



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

ETHERS DE GLYCOL DANS LES CREMES COSMETIQUES

THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat en
Sciences Médicales

Spécialité : Toxicologie

Par

Imane MECHERI

Devant le jury composé de :

Pr REZK-KALLAH Haciba	Président	Professeur	Université Oran 1
Pr DJAFER Rachid	Directeur	Professeur	Université Annaba
Pr BELMAHI Mohamed Habib	Examineur	MCA	Université Constantine 3
Pr ABDENNOUR Sara	Examineur	MCA	Université Sétif 1
Pr ZEBBICHE Younes	Examineur	MCA	Université des sciences de la santé- Alger

Année universitaire
2024-2025



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

N° de série :

N° d'ordre :

ETHERS DE GLYCOL DANS LES CREMES
COSMETIQUES

THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat en

Sciences Médicales

Spécialité : Toxicologie

Par

Imane MECHERI

Devant le jury composé de :

Pr REZK-KALLAH Haciba	Président	Professeur	Université Oran 1
Pr DJAFER Rachid	Directeur	Professeur	Université Annaba
Pr BELMAHI Mohamed Habib	Examineur	MCA	Université Constantine 3
Pr ABDENNOUR Sara	Examineur	MCA	Université Sétif 1
Pr ZEBBICHE Younes	Examineur	MCA	Université des sciences de la santé Alger

Année universitaire
2024-2025

REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse, le Professeur DJAFER Rachid,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour l'immense privilège d'avoir été encadrée par une personne de votre envergure académique et humaine. Votre confiance, dès le début de ce projet, a été une source inestimable de motivation et de persévérance pour moi.

Votre expertise scientifique, votre rigueur intellectuelle et votre capacité à orienter mes réflexions de manière méthodique et éclairée m'ont permis de franchir chaque étape de ce travail avec assurance. Vous avez toujours su être disponible pour répondre à mes interrogations, m'encourager dans les moments difficiles et m'inspirer par votre passion pour la recherche en toxicologie.

Je tiens également à saluer votre dévouement et la qualité de votre encadrement, qui m'ont non seulement permis de mener à bien ce projet, mais aussi de grandir en tant que chercheuse et professionnelle. Au-delà de votre compétence, vos qualités humaines et votre approche bienveillante resteront gravées dans ma mémoire.

Ces années de collaboration resteront parmi les plus marquantes de mon parcours académique, et c'est avec une immense reconnaissance que je vous adresse mes plus sincères remerciements.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance éternelle.

À Madame la Professeure REZK-KALLAH Haciba,

Je tiens à vous adresser mes remerciements les plus sincères pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Votre participation a apporté une réelle valeur ajoutée à ce travail, et je suis profondément reconnaissante pour le temps et l'énergie que vous avez consacrés à son évaluation.

Je souhaite également souligner votre bienveillance et votre disponibilité, qui ont rendu cette étape si importante de mon parcours académique encore plus significative. Vos qualités humaines et scientifiques font de vous une figure d'inspiration pour tous ceux qui ont la chance de collaborer avec vous.

Recevez, Madame la Professeure, l'expression de ma gratitude profonde et de mon respect le plus sincère.

À Monsieur le Professeur BELMAHI Mohamed Habib,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour l'honneur de siéger au jury de cette thèse. Vous avez été un guide essentiel tout au long de mon parcours, depuis mes études en pharmacie jusqu'à mon résidanat. Votre soutien, tant sur le plan professionnel que personnel, a marqué chaque étape de ma vie académique et au-delà.

Veuillez recevoir, cher Professeur, l'expression de ma reconnaissance sincère et de mon respect.

À Madame la Professeure ABDENNOUR Sara,

Je vous remercie sincèrement pour votre contribution en tant que membre du jury. Depuis le début de ma carrière, vos conseils, votre écoute et vos remarques pertinentes ont été d'une grande aide.

Veuillez recevoir, Madame la Professeure, l'expression de ma gratitude la plus profonde et de mon respect.

À Monsieur le Professeur ZEBBICHE Younes,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Vos remarques pertinentes et vos suggestions éclairées ont grandement contribué à l'amélioration de mon travail. Votre expertise a été précieuse et a enrichi le processus d'évaluation.

