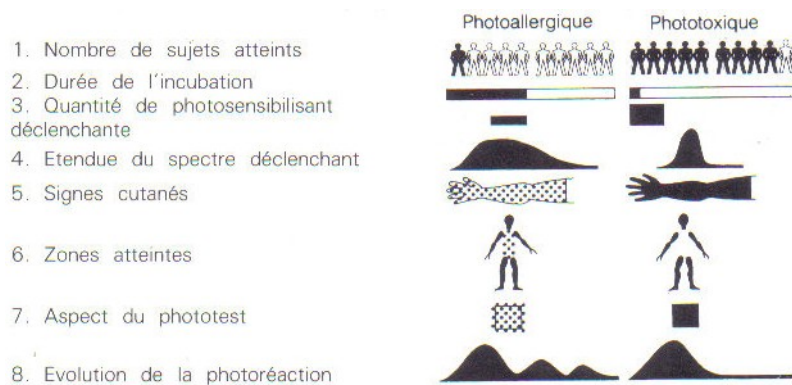


Figure 15 : Diagnostic différentiel entre réaction phototoxique et photoallergique (80)

Partie 2 : Les 26 allergènes visés par la Directive 2003/15/CE

1. L'eugénol

1.1. Identification

L'eugénol ou 2-méthoxy-4-(prop-2-ényl) phénol (figure 16) est encore appelé allylgiacol (100).

C₁₀H₁₂O₂
PM = 164
Ph. Eur.
INCI : Eugenol
97-53-0 (CAS)
202-589-1 (EINECS)

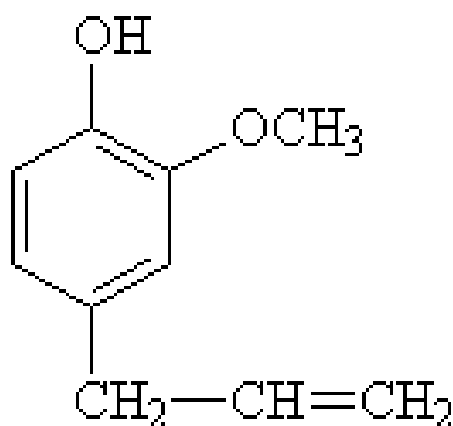


Figure 16 : L'eugénol (100)

Il existe quelques isomères : la duroquinone, l'isoeugénol, l'acide 2-phénylbutyrique et le propylbenzoate (108).

1.2. Origine

On obtient l'eugénol par extraction à partir d'huiles essentielles. Il est majoritaire dans les huiles essentielles de girofle (70 à 85%), de piment de la Jamaïque, de bay (*Myrcia acris*), de benoîte, de cannelle giroflée, de feuilles de cannellier. Il accompagne le safrol dans l'huile essentielle de sassafras. Il est abondant dans les huiles essentielles de basilic de Java, de cassie. Enfin, on le retrouve en faible proportion dans les huiles essentielles d'acore, d'œillet, de boldo, de cascarille, de galanga, de feuilles de laurier, de muscade, de rose pâle, d'ylang-ylang... (13,64,101).

La synthèse industrielle n'est pas le procédé le plus courant, car on peut l'isoler à partir d'huiles essentielles bon marché (115).

1.3. Caractères organoleptiques

L'eugénol est un liquide incolore à jaune pâle, brunissant à l'air, à odeur prononcée de clou de girofle (65).

1.4. Propriétés physico-chimiques

L'eugénol est pratiquement insoluble dans l'eau et dans le glycérol, facilement soluble, en revanche, dans l'alcool à 70% V/V. Il est miscible à l'acide acétique glacial, au chlorure de méthylène et aux huiles grasses (65,101).

Ses principales caractéristiques sont groupées dans le tableau I.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	- 9°C
Température d'ébullition	253°C
Pression de vapeur	0,01 mm Hg (20°C)
Densité	1,066 – 1,070
Indice de réfraction	1,540 – 1,542
Coefficient de partage octanol/eau Log P	2,73

Tableau I : Propriétés physiques de l'eugénol (65,100)

Son spectre infrarouge est présenté figure 17.

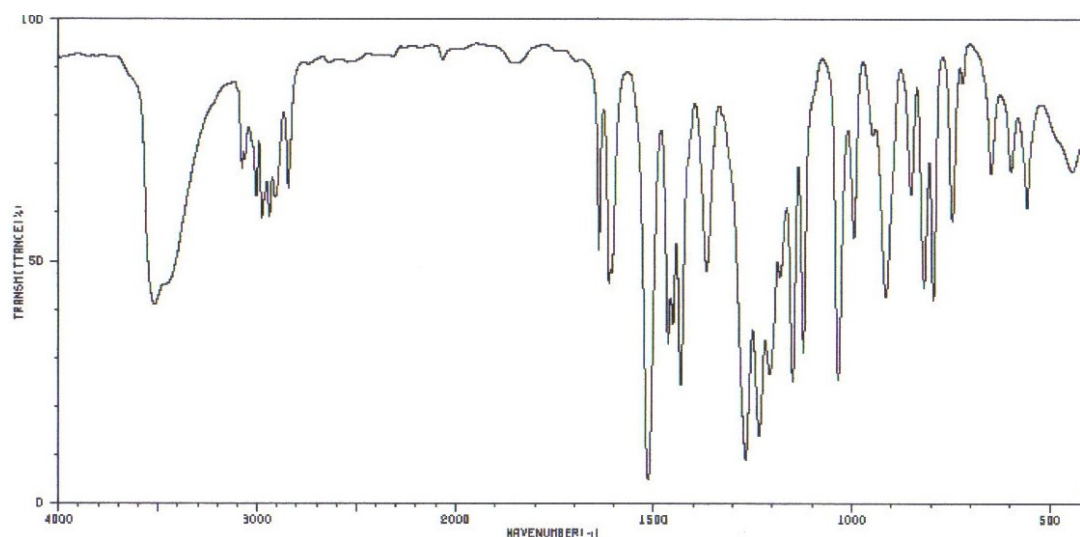


Figure 17 : Spectre infrarouge de l'eugénol (105)

Son identification peut être effectuée par mesure de l'indice de réfraction ou bien par spectrophotométrie infrarouge, en comparant le spectre obtenu à celui de l'eugénol SCR. On peut également procéder par chromatographie en couche mince en utilisant une plaque au gel de silice F₂₅₄. La Pharmacopée européenne propose une réaction colorée d'identification : si l'on ajoute 0,1 mL d'une solution de chlorure ferrique à 2 mL d'une solution alcoolique à 2,5% d'eugénol, il apparaît une coloration vert foncé qui vire au vert-jaune dans les 10 minutes (65).

Le dosage peut s'effectuer par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (CG-SM). On utilise pour cela de l'eugénol standard, dont le degré de pureté est supérieur à 95% et deux étalons internes, le 1,4 dibromobenzène et le 4,4' dibromobiphényle. Le solvant choisi est l'o-fluorotoluène (3).

1.5. Utilisations de l'eugénol

Elles sont diverses :

- agent de saveur dans l'alimentation ;
- analgésique dentaire ;
- élément de la production industrielle de la vanilline ;
- répulsif contre les insectes ;
- ingrédient de certains médicaments (Alodont®, Pectoderme®) (25,102,115).

Enfin, il sert d'additif dans les produits cosmétiques (savons, dentifrices, parfums,...) auxquels il confère une odeur de laurier, de fougère et de giroflée jaune (101,115).

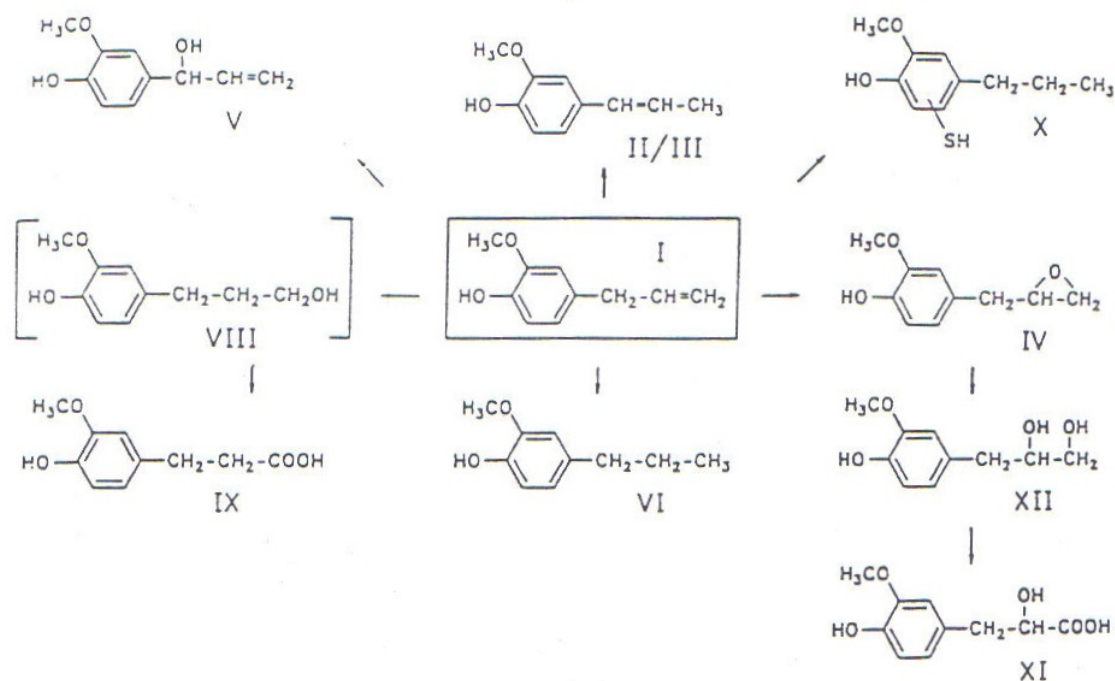
1.6. Aspects pharmacocinétiques

Du fait de son caractère lipophile marqué, l'eugénol est rapidement et de manière importante absorbé par la peau, après application topique. Il est également rapidement assimilé et absorbé suite à une administration par voie orale. Il a été démontré que des souris traitées par de l'eugénol *per os*, à la dose de 400 à 600 mg/kg/jour, associé à un inhibiteur de la synthèse du glutathion développaient une congestion hépatique et une nécrose centrilobulaire des hépatocytes. L'eugénol seul et à plus de 600 mg/kg/jour n'induit pas d'hépatotoxicité. Si un prétraitement au phénobarbital est effectué, on augmente, en revanche, l'hépatotoxicité. On peut donc penser que le métabolisme de l'eugénol implique une réaction faisant intervenir le cytochrome P450 et que la lésion du foie est causée par une détoxification insuffisante chez les souris appauvries en glutathion réduit hépatique (58).

Douze métabolites principaux de l'eugénol sont retrouvés chez l'Homme, dans les

urines. Il s'agit entre autres du 2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-propionique acide, du cis- et trans-isoeugénol, du 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-propylène-1,2-oxyde (figure 18) (31).

L'eugénol, non métabolisé, excrété dans les urines, représente moins de 0,1% de la dose initiale et environ 95% de la dose de départ sont retrouvés (32).



- (I) Eugénol
- (II) cis-isoeugénol
- (III) trans-isoeugénol
- (IV) 3-(4-Hydroxy-3-méthoxyphényl)-propylène-1,2-oxyde
- (V) 3-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-méthoxy)-allylbenzène
- (VI) 4-Hydroxy-3-méthoxy-phényl-propane
- (IX) 3-(4-Hydroxy-3-méthoxyphényl)-propionique acide
- (X) 3-(6?-Mercapto-4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-propane
- (XI) 2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-propionique acide
- (XII) 3-(4-Hydroxy-3-méthoxyphényl)-propane-1,2-diol

Figure 18 : Métabolisme de l'eugénol chez l'Homme (voie orale) (31)

1.7. Aspects toxicologiques

1.7.1. Toxicité aigue de l'eugénol

4 ou 8 µL d'eugénol 6,52 M injectés en IV entraînent une détresse respiratoire intense, avec un œdème pulmonaire hémorragique. L'examen histologique montre des sesquestrations intrapulmonaires de neutrophiles. La lésion serait médiée par des agents oxydants (93).

A des concentrations supérieures à 3 mM, l'eugénol est cytotoxique pour les fibroblastes de la muqueuse buccale. La mort des cellules est associée à une déplétion en GSH. A 3 mM d'eugénol, 45% du GSH sont détruits (49). A 4 mM, on observe une diminution de 77% du GSH, après une heure d'incubation. En outre, il a été constaté que l'eugénol commence à être cytotoxique à la concentration de 10^{-5} M et qu'il tuait 95% des cellules à 10^{-3} M (2). Une autre étude a montré que l'eugénol réduisait le stock de GSH intracellulaire et qu'il entravait la médiation intercellulaire au niveau des jonctions gap. Ce phénomène s'accompagne de la formation d'espèces réactives à l'oxygène (90). A partir d'une concentration de 1000 µM, l'eugénol est capable d'affecter le calcium intracellulaire et le pH. Une co-administration de glutathion-éthylester renforce le niveau de GSH intracellulaire de presque 100% et protège totalement les cellules de la mort provoquée par l'eugénol. Ses effets hépatotoxiques seraient donc essentiellement dus à une déplétion en thiols cytoprotecteurs (14). Enfin, il a également été montré chez le rat normotendu qu'on provoque une hypotension et une bradycardie doses-dépendantes, suite à des injections IV, en bolus, d'eugénol (51).

1.7.2. Toxicité chronique de l'eugénol

L'exposition fréquente de la muqueuse buccale à de hautes concentrations d'eugénol pourrait être impliquée dans la pathogenèse de fibrose submuqueuse et de cancer (49). Une étude menée pendant 58 jours, chez la souris, a montré que l'eugénol ne serait pas mutagène par lui-même. Concernant un éventuel effet cancérigène de l'eugénol, la conclusion de l'IARC est que "l'agent ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme" (il appartient donc au groupe 3 de l'IARC). Il est considéré comme non mutagène chez l'homme (61,101).

Par ailleurs, il a été démontré que la fumée des cigarettes à base de clou de girofle (dont le principal constituant est l'eugénol) avait des effets pulmonaires néfastes. De même, des instillations intratrachéales d'eugénol pratiquées chez le rat, entraînent une congestion pulmonaire avec hémorragies intersticielles, de l'emphysème aigu et un œdème aigu du poumon (61,81).

1.7.3. Phototoxicité de l'eugénol

Il a été évoqué que la cytotoxicité photo-induite de l'eugénol serait due à la genèse de radicaux eugénol et d'espèces réactives de l'oxygène. Du glutathion ou de la cystine 1 mM protègent des lésions photo-induites (5).

1.7.4. Sensibilisation cutanée et eugénol

Sur la muqueuse buccale de souris, on a constaté un certain nombre d'effets dus à l'eugénol : hyperkératose sévère, œdème et hyperchromatisme des cellules basales dénotant une grande activité mitotique (34). Toujours chez la souris, des applications d'eugénol à 2,5% au niveau cutané entraînent une augmentation significative des IgE sériques (42).

Suite à une étude menée chez le cochon d'Inde, l'eugénol a été classé comme agent sensibilisant de la peau léger (68).

Chez l'homme, on le considère comme un agent de sensibilisation de la peau (61,82).

2. L'isoeugenol

2.1. Identification

L'isoeugénol ou 2-méthoxy-4-propénylphénol (figure 19) est appelé aussi 4-propénylgaïacol ou encore 4-hydroxy-3-méthoxy-1-propényl-benzène (100).

C₁₀H₁₂O₂
PM = 164
INCI : Isoeugenol
97-54-1 (CAS)
202-590-7 (EINECS)

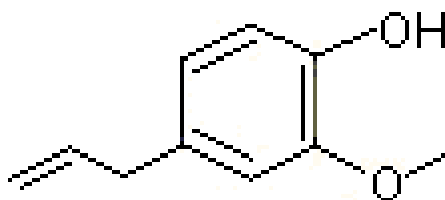


Figure 19 : L'isoeugénol (100)

Il existe quelques isomères comme la duroquinone, l'eugénol, l'acide 2-phénylbutyrique,... (108).

2.2. Origine

L'isoeugénol est un composé aromatique qui existe naturellement. On en retrouve dans certaines plantes et leurs huiles essentielles. Ainsi, on en trouve en grande quantité dans l'huile essentielle d'ylang-ylang (8).

Sa synthèse industrielle peut se faire par isomérisation de l'eugénol avec la potasse. On peut aussi en fabriquer à partir du gäiacol (37,115).

2.3. Caractères organoleptiques

A température ordinaire, il se présente sous la forme d'un liquide huileux de couleur jaune clair. Son odeur rappelle celle de la noix de muscade (115).

2.4. Propriétés physico-chimiques

L'isoeugénol est très peu soluble dans l'eau (356 mg/L). Il est miscible à l'éthanol, l'éther et le propylène (115).

Ses principales caractéristiques sont groupées dans le tableau II.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	-10°C
Température d'ébullition	266°C
Pression de vapeur	0,003 mmHg (20°C)
Densité	1,08
Coefficient de partage octanol/eau Log P	2,1

Tableau II : Propriétés physiques de l'isoeugénol (100)

Son identification et son dosage sont effectués par CG-SM ou CLHP (101,115).

2.5. Utilisations de l'isoeugénol

Il sert de constituant dans les parfums et d'élément de parfumage dans les savons et les crèmes. C'est aussi un produit intermédiaire utilisé pour la synthèse de la vanilline. Enfin, il est utilisé comme agent de saveur dans l'alimentation (chewing-gums, glaces, bonbons,...) (112,115).

2.6. Aspects pharmacocinétiques

Après administration d'une simple dose de 156 mg/kg par voie orale chez le rat, on a montré que 85% de la dose métabolisée sont retrouvés dans les urines. Une plus faible proportion est retrouvée dans les selles et une infime quantité est retrouvée sous forme de dioxyde de carbone qui est expiré (6).

Dans les urines, on retrouve essentiellement des glucuronoconjugués et des composés sulfatés. On note par ordre croissant le dérivé 3'-sulfate (19,1%) puis le glucuronoconjugué (ou glucuronide) (20%) et enfin le composé 4-sulfate (33,8%) (figure 20) (112).

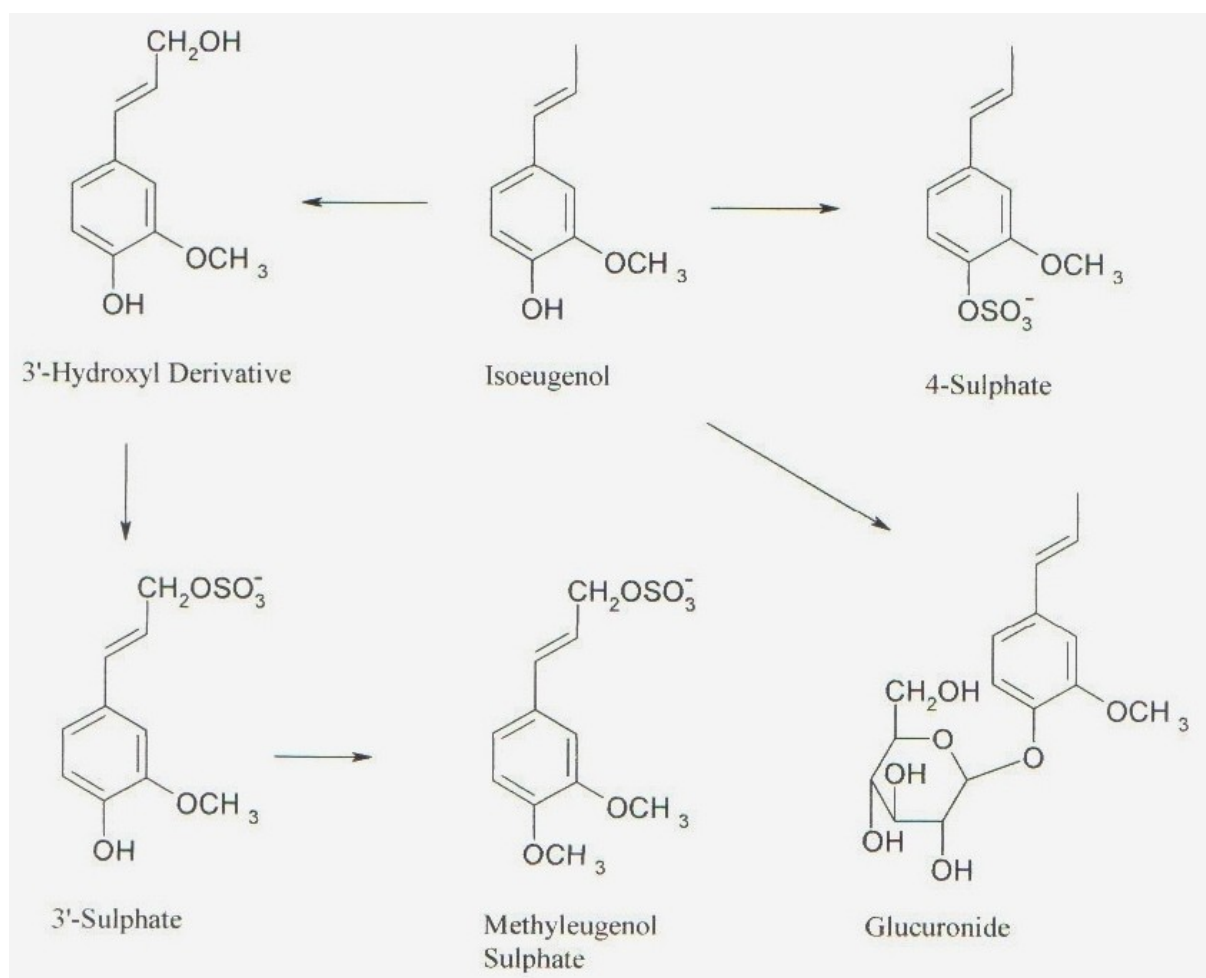


Figure 20 : Métabolisme de l'isoeugénol chez le rat (voie orale) (112)

Quand il est appliqué au niveau cutané, 36,6 à 48,7% de l'isoeugénol sont absorbés en 24 heures (112).

En conclusion, pour les voies d'administration étudiées, l'isoeugénol est rapidement métabolisé et excrété principalement dans les urines (112).

2.7. Aspects toxicologiques

2.7.1. Toxicité aigue de l'isoeugénol

Quand on administre 1560 mg/kg d'isoeugénol chez le rat, cela entraîne un amaigrissement des sujets, éventuellement un coma voire même la mort et ce, jusqu'à sept jours après l'ingestion. Donc, comme d'autres substances phénoliques, cet allergène montre un degré modéré de toxicité orale.

Au niveau dermique, une étude de 1979 a classé l'isoeugénol comme modérément toxique, après application pendant 24 heures sous occlusion (112).

2.7.2. Toxicité chronique de l'isoeugénol

Pendant 28 jours, chez le rat, 800 mg/kg/jour par voie orale sont bien tolérés. Concernant sa cancérogenèse, il n'est pas répertorié à l'IARC. De plus, il n'est pas considéré comme mutagène (112).

2.7.3. Toxicité de l'isoeugénol sur la reproduction

Chez le rat, une administration par voie orale de doses supérieures à 500 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation entraîne des retards d'ossification et de croissance *in utero* (35).

2.7.4. Phototoxicité de l'isoeugénol

Il n'a pas été mis en évidence de phototoxicité dans l'UVA (112).

2.7.5. Sensibilisation cutanée et isoeugénol

Ce composé montre sans équivoque un potentiel de sensibilisation de la peau après étude avec divers systèmes de test prédictif. Il est classé comme sensibilisant cutané modéré (112).

3. La coumarine

3.1. Identification

La coumarine ou 1,2 benzopyrone (figure 21), est encore appelée 2H-chromenone-2 ou benzo- α -pyrone (100).

$C_9H_6O_2$

PM = 146

Ph. Eur. (mais inscrit en tant que réactif d'où pas de monographie)

INCI : Coumarin

91-64-5 (CAS)

202-086-7 (EINECS)

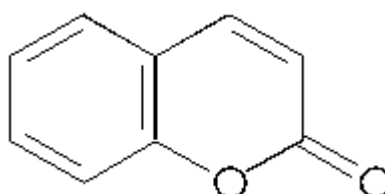


Figure 21 : La coumarine (100)

Il existe quelques isomères : l'indane-1,3-dione et l'acide phénylpropionique par exemple (108).

3.2. Origine

La coumarine se trouve de façon abondante dans la fève de tonka. On en trouve également dans divers végétaux tels que les asperules (Rubiacees), les racines des flouves (Graminées), les tiges feuillées de mélilots (Légumineuses), l'angélique, ainsi que la berce (Apiacées) (101). Sa synthèse est possible par deux procédés. Le premier consiste à chauffer de l'aldéhyde salicylique, en présence d'acétate de sodium et d'acide acétique anhydre (réaction de Perkin) (37,101).

Le deuxième procédé consiste à faire réagir avec de l'o-crésol, du chlorure de carbonyle (transformation de Rasching) (101).

3.3. Caractères organoleptiques

La coumarine se présente sous forme solide (cristaux orthorhombiques), en poudre ou en flocons blancs. Son odeur rappelle celle de la vanilline et contribue à l'odeur de foin coupé ; elle a une saveur amère (101).

3.4. Propriétés physico-chimiques

La coumarine n'est pas très soluble dans l'eau, facilement soluble, en revanche, dans l'éthanol et très soluble dans le chloroforme (101).

Ses principales caractéristiques sont groupées dans le tableau III.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	69°C
Température d'ébullition	300°C
Pression de vapeur	0.13kPa (106°C)
Densité	0.94
Coefficient de partage octanol/eau Log P	1.39

Tableau III : Propriétés physiques de la coumarine (100,115)

Son identification peut être effectuée par chromatographie liquide haute performance (CLHP) ou par chromatographie en phase gazeuse (CPG) (101).

Son dosage s'effectue par les mêmes méthodes (3).

3.5. Utilisations de la coumarine

Elles sont diverses :

- agent de saveur dans l'alimentation et certains produits pharmaceutiques ;
- odeur agréable pour les produits ménagers ;
- antioédémateux, utilisé dans le traitement adjuvant du lymphoedème post-mastectomie ;
- adjuvant utilisé pour modifier l'arôme du tabac.

Enfin, la coumarine est utilisée dans la fabrication des savons, lotions et parfums (101,104).

3.6. Aspects pharmacocinétiques

Une étude menée chez l'homme, le rat et la souris a montré que la coumarine n'est pas métabolisée par la peau (101).

Par ailleurs, une étude menée sur le rat et l'homme, utilisant la coumarine dans deux véhicules différents, soit l'éthanol et une émulsion L/H, a montré que l'absorption de la coumarine par la peau était significative. Il faut également noter que l'absorption est plus importante lorsque le véhicule utilisé est l'émulsion L/H (101). Un passage systémique est donc envisageable après une application cutanée de produits contenant de la coumarine (101).

Cet allergène peut aussi être absorbé par inhalation, (des études de suivi ont montré que la population pouvait être exposée à la coumarine par inhalation) (101).

La coumarine n'est plus autorisée comme adjuvant dans les cigarettes, depuis 1997 (sauf en Suisse !) (116).

Le principal métabolite retrouvé est la 7-hydroxycoumarine ; d'autres métabolites minoritaires tels la 3-hydroxycoumarine et des traces de 5- ; 6- et 8-hydroxycoumarine ont été retrouvés (101).

Chez le rat, il se forme un intermédiaire, l'époxy-3,4 coumarine, qui entraîne une hépatotoxicité. Cet intermédiaire ne semblerait pas être retrouvé chez l'homme (102).

L'absorption par voie orale est rapide et complète par le tractus gastro-intestinal et il y a un important effet de premier passage hépatique (101).

Chez l'homme, l'excrétion de la coumarine, essentiellement sous forme de conjugués de la 7-hydroxycoumarine, indique que l'excrétion biliaire des métabolites de la coumarine est très faible. La voie rénale apparaît comme la principale voie d'élimination (101).

3.7. Aspects toxicologiques

3.7.1. Toxicité aigue de la coumarine

Une prise importante de coumarine peut entraîner une modification de l'INR.

Si l'absorption de la coumarine est massive, on peut observer une diminution du tonus sympathique, une paralysie musculaire et/ou une dépression du SNC.

Une injection intra-péritonéale de 125mg/kg, chez le rat, est hépatotoxique en moins de 24 heures. Le poids du foie augmente et on observe une nécrose centrilobulaire ; cela serait dû à l'intermédiaire 3-4 époxyde.

Une dose de 200mg/kg par voie orale, chez la souris, entraîne une nécrose et une désorganisation des cellules bronchiques, en moins de 7 jours (101).

3.7.2. Toxicité chronique de la coumarine

Une étude menée pendant 70 jours chez le chien, a montré, suite à l'absorption *per os* d'une dose de 100mg/kg, l'apparition de signes cliniques avant le 11^{ème} jour, tels que des vomissements, une anorexie, une perte de poids, une incoordination motrice et un ictère (101).

Des pathologies flagrantes se sont révélées pendant ces 70 jours : jaunisse, altérations des tissus hépatiques, ainsi que des foyers hémorragiques au niveau de la vésicule biliaire. Des anomalies au niveau des canaux biliaires, ainsi que des changements histologiques au niveau des reins ont également été remarqués (101).

Concernant la carcinogenèse de la coumarine, elle n'a pas été déterminée. Cet allergène a donc été classé dans le groupe 3 de l'IARC (101).

La NOAEL chez l'homme est fixée à 10mg/kg de poids par jour (84).

3.7.3. Toxicité de la coumarine sur la reproduction

Pour des souris nourries avec une alimentation contenant 0,25% de coumarine, du 6^{ème} au 17^{ème} jour de gestation, on notera un retard d'ossification, au niveau de la descendance. Le nombre de fœtus mort-né sera plus important que la normale (101).

3.7.4. Phototoxicité de la coumarine

Il est connu que certaines personnes peuvent présenter des réactions cutanées à la coumarine, sous l'action des rayonnements UV. C'est parfois le cas de certains agriculteurs, qui sont alors contraints d'arrêter leur activité ; en effet, avec la lumière, la coumarine se fixe aux acides nucléiques et donne des réactions toxiques pour la peau (76).

3.7.5. Sensibilisation cutanée et coumarine

Il est relaté le cas d'une femme de 44 ans présentant une allergie cutanée à son parfum. Après étude, la coumarine a été identifiée comme étant l'agent sensibilisant. D'après Gerberick, elle est classée comme sensibilisant modéré de la peau (60).

4. L'alcool cinnamique

4.1. Identification

L'alcool cinnamique ou 3-phénylprop-2-en-1-ol (figure 22) est encore appelé styrone ou encore alcool de cannelle (100).

C₉H₁₀O
PM = 134,2
INCI : Cinnamyl alcohol
104-54-1 (CAS)
203-212-3 (EINECS)

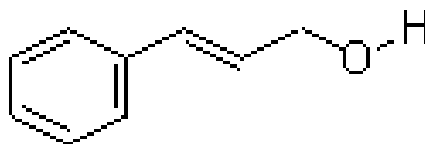


Figure 22 : L'alcool cinnamique (100)

Il existe des isomères : le 4-éthylbenzaldéhyde, le 1-indanol et le 4-méthoxystyrène (108).

4.2. Origine

On retrouve l'alcool cinnamique dans les feuilles de cannellier et la jacinthe (101). Sa synthèse industrielle se fait principalement par réduction du cinnamaldéhyde (115).

4.3. Caractères organoleptiques

L'alcool cinnamique se présente sous forme d'un solide cristallin de couleur blanche à jaunâtre. Son odeur est chaude, balsamique, douce et fleurie (odeur de jacinthe) (101). Son arôme de cannelle est vineux et miellé (115).

4.4. Propriétés physico-chimiques

L'alcool cinnamique est faiblement soluble dans l'eau, modérément soluble dans l'éthanol et bien soluble dans les huiles (101).

Ses principales caractéristiques sont répertoriées dans le tableau IV.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	33°C
Température d'ébullition	258°C
Pression de vapeur	1,33 mbar (114°C)
Densité	1,044
Coefficient de partage octanol/eau Log P	1,95

Tableau IV : Propriétés physiques de l'alcool cinnamique (100)

Son identification et son dosage s'effectuent par CG-SM (3).

4.5. Utilisations de l'alcool cinnamique

Elles sont diverses :

- adjuvant dans les dentifrices auxquels il donne une note orientale et piquante ;
- présent dans le papier et les produits de lessive ;
- agent de saveur utilisé dans l'alimentation (on en retrouve dans les bonbons et les chewing-gums par exemple).

Enfin, il est utilisé dans les produits cosmétiques parfumés, les déodorants, les parfums et les savons (101,113).

4.6. Aspects pharmacocinétiques

Par voie orale, l'alcool cinnamique est rapidement absorbé et métabolisé, puis ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines en moins de 24 heures. Une faible proportion de métabolites est retrouvée dans les fèces. Le principal métabolite retrouvé est l'acide hippurique (figure 23). On note aussi la présence d'acide benzoïque mais en faible quantité (113).

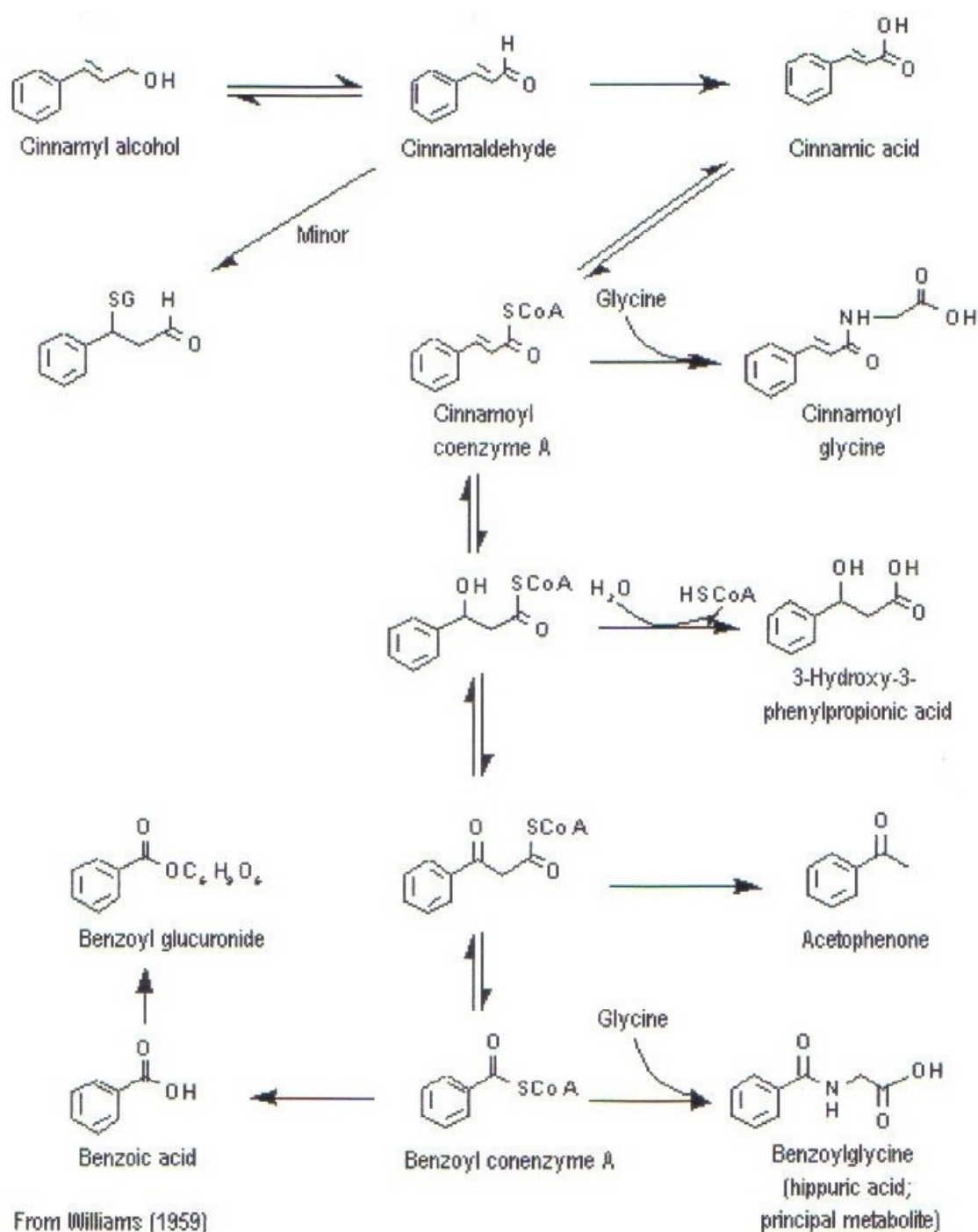


Figure 23 : Métabolisme de l'alcool cinnamique chez le rat (voie orale) (113)

Au niveau de la peau, l'alcool cinnamique est métabolisé par des oxydo-réductases cutanées pour donner le cinnamaldéhyde (77).

4.7. Aspects toxicologiques

4.7.1. Toxicité aigue de l'alcool cinnamique

Une inhalation de ce produit entraîne une toux ainsi qu'une difficulté respiratoire. Au niveau dermique, on peut voir apparaître une réaction cutanée (rougeur). Une ingestion induit des nausées et maux de tête (101).

En fait, peu de données existent quant à la toxicité aigue de l'alcool cinnamique.

4.7.2. Toxicité chronique de l'alcool cinnamique

Chez le rat, une étude a été menée pendant quatre mois. Une dose de 54 mg/kg leur était administrée. Les fonctions hépatiques ont été contrôlées au 40^{ème} et 140^{ème} jours. Il n'a pas été mis en évidence de changement pathologique du foie (113).

Cet allergène n'est pas répertorié à l'IARC (101).

D'après plusieurs études concernant sa mutagenèse, ce composé ne serait pas mutagène (113).

4.7.3. Toxicité de l'alcool cinnamique sur la reproduction

On a administré à des rats femelles, pendant toute la durée de leur gestation de l'alcool cinnamique à la dose de 53,5 mg/kg. On a conclu qu'il n'y avait pas de différence de mortalité entre le groupe testé et le groupe témoin. Le nombre de survivants à un mois n'était pas différent significativement du lot non traité. Cependant, il a été constaté une légère réduction de l'ossification du squelette chez les fœtus exposés à l'alcool cinnamique (113).

4.7.4. Sensibilisation cutanée et alcool cinnamique

Une étude effectuée sur le cochon d'Inde a mis en évidence que des animaux préalablement sensibilisés à l'alcool cinnamique réagissent à celui-ci mais également au cinnamal mais pas à l'acide cinnamique. Cela laisse donc à penser que le cinnamal est l'allergène et que l'alcool cinnamique est transformé au niveau de la peau en cinnamal avant que la réaction allergique ne se produise (92).

L'alcool cinnamique serait donc un pro-haptène qui, par activation métabolique donne l'allergène : le cinnamal (ou cinnamaldéhyde) (77).

5. L'aldéhyde cinnamique

5.1. Identification

L'aldéhyde cinnamique ou 3-phényl-2-propenal (figure 24) est encore appelé cinnamal ou bien cinnamaldéhyde ou encore 3-phénylacrolein (100).

C_9H_8O

PM = 132

INCI : Cinnamal

104-55-2 (CAS)

203-213-9 (EINECS)



Figure 24 : L'aldéhyde cinnamique (113)

Il existe quelques isomères comme le 1-indanone, le 2-indanone et le 2-méthylbenzofurane (108).

5.2. Origine

L'aldéhyde cinnamique est un composé naturel. On en retrouve dans le cannelier de Chine et de Ceylan. C'est aussi l'un des principaux composants de l'huile essentielle de cannelle. On en retrouve également dans les huiles essentielles de jacinthe et de patchouli (13,101).

Industriellement, on peut l'obtenir par oxydation de l'alcool cinnamique. Mais, la méthode la plus utilisée pour sa production industrielle reste la condensation alcaline du benzaldéhyde et de l'acétaldéhyde (101,115).

5.3. Caractères organoleptiques

Le cinnamal est un liquide huileux de couleur jaune à jaune foncé. Il présente une forte odeur de cannelle, avec une note épicée (101).

5.4. Propriétés physico-chimiques

Le cinnamaldéhyde est légèrement soluble dans l'eau (1,4 g/L). Il est soluble dans l'éther et le chloroforme (101,115).

Ses principales caractéristiques sont retrouvées dans le tableau V.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	-8°C
Température d'ébullition	253°C
Pression de vapeur	0,09 mmHg (20°C)
Densité	1,05
Coefficient de partage octanol/eau Log P	1,88

Tableau V : Propriétés physiques de l'aldéhyde cinnamique (88,100)

Son identification et son dosage peuvent être effectués par CG-SM (3).

5.5. Utilisations de l'aldéhyde cinnamique

Il est retrouvé dans les cosmétiques (huiles de bain, baumes à lèvres et savons). C'est aussi un additif alimentaire retrouvé dans les produits tels que les glaces, chewing-gums et certaines boissons (101).

Il est également présent dans certains détergents (88).

5.6. Aspects pharmacocinétiques

Le cinnamal est rapidement absorbé par voie orale. Ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines et dans une plus faible mesure dans les selles. La métabolisation et l'excrétion se font en moins de 24 heures. Le métabolite urinaire principal est l'acide hippurique accompagné d'une faible quantité d'acides benzoïque et cinnamique, (figure 25). Quand une dose importante (500 mg/kg/jour chez le rat) est administrée pendant plusieurs jours consécutifs, l'acide benzoïque est alors le principal métabolite. Ceci laisse penser qu'il y a une saturation de la voie de conjugaison par la glycine pour des doses importantes et répétées de cinnamaldéhyde (101,113).

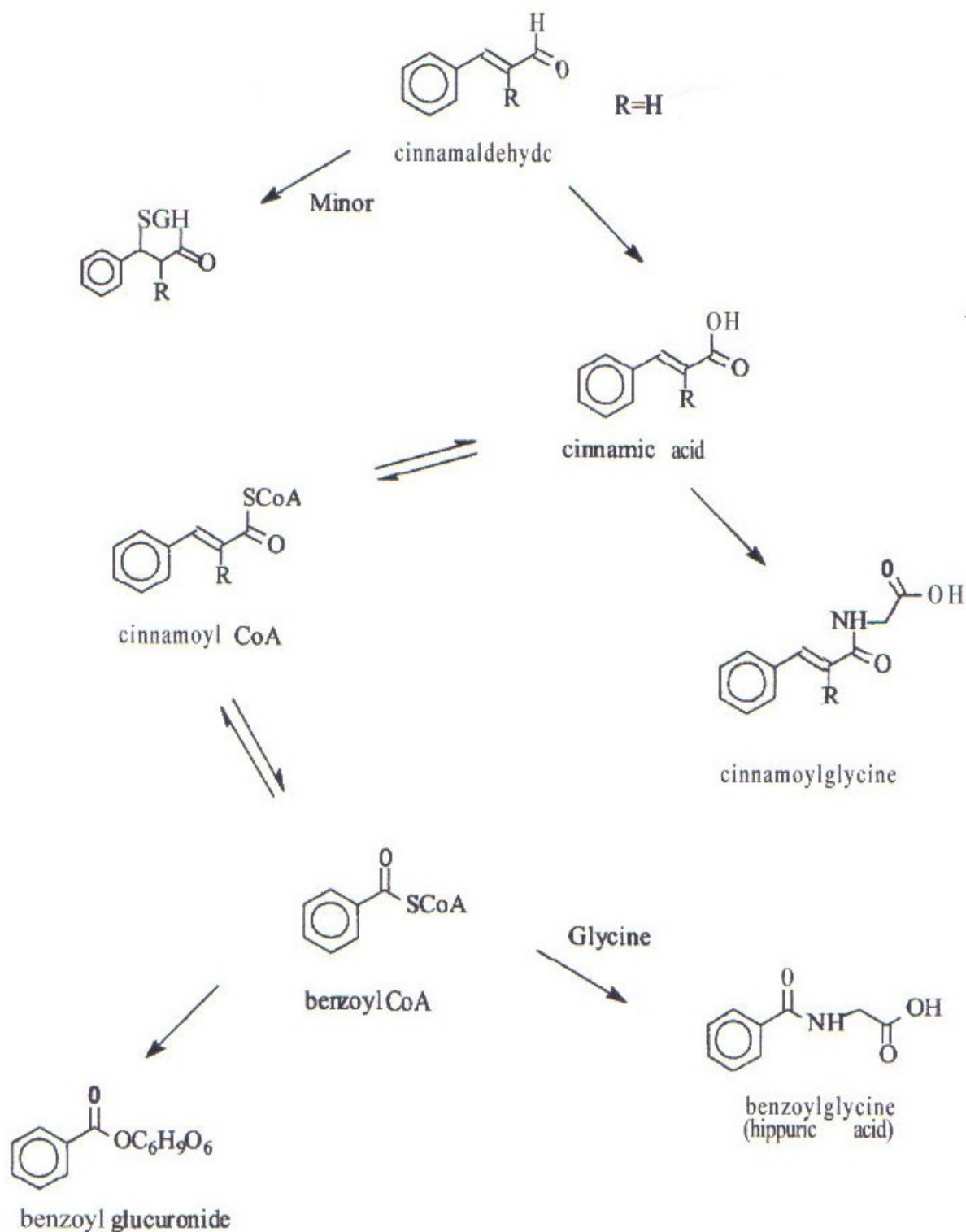


Figure 25 : Métabolisme de l'aldéhyde cinnamique chez le rat (voie orale) (113)

Sur la peau, l'aldéhyde cinnamique est métabolisé soit en acide cinnamique par l'aldéhyde-déshydrogénase, soit en alcool cinnamique par l'alcool-déshydrogénase (21).

5.7. Aspects toxicologiques

5.7.1. Toxicité aigue de l'aldéhyde cinnamique

Les effets aigus de cet allergène se traduisent par une irritation sévère de la peau s'il y a contact avec celle-ci. On aura une irritation des voies respiratoires s'il est inhalé et, en cas d'ingestion on note une érosion et une inflammation des muqueuses digestives (39). Un coma et des dommages rénaux sont possibles en cas d'intoxication sévère (101).

Pour des souris nourries avec des doses de 656, 1310, 2620, 5250 et 10500 mg/kg/jour, on a observé la mort de toutes les souris nourries avec les deux dernières doses et ce, en moins de deux jours. Chez les survivants, on observe une légère hyperplasie au niveau de l'estomac et une légère néphropathie à des doses supérieures ou égales à 1310 mg/kg/jour (88,113).

5.7.2. Toxicité chronique de l'aldéhyde cinnamique

Des rats nourris tous les jours, pendant seize semaines, avec du cinnamal à des concentrations de 1000, 2500 et 10000 ppm n'ont pas développé de pathologie particulière. Par contre, à 10000 ppm, un léger gonflement des hépatocytes, ainsi qu'une légère hyperkératose d'une portion de l'estomac ont été signalés. Les paramètres hématologiques, quant à eux, sont restés normaux (88).

De plus, le cinnamal n'est pas listé à l'IARC et les tests effectués le classent comme non mutagène (88,101).

5.7.3. Toxicité de l'aldéhyde cinnamique sur la reproduction

Chez des rats femelles gavés avec des doses de 5, 25 ou 250 mg/kg/jour tous les jours du 7^{ème} au 17^{ème} jour de gestation, il n'a pas été décelé de toxicité maternelle. Par contre, sur la descendance, on a noté une diminution de l'ossification du crâne et un cas de malformation faciale (88).

5.7.4. Sensibilisation cutanée et aldéhyde cinnamique

Le cinnamal est connu pour être un sensibilisant cutané. Il l'est d'ailleurs plus que l'alcool correspondant (29,77).

6. L'aldéhyde α -amylcinnamique

6.1. Identification

L'aldéhyde α -amylcinnamique ou 2-pentylcinnamaldéhyde (figure 26) est encore appelé amylcinnamaldéhyde ou bien 2-benzylidèneheptanal (100).

$C_{14}H_{18}O$
PM = 202
INCI : Amylcinnamal
122-40-7 (CAS)
204-541-5 (EINECS)

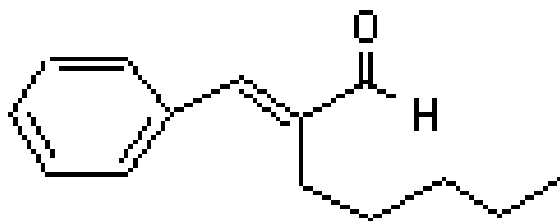


Figure 26 : L'aldéhyde α -amylcinnamique (100)

Il existe quelques isomères comme la 4-cyclohexylacétophénone par exemple (108).

6.2. Origine

On l'obtient par synthèse, par condensation de l'heptanal sur le benzaldéhyde (17).

6.3. Caractères organoleptiques

L'amylcinnamal est un liquide incolore à jaune pâle. Son odeur est florale avec une prédominance d'odeur de jasmin (88).

6.4. Propriétés physico-chimiques

Ce composé est très peu soluble dans l'eau (8,5 mg/L à 25°C) (88). Ses principales caractéristiques sont regroupées dans le tableau VI.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	80°C
Température d'ébullition	284°C
Pression de vapeur	0,0012 mmHg
Densité	0,97
Coefficient de partage octanol/eau Log P	4,33

Tableau VI : Propriétés physiques de l'aldéhyde α -amylcinnamique (88)

Son dosage et son identification peuvent s'effectuer par CG-SM (3).

6.5. Utilisation de l'aldéhyde α -amylcinnamique

C'est un parfum retrouvé dans certains cosmétiques et détergents. C'est également un adjuvant retrouvé dans les cigarettes. Enfin, il sert d'agent de saveur dans l'alimentation et il est reconnu comme sûr d'utilisation par la FDA. On en retrouve par exemple dans les bonbons et les chewing-gums (88).

6.6. Aspects pharmacocinétiques

L'amylcinnamal est rapidement absorbé par voie orale. Il est ensuite métabolisé en l'acide correspondant. L'excrétion est principalement urinaire notamment sous forme d'acide hippurique (88).

6.7. Aspects toxicologiques

6.7.1. Toxicité aigue de l'aldéhyde α -amylcinnamique

Chez le rat, une ingestion massive d'amylcinnamal se traduit principalement par une diminution de l'activité et une somnolence (100).

6.7.2. Toxicité chronique de l'aldéhyde α -amylcinnamique

Pendant 90 jours, 15 rats mâles et femelles ont reçu par voie orale respectivement 6,1 mg/kg/jour et 6,6 mg/kg/jour. Au terme de l'étude, la croissance s'est avérée normale chez les rats traités. Les paramètres hématologiques et chimiques ainsi que les analyses biologiques n'ont pas mis en évidence d'effets toxiques (88).

Quinze rats mâles ont reçu soit 0, 6,1, 30 ou 290 mg/kg et 15 rates ont reçues 0, 6,7, 35 ou 320 mg/kg pendant quatorze semaines. A la 2^{ème}, 6^{ème} et 14^{ème} semaine, le taux

d'hémoglobine et l'hématocrite se sont avérés normaux. Le nombre d'érythrocytes et de leucocytes n'était pas affecté non plus. A la 14^{ème} semaine, il a été observé une augmentation du poids des reins et du foie. Par contre, il n'y avait pas de lésions histologiques associées (15).

L'amylocinnamal n'est pas mutagène et n'est pas référencé à l'IARC (88).

6.7.3. Sensibilisation cutanée et aldéhyde α -amylocinnamique

L' α -amylocinnamaldéhyde est reconnu pour être un sensibilisant cutané. S'il existe un haptène commun impliqué dans les réactions allergiques cutanées engendrées par le cinnamaldéhyde et l'alcool cinnamique, il n'y a pas d'haptène commun entre l'amylocinnamal et le cinnamaldéhyde (29).

En fait, le nombre de cas de sensibilisation cutanée attribuable à l'amylocinnamal ne serait pas si élevé. Une relation cause-effet liée à l' α -amylocinnamique n'a été que peu fréquemment mise en évidence, et, les conditions dans lesquelles ont été réalisés les patchs-tests sont dans certains cas discutables (44).

Cet allergène est vraisemblablement sensibilisant, mais la prévalence qui est annoncée dans la littérature serait plus importante que dans la réalité. En effet, certaines études sont biaisées et les conclusions sont parfois trop vite tirées. Pour lever le doute, il faudrait disposer d'études menées de façon plus stricte (44).

7. L'alcool α -amylcinnamique

7.1. Identification

L'alcool α -amylcinnamique ou alcool 2-pentylcinnamique (figure 27) est encore appelé 2-benzylidène-1-heptanol ou bien buxinol (100).

$C_{14}H_{20}O$

PM = 204

INCI : Amylcinnamyl alcohol

101-85-9 (CAS)

202-982-8 (EINECS)

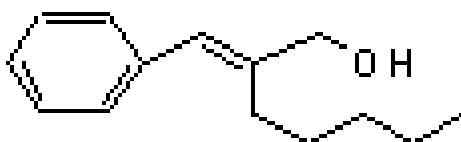


Figure 27 : L'alcool α -amylcinnamique (100)

Il existe quelques isomères : le lilial, l'octaphénone,... (108).

7.2. Origine

Ce composé n'existe pas à l'état naturel : on l'obtient par synthèse (115).