Je vous prie de recevoir, cher Professeur, l'expression de ma gratitude la plus profonde

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de ce modeste travail.

Je remercie chaleureusement toute l'équipe du *TTS en Tunisie*, et plus particulièrement **Mme Rahma, Mr Mohamed** et **Marwa**. Votre générosité et votre implication ont été inestimables pour la réussite de ce travail. Je vous en suis à jamais reconnaissante.

Un grand merci au **Pr Yamoun Assia**, dont les conseils précieux et orientations avisées ont joué un rôle crucial dans ce projet. Votre soutien m'a permis de surmonter de nombreux obstacles et d'ouvrir des portes jusque-là inaccessibles.

Je tiens également à remercier le personnel du Laboratoire de Toxicologie du CHU de Constantine et en particulier la **Pr Benboudiaf Sabah**, pour son soutien indéfectible et ses conseils précieux. Je suis également reconnaissante envers **Dr Cherchar Imene** et **Dr Chelighem Zineb**, pour leur assistance lors de la réalisation de l'Het-Cam et leurs recommandations enrichissantes. Mes remerciements vont au **Pr Tehami Soumia** pour ses précieux conseils et son soutien dans le cadre de cette étude, ainsi qu'à **Dr Benseghir Lamia**, et **Dr Hachouf A/Djalil**, dont la présence et l'aide m'ont été d'un grand soutien. Je remercie également toute l'équipe des maitres assistants, assistants, résidents et biologistes.

Je tiens à exprimer ma gratitude au **Pr Rebai Imene**, pour son accompagnement dès le dépôt de ce travail et pour ses orientations judicieuses.

Enfin, je remercie mes étudiants : *Wail, Moudjib, Badis, Yasmine, Fatma, Doria, Chiraz, Amine, Ramy, Marwa, Khadidja, Rayan et Maya*.

DEDICACES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ
الصَّالِحِينَ"

Louange à Allah, Le Tout-Puissant, pour Ses innombrables bénédictions et pour m'avoir guidé et soutenu tout au long de ce parcours.

À mon père,

Qui demeure à jamais dans mon cœur et mes pensées. Sa sagesse, ses sacrifices et son amour continuent de guider chacun de mes pas. Toute réussite dans ma vie est le fruit de sa vision et de son dévouement, et je lui dédie cette thèse avec une profonde gratitude et un amour éternel.

"اللهم اجعلني صدقةً جاريةً له، وذريةً سالحةً تدعو له، ووفقه لجزاء خير ما قدم، واغفر له، وارحمه، وأكرم نزلته، واجعل مقامه
في عليين مع النبيين والصديقين والشهداء والصالحين، وحسن أولئك رفيق"

À ma mère,

Pour son amour inconditionnel, son soutien indéfectible et ses prières qui m'ont toujours portée et encouragée.

À mon mari,

Mon pilier et ma source de force, pour son amour, sa patience et son soutien inestimable à chaque étape de ce parcours.

À mes enfants, Sara et Mohamed,

Mes rayons de lumière, dont la présence donne un sens et une énergie infinie à tout ce que j'entreprends.

À mes sœurs et frères,

Pour leur amour, leur encouragement constant et leur confiance, qui m'ont toujours donné des ailes.

À ma belle-famille,

Pour leur bienveillance, leur compréhension et leur soutien tout au long de cette aventure.

À mes amies : Amira, Selma, Amel, Imene et Sarra,

Pour leur amitié sincère, leur écoute et leurs mots d'encouragement, qui ont toujours réchauffé mon cœur.