7.3. Caractères organoleptiques

L'alcool α -amylcinnamique se présente sous la forme d'un liquide incolore à jaune pâle. Il a une odeur fleurie (115).

7.4. Propriétés physico-chimiques

L'alcool α -amylcinnamique est très peu soluble dans l'eau. Par contre, il est soluble dans l'éthanol. Sa densité et son indice de réfraction sont présentés dans le tableau VII (115).

Caractéristiques physiques	Valeur
Densité	0,963
Indice de réfraction	$\approx 1,540$

Tableau VII : Densité et indice de réfraction de l'alcool α -amylcinnamique (115)

Son spectre infrarouge est présenté figure 28.

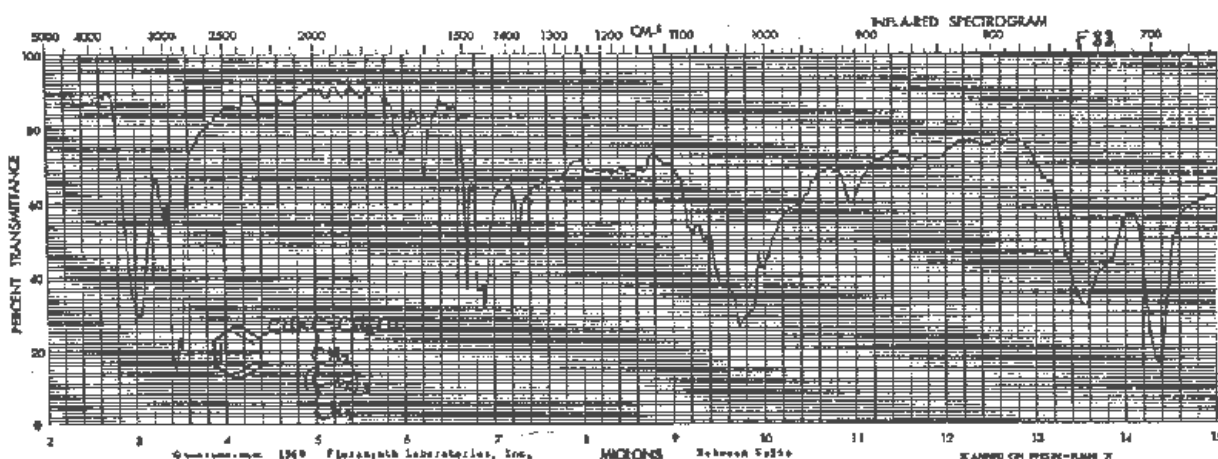


Figure 28 : Spectre infrarouge de l'alcool α -amylcinnamique (94)

Son identification et son dosage peuvent s'effectuer par CG-SM (3).

7.5. Utilisations de l'alcool α -amylcinnamique

C'est un parfum retrouvé dans les produits cosmétiques (certains dentifrices, par exemple). Il y en a aussi dans certaines lessives. Il sert également d'agent de saveur dans l'alimentation (88,113).

7.6. Aspects pharmacocinétiques

Par voie orale, l'alcool α -amylcinnamique est rapidement absorbé par le tractus digestif. Il est ensuite oxydé en α -amylcinnamaldéhyde, puis en acide α -amylcinnamique. Les métabolites sont ensuite excrétés dans les urines sous forme de composés polaires. Dans une plus faible mesure, on retrouve aussi une excrétion fécale (114).

7.7. Aspects toxicologiques

Très peu d'études concernant la toxicité de l'alcool α -amylcinnamique sont disponibles.

7.7.1. Toxicité aiguë de l'alcool α -amylcinnamique

La toxicité aiguë de ce composé s'avère faible chez les rats recevant de l'alcool α -amylcinnamique par voie orale.

Chez le lapin, au niveau cutané, la toxicité aiguë est également faible. Ce composé n'est pas irritant pour la peau des lapins.

Par contre, chez l'Homme, il peut engendrer de l'urticaire (9).

7.7.2. Toxicité chronique de l'alcool α -amylcinnamique

D'après les seules études disponibles, on sait seulement qu'il n'est pas mutagène. Il n'est pas non plus répertorié à l'IARC (114).

7.7.3. Sensibilisation cutanée et alcool α -amylcinnamique

Sur 179 patients suspectés d'être allergiques aux cosmétiques, 7 ont présenté une réaction positive lors de l'application d'alcool α -amylcinnamique à 20% (concentration certes élevée mais non irritante). Il est à noter qu'il peut exister des réactions croisées avec l'amylcinnamal (89).

Au vu des études existantes, d'après Gerberick, on peut le classer comme sensibilisant cutané faible.

8. L'alcool benzylique

8.1. Identification

L'alcool benzylique est appelé également phénylméthanol (figure 29) ou encore alpha-hydroxytoluène (100).

C₇H₈O
PM = 108
Ph. Eur.
INCI : Benzyl alcohol
100-51-6 (CAS)
202-859-9 (EINECS)

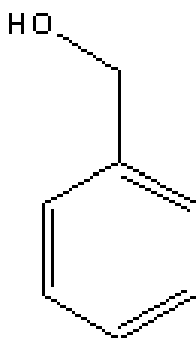


Figure 29 : L'alcool benzylique (100)

Il existe quelques isomères : le crésol et l'anisole par exemple (108).

8.2. Origine

Ce composé est d'origine naturelle. On en retrouve dans le baume du Pérou ou du Tolu sous forme d'ester cinnamique et dans certaines huiles essentielles de plantes comme par exemple celle de jasmin (26,101). Cependant, sa production est surtout industrielle, à partir du toluol notamment, car l'isolement de l'alcool benzylique à partir des végétaux est très onéreuse (115).

8.3. Caractères organoleptiques

L'alcool benzylique se présente sous forme d'un liquide sirupeux, incolore, d'odeur douce et aromatique. Son odeur est agréable et aromatique mais peu intense (26,65).

8.4. Propriétés physico-chimiques

L'alcool benzylique est très peu soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol et à l'éther. De plus, il est soluble dans la plupart des solvants organiques usuels (65,101).

Ses principales caractéristiques sont regroupées dans le tableau VIII.

Caractères physiques	Valeur
Température de fusion	-15°C
Température d'ébullition	205°C
Pression de vapeur	13,3 Pa (30°C)
Densité	1,045
Indice de réfraction	1,538-1,541
Coefficient de partage octanol/eau Log P	1,1

Tableau VIII : Propriétés physiques de l'alcool benzylique (65,100,115)

Son spectre infrarouge est présenté figure 30.

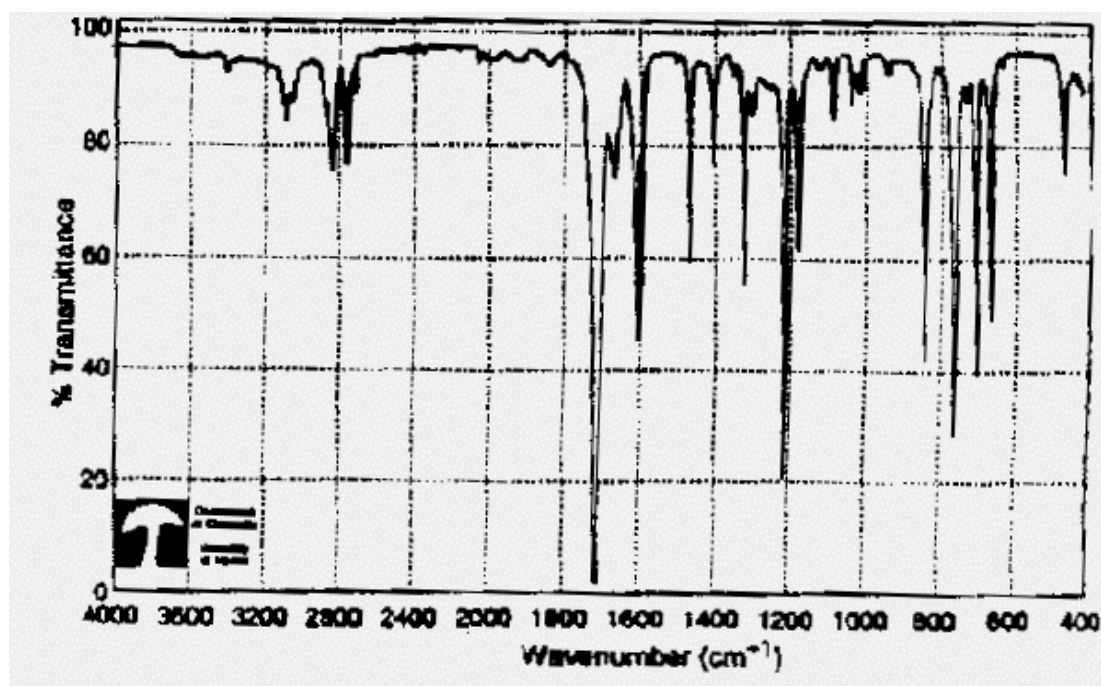


Figure 30 : Spectre infrarouge de l'alcool benzylique (106)

Son identification peut être effectuée par spectrophotométrie infrarouge et comparaison avec le spectre de référence (alcool benzylique SCR) (65).

Le dosage est décrit à la Pharmacopée : à 0,900 g d'alcool benzylique, on ajoute 15 mL d'un mélange récemment préparé d'un volume d'anhydride acétique et 7 volumes de pyridine R. Ensuite, on chauffe à reflux pendant 30 minutes. Puis, refroidir et ajouter 25mL d'eau R. Enfin, titrer par de l'hydroxyde de sodium 1M en présence de 0,25 mL de phénolphthaléine. Faire un titrage à blanc en parallèle (65).
A noter que l'on peut également procéder par CG-SM (3).

8.5. Utilisations de l'alcool benzylique

Elles sont diverses :

- solvant pour vernis, peintures, encres, bain de teinture pour fibres naturelles et synthétiques ;
- matière première utilisée en synthèse organique, notamment pour la fabrication des esters benzyliques très usités dans l'industrie des parfums, colorants et plastifiants ;
- constituant de bain de développement pour photographie couleur ;
- conservateur pour produits pharmaceutiques, cosmétiques et phytosanitaires ;
- en parfumerie, il est surtout utilisé comme solvant car sa solubilité est bonne et son odeur discrète ;
- enfin, c'est un principe actif de certains médicaments comme la Biseptine® ou les pastilles Vicks® (25,46).

8.6. Aspects pharmacocinétiques

L'alcool benzylique est facilement absorbé par voies digestive, percutanée et respiratoire. Une étude réalisée chez le chien fait état d'une demi-vie plasmatique de 90 minutes dans le cas d'une injection intraveineuse de 50 à 100 mg/kg (sous forme d'une solution à 2,5% dans le sérum physiologique) (46).

Chez l'Homme comme chez l'animal de laboratoire (lapin, chien,...), l'alcool benzylique absorbé est rapidement oxydé en acide benzoïque, essentiellement par action de l'alcool-déshydrogénase hépatique. L'acide benzoïque formé est conjugué avec la glycine et éliminé dans les urines principalement sous forme d'acide hippurique. Après ingestion de 1,5 g d'alcool benzylique, on retrouve dans les urines en 6 heures 75 à 85% du produit sous forme d'acide hippurique (46).

8.7. Aspects toxicologiques

8.7.1. Toxicité aigue de l'alcool benzylique

Des rats auraient reçu 10 administrations quotidiennes de 450 mg/kg d'alcool benzylique (en solution à 20% dans de l'huile d'arachide) sans autre atteinte clinique qu'une perte de poids transitoire. Chez le chien, des doses supérieures ou égales à 200 mg/kg administrées par sonde gastrique provoquent une irritation du tractus gastro-intestinal. D'une façon générale, les doses sublétales entraînent une dépression du système nerveux central avec coma et paralysie des centres respiratoires. Aucune anomalie n'est décelable à l'examen anatomo-pathologique (46).

En ce qui concerne la toxicité par inhalation, elle a fait l'objet de plusieurs expérimentations chez le rat, mais dans des conditions telles que la DL50 n'a pu être déterminée correctement (46).

On ne retrouve ni par voie orale, ni par voie respiratoire les activités diurétique et hypotensive qui sont observées lorsque le produit est administré par voie parentérale (46).

La DL50 par voie percutanée chez le lapin est de 2g/kg ; les symptômes d'intoxication systémique sont sensibles pour une application de 1 g/kg (5 mL/kg d'une solution à 20% dans l'acétone) (46).

Localement, l'alcool benzylique a des propriétés anesthésiques et provoque un érythème léger sur la peau du lapin et du cobaye ; l'irritation reste néanmoins modérée si le produit pur est appliqué sous pansement occlusif maintenu 24 heures. Chez le cobaye, le produit ne se montre pas sensibilisant (101).

Chez l'Homme, en cas d'ingestion accidentelle de quantités importantes d'alcool benzylique, les premiers signes de l'intoxication sont digestifs (sensations de brûlures, douleurs abdominales, vomissements et diarrhées). Ils s'accompagnent ensuite d'une atteinte neurologique centrale (céphalées, sensations de vertige, somnolence et éventuellement coma) (46).

Lors d'exposition à des concentrations atmosphériques élevées, on note une irritation des voies aériennes supérieures (46).

Une intoxication mortelle a été signalée suite à une administration rectale (46).

8.7.2. Toxicité chronique de l'alcool benzylique

Peu d'études sont disponibles concernant la toxicité chronique de l'alcool benzylique.

Les rares études disponibles ont signalé chez des animaux (souris, cobaye) soumis à une administration prolongée du produit une hyperglycémie, une accélération de l'épuration hépatique, mais aussi des paralysies des membres postérieurs (46).

Chez l'Homme, plusieurs cas d'intoxication ont été signalés avec des céphalées violentes, des vertiges, des troubles gastro-intestinaux et une perte de poids chez des travailleurs utilisant depuis un mois et demi à deux mois un vernis contenant 10% d'alcool benzylique. Les symptômes ont disparu lorsqu'on a mis fin à l'utilisation de ce vernis. Cependant la signification précise de cette observation est limitée par le fait de la présence dans le vernis incriminé de nombreux produits autres que l'alcool benzylique (46).

Il n'a pas été déterminé de NOAEL pour ce composé, cependant une ADI a été fixée par le SCF en 1981 à 5 mg/kg/jour.

De plus, deux ans d'étude menée chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène. Il n'est pas non plus reconnu comme étant mutagène (46).

8.7.3. Toxicité de l'alcool benzylique sur la reproduction

L'administration par gavage chez la souris de 750 mg/kg par jour d'alcool benzylique dans l'eau, du 6^{ème} au 13^{ème} jour de gestation n'a entraîné qu'une diminution du poids des nouveaux-nés à la naissance (46).

Chez la vache, la perfusion intra-utérine de 0,5 à 2 g d'alcool benzylique (sous forme de solution aqueuse à 5%) entraîne des perturbations du cycle oestral mais est sans effet sur la fertilité (46).

Injecté dans l'œuf de poule à la dose de 0,01 à 0,02 mL, l'alcool benzylique pur provoque pendant la première semaine d'incubation, un certain nombre de malformations des embryons (méningocèle, défauts des membres et du bec) (46).

8.7.4. Sensibilisation cutanée et alcool benzylique

L'alcool pur est irritant pour la peau et les muqueuses mais les solutions dont la concentration est inférieure ou égale à 4 % sont bien tolérées (46).

Concernant son utilisation prolongée, l'alcool benzylique est, comme la plupart des solvants, susceptible de provoquer des dermatoses d'irritation par contacts répétés et prolongés (46).

Gerberick l'a classé comme sensibilisant cutané faible.

9. Le benzoate de benzyle

9.1. Identification

Le benzoate de benzyle ou benzoate de phénylméthyl (figure 31) est encore appelé benylate (100).

$C_{14}H_{12}O_2$

PM = 212

Ph. Eur.

INCI : Benzyl benzoate

120-51-4 (CAS)

204-402-9 (EINECS)

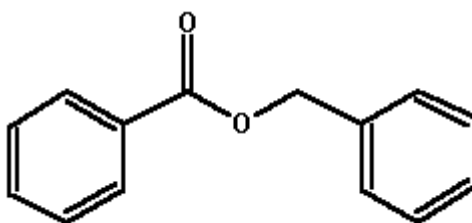


Figure 31 : Le benzoate de benzyle (65)

Il existe quelques isomères : l'acide diphénylacétique, le 4-benzyloxybenzaldéhyde et la 4-méthoxybenzophénone (108).

9.2. Origine

Son origine est naturelle. On en retrouve dans le baume du Pérou, le baume du Tolu et dans le jasmin (101).

La synthèse industrielle est possible et peut se faire à partir de l'alcool benzylique et du benzoate de sodium en présence de triéthylamine. On peut également en fabriquer par transestérification du benzoate de méthyle (101).

9.3. Caractères organoleptiques

Il se présente sous forme de cristaux incolores ou sensiblement incolores ou bien sous la forme d'un liquide huileux incolore ou sensiblement incolore. Il possède une faible odeur aromatique et présente un goût âcre (65,101).

9.4. Propriétés physico-chimiques

Le benzoate de benzyle est pratiquement insoluble dans l'eau (15,3 mg/L à 20°C), miscible à l'alcool, au chloroforme et à l'éther. Il est également soluble dans l'acétone et le benzène (65,101).

Ses principales caractéristiques sont répertoriées dans le tableau IX.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	18°C
Température d'ébullition	323°C
Pression de vapeur	1,3 mmHg (44°C)
Densité	1,12
Indice de réfraction	1,568-1,570
Coefficient de partage octanol/eau Log P	3,97

Tableau IX : Propriétés physiques du benzoate de benzyle (65,100,114)

Son identification peut s'effectuer par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge et comparaison avec le spectre de référence du benzoate de benzyle de la Pharmacopée européenne (65).

On peut également procéder par ajout de 25 mL d'hydroxyde de sodium à 2 g de benzoate de benzyle. Puis chauffage à reflux. On obtient finalement un précipité dont le point de fusion doit être compris entre 121 et 124°C (65).

Le dosage est défini ainsi à la Pharmacopée européenne "à 2,0 g de benzoate de benzyle, ajoutez 50,0 mL d'hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M. Faites bouillir doucement à reflux pendant 1h. Titrez la solution chaude par l'acide chlorhydrique 0,5 M en présence de 1mL de solution de phénolphthaléine R. Effectuez un titrage à blanc. 1 mL d'hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M correspond à 106,1 mg de C₁₄H₁₂O₂" (65).

L'identification et le dosage peuvent également se faire par CG-SM (3).

9.5. Utilisations du benzoate de benzyle

Elles sont diverses :

- dans les cosmétiques, il est utilisé comme substance parfumante (notamment dans les parfums) auxquels il procure une senteur fleurie ;
- c'est aussi un pesticide ;
- il sert de repellent contre les moustiques ;
- dans l'alimentation, il est retrouvé comme agent de saveur (chewing-gums, glaces et boissons non alcoolisées) ;
- sous forme de lotion, il sert d'acaricide (on en retrouve dans la spécialité Ascabiol®) ;
- en usage vétérinaire, il est utilisé comme scabicide et pédiculicide ;
- autrefois, il servait en cas de diarrhée, dysenterie, coliques rénale ou urétrale ou en cas d'excès de péristaltisme intestinal, spasme bronchique et asthme (25,101).

9.6. Aspects pharmacocinétique

Le benzoate de benzyle est rapidement absorbé par voie orale et il est hydrolysé en acide benzoïque et en alcool benzylique qui est, par la suite, oxydé en acide benzoïque (113). Ce dernier se conjugue avec la glycine pour former l'acide hippurique. On peut également avoir une conjugaison de l'acide benzoïque avec l'acide glucuronique et voir ainsi de l'acide benzoïque excrété sous forme de glucuronoconjugués. L'acide hippurique et les glucuronoconjugués sont principalement excrétés dans les urines, à des concentrations variables selon les espèces et la dose de benzoate de benzyle ingérée (113).

L'absorption percutanée de cet allergène a été mesurée chez l'homme et le singe. Chez l'Homme, 54 % de la dose appliquée pénètrent dans la peau en 24 heures alors que l'absorption est de 69% chez le singe et ce, quand l'étude est réalisée avec un système occlusif (101).

9.7. Aspects toxicologiques

9.7.1. Toxicité aigue du benzoate de benzyle

Il est rapporté le cas d'un bébé de 2 mois (4,2 kg) chez qui un bain de tout le corps (sauf la tête) a été réalisé avec une solution contenant 43% de benzoate de benzyle. Le bébé a fait des convulsions 2h30 après le bain et elles ont été maîtrisées avec du diazépam. Le bébé, réexaminé à l'âge de 6 mois, présentait un état de santé normal (101).

Les signes cliniques d'une intoxication aigue par voie orale chez l'animal regroupent une hypersalivation, une piloérection, une incoordination musculaire, des tremblements, une paralysie progressive des membres postérieurs, avec prostration, convulsions, dyspnée et mort souvent précédée d'une paralysie respiratoire (101).

Chez le chat une étude de la toxicité par voie dermique en utilisant un mélange contenant 33% de benzoate de benzyle a été effectuée. On applique deux doses de 22,42 mg chacune et on provoque la mort des animaux en 43, 46 et 69 heures, après l'application selon le solvant utilisé (101).

9.7.2. Toxicité chronique du benzoate de benzyle

Des lapins ont reçu 556 mg/kg/jour de benzoate de benzyle au niveau cutané pendant 90 jours. On a noté une légère dermatose et un affaiblissement des individus. A des doses plus élevées, on observe une atrophie des testicules, légère à modérée, ainsi qu'une élévation des leucocytes. En plus, on soupçonne le benzoate de benzyle d'avoir entraîné des dégâts rénaux (114).

Par ailleurs, il s'avère qu'au niveau dermique, le benzoate de benzyle n'est pas toxique chez le cochon d'inde, le mouton et le cheval, même après 5 ou 6 applications quotidiennes. Par contre, il est toxique chez le chat (101).

Une ADI chez l'Homme a été fixée entre 0 et 5 mg/kg (113).

Le benzoate de benzyle n'est pas répertorié à l'IARC en ce qui concerne le risque cancérigène. Il ne serait pas mutagène non plus (113).

9.7.3. Toxicité du benzoate de benzyle sur la reproduction

Une étude a été menée sur des rates gestantes du 1^{er} jour de gestation au 21^{ème} jour après la naissance. La dose donnée était de 595 mg/kg/jour chez la femelle gestante puis chez la descendance. Il n'a pas été observé de signes d'anormalité du squelette ou des viscères (114).

9.7.4. Sensibilisation cutanée et benzoate de benzyle

Plusieurs études sont disponibles mais toutes ne concluent pas la même chose (89).

Dans certaines études chez l'Homme, une sensibilisation au benzoate de benzyle a certes été observée mais rarement (40).

Dans d'autres, aucune sensibilisation n'a été notée (89).

Enfin, une étude menée sur environ 12000 patients allergiques a mis en évidence deux cas de sensibilisation se traduisant par une dermatose allergique. Le benzoate de benzyle possède donc bien un potentiel de sensibilisation cutanée mais celui-ci, en l'état actuel des connaissances, s'avère très faible (40).

10. Le cinnamate de benzyle

10.1. Identification

Le cinnamate de benzyle ou phenyl-3-propene-2-oate de benzyle (figure 32) est encore appelé benzyl gamma-phenylacrylate ou encore benzyl-3-phenylpropenoate ou bien cinnamein (100).

$C_{16}H_{14}O_2$

PM = 238

Ph. Eur. (mais inscrit en tant que réactif d'où pas de monographie)

INCI : benzyl cinnamate

103-41-3 (CAS)

203-109-3 (EINECS)

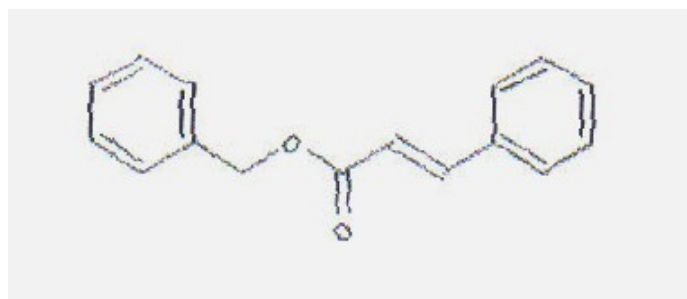


Figure 32 : Le cinnamate de benzyle (100)

Il existe quelques isomères comme le 4,4'-diacétylbiphényle, la 4-méthoxychalcone et le 1,4-diméthoxyanthracène (108).

10.2. Origine

On en trouve dans le baume du Pérou et le baume du Tolu. On en retrouve également dans le copahu (101).

Industriellement, le cinnamate de benzyle est produit par estérification de l'alcool benzylique avec l'acide cinnamique. Une autre méthode se pratique aussi et consiste à

chauffer du cinnamate de sodium avec un excès de chlorure de benzyle en présence de diéthylamine (101).

10.3. Caractères organoleptiques

Le cinnamate de benzyle est une poudre blanche à jaune pâle. Son odeur est douce et rappelle celle du sapin. Sa saveur ressemble à celle du miel (101).

10.4. Propriétés physico-chimiques

Le cinnamate de benzyle est soluble dans l'alcool à 90°C, dans l'éther et dans les huiles (65,101).

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (9,27 mg/L à 25°C), le propylène glycol et la glycérine (101).

Ses principales caractéristiques sont répertoriées dans le tableau X.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	39°C
Température d'ébullition	197°C
Pression de vapeur	< 0,1 hPa
Densité	1,11
Coefficient de partage octanol/eau Log P	4,06

Tableau X : Propriétés physiques du cinnamate de benzyle (100)

Son identification et son dosage peuvent être faits par CCM ou CG-SM (3,101).

10.5. Utilisations du cinnamate de benzyle

Le cinnamate de benzyle sert :

- d'agent de senteur utilisé notamment comme fixateur de parfums ;
- d'agent de saveur utilisé dans l'alimentation (dans certaines boissons, certaines crèmes glacées et dans les gélamines) (101).

10.6. Aspects pharmacocinétiques

Après absorption orale, le cinnamate de benzyle est hydrolysé en acide cinnamique et alcool benzylique par une estérase. L'alcool benzylique est oxydé en acide benzoïque puis excrétée principalement sous forme d'acide hippurique. Enfin, l'acide cinnamique, quant à lui, est métabolisé comme indiqué sur la figure 33. L'excrétion des métabolites est principalement urinaire. Chez le rat, en moins de 24 heures, on retrouve dans les urines

du benzoyl glucuronide, de l'acide benzoïque, de l'acide 3-hydroxy-3-phényl-propionique et de l'acide cinnamique excrété sous forme inchangée et enfin de l'acide hippurique en proportions nettement plus importantes que le reste (113).

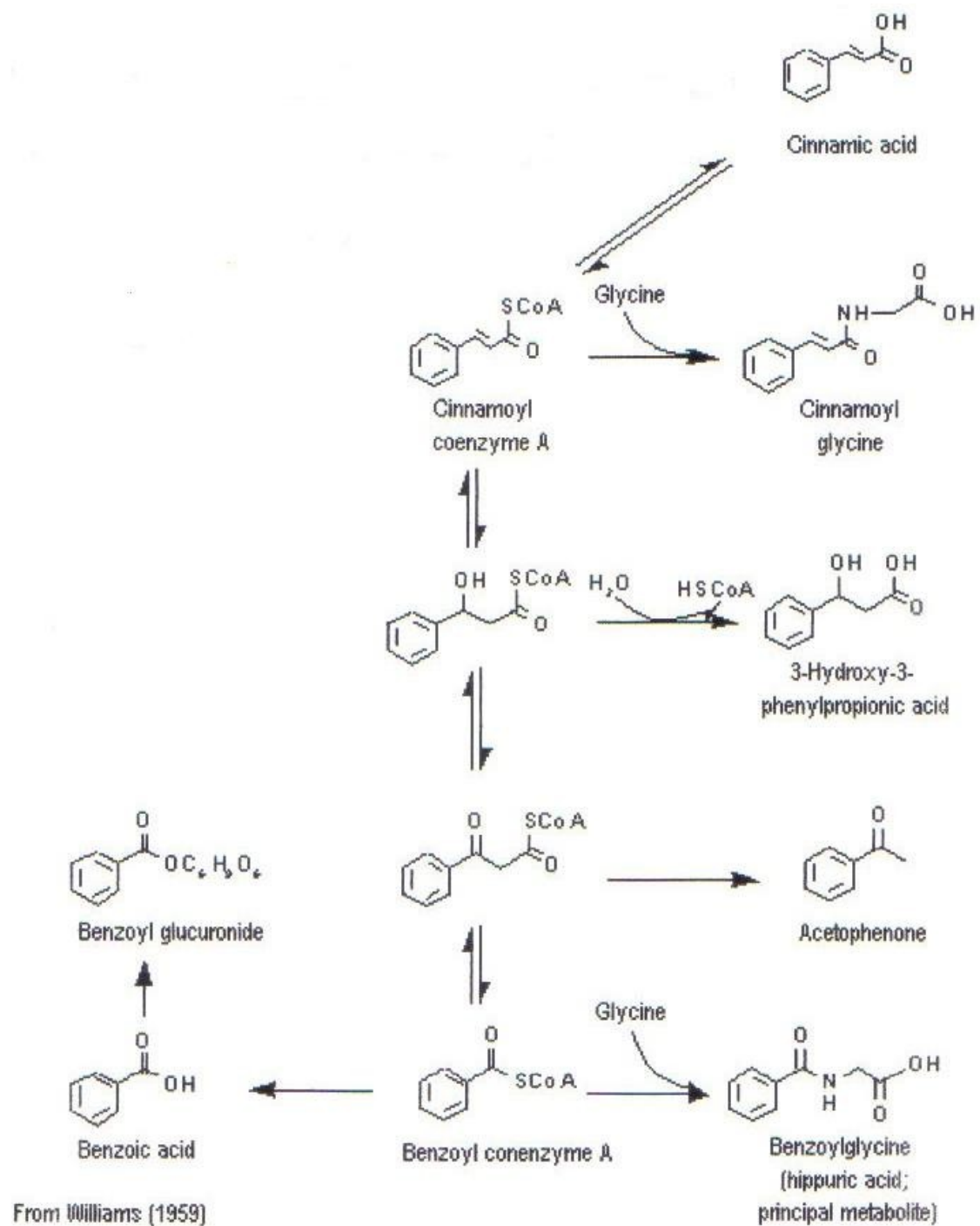


Figure 33 : Métabolisme de l'acide cinnamique chez les mammifères (voie orale) (113)

10.7. Aspects toxicologiques

10.7.1. Toxicité aiguë du cinnamate de benzyle

Une intoxication aiguë peut se manifester par une irritation de la peau, du tractus digestif ou de l'appareil respiratoire, selon la voie d'administration (101).

Chez le rat, une prise massive *per os* de cinnamate de benzyle se traduit par une gastrite, une somnolence, voire même un coma (101).

10.7.2. Toxicité chronique du cinnamate de benzyle

Une seule étude (datant de 1967 !) concernant sa toxicité par voie orale et menée pendant 19 semaines est disponible. Trois groupes de 5 rats ont reçu respectivement pendant ces 19 semaines 0, 50 ou 500 mg/kg/jour de cinnamate de benzyle. On n'a pas observé de différence significative dans la prise de nourriture ni dans la prise de poids entre les groupes. L'examen hématologique et l'analyse des poids des organes principaux ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre les trois groupes. Enfin, pour les tissus : même constat, pas de différence notée (113).

Sa NOAEL est fixée à 500 mg/kg/jour chez l'Homme (113).

Le cinnamate de benzyle ne serait pas mutagène et n'est pas répertorié à l'IARC (101,113).

10.7.3. Sensibilisation cutanée et cinnamate de benzyle

Une étude effectuée chez l'homme avec une solution à 8% de cinnamate de benzyle n'a pas mis en évidence d'effet sensibilisant. Il est considéré comme sensibilisant cutané faible chez l'Homme (89).

11. Le salicylate de benzyle

11.1. Identification

Le salicylate de benzyle ou phénylméthyl 2-hydroxybenzoate (figure 34) est encore appelé benzyl o-hydroxybenzoate (100).

$C_{14}H_{12}O_3$
PM = 228
INCI : Benzyl salicylate
118-58-1 (CAS)
204-262-9 (EINECS)

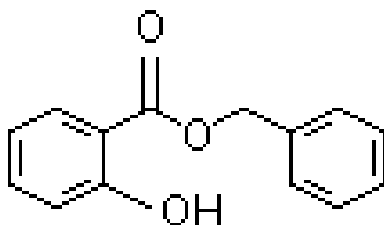


Figure 34 : Le salicylate de benzyle (100)

Il existe quelques isomères : l'acide benzylique, la 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone ou encore le benzyl-4-hydroxybenzoate (108).

11.2. Origine

Il est présent dans la nature. Sa synthèse industrielle s'effectue en faisant réagir du salicylate de sodium avec du chlorure de benzyle (115).

11.3. Caractères organoleptiques

Le salicylate de benzyle est un liquide visqueux, incolore à jaune clair ou solide selon la température. Il a une odeur légèrement douce, fraîche, balsamique voire herbeuse (101,115).

11.4. Propriétés physico-chimiques

Le salicylate de benzyle est pratiquement insoluble dans l'eau (24,6 mg/L à 25°C). Par contre, il est soluble dans les huiles, très soluble dans l'éthanol à 95%, l'acétone ou l'éther (101,115).

Ses principales caractéristiques sont groupées dans le tableau XI.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	130°C
Température d'ébullition	320°C
Pression de vapeur	<0,001 mmHg (20°C)
Densité	1,18
Coefficient de partage octanol/eau Log P	4,31

Tableau XI : Propriétés physiques du salicylate de benzyle (86,100,115)

Le dosage et l'identification peuvent s'effectuer par CG-SM (3).

11.5. Utilisations du salicylate de benzyle

Elles sont diverses :

- agent de saveur utilisé dans l'alimentation agréé par la FDA (on en retrouve dans les bonbons et certains desserts contenant de la gélatine) ;
- c'est aussi un additif retrouvé dans les cigarettes ;
- on en retrouve également dans certains détergents (86).

Il est présent dans certains parfums en tant que substance parfumante et participe à l'odeur fleurie. Il y en a également dans certaines crèmes et laits autobronzants (86).

Enfin, c'est un filtre solaire appartenant à la classe des salicylates. Il faut savoir que cette classe de filtres est l'une des premières à avoir été utilisée. Mais, maintenant, des composés comme le salicylate de benzyle sont moins usités car moins efficaces que les nouvelles molécules (22).

11.6. Aspects pharmacocinétiques

Par voie orale, on a une hydrolyse de la fonction ester par une estérase. Les produits d'hydrolyse sont excrétés sous forme inchangée ou glucuronoconjugués ou bien conjugués à la glycine. L'excrétion des métabolites ainsi formés se fait par voie urinaire (86,113).

Il faut aussi noter que d'autres voies métaboliques mineures existent également et mettent en jeu la flore intestinale, après excrétion biliaire des conjugués (113).

11.7. Aspects toxicologiques

11.7.1. Toxicité aigue du salicylate de benzyle

Une seule étude datant de 1970 a été retrouvée. Peu de détails la concernant sont disponibles. Trois groupes de six rats étaient constitués. On leur a donné en une seule fois une dose de 1250, 2500 ou 5000 mg/kg, selon le groupe auquel ils appartenaient. L'observation a duré sept jours. A 1250 mg/kg, il n'a pas été observé de mort. A 2500 mg/kg, quatre décès sont relevés. A 5000 mg/kg tous les rats sont morts (113).

11.7.2. Toxicité chronique du salicylate de benzyle

Il n'y a pas d'étude valable disponible. D'après les études de mutagénèse effectuées, cet allergène n'aurait pas d'activité mutagène (86,101). De plus, il n'est pas répertorié à l'IARC (101).

11.7.3. Sensibilisation cutanée et salicylate de benzyle

Après une étude de 1983 réalisée sur 10538 personnes ayant subi un patch-test avec du salicylate de benzyle à 10%, il n'a pas été noté de réaction particulière attribuable à ce composé. Cette étude montre le faible potentiel du salicylate de benzyle à induire une réaction d'hypersensibilité cutanée. Cette étude justifie le fait que ce composé peut être utilisé sans danger particulier dans les parfums et autres produits cosmétiques (50).

Cependant, d'autres études disponibles ne concluent pas la même chose.

Ainsi, une étude menée au Japon (sur un nombre inconnu de sujets souffrant d'eczéma) a montré que 2,3% des sujets testés avec du salicylate de benzyle à 2% ont présenté des réactions positives à cet allergène. Dans un autre protocole, 6 personnes sur 241, souffrant d'eczéma, ont présenté une réaction de sensibilisation au salicylate de benzyle à 2%. D'après les informations disponibles, le salicylate de benzyle engendrerait, en patch-test, plus de réactions positives au Japon qu'en Europe ou aux Etats-Unis. Au vu des différentes études disponibles, on peut le considérer comme un sensibilisant cutané, mais là encore, des études fiables et pertinentes manquent (89).

De plus, le salicylate de benzyle peut, lorsqu'il est appliqué sur le visage engendrer la survenue d'hyperpigmentation (89,107).

12. L'hexyl cinnamal

12.1. Identification

L'hexyl cinnamal ou 2-hexyl-3-phényl-2-propenal (figure 35) est encore appelé α -hexylcinnamaldéhyde (101).

$C_{15}H_{20}O$
PM = 216
INCI : Hexyl cinnamal
101-86-0 (CAS)
202-983-3 (EINECS)

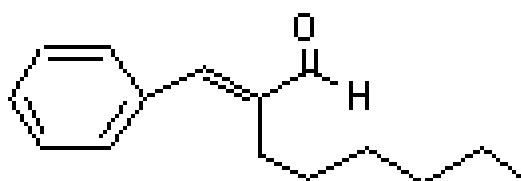


Figure 35 : L'hexyl cinnamal (88)

Il existe des isomères comme le 2-(4-méthylphényl)-6-méthyl-4,6-heptadien-2-ol par exemple (108).

12.2. Origine

On l'obtient uniquement par synthèse en réalisant la condensation de l'octanal avec du benzaldéhyde (88).

12.3. Caractères organoleptiques

C'est un liquide huileux jaune pâle avec une douce odeur florale. Son arôme est fleuri et évoque le jasmin (88).

12.4. Propriétés physico-chimiques

Sa solubilité dans l'eau est très faible (2,75 mg/L à 20°C) (88).

Ses principales caractéristiques sont groupées dans le tableau XII.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	4°C
Température d'ébullition	304°C
Pression de vapeur	< 0,02 mmHg (20°C)
Densité	0,95
Coefficient de partage octanol/eau Log P	4,82

Tableau XII : Propriétés physiques de l'hexyl cinnamal (88,100)

Son identification et son dosage peuvent se faire par CG-SM (3).

12.5. Utilisations de l'hexyl cinnamal

L'hexylcinnamal sert :

- de parfum dans les produits cosmétiques (parfums, savons,...) ;
- d'agent de senteur retrouvé dans certains détergents ;
- d'agent de saveur utilisé dans l'alimentation (88).

12.6. Aspects pharmacocinétiques

Ce produit est rapidement absorbé par voie orale au niveau du tractus gastrointestinal. Il est métabolisé, puis excrété essentiellement dans les urines et dans une plus faible mesure dans les selles. Les métabolites sont excrétés sous forme de composés polaires (notamment sous forme d'acide hippurique) et ce, en moins de 24 heures (88).

12.7. Aspects toxicologiques

12.7.1. Toxicité aigue de l'hexyl cinnamal

Une intoxication aigue chez le rat se traduit par une léthargie, une anorexie et une perte de poids (101).

Chez le lapin, une application dermique unique de 1, 2 ou 3 g/kg sous occlusion a été effectuée. Après sept jours d'observation il n'a pas été constaté de mortalité (88).

Chez le rat, on a étudié les conséquences de l'inhalation de ce composé à la dose de 5 mg/L pendant quatre heures. L'observation s'est poursuivie jusqu'à 14 jours après l'inhalation. Il n'a pas été observé de mort. Cependant des cas de congestions pulmonaires ainsi que l'apparition de petits points gris-vert au niveau des poumons ont été décelés (88).

12.7.2. Toxicité chronique de l'hexyl cinnamal

Une étude datant de 1980 menée chez le rat a été réalisée. Il était effectué une application percutanée de 0,125, 0,25, 0,50 ou 1g/kg/jour pendant 90 jours consécutifs. Dix rats étaient utilisés pour chaque dosage. Pour la dose maximale, 8 rats sont morts au cours des 90 jours d'expérimentation. Des changements ont été observés au niveau de l'hémoglobine, de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et des transaminases (pour les doses de 0,25, 0,5 et 1g/kg/jour). Une diminution de la glycémie a été observée chez tous les rats traités. On a également décelé une irritation dose-dépendante du tractus gastro-intestinal et de la peau traitée.

Pour des doses de 0,25 à 1g/kg/jour une augmentation du poids du foie et des reins chez le mâle a été remarquée. Enfin, à 1g/kg/jour, on note l'apparition de vacuoles au niveau hépatique, avec une hyperplasie des glandes sébacées et une diminution des tissus lymphoïdes. Ainsi, une toxicité multisystémique a été mise en évidence avec cette étude notamment à partir de la dose de 0,25 g/kg/jour (88).

En 1981, une autre étude de 90 jours menée chez le rat et se proposant d'appliquer au niveau cutané une dose de 25 mg/kg/jour d'hexylcinnamal n'a pas mis en évidence de toxicité (88).

Enfin, une étude de 28 jours menée chez le rat et consistant en une administration percutanée quotidienne d'hexylcinnamaldéhyde à des doses de 0,15, 0,375, 0,75, 1,5 et 3,0 g/kg/jour a permis de déceler un érythème et une sécheresse cutanés, pour toutes les doses appliquées. Aux doses de 1,5 et 3 g/kg/jour, on note une diminution du poids du corps, une hausse des transaminases, un épaissement de la peau, une congestion pulmonaire et une irritation du tractus gastro-intestinal. A toutes les doses, sauf 0,15 g/kg/jour une dermatose avec hyperkératose sévère a été rapportée. On observe donc des pathologies notables et en plus il est mis en évidence des changements des paramètres cliniques, biochimiques et hématologiques lors de l'application répétée d'hexylcinnamal (88).

Par ailleurs, l'hexylcinnamaldéhyde n'aurait pas de propriétés mutagènes. Concernant un effet carcinogène, il n'existe pas de données disponibles à l'IARC (88).

12.7.3. Sensibilisation cutanée et hexyl cinnamal

C'est un sensibilisant cutané. En effet, il est utilisé comme témoin dans les études de sensibilisation chez les animaux (24).

Quelques cas d'allergie de contact liée à l'hexylcinnamal ont été rapportés chez l'Homme (89).

13. L'alpha-iso-méthylionone

13.1. Identification

L'alpha-iso-méthylionone ou 3-méthyl-4-(2,6,6-triméthyl-2-cyclohexène-1-yl)-3-butène-2-one (figure 36) est appelée également isométhylionone, alpha- ou bien gamma-méthylionone ou encore alpha cétone (100).

$C_{14}H_{22}O$

PM = 206

INCI : Alpha-isomethyl ionone

127-51-5 (CAS)

204-846-3 (EINECS)

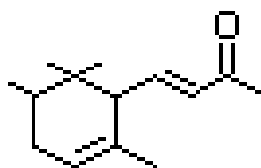


Figure 36 : L'alpha-iso-méthylionone (113)

Il existe quelques isomères : le 4-octyl-phénol, le 8-phényl-1-octanol et l'irone (108).

13.2. Origine

Ce composé n'est pas retrouvé dans la nature. On l'obtient uniquement par synthèse (113).

13.3. Caractères organoleptiques

L'alpha-iso-méthylionone (ou γ -méthylionone) est un liquide incolore à jaune pâle, son odeur est florale, avec une pointe de violette, et légèrement boisée (98).

13.4. Propriétés physico-chimiques

La γ -méthylionone est quasiment insoluble dans l'eau (16 mg/L à 20°C), par contre, elle est soluble dans l'alcool (98).

Ses principales caractéristiques sont groupées dans le tableau XIII.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	45°C
Température d'ébullition	238°C
Pression de vapeur	0,006 mmHg (20°C)
Densité	0,93
Coefficient de partage octanol/eau Log P	4,6

Tableau XIII : Propriétés physiques de la γ -méthylionone (98,100)

L'identification et le dosage s'effectuent par CG-SM (3).

13.5. Utilisations de l' α -iso-méthylionone

Elle sert d'agent parfumant dans des produits cosmétiques tels que les parfums ou les savons (98).

C'est aussi un agent de saveur utilisé dans certains aliments auxquels elle confère une saveur de framboise, de fraise ou de myrtille (113).

13.6. Aspects pharmacocinétiques

Par voie orale, l' α -iso-méthylionone est métabolisée selon une voie commune à celle de l' α -ionone. Cependant, il se peut que la métabolisation de l' α -iso-méthylionone soit plus lente que celle de l' α -ionone. Il est admis que ces deux composés sont métabolisés en produits inoffensifs. L'analyse de l'urine de rats nourris avec 170 g d' α -ionone (élément structurellement proche de l'allergène étudié) a permis la mise en évidence d'un composé hydroxylé, dérivé de l' α -ionone et formé à partir de l'oxydation allylique du cycle (113).

Concernant, l' α -isométhyl ionone sa métabolisation par voie orale se fait en deux étapes :

- (1) hydroxylation allylique du cycle en position 3 suivie de l'oxydation du groupe hydroxyl en dérivé 3-oxo ;
- (2) réduction de la fonction cétone de la chaîne latérale en alcool secondaire correspondant (113).

On a ainsi la formation de métabolites polaires qui sont excrétés dans les urines, inchangés ou conjugués à l'acide glucuronique (113).

13.7. Aspects toxicologiques

13.7.1. Toxicité aigue de l'alpha-isométhyl ionone

Une étude de 1977 et consistant en l'administration par voie orale chez le rat d'une dose de 5000 mg/kg a entraîné la mort d'un seul des rats sur les dix testés (113).

Chez le lapin, une application cutanée de 2500 ou 5000 mg/kg a été réalisée. A la dose de 5000 mg/kg la mort de 6 lapins sur 10 a été observée. Toujours à cette dose, on a observé deux cas de diarrhée et un cas d'anorexie et de léthargie. Aux deux doses étudiées, des rougeurs et oedèmes se sont révélés (109).

13.7.2. Toxicité chronique de l'alpha-isométhyl ionone

Une étude de 1965 concernant sa toxicité par voie orale est disponible. Des rats ont été nourris pendant 90 jours avec des doses de 3,55 mg/kg chez le mâle et 4,10 mg/kg chez la femelle. Seuls, les mâles ont présenté une faible baisse de l'hémoglobine (mais non significative statistiquement). Il n'y a pas eu de changement du taux d'hématocrite, ni du nombre d'érythrocytes. Il a été conclu que l'alpha-isométhyl ionone n'avait pas d'effet sur les paramètres mesurés. Son ADI a été fixée à 0,035 mg/kg/jour (113).

Elle n'est pas répertoriée à l'IARC.

Il n'a pas non plus été mis en évidence d'effet mutagène avec ce composé (113).

13.7.3. Sensibilisation cutanée et alpha-isomethyl ionone

Cet allergène est souvent reporté comme étant un sensibilisant cutané faible à modéré. Cependant, au vu des quelques études et cas reportés, on peut mettre ceci en doute. Des études menées chez l'animal tendent à démontrer qu'il n'y a pas lieu de le considérer comme un sensibilisant, et, les tests prédictifs effectués chez l'Homme vont dans ce sens. Seulement deux rapports cliniques décrivent des réactions cutanées avec des produits contenant de l'alpha-isométhylionone. Cependant, il n'est même pas prouvé que l'agent causal soit bien l'alpha-isométhylionone. Trop peu d'études fiables sont disponibles concernant le potentiel sensibilisant de cette molécule. Il serait nécessaire d'organiser des études plus complètes et plus pertinentes pour pouvoir mieux conclure et faciliter le diagnostic des spécialistes (45).

14. Le lilial

14.1. Identification

Le lilial ou 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldehyde (figure 37) est encore appelé lilialdéhyde ou bien 3-(p-t-butylphényl)-2-méthylpropanal ou encore lilestral (100).

$C_{14}H_{20}O$

PM = 204

INCI : butylphenylmethylpropional

80-54-6 (CAS)

201-289-8 (EINECS)

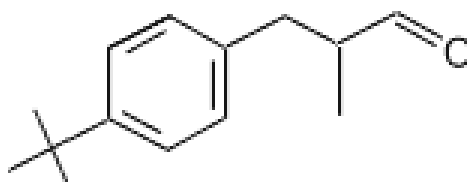


Figure 37 : Le lilial (88)

Il existe quelques isomères tels que l'alcool α -amylcinnamique et l'octaphénone (108).

14.2. Origine

Le lilial n'existe pas à l'état naturel. On l'obtient exclusivement par synthèse (88).

Deux procédés sont possibles :

- (1) soit par condensation du p-t-butylbenzaldéhyde avec du propanal ;
- (2) soit par réduction de l' α -méthylcinnamaldéhyde. Après cette réduction, on obtient l'alcool correspondant, qui est alors alkylé avec du chlorure de tert-butyle et par la suite oxydé en aldéhyde (88).

14.3. Caractères organoleptiques

Le lilial est un liquide incolore avec une odeur caractéristique de plante verte, rappelant notamment celle du muguet (88).

14.4. Propriétés physico-chimiques

Le lilial est très peu soluble dans l'eau (33 mg/L à 20°C). Par contre, il est soluble dans la plupart des solvants organiques (88).

Ses principales caractéristiques physiques sont résumées dans le tableau XIV.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	46°C
Température d'ébullition	280°C
Pression de vapeur	0,0036 mmHg (20°C)
Densité	0,945
Coefficient de partage octanol/eau Log P	4,2

Tableau XIV : Propriétés physiques du lilial (88)

Son identification et son dosage peuvent s'effectuer par CG-SM (3).

14.5. Utilisations du lilial

Il confère aux produits qui en contiennent une odeur ressemblant à celle du muguet. Ainsi, on le retrouve dans divers produits comme les assouplissants, les détergents, les savons, les shampoings, les parfums et même dans certains produits chimiques agricoles (88).

14.6. Aspects pharmacocinétiques

Cet allergène est rapidement absorbé par l'estomac lorsqu'on l'administre *per os*. Il est rapidement métabolisé et les métabolites obtenus sont excrétés principalement dans les urines et dans une plus faible mesure par les selles (88).

14.7. Aspects toxicologiques

14.7.1. Toxicité aigue du lilial

Plusieurs études sont disponibles à ce sujet. Tout d'abord, deux singes mâles ont reçu 100 mg/kg/jour de lilial tous les jours pendant cinq jours. Il n'y a pas eu de changement de poids ni d'effets toxiques observés (88).

Des rats ont reçu des doses de 25 ; 50 ou 100 mg/kg/jour pendant cinq jours. Pour toutes les doses reçues aucune mort n'est à déplorer. Par contre, il a été mis en

évidence une modification du poids du corps pour les doses de 50 et 100 mg/kg/jour. A ces deux mêmes doses on a également noté une atrophie testiculaire chez les mâles. La NOAEL dans cette étude a été fixée à 25 mg/kg/jour (88).

En 1990, une autre étude a également été menée chez des rats mâles. On leur a administré des doses de 0, 25, 50, 100, 200 ou 400 mg/kg /jour selon les groupes, tous les jours, pendant cinq jours consécutifs. Il n'y a pas eu de mort pendant la durée de l'étude. Par contre, pour des doses supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour, on a constaté une position voûtée des animaux, une hématurie et une perturbation de la prise de poids à partir du 4^{ème} jour de l'étude. Il faut noter que pour la dose de 400 mg/kg/jour, on a observé une diminution du poids du corps, dès le début et ce de manière continue. Par ailleurs, le poids des testicules des rats traités à 100 mg/kg/jour et plus s'est avéré diminué par rapport à la normale. A 50 mg/kg/jour et plus, l'examen des testicules révèle des altérations au niveau de l'épithélium des tubes séminifères avec dégénération et diminution des cellules germinales (88).

Par ailleurs, on a appliqué sur la peau rasée de trois lapins mâles et femelles une dose de 5 mL/kg de l'ilial. Puis, on a effectué une occlusion de la zone traitée pendant 24 heures. L'observation s'est poursuivie pendant 14 jours. Il n'y a pas eu de morts. Par contre, on a noté un érythème modéré et une peau ridée chez tous les animaux testés persistant jusqu'au 9^{ème} jour. De plus, une hémorragie au niveau rénal a été décelée à la nécropsie chez la plupart des animaux (88).

Une application dermique chez le rat à des doses de 250 ; 500 ; 1000 ou 2000 mg/kg/jour, pendant cinq jours, n'a pas entraîné la mort des rats traités. Il a seulement été décelé à la dose de 2000 mg/kg une perturbation du poids du corps et une atrophie testiculaire (88).

14.7.2. Toxicité chronique du l'ilial

Cinq groupes de rats recevant des doses de 0, 2, 5, 25 et 50 mg/kg/jour cinq jours par semaine pendant 90 jours ont été constitués. Chaque groupe comporte 14 mâles et 14 femelles (88).

Les conclusions en sont :

- (1) atrophie testiculaire à 50 mg/kg/jour ;
- (2) aucune mort pendant la période d'observation ;
- (3) perte des poils chez les femelles traitées à la dose de 50 mg/kg/jour ;
- (4) à 25 et 50 mg/kg/jour, on note une diminution de l'activité de la cholinestérase plasmatique ainsi qu'une baisse du cholestérol plasmatique. La NOAEL s'est donc avérée être de 5 mg/kg/jour dans cette étude (88).

Une étude de 1990, menée chez le chien, pendant 13 semaines et consistant en l'administration de 200 mg/kg/jour de l'ilial a donné les résultats suivants : le poids, la

prise de nourriture, les paramètres sanguins tels que le taux de cholestérol, la concentration en phosphatases alcalines et celle de γ -glutamyltransférase n'ont pas été affectés par la prise de l'ilial à cette dose. Aucun symptôme toxique n'a donc été décelé dans cette étude (88).

Par ailleurs, il n'est pas mutagène et concernant son risque cancérogène, il n'est pas répertorié à l'IARC (88).

14.7.3. Sensibilisation cutanée et l'ilial

Deux cas d'allergie de contact au l'ilial ont été relatés sur 176 patients souffrant d'eczéma dû aux cosmétiques. Un cas d'allergie de contact du au l'ilial a également été reporté chez un jeune homme utilisant un déodorant à bille. Cela se traduit par une dermatose au niveau axillaire. Le l'ilial a été identifié comme agent causal après un patch-test. D'autres cas ont été signalés mais il se pourrait qu'ils s'agissent de faux positifs (89).

15. Le lyral

15.1. Identification

Le lyral ou 4-(4-hydroxy-4-methylpentyl)-3-cyclohexene-1-carboxaldehyde (figure 38) est encore désigné par HMPCC ou bien kovanol (100).

$C_{13}H_{22}O_2$

PM = 210

INCI : Hydroxyisohexyl-3-cyclohexene carboxaldehyde

31906-04-4 (CAS)

250-863-4 (EINECS)

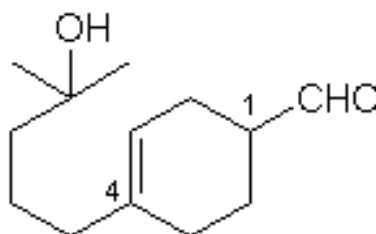


Figure 38 : Le lyral (85)

Il existe quelques isomères comme le 3,3,5-triméthylcyclohexylmethacrylate par exemple (108).

15.2. Origine

Le lyral n'est pas un composé d'origine naturelle. On l'obtient par synthèse. La synthèse consiste en une réaction de Diels-Alder. On fait réagir de l'acroléine (ou 2-propenal) avec du myrcénol (ou 6-méthylène-2-méthyl-7-octen-2-ol) à température élevée en l'absence de catalyseur. Par cette réaction on obtient un mélange constitué de 4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl)-3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde et d'une plus faible quantité de son isomère le 3-(4-hydroxy-4-méthylpentyl)-3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde (85).

En effet, il est admis que le 4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl)-3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde est rarement retrouvé seul, et la plupart des formes commercialisées de cette substance contiennent en général une petite proportion de 3-(4-hydroxy-4-méthylpentyl)-3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde (3,85).

15.3. Caractères organoleptiques

Le 4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl)-3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde est un liquide visqueux incolore avec une odeur boisée, douce, florale avec une dominante muguet (85).

15.4. Propriétés physico-chimiques

Le lyral est pratiquement insoluble dans l'eau (184,6 mg/L à 25°C) mais soluble dans l'alcool et dans les huiles (85).

Ses principales caractéristiques sont retrouvées dans le tableau XV.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	77°C
Température d'ébullition	280°C
Pression de vapeur	< 0,001 mmHg (20°C)
Densité	0,99
Coefficient de partage octanol/eau Log P	2,03

Tableau XV : Propriétés physiques du lyral (85)

Son identification et son dosage peuvent s'effectuer par CG-SM (3).

15.5. Utilisations du lyral

Le lyral est utilisé dans les cosmétiques (savons et parfums) pour ses très bonnes propriétés fixantes, à faible concentration. On en retrouve également dans les détergents et les produits ménagers (85).

15.6. Aspects pharmacocinétiques

L'étude pharmacocinétique par voie orale du 4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl)-3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde a été réalisée par extrapolation des études pharmacocinétiques et métaboliques du 4-isopropenyl-1-cyclohexèncarboxaldéhyde et du 7-hydroxycitronellal (composés de structure proche de celle du lyral) menées chez le chien, le rat, le lapin et l'Homme. Le lyral serait donc absorbé rapidement par voie orale et principalement métabolisé en l'acide carboxylique correspondant et, dans une plus faible mesure, en l'alcool correspondant. La plupart des métabolites seraient excrétés principalement dans les urines (85).

15.7. Aspects toxicologiques

15.7.1. Toxicité aigue du lyral

La toxicité aigue de l'HMPCC chez le rat ou le lapin a été rapportée comme étant faible, que ce soit par voie orale ou dermique. Chez le lapin, l'intoxication aigue se manifeste par une somnolence et une modification au niveau des glandes salivaires. Une exposition durant six heures à une atmosphère enrichie en HMPCC n'a pas entraîné de mort ni de lésions flagrantes chez les rats mâles et femelles exposés. Cependant, les détails concernant cette étude manquent, notamment la concentration exacte d'HMPCC (85).

15.7.2. Toxicité chronique du lyral

Seuls des composés de structure apparentée à celle du 4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl)-3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde ont fait l'objet d'étude de toxicité chronique. Ces composés se sont avérés avoir une toxicité faible à modérée notamment par voie orale (85).

Il y a un manque flagrant d'études toxicologiques concernant le lyral, notamment par voie orale.

15.7.3. Phototoxicité du lyral

Le lyral est utilisé comme témoin positif dans certaines études de phototoxicité (83).

15.7.4. Sensibilisation cutanée et lyral

D'après une étude récente, le lyral est considéré comme agent de sensibilisation important (89).

Il a été relaté le cas d'une jeune femme de 20 ans souffrant d'une dermatose au niveau des aisselles, suite à l'application sous ses bras d'un déodorant. Un patch-test a montré qu'elle était allergique au lyral à 10% (89).

En 1990, plusieurs centres de dermato-allergologie ont effectué des tests allergologiques chez 1323 patients. La réaction allergique au lyral concernait à l'époque seulement 0,3% des sujets testés (107). Une étude plus récente effectuée dans 20 départements de dermatologie en Allemagne sur 3245 patients a testé ce parfum. La concentration utilisée était de 5%. 62 patients (soit 1,9% de la population testée) ont présenté une réponse allergique positive (16). Ces deux études laissent à penser que la fréquence de sensibilisation à l'HMPCC augmente (107).

Par ailleurs, même s'il n'y a pas d'allergie croisée avec d'autres molécules, les personnes sensibilisées à l'hydroxyisohexyl-3-cyclohexène carboxaldéhyde sont souvent allergiques à d'autres substances parfumantes (107).

Des études menées sur cet allergène ont montré que sa "popularisation" et son usage plus fréquent ont engendré un taux important d'allergies de contact à l'HMPCC (63,107).

En fait, des études épidémiologiques récentes ont montré que le lyral posait des problèmes d'allergie de contact en Europe. Il n'a pas été démontré la totale innocuité de l'HMPCC lorsqu'il est incorporé dans les cosmétiques (63).

Son utilisation étant de plus en plus répandue, des études toxicologiques supplémentaires s'avèrent nécessaires pour permettre une appréciation plus complète du risque lié à son utilisation.

16. L'alcool anisique

16.1. Identification

L'alcool anisique ou alcool 4-méthoxybenzylique (figure 39) encore appelé 4-méthoxybenzène-méthanol (100).

$C_8H_{10}O_2$

PM = 138

INCI : Anise alcohol

105-13-5 (CAS)

203-273-6 (EINECS)

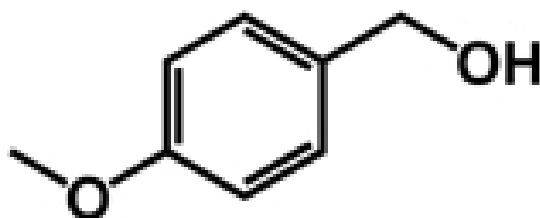


Figure 39 : L'alcool anisique (113)

Il existe quelques isomères tels que le 4-éthyl-résorcinol, le veratrole et le 2-éthoxy-phénol (108).

16.2. Origine

L'alcool anisique est présent naturellement, on en retrouve notamment dans l'anis (64). La synthèse industrielle est possible et utilise le p-anisaldehyde comme précurseur (115).

16.3. Caractères organoleptiques

L'alcool 4-méthoxybenzylique se présente sous la forme d'un liquide incolore à légèrement jaune pâle. Son odeur est douce, légèrement balsamique et rappelle celle du jasmin ou du lilas (115).

16.4. Propriétés physico-chimiques

L'alcool anisique est très peu soluble dans l'eau, par contre il est soluble dans beaucoup de solvants organiques (100,115).

Ses principales caractéristiques sont regroupées dans le tableau XVI.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	25°C
Température d'ébullition	259°C
Pression de vapeur	$3,80.10^{-3}$ mmHg (25°C)
Densité	1,11
Coefficient de partage octanol/eau Log P	1,1

Tableau XVI : Propriétés physiques de l'alcool anisique (100,115)

L'identification et le dosage de cet allergène s'effectuent par CG-SM (3).

16.5. Utilisations de l'alcool anisique

Ajouté à une préparation, l'alcool anisique lui confère une composante florale de mimosa et de jasmin. Il se mélange très facilement sans engendrer de problème de coloration d'où son utilisation dans les cosmétiques (115).

Par ailleurs, c'est un additif alimentaire (approuvé par la FDA) retrouvé dans les flancs, la gélatine, certains produits de boulangerie, certaines boissons et bonbons mous (113). C'est enfin un adjuvant retrouvé dans les cigarettes (115).

16.6. Aspects pharmacocinétiques

Très peu de données sont disponibles concernant cet allergène, et aucune chez l'Homme.

Une étude menée en 1965 montre que chez *Actinomyces aureus*, l'alcool anisique est oxydé en acide anisique puis déméthylé et hydroxylé en acide 3,4-dihydroxybenzoïque. Puis une action supplémentaire le convertit en acide succinique. Enfin, l'acide succinique gagne le cycle de Krebs (113).

Une étude datant de 1972 montre qu'après incubation pendant 46 heures d'alcool anisique avec des extraits de caecum de rat, on retrouve de l'acide anisique. Une o-déméthylation n'a pas été observée (113).

16.7. Aspects toxicologiques

Il n'y a pas beaucoup d'études disponibles concernant la toxicité de cet allergène.

16.7.1. Toxicité chronique de l'alcool anisique

Il n'est que modérément toxique par ingestion, c'est pourquoi c'est un agent de saveur approuvé par la FDA. Il n'est pas considéré comme mutagène et, à propos de sa cancérogénicité, il n'est pas répertorié à l'IARC (113).

16.7.2. Sensibilisation cutanée et alcool anisique

Deux études ont été répertoriées. L'une comportait 167 patients suspectés d'être allergiques aux parfums. Ils ont été testés à l'aide de patch. L'alcool anisique utilisé était à une concentration de 5%. Trois patients (soit 1,6% de la population testée) ont réagi en faisant une réaction allergique. L'autre étude menée sur 20 patients allergiques à des parfums a conclu que 4 patients ont donné une réponse positive après test avec de l'alcool anisique à 5%. Ainsi, ces deux études témoignent d'une possibilité d'allergie de contact avec l'alcool anisique chez des patients présentant un eczéma du aux cosmétiques. Trois et quatre cas (soit 1,6 et 20% de la population étudiée) sont donc documentés. Par contre à une concentration de 5%, il n'est pas connu pour être irritant (89).

17. Le citral

17.1. Identification

Le citral ou 3,7-diméthyl-2,6-octadien-1-al (figure 40) est encore appelé géraniolaldehyde (100).

$C_{10}H_{16}O$

PM = 152

Ph. Eur. (mais inscrit en tant que réactif d'où pas de monographie)

INCI : Citral

5392-40-5 (CAS)

226-394-6 (EINECS)

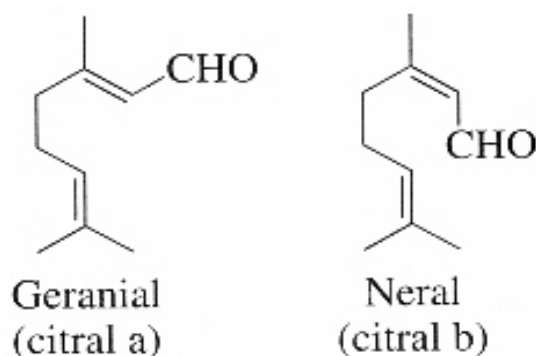


Figure 40 : Le citral (100)

Il existe quelques isomères : le carvéol, le myrténol et la trans-1-décalone (108).

Il faut noter que le citral est lui-même constitué d'un mélange de deux isomères : le géraniol (forme trans) et le néral (forme cis) (101).

17.2. Origine

C'est un des composants de l'huile essentielle de citron pour laquelle il représente 3 à 5% des constituants. On en retrouve dans d'autres huiles essentielles (huile essentielle d'écorce d'orange, de mandarine ou d'eucalyptus) mais en plus faibles quantités (64,101).

Cependant, c'est la fabrication industrielle qui est la plus fréquente. Ainsi, le citral peut être obtenu par oxydation du géraniol, du nérol ou du linalol, par action de l'acide chromique (115). La synthèse est également possible à partir de l'isoprène (101).

17.3. Caractères organoleptiques

Le citral se présente sous la forme d'un liquide clair huileux. Il se caractérise par une forte et intense odeur de citron. Son goût est légèrement amer (101).

17.4. Propriétés physico-chimiques

Le citral est pratiquement insoluble dans l'eau, mais est bien miscible à plusieurs solvants organiques tels que l'éther ou le propylène glycol (65,101).

Ses principales caractéristiques sont résumées dans le tableau XVII.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	-10°C
Température d'ébullition	227°C
Pression de vapeur	1 mm Hg (62°C)
Densité	0,89
Coefficient de partage octanol/eau Log P	3,45

Tableau XVII : Propriétés physiques du citral (65,100)

Son spectre infrarouge est présenté figure 41.

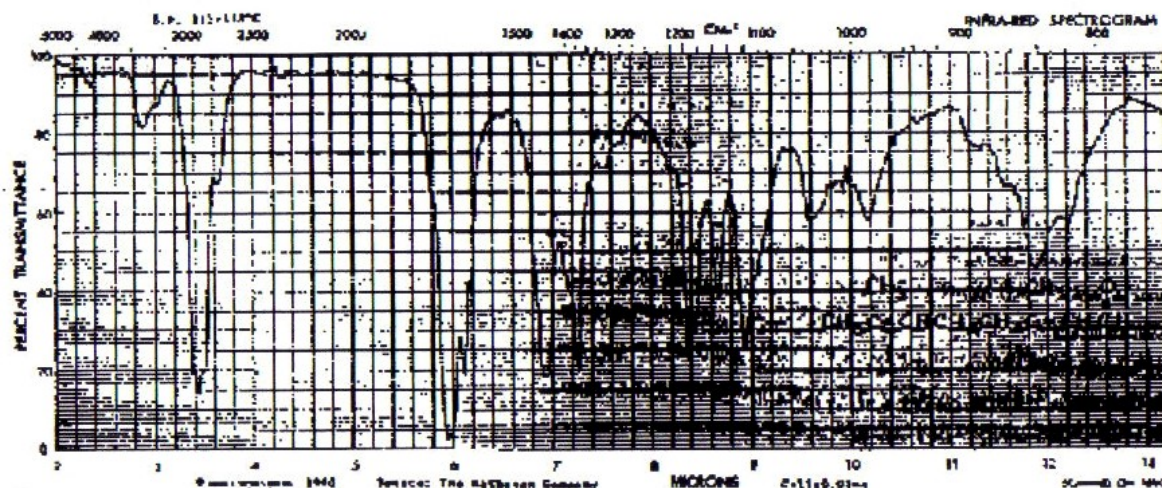


Figure 41 : Spectre infrarouge du citral (94)

Son identification peut être effectuée par acidification avec de l'acide sulfurique en milieu méthanolique. En présence de citral, une couleur verte se développe. On peut également effectuer une CCM pour déterminer la présence de citral dans une huile essentielle (101).

Le dosage peut se faire par CG-SM (3).

17.5. Utilisations du citral

Dans les cosmétiques, il est utilisé comme additif de parfumerie pour imiter l'odeur de citron. Par ailleurs, il sert d'adjuvant dans les savons. C'est également un agent de saveur utilisé dans l'alimentation. Enfin, il sert pour la synthèse de vitamine A (101).

17.6. Aspects pharmacocinétiques

Une étude menée chez le rat a montré que le modèle d'élimination est le même après une exposition intraveineuse ou orale. L'urine est la principale voie d'élimination des métabolites du citral, vient ensuite l'élimination fécale et enfin, l'élimination par l'expiration. Cependant, après une application cutanée, moins de métabolites sont retrouvés dans les urines alors que l'on en retrouve plus dans les selles. Le citral est presque complètement absorbé par voie orale. Sur la peau, il est également très bien résorbé. Le métabolisme du citral est rapide ; en moins de cinq minutes après une injection intraveineuse, le citral non métabolisé n'est plus détectable dans le sang. Le métabolisme et l'élimination rapides de ce composé laisse penser qu'une bioaccumulation importante du citral ne peut pas se produire. Les aldéhydes (le citral possède une telle fonction) sont rapidement oxydés en acides organiques qui peuvent à leur tour entrer dans le cycle de Krebs. L'oxydation de ces aldéhydes est catalysée par l'aldéhyde-déshydrogénase que l'on retrouve au niveau du foie, du rein, du cœur, du cerveau et des érythrocytes (101).

Chez le rat, après administration d'une simple dose de 500 mg/kg par voie orale et collecte des urines durant 24 heures, on a déduit que l'élimination était rapide et que 50% de la dose était excrétée en moins d'une journée. Sept métabolites urinaires ont été décelés : il s'agit des acides 3-hydroxy-3,7-diméthyl-6-octenedioïque, 3,8-dihydroxy-3,7-diméthyl-6-octenolique, 3,9-dihydroxy-3,7-diméthyl-6-octenolique, E- et Z-3,7-diméthyl-2,6-octadienedioïque ; 3,7-diméthyl-6-octenedioïque et E-3,7-diméthyl-2,6-octadienoïque (101).

17.7. Aspects toxicologiques

17.7.1. Toxicité aigue du citral

Le symptôme le plus fréquent chez l'Homme est l'irritation cutanée. En effet, les symptômes systémiques sont très rarement rencontrés chez l'être humain. On peut cependant observer une dépression du système nerveux central et, s'il y a ingestion on peut noter des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales (39,101).

S'il y a inhalation, une toux et une dyspnée sont retrouvées (101).

Le cas d'un ouvrier se plaignant de congestion, nausées, migraine, maux de gorge, yeux qui brûlent, contraction dans la poitrine lors du passage près de lui de sacs contenant du citral, a été rapporté (101).

Une étude de 14 jours réalisée chez la souris a montré qu'un gavage au citral à raison de 2137 mg/kg par jour entraîne la mort de toutes les souris et à 1068 mg/kg on observe la mort de deux souris sur cinq. On note, en outre, une relation entre l'importance de la dose reçue et l'augmentation du poids des foies chez les souris traitées par le citral (101).

Les effets à court terme du citral sur le foie ont été analysés chez deux races de rats. On observe une hépatomégalie accompagnée d'une modification de la distribution des lipides et du glycogène dans le foie (101).

17.7.2. Toxicité chronique du citral

Un gavage à long terme chez le rat entraîne une diminution de la consommation d'aliments et une baisse du gain de poids. Une hypertrophie du foie, prolifération de peroxysomes, une induction du cytochrome P-450, une hyperkératose, une atrophie et hémorragie de la moelle osseuse, une néphrotoxicité ou une hyperplasie épithéliale de l'estomac sont retrouvées. Chez la souris, une augmentation de la mortalité est observée (19).

La NOAEL par voie orale chez le rat est fixée à 200 mg/kg. Par contre, chez l'Homme, aucune dose toxique n'a été déterminée (99).

Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence d'effet carcinogène, pour des doses de 1000, 2000 ou 4000 ppm concernant ce produit, chez le rat ou la souris (étude menée sur deux ans datant de 2001) (99).

17.7.3. Toxicité du citral sur la reproduction

Des cas de tératogenèse ont été rapportés chez l'animal mais pas chez l'Homme. Une étude conduite chez le rat et consistant en l'inhalation de citral six heures par jour entre le 6^{ème} et le 15^{ème} jour de gestation à des concentrations de 0, 10, 34 ou 68 ppm sous forme de vapeur a été menée. Il n'a pas été mis en évidence de tératogenèse même à 68 ppm, valeur pour laquelle on voit apparaître des effets chez la mère (difficultés respiratoires, suppuration nasale et salivation excessive) (101).

Mais, il n'y a pas de données chez l'Homme.

17.7.4. Sensibilisation cutanée et citral

Le citral à 2% est cause de réaction allergique chez près de 1% des patients eczémateux (99).

D'après Gerberick, c'est un sensibilisant cutané faible.

18. Le linalol

18.1. Identification

Le linalol ou 3,7-diméthyl-1,6-octadien-3-ol (figure 42) est appelé aussi linalyl alcohol ou bien le 2,6-diméthyl-2,7-octadien-6-ol (100).

$C_{10}H_{18}O$

PM = 154

Ph. Eur. (mais inscrit en tant que réactif d'où pas de monographie)

78-70-6 (CAS)

201-134-4 (EINECS)

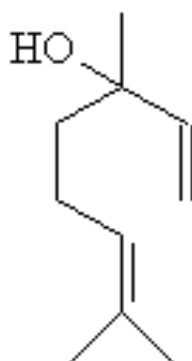


Figure 42 : Le linalol (100)

Il existe quelques isomères tels que le cinéole, le géraniol, le 1,2-époxy-9-décène, la menthone ou le terpinèn-4-ol (108).

18.2. Origine

Le linalol est présent à l'état naturel. Ce terpène est retrouvé dans de nombreuses plantes, comme la bergamote et les fleurs d'orangers, par exemple. On en retrouve chez les Lauracées et les Rutacées, et, on en trouve naturellement dans l'huile essentielle de coriandre (64).

Une synthèse industrielle est également possible et se fait à partir du 2-méthyl-2-heptène-6-one (101,115).

18.3. Caractères organoleptiques

Le linalol est un liquide incolore, à température ordinaire. Il possède une odeur typique de fleur, de bois et d'épices qui rappelle celle de l'huile essentielle de bergamote. Son goût est fruité et ressemble à celui du citron (65,101)

18.4. Propriétés physico-chimiques

Il est moyennement soluble dans l'eau (1,6 g/L à 25°C) et bien soluble dans l'éther et les huiles (65,101).

Ses principales caractéristiques sont regroupées dans le tableau XVIII.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	< 20°C
Température d'ébullition	198°C
Pression de vapeur	0,16 mmHg (25°C)
Densité	0,86
Coefficient de partage octanol/eau Log P	2,97

Tableau XVIII : Propriétés physiques du linalol (100,113,114)

Son identification et son dosage peuvent s'effectuer par chromatographie gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme (101).

18.5. Utilisations du linalol

On s'en sert pour ses propriétés odorantes dans les parfums, savons et produits ménagers. C'est également un additif alimentaire. En association avec d'autre produit, il sert d'insecticide. Il est présent dans des sprays pour animaux destinés à combattre les ectoparasites (101).

18.6. Aspects pharmacocinétiques

Le linalol est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal puis oxydé au niveau du cytochrome P450. Ainsi que ses métabolites dérivés, il est converti en glucuronoconjugué par le foie. Le métabolisme est rapide avec une excrétion urinaire principalement (11).

Après une simple dose absorbée par voie orale on retrouve trois métabolites urinaires à savoir : le linalol sous forme glucuronoconjuguée (A) ; le dihydrolinalol (D) et le tétrahydrolinalol (E) (figure 43). Une étude menée pendant 20 jours chez le rat (800 mg/kg/jour) a mis en évidence deux métabolites supplémentaires : le 8-hydroxy-linalol (C) et le 8-carboxy-linalol (B) retrouvés eux aussi dans les urines (11).

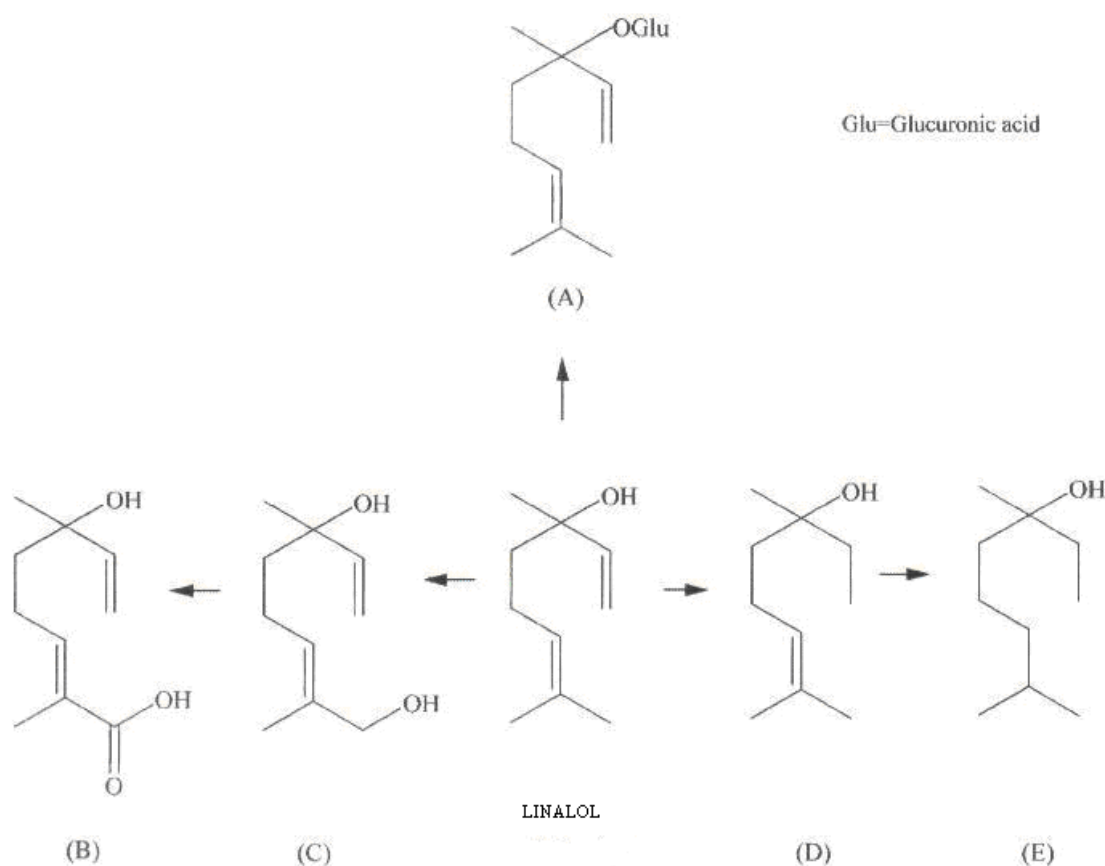


Figure 43 : Métabolisme du linalol chez les mammifères (voie orale) (11)

Après une inhalation de 5 mg/L de linalol chez la souris pendant une heure, on retrouve une concentration sanguine de linalol égale à 8 ng/L (11).

Chez l'homme, après une application au niveau cutané assortie d'un massage, le linalol est retrouvé dans le sang au bout de 5 minutes et le pic plasmatique est obtenu en 19 minutes (53).

18.7. Aspects toxicologiques

18.7.1. Toxicité aigue du linalol

Une intoxication aigue par ce composé se manifeste, chez la souris, par une hypermotilité avec ataxie, suivie d'une sédation, dyspnée puis léthargie (101).

Chez le lapin, si on applique au niveau de la peau abdominale une dose de 2,5, 5 ou 10g/kg et que l'on réalise une occlusion pendant 24 heures, aucun lapin ne meurt et aucune altération manifeste n'est observée à la dose de 2,5 g/kg. A la dose de 5g/kg, un lapin sur trois meurt et à 10g/kg aucun des lapins ne survit. Les morts sont observées en moins de 24 heures (11,53).

Une inhalation de linalol à 716 µg/L pendant une minute chez la souris entraîne une diminution du rythme respiratoire si on utilise une sonde nasale. Par contre aucune perturbation n'est décelée avec une sonde intra-trachéale (11).

18.7.2. Toxicité chronique du linalol

Chez des rats gavés pendant 64 jours avec du linalol à la dose de 500 mg/kg/jour, on a observé une modification des enzymes hépatiques et une légère augmentation du poids du foie. On conclut donc à une toxicité peu sévère de la part de cet allergène (113).

Chez l'homme, la NOAEL par voie orale est fixée à 500 mg/kg/jour. Le linalol n'est pas référencé comme mutagène et concernant un risque cancérogène, il n'est pas répertorié à l'IARC (113).

Lorsqu'il est appliqué au niveau cutané, il n'a pas de potentiel carcinogène dans les conditions courantes d'utilisation comme ingrédient parfumant (11).

18.7.3. Toxicité du linalol sur la reproduction

Des rates ont été nourries à partir du 7^{ème} jour de gestation avec 500 ou 1000 mg/kg/jour avec une huile essentielle contenant 72,9% de linalol. A la plus haute dose, on observe des morts fœtales *in utero*, une augmentation significative pour la descendance d'une mortalité post-partum jusqu'au 4-5^{ème} jour et une augmentation de la morbidité de la portée jusqu'à 4-5 jours en post-partum (11).

18.7.4. Phototoxicité du linalol

Le linalol n'absorbant pas dans l'UV, il n'aurait pas le potentiel nécessaire pour induire une phototoxicité (53).

18.7.5. Sensibilisation cutanée et linalol

Une étude multicentrique menée de septembre 1998 à avril 1999 a montré trois réactions positives avec du linalol à 20%. Par contre, une étude de 1985 réalisée sur 179 patients suspectés d'être allergiques aux cosmétiques n'a pas montré de réaction positive en utilisant du linalol à 30% (113).

Enfin, chez la souris, avec la technique du LLNA, une sensibilisation est observée. Le linalol présente donc un pouvoir sensibilisant, même si le nombre de réactions allergiques observées s'avère faible (113).

19. Le géraniol

19.1. Identification

Le géraniol ou 2,6-diméthyl-2,6-octadien-8-ol (figure 44) est encore appelé 3,7-diméthyl-2,6-octadien-1-ol (100).

C₁₀H₁₈O

PM = 154

Ph. Eur. (mais inscrit en tant que réactif d'où pas de monographie)

INCI : Geraniol

106-24-1 (CAS)

203-377-1 (EINECS)

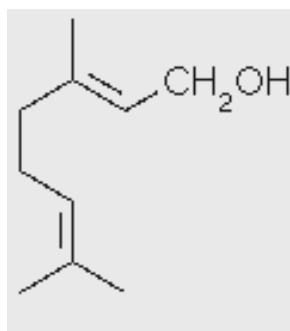


Figure 44 : Le géraniol (100)

Il existe quelques isomères comme le cinéole, le linalol, le 1,2-époxy-9-décène, le menthone ou le terpinèn-4-ol (108).

19.2. Origine

On en trouve en grande quantité dans l'huile essentielle de rose. Il y en a aussi dans des plantes telles que le géranium et la lavande. On en décèle également dans des fruits tels le citron, l'orange ou la bergamote par exemple. L'huile essentielle de coriandre en contient aussi (64).

La synthèse est possible notamment à partir du linalol ou du β -pinène (101).

19.3. Caractères organoleptiques

Le géraniol se présente sous la forme d'un liquide huileux, incolore à jaune pâle, avec une odeur de rose. Son goût est fruité avec une saveur de pomme (101).

19.4. Propriétés physico-chimiques

Le géraniol est quasiment insoluble dans l'eau (100 mg/L) et dans la glycérine. Par contre, il est soluble dans l'éther, l'alcool et l'acétone (65,114).

Ses principales caractéristiques sont retrouvées dans le tableau XIX.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	-15°C
Température d'ébullition	230°C
Densité	0,9
Coefficient de partage octanol/eau Log P	3,47

Tableau XIX : Propriétés physiques du géraniol (65,114)

Son identification et dosage effectués peuvent être réalisés par CG-SM (3).

19.5. Utilisations du géraniol

Le géraniol sert :

- d'agent de parfumage dans les cosmétiques (savons, parfums,...) ;
- de répellent contre les moustiques, mouches, tiques,... ;
- d'additif alimentaire (notamment dans le jus de pomme et la bière) (101).

19.6. Aspects pharmacocinétiques

Après administration de géraniol par voie orale chez le rat, on retrouve dans les urines de l'acide gérannique, de l'acide 3-hydroxycitronellique (ou acide 3,7-diméthyl-3-hydroxy-6-octénoïque), du 8-hydroxygéraniol, du 8-carboxygéraniol et de l'acide 3,7-diméthyl-2,6-octadiénedioïque. (Figure 45) (18).

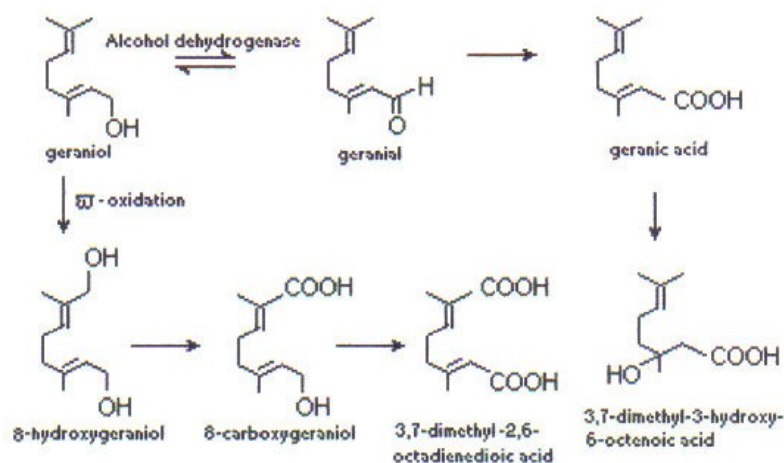


Figure 45 : Métabolisme du géraniol chez le rat (voie orale) (113)

19.7. Aspects toxicologiques

19.7.1. Toxicité aigue du géraniol

Chez le chien exposé pendant 4 heures à l'inhalation de 500 g/m³ de géraniol, il n'a pas été mis en évidence de changement enzymatique au niveau de l'épithélium nasal (114).

Une ingestion accidentelle par un enfant d'une quantité inconnue d'huile essentielle de citronnelle contenant 93% de géraniol a provoqué des vomissements, un état de choc, un état de crise avant de conduire à la mort. La muqueuse gastrique s'est révélée sévèrement endommagée (114).

19.7.2. Toxicité chronique du géraniol

Des rats nourris pendant 27 à 28 semaines avec 50 mg/kg de ce composé n'ont pas vu leur croissance affectée et les paramètres hématologiques ainsi que le poids des organes se sont avérés normaux. Au niveau des tissus, aucun changement macro- et microscopique n'a été décelé (113).

Une autre étude menée également chez le rat, nourri pendant 16 semaines avec une dose de 500 mg/kg n'a pas non plus mis en évidence d'altération particulière (113).

Pour ce qui est du risque carcinogène, il n'y a pas d'étude disponible, il n'est pas listé à l'IARC (113). Il n'est pas répertorié comme mutagène (114).

19.7.3. Toxicité du géraniol sur la reproduction

Il n'y a pas eu d'étude fiable menée chez les Mammifères. Mais, lorsque l'on injecte 190 µg de géraniol au 3^{ème} jour de développement, on note un léger effet embryotoxique avec principalement une malformation du squelette et de la structure des membres (114).

19.7.4. Sensibilisation cutanée et géraniol

Le géraniol est impliqué dans 8 cas sur 713 (1,1%) de patients ayant une dermatite de contact liée aux cosmétiques (étude réalisée durant 5 ans aux Etats-Unis) (78).

Il a été aussi rapporté le cas d'une femme de 32 ans travaillant dans une chaîne de pâtisserie. Elle manipulait et râpait des pelures de citron. Elle utilisait également de l'huile essentielle de citron. Elle a développé au niveau de ses deux mains une allergie de contact. Le géraniol a été identifié dans les pelures de citron ainsi que dans l'huile essentielle. Il a été prouvé que le géraniol était la seule cause de la réaction allergique (41).

Enfin, le géraniol est connu pour avoir un effet sensibilisant et pour causer des allergies de contact, parfois accompagnées d'hyperpigmentation (78).

20. Le farnésol

20.1. Identification

Le farnésol ou 2,6,10-triméthyl-2,6,10-dodecatrien-12-ol (figure 46) est encore appelé triméthyl dodecatrienol (100).

$C_{15}H_{26}O$

PM = 222

INCI : Farnesol

4602-84-0 (CAS)

225-004-1 (EINECS)

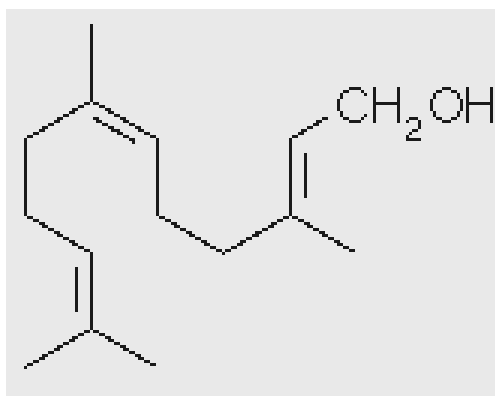


Figure 46 : Le farnésol (113)

20.2. Origine

Son origine est naturelle. Il y en a dans plus de 30 huiles essentielles, particulièrement dans l'huile essentielle de néroli, de rose, d'ylang-ylang ou *d'Acacia farnesiana*. On en retrouve au niveau des inflorescences du tilleul et dans le baume du Tolu (64,101).

Une synthèse industrielle est possible (115).

20.3. Caractères organoleptiques

Le farnésol est un liquide incolore. Il a une faible odeur et une saveur de citron (101).

20.4. Propriétés physico-chimiques

Il est soluble dans l'alcool à 70° (101).

Ses principales caractéristiques sont groupées dans le tableau XX.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température d'ébullition	< 25°C
Température de fusion	111°C
Densité	0,887
Coefficient de partage octanol/eau Log P	5,8

Tableau XX : Propriétés physiques du farnésol (100,115)

Son identification et dosage peuvent être effectués par CG-SM (3).

20.5. Utilisations du farnésol

- parfum incorporé dans de nombreux produits cosmétiques et ménagers ;
- ses propriétés antiseptiques justifient sa présence dans certains déodorants ;
- incorporé dans une crème à la concentration de 0,2% il est capable d'empêcher le développement du staphylocoque doré ;
- c'est également un répulsif contre les insectes ;
- enfin, c'est un agent de saveur utilisé dans la nourriture et les boissons (101,107,115).

20.6. Aspects pharmacocinétiques

Chez l'Homme, ce composé est métabolisé en farnesyl glucuronide, hydroxyfarnésol et hydroxyfarnésyl glucuronide, par les microsomes. En effet, le farnésol est oxydé en l'acide carboxylique correspondant. L'acide est ensuite métabolisé en composés polaires qui sont principalement excrétés dans les urines. Il y aurait trois sites possibles pour la glucuration du farnésol : un au niveau du foie, un par le rein et un au niveau intestinal (79).

20.7. Aspects toxicologiques

20.7.1. Toxicité aigue du farnésol

Quand il est administré en intra-veineux ou par voie orale à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg, le farnésol entraîne une somnolence chez le rat et la souris (101).

20.7.2. Toxicité chronique du farnésol

Des rats nourris avec des doses de 0 ; 500 ou 1000 mg/kg/jour pendant 28 jours ont été mis en observation pendant 57 jours. Il n'a pas été constaté de mort pendant la durée de l'étude. Il n'y a pas non plus eu d'effet sur le poids du corps, la prise de nourriture, les paramètres hématologiques et de la coagulation. Par contre, quelques paramètres biologiques ont été altérés, mais transitoirement seulement. Au 29^{ème} jour, une hausse du poids du foie et des reins a été constatée chez les rats ayant reçu du farnésol. Aucune altération histopathologique associée à cette augmentation de la masse de ces organes n'a été notée. Le poids du rein et du foie s'est avéré normal au 57^{ème} jour et l'augmentation observée serait due à une induction enzymatique. En conclusion de cette étude, il n'a pas été mis en évidence de toxicité liée à ce composé et l'augmentation du poids des organes préalablement cités s'avère transitoire. Les quelques effets induits par le farnésol se sont tous révélés réversibles. En effet, ils ont été observés au 29^{ème} jour mais pas au 57^{ème} (43).

20.7.3. Toxicité du farnésol sur la reproduction

Le farnésol a un effet tératogène, notamment chez le jeune embryon de poulet. Mais, il n'y a pas de données disponibles chez l'Homme (101).

Il n'est pas répertorié à l'IARC. Au contraire, il aurait même un potentiel anticarcinogène et il a même été testé au stade préclinique pour cette activité (79).

Il n'a pas montré non plus d'activité mutagène (101).

20.7.4. Sensibilisation cutanée et farnésol

Le farnésol est classé comme étant un allergène de contact (74). L'IDVK qui regroupe plusieurs centres de dermatologie allemands a testé entre janvier et juin 2003, 2021 patients (1243 femmes et 778 hommes) avec du farnésol à la concentration de 5% dans la vaseline. Il s'avère que 22 patients (soit 1,1%) étaient allergiques à ce composé. On a constaté que les sujets sensibilisés à cet allergène sont plus fréquemment des femmes,

jeunes, présentant un eczéma des mains et/ou du visage. L'atteinte du visage pourrait être due à des cosmétiques et celle des mains à des produits ménagers (74).

21. L'hydroxycitronellal

21.1. Identification

L'hydroxycitronellal ou 7-hydroxycitronellal (figure 47) est encore appelé laurine (100).

$C_{10}H_{20}O_2$
PM = 172
INCI : Hydroxycitronellal
107-75-5 (CAS)
203-518-7 (EINECS)

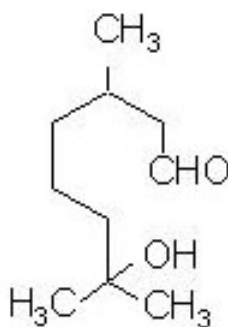


Figure 47 : L'hydroxycitronellal (100)

Il existe quelques isomères : l'acide décanoïque, l'acétate d'octyle, le valérate de pentyle,... (108).

21.2. Origine

L'hydroxycitronellal n'existe pas à l'état naturel mais est fabriqué par synthèse industrielle : hydratation du citronellol ou du citronellal par exemple (7,115).

21.3. Caractères organoleptiques

Il se présente sous la forme d'un liquide incolore à jaune très pâle. Son odeur est douce et fleurie, rappelant celle du lilas ou du muguet (7,115).

21.4. Propriétés physico-chimiques

C'est un composé très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'huile de paraffine et insoluble dans la glycérine (101,115).

Ses principales caractéristiques sont groupées dans le tableau XXI.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	23°C
Température d'ébullition	241°C
Pression de vapeur	0,76 Pa (25°C)
Densité	0,92
Coefficient de partage octanol/eau Log P	2,11

Tableau XXI : Propriétés physiques de l'hydroxycitronellal (100,111)

Son spectre infrarouge est présenté figure 48.

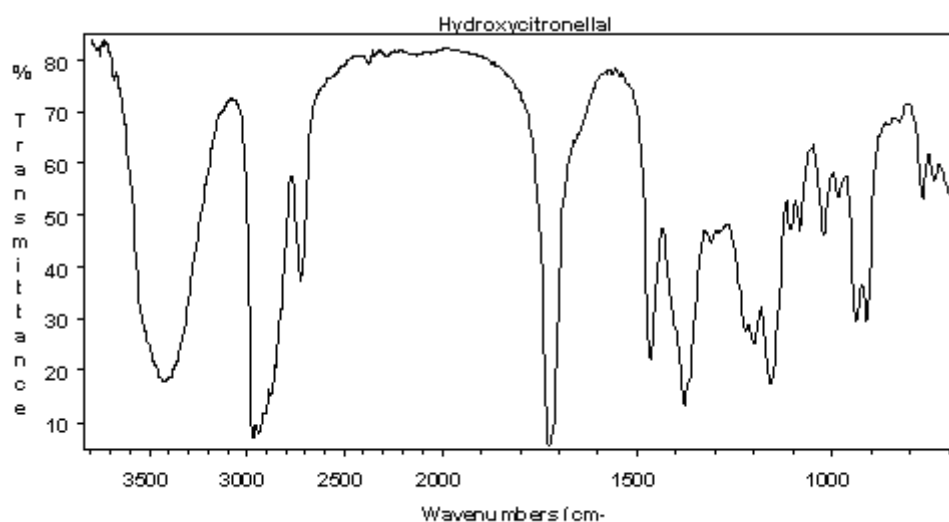


Figure 48 : Spectre infrarouge de l'hydroxycitronellal (110)

Son identification et son dosage peuvent s'effectuer par CG-SM (3).

21.5. Utilisations de l'hydroxycitronellal

- agent de parfumage utilisé dans les cosmétiques pour son odeur douce et fleurie ;
- agent de saveur utilisé dans l'alimentation (3,111).

21.6. Aspects pharmacocinétiques

Chez le rat, une étude a montré que 50% de la dose appliquée au niveau cutané est absorbée en 24 heures et qu'elle passe alors au niveau systémique (111).

Par voie orale, on a montré que l'hydroxycitronellal subit une rapide oxydation ou conjugaison avec de l'acide glucuronique avant son excrétion dans les urines. On a cependant retrouvé des produits d'oxydation incomplète (48,111).

Chez le lapin, après administration de 2 grammes d'hydroxycitronellal, on retrouve ensuite dans les urines du 7-hydroxycitronellol et de l'acide 7-hydroxycitronellique (111).

21.7. Aspects toxicologiques

21.7.1. Toxicité aigue de l'hydroxycitronellal

Chez le rat, une simple dose de 5g/kg n'entraîne pas la mort des animaux. Par voie dermique, chez le lapin à 2g/kg sur deux sujets, il n'y a pas de mort observée. Le nombre d'études est limité mais il semble que l'hydroxycitronellal à la fois par voies orale et cutanée présente un faible potentiel de toxicité aigue et n'est pas classé comme dangereux selon les critères européens (111).

21.7.2. Toxicité chronique de l'hydroxycitronellal

Une seule étude est disponible en ce qui concerne la toxicité chronique. Malheureusement, elle est ancienne et incomplète. A la dose de 400 mg/kg et pendant 24 mois chez le rat, il n'a pas été observé de changement micro- ou macroscopique au niveau des tissus. La moitié des rats a survécu au cours de ces deux ans. Ainsi, il a été conclu que 400 mg/kg/jour sont bien tolérés chez le rat. La NOAEL par voie orale fixée par la FAO (food and agriculture organization) chez l'homme est de 250 mg/kg/jour. D'après une étude de 1967 (!), cet allergène n'est pas carcinogène. Il ne serait pas mutagène non plus (111).

21.7.3. Toxicité de l'hydroxycitronellal sur la reproduction

Une étude conduite sur le poulet en 1979 a montré une hausse de la mortalité fœtale et un plus grand nombre de fœtus anormaux. Mais, la pertinence de cette étude est incertaine pour l'appréciation des risques chez l'Homme exposé à des faibles doses. Il est cependant intéressant de constater que cette étude met en avant et de manière nette une relation dose-réponse (111).

21.7.4. Phototoxicité de l'hydroxycitronellal

Ce composé est potentiellement (mais faiblement) phototoxique quand il est irradié par les UVB mais ce n'est pas le cas avec les UVA (111).

21.7.5. Sensibilisation cutanée et hydroxycitronellal

Différentes études caractérisant ce risque sont disponibles. Cet allergène montre, sans équivoque, un risque de sensibilisation dans un grand nombre de tests prédictifs et est donc classé comme sensibilisant de la peau (111). Toutefois, il est considéré comme sensibilisant cutané faible (7).

22. Le citronellol

22.1. Identification

Le citronellol ou 3,7-diméthyl-6-octen-1-ol (figure 49) est appelé également 2,6-diméthyl-2-octen-8-ol ou céphrol ou encore rhodinol (100).

$C_{10}H_{20}O$

PM = 156, 3

Ph. Eur. (mais inscrit en tant que réactif d'où pas de monographie)

INCI : citronellol

106-22-9 (CAS)

203-375-0 (EINECS)

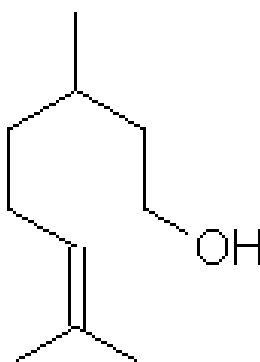


Figure 49 : Le citronellol (87)

Il existe quelques isomères : la 4-décanone, le menthol, le 1,2-époxydécane,... (108).

22.2. Origine

C'est un composé naturel. On en trouve dans la citronnelle (*Cymbopogon winterianus* et *Cymbopogon nardus*) et dans près d'une trentaine d'huiles essentielles notamment dans l'huile essentielle de rose (64,81).

Une synthèse est possible par hydrogénation du géraniol ou de ses isomères (87).

22.3. Caractères organoleptiques

Le citronellol est un liquide incolore. Son odeur est florale, rappelant celle du géranium et de la rose. Son goût est doux et citronné (65,81,87).

22.4. Propriétés physico-chimiques

Le citronellol est pratiquement insoluble dans l'eau (212 mg/L à 25°C), miscible à l'alcool et à l'éthanol (87,101).

Ses principales caractéristiques sont groupées dans le tableau XXII.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	< 25°C
Température d'ébullition	222°C
Pression de vapeur	0,009 kPa (20°C)
Densité	0,854
Coefficient de partage octanol/eau Log P	3,91

Tableau XXII : Propriétés physiques du citronellol (87,101)

Son identification et son dosage peuvent être effectués par CG-SM (3).

22.5. Utilisations du citronellol

Il y en a plusieurs :

- il est utilisé comme agent de parfumage dans les cosmétiques (parfums, lotions, savons,...) ;
- on en retrouve également dans les produits ménagers et d'entretien ;
- c'est également un agent de saveur approuvé par la FDA ;
- il sert également pour ses propriétés répulsives sur les moustiques et autres insectes volants ;
- il entre dans la composition de certains pesticides (87).

22.6. Aspects pharmacocinétiques

Il a été montré que le citronellol était rapidement et de manière importante absorbée par toutes les couches de la peau, selon une étude effectuée *in vitro* sur peau humaine (14).

En ce qui concerne la voie orale, le métabolisme a été étudié chez le rat. Deux voies de détoxification ont été mises en évidence.

D'une part, la fonction alcool est successivement oxydée en aldéhyde puis en acide carboxylique. Ce dernier est ensuite hydraté ou réduit.

D'autre part, l'aldéhyde formé subit une réduction en l'alcool correspondant. Ces alcools sont des substrats pour une ω -oxydation, qui aboutit finalement à la production de diacides et d'analogues réduits ou oxydés.

Pour finir, les métabolites formés seront rapidement et principalement excrétés dans les urines sous forme de composés polaires, notamment sous forme de glucuronoconjugués (87).

22.7. Aspects toxicologiques

22.7.1. Toxicité aigue du citronellol

Chez la souris, une intoxication aigue se manifeste par une paralysie motrice avec ou sans perte sensorielle. Cependant, la toxicité aigue de ce composé par voie orale s'avère très faible (87).

Une application cutanée trop importante se traduit chez l'Homme comme chez l'animal par une irritation cutanée modérée à sévère (87).

Une étude de toxicité menée chez la souris a également conclu en une faible toxicité aigue du citronellol par inhalation (87).

22.7.2. Toxicité chronique du citronellol

Des rats ont été nourris pendant deux ans avec un mélange d'acétate de géranyle (79%) et d'acétate de citronellyle (21%). Ces deux esters libèrent par hydrolyse respectivement du géraniol et du citronellol. Les rats recevaient 2000mg/kg de ce mélange et les souris 1000mg/kg. Au terme des deux ans d'étude, aucun effet toxique n'a été mis en évidence (12).

Le citronellol est considéré comme non toxique chez les Mammifères. Quand il est utilisé selon les recommandations, aucun effet néfaste n'est attendu. La FDA le reconnaît comme sûr d'utilisation (87).

Il n'est pas connu comme étant mutagène, et les études le classent comme non carcinogène. En effet, il n'est pas répertorié à l'IARC (87).

22.7.3. Sensibilisation cutanée et citronello

1855 patients ont été testés par patch-test dans six centres dermatologiques en Europe. Une réaction de sensibilisation cutanée avec le citronellol a été constatée dans 0,4% des cas (33).

Sur 119 personnes présentant une allergie de contact aux produits cosmétiques, 2 ont présenté une réaction positive avec un patch-test au citronellol à 2% (89).

Au vu de ces études, on peut donc considérer le citronellol comme sensibilisant cutané (89).

Le nombre de cas relatés ne semble pas spécialement élevé mais d'autres études seraient nécessaires pour pouvoir préciser l'incidence de cette sensibilisation.

23. Le d-limonène

23.1. Identification

Le d-limonène ou (R)-p-mentha-1,8-diène (figure 50) est encore appelé carvène ou citrène ou bien 4-isopropényl-1-méthylcyclohexène (100).

$C_{10}H_{16}$

PM = 136

Ph. Eur. (mais inscrit en tant que réactif d'où pas de monographie)

INCI : Limonène

5989-27-5 (CAS)

227-813-5 (EINECS)

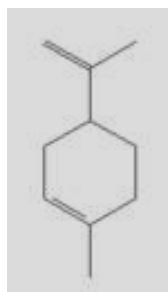


Figure 50 : Le d-limonène (100)

Il existe quelques isomères : le myrcène, le β -pinène, l' α -pinène, le γ -terpinène,... (108).

23.2. Origine

Ce composé existe naturellement. On en retrouve dans beaucoup d'huiles essentielles comme celle d'orange, de citron ou de bergamote. Il y en a également dans les huiles essentielles de menthe poivrée et de menthe verte. Une petite quantité est aussi décelée dans le céleri (64).

23.3. Caractères organoleptiques

Le d-limonène est un liquide incolore à odeur et goût de citron (101).

23.4. Propriétés physico-chimiques

Il est soluble en toutes proportions dans l'alcool, très peu soluble dans l'eau et miscible à l'acétone (65,101).

Ses principales caractéristiques sont résumées dans le tableau XXIII.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température de fusion	-74°C
Température d'ébullition	176°C
Pression de vapeur	20 mmHg (68,2°C)
Densité	0,84
Coefficient de partage octanol/eau Log P	4,23

Tableau XXIII : Propriétés physiques du d-limonène (100)

Son spectre infrarouge est présenté figure 51.

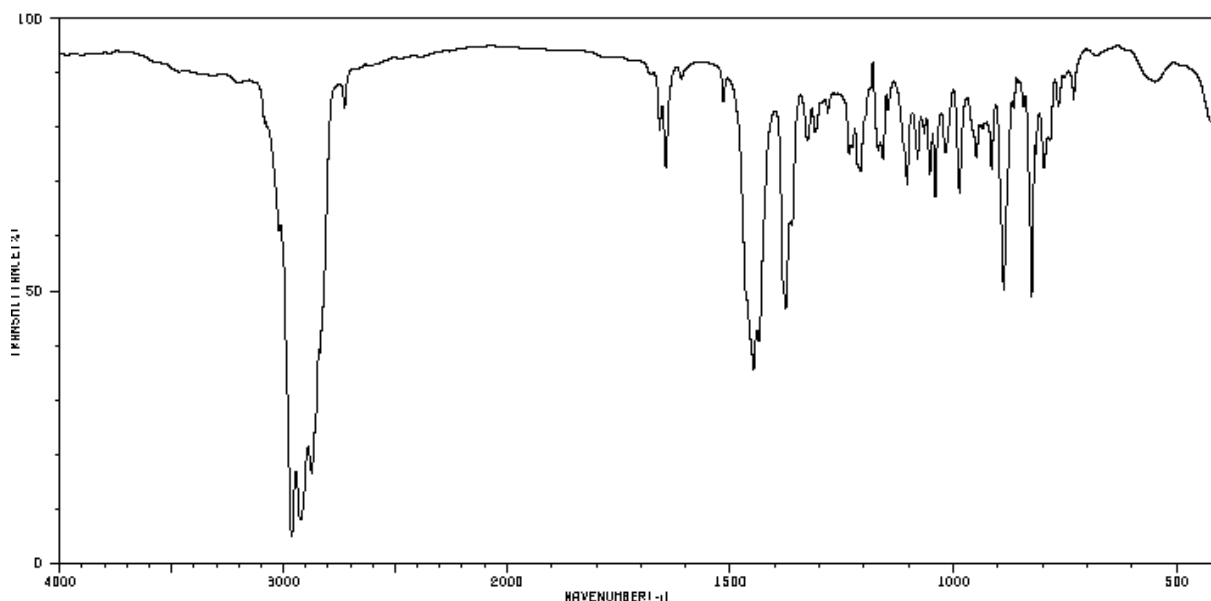


Figure 51 : Spectre infrarouge du d-limonène (102)

Son identification et son dosage s'effectuent par HPLC ou CG-SM (3,101).

23.5. Utilisations du d-limonène

Il est utilisé comme agent dégraissant des métaux des machineries (notamment dans l'imprimerie). C'est aussi un agent de mouillage dans l'industrie des résines et un solvant des peintures. Il sert également d'agent de saveur dans l'alimentation (gommes à mâcher, boissons non alcoolisées,...). Enfin, il est utilisé dans les parfums et comme agent de parfumage dans les savons (47,101).

Enfin, c'est un solvant utilisé dans les produits cosmétiques vernis (47).

23.6. Aspects pharmacocinétiques

Per os, chez l'homme et chez l'animal, le d-limonène est rapidement et totalement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Des études menées chez l'animal, par voie orale, montrent que la distribution de ce composé est essentiellement hépatique et rénale et qu'il n'y a pas d'accumulation. L'élimination est essentiellement urinaire (75 à 95%) et une faible proportion de métabolites est retrouvée dans les selles (moins de 10%). Une très faible partie est éliminée sous forme inchangée dans les urines et 1% environ dans l'air expiré. Son métabolisme diffère selon les espèces (figure 52).

L'absorption par voie respiratoire est de plus de 50% (étude réalisée chez des volontaires sains) (47).

Par contre l'absorption par voie cutanée, elle, semble faible (47).

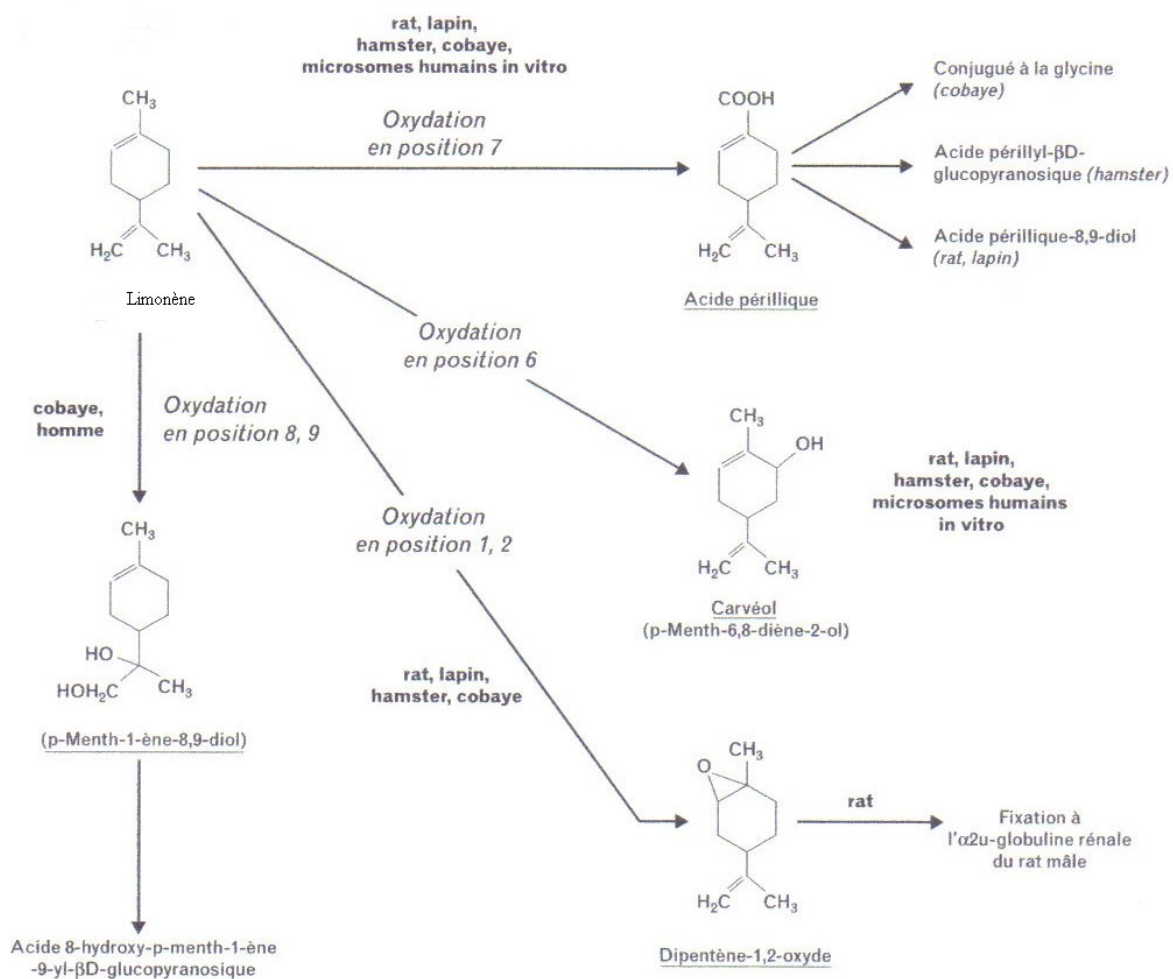


Figure 52 : Métabolisme du limonène chez différentes espèces (voie orale) (47)

23.7. Aspects toxicologiques

23.7.1. Toxicité aigue du d-limonène

L'ingestion de 20 g de d-limonène entraîne l'apparition de diarrhées et d'une protéinurie transitoire sans atteinte rénale. L'inhalation de vapeurs d'aérosol peut causer des irritations des voies aérodigestives supérieures et, à fortes concentrations, des céphalées, des nausées, des vomissements voire un coma (47).

Un volontaire ayant, quant à lui plongé sa main dans du d-limonène pur pendant deux heures a présenté une dermatose prurigineuse et oedémateuse d'apparition rapide suivie au bout de six heures d'un purpura. L'ensemble de ces troubles a disparu au bout de plusieurs semaines (47).

Chez le rat mâle, une simple dose de 409 mg/kg est néphrotoxique et provoque une accumulation de gouttelettes hyalines dans les cellules épithéliales du tube

rénal contourné proximal. Il faut noter que ceci ne concerne pas le rat femelle, ni d'autres espèces animales testées (47).

23.7.2. Toxicité chronique du d-limonène

Citons tout d'abord une étude menée durant six mois chez le chien. Il lui était administré une dose de 1 à 3 mg/kg/jour. On a pu observer des vomissements fréquents, des nausées et une baisse du poids de l'animal. Aucun changement significatif des différents organes n'a été noté, seule une augmentation du poids des reins, sans changement histopathologique a été constatée (47).

Par ailleurs, l'administration orale de d-limonène cinq jours par semaine, pendant 13 semaines, chez le rat (150 à 2400 mg/kg) et la souris (125 à 2000 mg/kg) entraîne une mortalité au cours de la première semaine aux fortes doses (supérieures à 1200 mg/kg/jour chez le rat et à 500 mg/kg/jour chez la souris). Aux doses inférieures, on note chez le rat, une baisse de la prise de poids corporel, une léthargie et une lacrymation excessive. Aucune lésion histologique n'est constatée chez les rats femelles ou les souris des deux sexes. En revanche, chez le rat mâle, apparaît une néphrose chronique spécifique. On en déduit que la toxicité rénale observée chez le rat mâle après une exposition aigue est majorée lors d'expositions répétées ou prolongées au d-limonène (47).

Ainsi, la NOAEL est fixée à 1200 mg/kg/jour chez le rat femelle et 500 mg/kg/jour chez la souris des deux sexes. Par contre, aucune NOAEL n'a pu être établie chez le rat mâle (47).

Le d-limonène (150 mg/kg/jour pendant deux ans) est un cancérogène du tube rénal pour le rat mâle uniquement. En effet, une hyperplasie cellulaire atypique, des adénomes et des adénocarcinomes ont été observés. Mais la cancérogénicité observée dans ce cas ne peut être extrapolée à l'homme puisqu'elle semblerait liée à une protéine spécifique du rat mâle (l'alpha2u-globuline) qui n'est pas présente chez l'être humain. C'est pourquoi le d-limonène appartient au groupe 3 de l'IARC (non classifiable concernant sa cancérogénicité chez l'homme). Il est à noter également que ce composé n'est pas mutagène (47,101).

23.7.3. Toxicité du d-limonène sur la reproduction

Administré par voie orale chez le lapin (250-500-1000 mg/kg/jour du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation), le d-limonène entraîne un retard d'ossification, mais pas d'effet tératogène (47).

A des doses toxiques pour les mères (591 et 2870 mg/kg/jour du 9^{ème} au 15^{ème} jour de gestation), il provoque chez le rat des retards d'ossification (métacarpes et phalanges proximales) réversibles quelques semaines après la naissance (47).

Chez la souris (591 et 2363 mg/kg/jour du 7^{ème} au 12^{ème} jour de gestation), une augmentation du nombre de vertèbres lombaires et de vertèbres soudées est observée (47).

23.7.4. Sensibilisation cutanée et d-limonène

Le d-limonène est un agent sensibilisant de la peau mais, il ne l'est pas par lui-même : ce sont ses métabolites (composés oxydés au niveau de la peau) qui sont responsables de la sensibilisation cutanée (56).

24. Le méthylheptine carbonate

24.1. Identification

Le méthylheptine carbonate ou oct-2-ynoate de méthyle (figure 53) est encore appelé méthyl-2-octynoate ou bien méthyl hept-1-yne-1-carboxylate ou bien folione (100).

$C_9H_{14}O_2$

PM = 154

INCI : methyl-2-octynoate

111-12-6 (CAS)

203-836-6 (EINECS)



Figure 53 : Le méthylheptine carbonate (100)

Il existe quelques isomères comme l'éthyl-2-heptynoate et le cyclohexyl acrylate (108).

24.2. Origine

L'oct-2-ynoate de méthyle n'existe pas à l'état naturel. Il est synthétisé (97).

24.3. Caractères organoleptiques

Le méthylheptine carbonate se présente sous la forme d'un liquide incolore à jaune pâle. Son odeur ressemble à celle de certains légumes verts (97).

24.4. Propriétés physico-chimiques

Ce composé est pratiquement insoluble dans l'eau (97).

Ses principales caractéristiques sont répertoriées dans le tableau XXIV.

Caractéristiques physiques	Valeur
Température d'ébullition	218°C
Pression de vapeur	0,07 mm Hg (20°C)
Densité	0,92

Tableau XXIV : Propriétés physiques du méthylheptine carbonate (97,100)

Le dosage et l'identification de cet allergène peuvent se faire par CG-SM (3).

24.5. Utilisations du méthylheptine carbonate

On en retrouve dans des cosmétiques (savons,...) et des lessives. En effet, utilisé en faible quantité il produit une discrète odeur de feuille de violette avec une légère note de concombre (97). C'est également un agent de saveur utilisé dans l'alimentation (90).

24.6. Aspects pharmacocinétiques

Le méthylheptine carbonate est hydrolysé en alcool et acide correspondants, après administration par voie orale (90).

Certains métabolites suivent ensuite la voie de métabolisation des acides gras et d'autres, le cycle de Krebs (90).

24.7. Aspects toxicologiques

24.7.1. Toxicité aigue du méthylheptine carbonate

C'est un irritant cutané pour la peau de l'Homme et du lapin. La toxicité aigue, étudiée en laboratoire chez l'animal, a montré qu'elle était faible à modérée, que ce soit par voie orale ou dermique (10).

24.7.2. Toxicité chronique du méthylheptine carbonate

Une étude à long terme menée chez le rat n'a pas mis en évidence de site d'action toxique pour ce composé. D'après plusieurs tests disponibles, il n'a pas été décelé d'action mutagène pour cet allergène (10).

24.7.3. Sensibilisation cutanée et méthylheptine carbonate

Sur 182 patients suspectés d'avoir une allergie de contact liée aux cosmétiques, deux d'entre eux ont eu une réponse positive avec un patch contenant 0,5% de méthyl heptine carbonate (89).

Quatre boulangers présentant un eczéma des mains ont également été testés. Un des quatre a réagi positivement au méthyl heptine carbonate à 0,5% (89).

Enfin, il a été relaté le cas d'une femme travaillant au contact de méthyl octyne carbonate et occasionnellement au contact du méthyl heptine carbonate. Elle a d'abord développé une dermatite au niveau du poignet et celle-ci a disparu en moins de deux semaines. Quelques mois plus tard elle développe une dermatose au niveau des mains. Le patch-test s'avère positif à la fois pour le méthyl heptine carbonate à 1% et le méthyl octyne carbonate à 1% testés séparément. L'allergène responsable serait donc un produit de dégradation commun à ces deux composés (30).

Le méthyl heptine carbonate est classé comme agent puissant de sensibilisation par l'IFRA (89).

25. Les extraits naturels de mousse d'arbre (*Evernia furfuracea*) et de mousse de chêne (*Evernia prunastri*)

25.1. Généralités sur ces deux extraits naturels

Les deux extraits considérés sont chacun obtenus à partir de lichens différents, de la famille des Usnéacées, ne poussant pas sur les mêmes arbres. En eux-mêmes, ces deux lichens n'ont pas une odeur particulièrement intéressante pour l'industrie du parfum. Ce sont leurs extraits, ou "concentrés" qui sont appréciés des parfumeurs (20).

25.1.1. Rappel sur les lichens

Les lichens sont des associations symbiotiques, réalisées entre des champignons Ascomycètes (ascolicholichens), plus rarement Basidiomycètes (basidiolichens) et des algues unicellulaires (gonidies), Chlorophycées ou Cyanophycées. On en connaît 18000 espèces réparties en 400 genres. Ce type d'association est communément considéré comme l'exemple type d'une vraie symbiose, le champignon protégeant l'algue de la sécheresse et l'algue assimilant le carbone atmosphérique (20).

25.1.2. Obtention de l'extrait

Après leur récolte, les mousses sont séchées puis stockées pendant quatre mois. Au cours de cette période, les lichens continuent à vivre, mais leur métabolisme se modifie. Notamment, les depsides (esters dérivés d'acide benzoïque et de phénol) qu'ils contiennent, et qui sont des molécules sans odeur, se dégradent en molécules odorantes (7,20).

Puis, une humidification préalable du lichen (avec ou sans vapeur d'eau) est effectuée. Elle a pour but de rendre les membranes cellulaires de la mousse perméables au solvant. Enfin, l'extraction du lichen est effectuée. Pour cela, on utilise des solvants apolaires pour donner la concrète, puis de l'alcool pour obtenir l'absolue (7,20).

L'absolue est la forme d'utilisation la plus fréquente des mousses d'arbre et de chêne. Toutefois, d'autres types d'extraits sont utilisés, les concrètes, par exemple (7).

25.1.3. Remarques sur les extraits naturels

Les extraits naturels sont composés d'un grand nombre de molécules différentes (plusieurs centaines de molécules pour l'extrait naturel *d'Evernia prunastri*). La composition qualitative des extraits n'est pas fixe. Elle varie en fonction de l'arbre sur lequel on prélève le lichen. Elle varie aussi selon le solvant utilisé pour l'extraction, la température appliquée et le temps d'extraction. En effet, suite à la solvolysé des composés, on peut obtenir des molécules plus odorantes et/ou plus sensibilisantes. En outre, le choix du solvant ainsi que celui du mode d'extraction entraînent également des différences quantitatives dans la composition de l'extrait. Donc, les extraits de mousse, de par leur composition chimique complexe et leur processus de fabrication différent selon les industriels, ne sont pas des composés de constitution fixe, aussi bien du point de vue qualitatif que quantitatif (7).

25.2. L'extrait naturel de mousse d'arbre

25.2.1. Identification

L'extrait naturel de mousse d'arbre est encore appelé *Evernia furfuracea*, extraits. Son nom INCI est *Evernia furfuracea* extract. Ses numéros CAS et EINECS sont respectivement 90028-67-4 et 289-860-8 (100).

25.2.2. Origine

L'extrait naturel de mousse d'arbre est obtenu par extraction à partir du lichen *Evernia furfuracea* (20).

25.2.3. Caractères organoleptiques

Le lichen *Evernia furfuracea* est gris d'un côté, gris noir de l'autre et dégage une odeur de résine. Il se développe principalement sur les pins et les cèdres. Il est constitué de grappe (20).

L'extrait naturel de mousse d'arbre est un liquide plus ou moins visqueux de couleur marron plus ou moins claire. Son odeur est boisée et terreuse (20,96).

25.2.4. Propriétés physico-chimiques

Les composants de l'extrait de la mousse d'arbre peuvent être mis en évidence par CG-SM ou CLHP (96).

Parmi ses constituants, on retrouve un mélange d'acides résiniques qui proviendraient notamment de l'écorce des pins. On trouve aussi, en proportion notable, de l'acide abiétique et déhydroabiétique ainsi que leurs isomères. On note également la présence d'acide 7-oxo-déhydroabiétique qui est un produit d'oxydation de l'acide déhydroabiétique (96).

25.2.5. Utilisations

L'extrait naturel de mousse d'arbre est utilisé dans les parfums comme agent parfumant et pour ses propriétés fixantes (capacité à renforcer, adoucir ou prolonger la durée de vie d'une odeur) (96).

25.2.6. Sensibilisation cutanée et extrait naturel de mousse d'arbre

Selon le SCCNFP devenu le SCCP, l'extrait de mousse d'arbre est bien connue pour engendrer des réactions allergiques chez les utilisateurs de parfums (89).

Gerberick le considère comme un agent de sensibilisation cutanée modérée.

25.3. L'extrait naturel de mousse de chêne

25.3.1. Identification

L'extrait naturel de mousse de chêne est également appelé *Evernia prunastri*, extraits. Son nom INCI est *Evernia prunastri* extract. Ses numéros CAS et EINECS sont respectivement 90028-68-5 et 289-861-3 (100).

25.3.2. Origine

L'extrait naturel de mousse de chêne est obtenu par extraction du lichen *Evernia prunastri* (20).

25.3.3. Caractères organoleptiques

Le lichen *Evernia prunastri* est un lichen fruticuleux, composé de tiges très ramifiées avec des petites branches et aux extrémités, des petites unités qui évoquent des feuilles. Son odeur de résine est moins prononcée que celle d'*Evernia furfuracea*. La face supérieure est blanche et la face inférieure est vert pâle ; le tout a une apparence de ruban plat. Cette espèce pousse surtout sur les chênes et les vieux arbres fruitiers.

L'extrait naturel de mousse d'arbre est un liquide plus ou moins visqueux, de couleur marron plus ou moins claire. Son odeur est boisée et terreuse (20).

25.3.4. Propriétés physico-chimiques

Les composants de l'extrait de mousse de chêne peuvent être mis en évidence par CG-SM ou CLHP (7).

Les plus importants quantitativement sont l'atranorine, l'acide usnique et l'acide évernique. On retrouve aussi de la chloroatranorine.

Suite à la solvolysé de l'atranorine et de la chloroatranorine lors de l'extraction à l'éthanol, on obtient, entre autres, du β -orcine-carboxylate de méthyle, qui, d'un point de vue olfactif est le composant le plus important de l'absolue de mousse de chêne.

En outre, on trouve aussi des composés phénoliques comme l'atranol et le chloroatranol, issus de la dégradation des depsides (7).

25.3.5. Utilisations

L'extrait naturel de mousse de chêne est utilisé comme agent parfumant et pour ses propriétés fixantes. Ainsi, on en retrouve dans des parfums raffinés comme Eau sauvage® de Dior par exemple. Il y en a aussi dans des produits cosmétiques (laques) et également dans des produits d'entretien d'usage courant (7,20).

25.3.6. Aspects toxicologiques

25.3.6.1. Phototoxicité de l'extrait naturel de mousse de chêne

Des cas de phototoxicité ont été rapportés. Il a été relaté, par exemple, le cas d'un homme souffrant d'une dermatose photo-induite. L'agent causal s'est révélé être la mousse de chêne contenue dans l'eau de Cologne qu'il utilisait. Après arrêt de son utilisation, la réaction ne s'est plus répétée alors qu'il s'exposait toujours au soleil (67,96).

25.3.6.2. Sensibilisation cutanée et extrait naturel de mousse de chêne

A l'origine, on a décelé des dermatites de contact attribuables à la mousse de chêne chez les bûcherons. Maintenant, du fait de l'expansion de l'utilisation de l'absolue de mousse de chêne comme extrait en parfumerie, la source première de sensibilisation est très probablement cosmétique, leur usage concernant toutes les couches de la population (7).

Cent soixante dix-neuf patients considérés comme ayant une allergie de contact aux cosmétiques ont été testés avec de l'absolue de mousse de chêne à 10% au niveau cutané. Vingt-et-un (soit 11,7%) ont présenté une réaction positive (89).

Il est relaté le cas d'une allergie de contact chez une femme. Celle-ci n'utilisait pas de parfum. Mais, après étude, on s'est rendu compte que la cause de la réaction était due à la mousse de chêne contenue dans la lotion après-rasage de son mari. Elle a réagi positivement, au patch-test, à la mousse de chêne à 5% (96).

On a identifié plusieurs centaines de molécules dans l'extrait naturel de mousse de chêne. On peut donc imaginer qu'il existe de nombreux allergènes potentiels, d'autant plus que, comme nous l'avons vu précédemment, un extrait n'a pas une composition qualitative et quantitative fixe. Cependant, l'atranol et le chloroatranol (tous deux des aldéhydes) ont, entre autres, été identifiés comme allergènes (7).

Au vu de ces études, on peut considérer l'extrait de mousse de chêne comme un sensibilisant cutané modéré (89).

CONCLUSION

Depuis plusieurs années déjà, l'usage des cosmétiques s'est considérablement développé et popularisé.

En parallèle, en s'adressant à un plus large panel de population, on a logiquement assisté à une augmentation du nombre de réactions allergiques.

La directive 2003/15/CE tente de donner une réponse à la multiplication des cas d'intolérance observés.

Mais, au vu des recherches réalisées, on s'est bien aperçu que les 26 composés listés par cette directive n'ont pas tous le même potentiel sensibilisant. En effet, des molécules comme l'alpha-isométhyl ionone ou l'aldéhyde α -amylcinnamique auraient un très faible (voire peut être même nul) pouvoir de sensibilisation cutané. Par contre, des composés comme le méthylheptène carbonate ou l'isoeugénol, dans une moindre mesure, sont des sensibilisants cutanés plus "sérieux". Pourtant, ces 26 composés sont inscrits sur la même liste et, de ce fait, soumis aux mêmes contraintes. Il serait peut être plus judicieux de faire une distinction plus fine entre les différents allergènes de cette directive.

Par ailleurs, ces allergènes étant quasiment tous des additifs alimentaires, les études de toxicité par voie orale sont très souvent disponibles et fiables. Pour ce qui est des autres voies d'administration, le nombre et la qualité des études sont très variables selon l'allergène considéré.

Ainsi, les études concernant la voie percutanée et l'inhalation sont moins fréquemment retrouvées. Les composés cités dans cette directive étant retrouvés dans les cosmétiques, il serait peut-être bon de mener des études plus poussées au sujet de ces deux voies d'administration. Les études de sensibilisation cutanée, quant à elles, manquent parfois ou, quelquefois, se révèlent peu sûres.

Cette directive est un premier pas pour informer et sécuriser l'utilisateur de cosmétiques. Il faut cependant espérer que des études supplémentaires de toxicité seront menées, notamment en ce qui concerne la sensibilisation cutanée de certains allergènes, ainsi que leur toxicité éventuelle par voie percutanée et par inhalation.

BIBLIOGRAPHIE

(1)XXVe journées européennes de cosmétologie. Le cosmétologue européen face aux exigences du XXIe siècle. BAFFREY J. Tendances européennes de l'emballage des cosmétiques. Nantes : Université de Nantes, laboratoire de cosmétologie et de pharmacie industrielle, 1988, 140p.

(2)ABOU HASHIEH I, CAMPS J, DEJOU J, FRANQUIN JC. Eugenol diffusion through dentin related to dentin hydraulic conductance. *Dent Mater.* 1998,14(4):229-36.

(3)AFNOR : Commission de normalisation. Document S 91 K N 50 (commission de normalisation).25/09/2003.

(4)AGACHE P. Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées.Paris : Ed. médicales internationales, 2000, 706 p.

(5)ATSUMI T, IWAKURA I, FUJISAWA S, UEHA T. Reactive oxygen species generation and photo-cytotoxicity of eugenol in solution of various pH. *Biomaterials.* 2001,22(12):1459-66.

(6)BADGER DA, SMITH RL, BAO J, KUESTER RK, SIPES IG. Disposition and metabolism of isoeugenol in the male Fisher 344 rat. *Food Chem Toxicol.* 2002,40(12):1757-65.

(7)BERNARD G. Allergie de contact aux parfums : Identification et isolement d'allergènes contenus dans un mélange naturel complexe. Synthèse d'aldéhydes sensibilisants marqués au carbone 13 et étude de leurs interactions avec les protéines cutanées. Th. Doct. Sciences : Strasbourg I : 2003, 218 p.

(8)BERTRAND F. Eugénol et isoeugénol: Etude des interactions haptène-protéine dans l'allergie de contact. Th. Doct. Sciences médicales : Strasbourg I : 1997, 132p.

(9)BIBRA working group. Alfa-amylcinnamyl alcohol. Document number: riskline/1994040038.

(10)BIBRA Working group. Methyl heptine carbonate. Toxicity profile. BIBRA international (1997) 4 p.

(11)BICKERS D, CALOW P, GREIM H *et al.* A toxicologic and dermatologic assessment of linalool and related esters when used as fragrance ingredient. *Food Chem Toxicol.* 2003,41:919-42.

- (12)Biopesticide Registration Action Document. Citronellol (PC Code 167004). 2002.
- (13)BRUNETON J. Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales. 3^e éd.Paris : ed. Tec et doc Cachan, ed. médicales internationales, 1999, 1120 p.
- (14)CAL K, SZNITOWSKA M. Cutaneous absorption and elimination of three acyclic terpene--in vitro studies. *J Control Release*. 2003,93(3):369-76.
- (15)CARPANINI FMB, GAUNT IF, WRIGHT MG. Short-term toxicity of amyl cinnamic aldehyde in rats. *Food Cosmet Toxicol*; 1973,11(5) :725-734.
- (16)CASTELAIN M. Nouveautés en allergologie : eczema de contact. Service de dermatovénérologie, APHM, hôpital sainte marguerite. Marseille.
- (17)CERVENY L, PESKOVA M. Alpha-Amylcinnamic aldehyde. *Parfum. Kosmet*. 1992,73 :878-881.
- (18)CHADHA A, MADYASTHA KM. Metabolism of geraniol and linalool in the rat and effects on liverand lung microsomal enzymes. *Xenobiotica*. 1984,14(5):365-74.
- (19)CHADHA et MADYASTHA,1982 ;ISHIDA *et al.*,1989. Additifs alimentaires de l’OMS. Numéro 40,1998 et n°42,1999.
- (20)CHARON D. La mousse de chêne, une matière première à la base de la parfumerie. Thèse Doct. Pharm. Bordeaux II : 1988, 90 p.
- (21)CHEUNG C, HOTCHKISS SA, PEASE CK. Cinnamic compound metabolism in human skin and the role metabolism may play in determining relative sensitization potency. *J Dermatol Sci*. 2003,31(1):9-19.
- (22)COIFFARD L. Cours de cosmétologie pharmacie Nantes 5^{ème} année. (2004)
- (23)Code de la Santé Publique 5^{ème} partie : produits de santé. Livre 1 : produits pharmaceutiques. 2006.
- (24)DEARMAN RJ, WRIGHT ZM, BASKETTER DA, RYAN CA, GERBERICK GF, KIMBER I. The suitability of hexyl cinnamic aldehyde as a calibrant for the murine local lymph node assay. *Contact Dermatitis*. 2001,44(6):357-61.
- (25)Dictionnaire Vidal® 2006.
- (26)DORVAULT F, HAZEBROUCQ G. L’officine. 23^e ed.Paris: Vigot, 1995, 2089 p.
- (27)DOUTRE M.S. Immunodermatologie.Paris : Ellipses ed., 1994, 382 p.

- (28)DU VIVIER A, DESMOULINS-GIACCO N. Dermatologie du praticien. Paris : Flammarion médecine-sciences, 1995, 253 p.
- (29)ELAHI EN, WRIGHT Z, HINSELWOOD D *et al.* Protein binding and metabolism influence the relative skin sensitization potential of cinnamic compounds. *Chem Res Toxicol.* 2004,17(3):301-10.
- (30)ENGLISN JSC, RYCROFT RJG. Allergic contact dermatitis from methyl heptene and methyl octane carbonates. *Contact Dermatitis*, 1988,18(3):174-175.
- (31)FAVIERE C. Eugénol et plantes à eugénol. Thèse Doct. Pharm. : Clermont-Ferrand : 1995.
- (32)FISHER IU, VON UNRUH GE, DENGLER HJ. The metabolism of eugenol in man. *Xenobiotica.* 1990,20(2):209-22.
- (33)FROSH PJ, JOHANSEN JD, MENNE T *et al.* Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. *Contact Dermatitis.* 2002,47;(2):78-85.
- (34)FUJISAWA S, OKADA N, MURAOKA E. Comparative effects of eugenol to bis-eugenol on oral mucous membranes. *Dent Mater J.* 2001,20(3):237-42.
- (35)GEORGE JD, PRICE CJ, MARR MC, MYERS CB, JAHNKE GD. Evaluation of the developmental toxicity of isoeugenol in Sprague-Dawley (CD) rats. *Toxicol Sci.* 2001,60(1):112-20.
- (36)GOIJON C, THIVOLET J, NICOLAS JF. Les urticaires : de la clinique à la thérapeutique. Montrouge : J. Libbey Eurotext, 2001, 205 p.
- (37)GRANDERYE LM. Dictionnaire de chimie. Paris : Dunod : 1962, 655p.
- (38)GREVERS G, RÖCKEN M. Atlas de poche d'allergologie. Paris : Flammarion Médecine-sciences, 2002, 224p.
- (39)HACHET JC, FREJAVILLE JP. Dictionnaire de toxicologie clinique : produits chimiques, industriels et polluants de l'environnement. Paris, Barcelone : 1992, 397 p.
- (40)HAUSEN BM. Open letter on the sensibilisation of benzyl benzoate. Universität Hamburg, Krankenhaus-Hautklinik. (1987).
- (41)HAUTKR Z. Geraniol contact allergy. Universitäts-Hautklinik Hamburg. (1990).

- (42)HILTON I, DEARMAN RJ, FIELDING I, BASKETTER DA, KIMBER I. Evaluation of the sensitizing potential of eugenol and isoeugenol in mice and guinea pigs. *J Appl Toxicol*. 1996,16(5):459-64.
- (43)HORN T, LONG L, CUIK M *et al*. Subchronic Oral Toxicity/Enzyme modulation Study Of Farnesol In Rats. *Toxicologist*, 2004 ,78(1-S):15.
- (44)HOSTYNECK J. Is there evidence that amylcinnamic aldehyde causes allergic contact dermatitis? *Exogenous dermatol*. 2004,3:35-46.
- (45)HOSTYNEK J., MAIBACH H. Is there evidence that alpha-iso-methylionone causes allergic contact dermatitis? *Exogenous dermatol*. 2004,3:121-125.
- (46)INRS. Fiche toxicologique n°170. Edition 2004.
- (47)INRS. Fiche toxicologique n°227. Edition 2004.
- (48)ISHIDA T, TOYOTA M, A.SAKAWA Y. Terpenoid biotransformation in mammals. V. Metabolism of (+)-citronellal, (+-)-7-hydroxycitronellal, citral, (-)-perillaldehyde, (-)-myrtenal, cuminaldehyde, thuyone, and (+-)-carvone in rabbits. *Xenobiotica*. 1989,19(8):843-55.
- (49)JENG JH, HAHN LJ, LU FJ, WANG YJ, KUO MY. Eugenol triggers different pathobiological effects on human oral mucosal fibroblasts. *J Dent Res*. 1994, 73(5):1050-5.
- (50)KOHRMAN KA, BOOMAN KA, DORSKY J *et al*. Benzyl salicylate: a survey of consumer patch-test sensitization. *Food Chem Toxicol*. 1983,21(6):741-4.
- (51)LAHLOU S, INTERAMINENSE LF, MAGALHAES PJ, LEAL-CARDOSO JH, DUARTE GP. Cardiovascular effects of eugenol, a phenolic compound present in many plant essential oils, in normotensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004,43(2):250-7.
- (52)LARVOL M. Cosmétovigilance : Etude des effets indésirables des produits cosmétiques. Thèse Doct. Pharm : Nantes : 1999, 138 p.
- (53)LETIZIA CS, COCCHIARA J, LALKO J *et al*. Fragrance material review on linalool. *Food Chemical Toxicol*. 2003,41: 943-64.
- (54)MACHARD K. Dermocosmétologie : conseil à l'officine. Thèse Doct. Pharm. : Nantes : 2004, 107 p.
- (55)MARTINI MC. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2003, 401 p.

- (56)MATURA M, GOOSENS A, BORDALO O, GARCIA-BRAVO B, MAGNUSSON K, WRANGSJÖ K, KARLBERG AT. Patch testing with oxidized R-(+)-limonene and its hydroperoxide fraction. *Contact Dermatitis*. 2003,49(1): 15-21.
- (57)MELISSOPOULLOS A, LEVACHER C. La peau : structure et physiologie. Paris : ed. médicales internationales, 1998, 152p.
- (58)MIZUTANI T, SATOH K, NOMURA H, NAKANISHI K. Hepatotoxicity of eugenol in mice depleted of glutathione by treatment with DL-buthionine sulfoximine. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1991,71(2):219-30.
- (59)MONNERET-VAUTRIN DA. Guide du praticien en immuno-allergie. Paris : Masson, 1994, 179 p.
- (60)MUTTERER V, GIMENEZ ARNAU E, LEPOITTEVIN JP, JOHANSEN JD, FROSCH PJ, MENNE T, ANDERSEN KE, BRUZE M, RASTOGI SC, WHITE IR. Identification of coumarin as the sensitizer in a patient sensitive to her own perfume but negative to the fragrance mix. *Contact dermatitis*. 1999,40(4):196-9.
- (61)NGUYEN, HT. Toxicologie de l'eugénol. Thèse Doct. Pharm. : Paris 5 : 1996, 108 p.
- (62)NICOLAS JF, CHABEAU G. Progrès en dermato-allergologie. Montrouge : J. Libbey Eurotext, 1999, 308 p.
- (63)ORTON DI, WILKINSON JD. Cosmetic allergy: incidence, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004,5(5):327-37.
- (64)PARIS RR, MOYSE H. Précis de matière médicale. 2^e ed. Paris : Masson, 1981, 518 p.
- (65)Pharmacopée européenne 2006.
- (66)PONS-GUIRAUD A. Les cosmétiques et la peau. Paris : Rocher, 1994, 224 p.
- (67)PONS-GUIRAUD A, VIGAN M. Allergies et cosmétiques. Paris : Expansion scientifique française, 2003, 183 p.
- (68)POULIQUEN V. Allergies de contact : Manifestations cliniques, étiologiques et traitements. Thèse Doct. Pharm. : Nantes : 1998, 136 p.
- (69)QUEVAUVILLIERS J, FINGERHUT A, SOMOGYI A. Dictionnaire médical. 4^e ed. Paris : Masson, 2004, 1494 p.
- (70)ROITT IM, BROSTOFF J, MALE DK, MASSON P. Immunologie. 3^e ed.Bruxelles : De Boeck Université, 2002, 480 p.

- (71)ROQUILLY C. Le droit des produits cosmétiques. Paris : Economica, 1991, 270p.
- (72)SABBAH A. Allergologie et immunologie clinique. Paris : Editions médicales internationales, 1994, 478p.
- (73)SCHMITT D. Biologie de la peau humaine. Paris : Ed. INSERM, 1997, 326 p.
- (74)SCHNUCH A, UTER W, GEIER J, LESSMANN H, FROSH PJ. Contact allergy to farnesol in 2021 consecutively tested patients. *Contact Dermatitis*. 2004,50(3):117-21
- (75)Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde sensitisation only. 7 décembre 2004.
- (76)SELL Y, BENEZRA C, GUERIN B. Plantes et réactions cutanées. Montrouge : J. Libbey Eurotext, 2002, 157 p.
- (77)SMITH CK, MOORE CA, ELAHI EN, SMART AT, HOTCHKISS. Human skin absorption and metabolism of the contact allergens, cinnamic aldehyde, and cinnamic alcohol. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000,1;168(3):189-99.
- (78)SMOLINSKE SC. Handbook of food, drug and cosmetic excipients. Boca Raton: CRC Press, 1992, 439 p.
- (79)STAINES A.G., SINDELAR P., COUGHTRIE M., BURCHELL B. Farnesol is glucuronidated in human liver, kidney and intestine *in vitro*, and is a novel substrate for UGT2B7 and UGT1A1. *Biochem J*. 2004,384(Pt 3):637-645.
- (80)STEIGLEDER GK, FISHER-DUREPAIRE R. Atlas de dermatologie pratique. 2^e ed.Paris : Masson, 1992, 283 p.
- (81)SWEETMAN SC. Martindale: the complete drug reference 34th ed.London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2005, 2756p.
- (82)TAKEYOSHI M, NODA S, YAMAZAKI S, KAKISHIMA H, YAMASAKI K, KIMBER I. Assessment of the skin sensitization potency of eugenol and its dimers using a non-radioisotopic modification of the local lymph node assay. *J Appl Toxicol*. 2004,24(1):77-81.
- (83)TENENBAUM S, DINARDO J, MORRIS WE *et al*. A quantitative in vitro assay for the evaluation of phototoxic potential of topically applied materials. *Cell. Biol. Toxicol*. 1984,1(1):1-9.
- (84)The EFSA journal (2004) 104, p.2.

(85)The Flavor and Fragrance High Production Volume Consortia.The Alicyclic Aldehyde Consortium. 2003.

(86)The Flavor and Fragrance High Production Volume Consortia.The Aromatic Consortium. Benzyl derivatives. 2002.

(87)The Flavor and Fragrance High Production Volume Consortia.The Terpene consortium Registration number 1101125. 2001.

(88)The Flavor and Fragrance High Production.The Aromatic Consortium. Cinnamyl derivatives. 2005.

(89)The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. Opinion concernant fragrance allergy in consumer. 8 December 1999.

(90)THOMPSON DC, BARHOUMI R, BURGHARDT RC. Comparative toxicity of eugenol and its quinine methide metabolite in cultured liver cells using kinetic fluorescence bioassays. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998,149(1):55-63.

(91)TOURAINE R, REVUZ J. Dermatologie clinique et vénérologie. Paris Milan Barcelone : Masson, 1991, 400 p.

(92)WEIBEL H, HANSEN J, ANDERSEN KE. Cross-sensitization patterns in guinea pigs between cinnamaldehyde, cinnamyl alcohol and cinnamic acid. *Acta Dermatol Venereol*. 1989,69(4):302-7.

(93)WRIGHT SE, BARON DA, HEFFNER JE. Intravenous eugenol causes hemorrhagic lung edema in rats : proposed oxidant mechanisms. *J Lab Clin Med.*, 1995,125(2):257-64.

Liste des sites internet

(94)http://apps3.fao.org/jecfa/additive_specs/docs/0/img/fig134.gif

(95)http://apps3.fao.org/jecfa/additive_specs/docs/0/img/fig19.gif

(96)http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/docshtml/sccp_out124_en.htm

(97)<http://ingredients.givaudan.com/appl/fib/ing.nsf/PRINT/567209C57F491D71C1256A38003091F1?OpenDocument>

- (98)<http://ingredients.givaudan.com/appl/fib/ing.nsf/PRINT/E4DF19C7358073CAC1256A380030923C?OpenDocument>
- (99)http://jetoc.or.jp/HP_SIDS/pdffiles/5392-40-5.pdf
- (100)<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CHEM>
- (101)<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- (102)<http://web.clark.edu/nfattaleh/classes/211/Lab/limoneneIR.gif>
- (103)http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_928.pdf
- (104)<http://www.biam2.org/www1/Isub.html>
- (105)<http://www.chem.bham.ac.uk/schools/eugenol/eugenol-ir.gif>
- (106)<http://www.chem.ualberta.ca/~orglabs/images/image924.gif>
- (107)<http://www.dermaptene.com/>
- (108)<http://www.emarketlabo.com/>
- (109)<http://www.epa.gov/chemrtk/ionederv/c13660.pdf>
- (110)<http://www.fao.org/DOCREP/X3860E/img/611.gif>
- (111)[http://www.heraproject.com/files/18-F-04-HERA-HYDROXYCITRONELLAL\(Version%208b\).pdf](http://www.heraproject.com/files/18-F-04-HERA-HYDROXYCITRONELLAL(Version%208b).pdf)
- (112)[http://www.heraproject.com/files/19-F-05-HERA%20Isoeugenol%20\(corrections%20May%202005\).pdf](http://www.heraproject.com/files/19-F-05-HERA%20Isoeugenol%20(corrections%20May%202005).pdf)
- (113)<http://www.inchem.org/>
- (114)http://www.mst.dk/homepage/default.asp?Sub=http://www.mst.dk/udgiv/publications/2005/87-7614-656-1/html/kap08_eng.htm
- (115)http://www.sea.eawag.ch/inhalt/sites/projekte/pdf/Bericht_Duftstoffe_Ramu_2003.pdf
- (116)<http://www.stop-tabac.ch/fr/News/200012.html>

Listes des figures

Figure 1 : Ultrastructure de la peau	18
Figure 2 : Ultrastructure de l'épiderme	18
Figure 3 : Aspect schématique du derme	20
Figure 4 : Formation de l'adipocyte	21
Figure 5 : Schéma d'une IgE humaine	22
Figure 6 : Schéma d'une IgG1 humaine	23
Figure 7 : Représentation schématique et résumée des quatre réactions d'hypersensibilité	25
Figure 8 : Photo d'une cellule de Langherans	26
Figure 9 : Cascade des événements aboutissant à la synthèse d'IgE	29
Figure 10 : Description schématique de la libération de médiateurs après pontage de deux IgE	29
Figure 11 : Signes cutanés d'une urticaire	30
Figure 12 : Photo d'un eczéma de contact	31
Figure 13 : Exemple d'une réaction phototoxique	32
Figure 14 : Photo d'une réaction photoallergique	33
Figure 15 : Diagnostic différentiel entre réaction phototoxique et photoallergique	33
Figure 16 : L'eugénol	35
Figure 17 : Spectre infrarouge de l'eugénol	36
Figure 18 : Métabolisme de l'eugénol chez l'Homme (voie orale)	38
Figure 19 : L'isoeugénol	40
Figure 20 : Métabolisme de l'isoeugénol chez le rat (voie orale)	42
Figure 21 : La coumarine	44
Figure 22 : L'alcool cinnamique	48
Figure 23 : Métabolisme de l'alcool cinnamique chez le rat (voie orale)	50
Figure 24 : L'aldéhyde cinnamique	52
Figure 25 : Métabolisme de l'aldéhyde cinnamique chez le rat (voie orale)	54
Figure 26 : L'aldéhyde α -amylcinnamique	56
Figure 27 : L'alcool α -amylcinnamique	59
Figure 28 : Spectre infrarouge de l'alcool α -amylcinnamique	60
Figure 29 : L'alcool benzylique	62
Figure 30 : Spectre infrarouge de l'alcool benzylique	63
Figure 31 : Le benzoate de benzyle	67
Figure 32 : Le cinnamate de benzyle	71
Figure 33 : Métabolisme de l'acide cinnamique chez les mammifères (voie orale)	73
Figure 34 : Le salicylate de benzyle	75
Figure 35 : L'hexyl cinnamal	78
Figure 36 : L'alpha-iso-méthylionone	81
Figure 37 : Le lilial	84
Figure 38 : Le lyral	87
Figure 39 : L'alcool anisique	91
Figure 40 : Le citral	94

Figure 41 : Spectre infrarouge du citral.....	95
Figure 42 : Le linalol.....	98
Figure 43 : Métabolisme du linalol chez les mammifères (voie orale)	100
Figure 44 : Le géraniol.....	102
Figure 45 : Métabolisme du géraniol chez le rat (voie orale).....	104
Figure 46 : Le farnésol	106
Figure 47 : L'hydroxycitronellal	109
Figure 48 : Spectre infrarouge de l'hydroxycitronellal.....	110
Figure 49 : Le citronellol	113
Figure 50 : Le d-limonène	116
Figure 51 : Spectre infrarouge du d-limonène	118
Figure 52 : Métabolisme du limonène chez différentes espèces (voie orale)	119
Figure 53 : Le méthylheptène carbonate	121

Liste des tableaux

Tableau I : Propriétés physiques de l'eugénol	36
Tableau II : Propriétés physiques de l'isoeugénol	41
Tableau III : Propriétés physiques de la coumarine	45
Tableau IV : Propriétés physiques de l'alcool cinnamique	49
Tableau V : Propriétés physiques de l'aldéhyde cinnamique	53
Tableau VI : Propriétés physiques de l'aldéhyde α -amylcinnamique	57
Tableau VII : Densité et indice de réfraction de l'alcool α -amylcinnamique	60
Tableau VIII : Propriétés physiques de l'alcool benzylique	63
Tableau IX : Propriétés physiques du benzoate de benzyle	68
Tableau X : Propriétés physiques du cinnamate de benzyle	72
Tableau XI : Propriétés physiques du salicylate de benzyle	76
Tableau XII : Propriétés physiques de l'hexyl cinnamal	79
Tableau XIII : Propriétés physiques de la γ -méthylionone	82
Tableau XIV : Propriétés physiques du lilial	85
Tableau XV : Propriétés physiques du lyral	88
Tableau XVI : Propriétés physiques de l'alcool anisique	92
Tableau XVII : Propriétés physiques du citral	95
Tableau XVIII : Propriétés physiques du linalol	99
Tableau XIX : Propriétés physiques du géraniol	103
Tableau XX : Propriétés physiques du farnésol	107
Tableau XXI : Propriétés physiques de l'hydroxycitronellal	110
Tableau XXII : Propriétés physiques du citronellol	114
Tableau XXIII : Propriétés physiques du d-limonène	117
Tableau XXIV : Propriétés physiques du méthylheptène carbonate	122

Liste des abréviations

ADI: Acceptable daily intake

AFFSAPS: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Ag: Antigène

AMM: Autorisation de mise sur le marché

CAS: Chemical abstracts service

CCM: Chromatographie sur couche mince

CG-SM: Chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse

CL: Cellule de Langherans

CLHP: Chromatographie liquide haute performance

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA: Cellule présentatrice d'antigène

CSP: Code de la santé publique

DL50: Dose létale 50

EINECS: European inventory of existing commercial chemical substances

FDA: Food and drug administration

GM-CSF: Granulocyte macrophage colony stimulating factor

GSH: Glutathion

HLA: Human leukocyte antigen

IARC: International agency for research on cancer

IDVK: Information network of departments of dermatology

IgE: Immunoglobuline E

IgG: Immunoglobuline G

IL1: Interleukine 1

IL4: Interleukine 4

IL5: Interleukine 5

IL10: Interleukine 10

INCI: International nomenclature of cosmetic ingredients

INF α : Interferon α

IV: intra-veineux

L/H: Lipophile/hydrophile

LLNA: Local lymph node assay

NOAEL: No observed adverse effect level

Ph. Eur.: Pharmacopée européenne

PM: Poids moléculaire

PPM: Partie par million

R: Réactif

SCR: Substance chimique de reference

SCCNFP: Scientific Committee on Cosmetic Products and Non Food Products

SCCP: Scientific Committee on Consumer Products

SCF: Scientific Committee for food

UV: Ultra-violet

UVA: Ultra-violet A

UVB: Ultra-violet B

Nom-Prénoms : LAIR Pierre-Yves, Jacques, Robert.

Titre de la thèse : A propos des 26 allergènes de la Directive 2003/15/CE.

Résumé de la thèse :

Dans notre société, les cosmétiques sont en plein essor, et, en parallèle, le nombre de réactions allergiques qu'ils engendrent augmente. Face à l'ampleur du phénomène, la Directive 2003/15/CE fixe une liste de 26 allergènes potentiellement sensibilisants. Leurs caractéristiques physiques, chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques sont répertoriées dans cette thèse.

Au vu des différentes données disponibles, on s'aperçoit que ces allergènes n'ont pas tous le même pouvoir de sensibilisation cutanée. Toutefois, cette directive permet d'y voir un peu plus clair dans le risque allergique lié aux cosmétiques. Elle mériterait cependant d'être "affinée" pour mieux faire la différence entre les allergènes présentant un risque allergique important et ceux qui n'ont qu'un faible ou très faible pouvoir de sensibilisation cutanée.

MOTS CLES

COSMETIQUES

SENSIBILISATION CUTANEE

DIRECTIVE 2003/15/CE

TOXICITE

ALLERGENES

ALLERGIE

JURY

**PRESIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESSEURS : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Thomas GAMBART, Pharmacien
28 bis rue de la patouillerie, 44300 Nantes**

Adresse de l'auteur : 10 rue du vieux moulin
85450 Champagné les Marais