Je vous dédie ce travail, avec tout mon amour et ma reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES.....	xiv
LISTE DES ABREVIATIONS.....	xvii
RESUME.....	xx
ABSTRACT.....	xxi
المخلص.....	xxii
INTRODUCTION.....	01

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I. PRODUITS COSMETIQUES.....	07
I.1. Étymologie du mot “ cosmétique ”	08
I.2. Définitions	08
I.2.1. Définition d’un produit cosmétique	08
I.2.2. Définition d’un produit cosmétique naturel	09
I.3. Classification des produits cosmétiques	09
I.3.1. Selon la réglementation Algérienne	09
I.3.2. Selon la réglementation européenne	10
I.4. Formes de présentation des produits cosmétiques	11
I.4.1. Formes aqueuses	11
I.4.2. Emulsions	11
I.4.3. Formes anhydres.....	11
I.5. Formulation des produits cosmétiques	12
I.5.1. Principe actif	12
I.5.2. Excipient	13
I.5.3. Additif	13
I.6. Toxicité des produits cosmétiques	13
I.6.1. Voies d’exposition aux produits cosmétiques.....	13
I.6.2. Effets des produits cosmétiques.....	15
I.7. Législation des cosmétiques dans le monde.....	22
I.7.1. En Algérie.....	22
I.7.2. En Europe.....	26

I.7.3. En Etats Unies.....	28
I.7.4. Limites maximales pour les éléments chimiques dans les cosmétiques.....	29
I.8. Evaluation des produits cosmétiques.....	30
I.8.1. In vivo.....	31
I.8.2. In vitro.....	34
I.8.3. In Silico.....	36
CHAPITRE II. CREMES COSMETIQUES.....	37
II.1. Crème hydratante	40
II.1.1. Peau et hydratation	40
II.1.2. Composition d'une crème hydratante.....	42
II.1.3. Toxicité.....	44
II.2. Crèmes solaires	45
II.2.1. Peau et rayonnement UV.....	46
II.2.2. Composition des crèmes solaires.....	47
II.2.3. Toxicité.....	49
CHAPITRE III. TOXICOLOGIE DES ETHERS DE GLYCOL.....	50
III.1. Structure.....	51
III.2. Synthèse	52
III.2.1. Ethers monoalkylés.....	52
III.2.2. Ethers Esters.....	52
III.3. Propriétés physico-chimiques.....	53
III.4. Utilisations industrielles.....	54
III.5. Toxicocinétique des éthers de glycol.....	55
III.5.1. Absorption	56
III.5.2. Distribution	56
III.5.3. Métabolisme.....	57
III.5.4. Elimination	58
III.6. Toxicité	59
III.6.1. Toxicité aiguë	59
III.6.2. Toxicité chronique.....	59
III.7. Exposition professionnelle	61
III.8. Impact sur l'environnement	63

CHAPITRE IV. UTILISATION DES ETHERS DE GLYCOL DANS LES CREMES COSMETIQUES.....	64
IV.1. Produits cosmétiques et éthers de glycol.....	65
IV.1.1. Au niveau Européen	65
IV.1.2. Au niveau Algérien.....	66
IV.2. Phénoxyéthanol.....	66
IV.2.1. Définition.....	66
IV.2.2. Propriétés physico-chimiques.....	66
IV.2.3. Synthèse.....	68
IV.2.4. Utilisation dans les produits cosmétiques.....	68
IV.2.5. Toxicocinétique.....	69
IV.2.6. Toxicité.....	71
IV.2.7. Dangers pour l'environnement.....	76
IV.2.8. Réglementation d'EGPhE dans les produits cosmétiques	76
IV.3. Ethoxydiglycol	77
IV.3.1. Définition	77
IV.3.2. Propriétés physico-chimiques.....	78
IV.3.3. Utilisation dans les produits cosmétiques.....	78
IV.3.4. Toxicité.....	78
IV.3.5. Réglementation.....	78
IV.4. Diméthoxyéthane et 1,2-bis (2 méthoxyéthoxy) éthane.....	80
IV.4.1. Définition.....	80
IV.4.2. Propriétés physico-chimiques.....	80
IV.4.3. Utilisations	81
IV.4.4. Toxicité.....	81
IV.4.5. Réglementation.....	82

PARTIE PRATIQUE

S-PARTIE 1/ ENQUETE SUR L'EXPOSITION AUX ETHERS DE GLYCOL PAR LES PRODUITS COSMETIQUES DANS LA POPULATION DE CONSTANTINE.

CHAPITRE I. MATERIEL ET METHODES.....	88
I.1. Enquête auprès des adultes de la wilaya de Constantine.....	90
I.1.1. Type d'étude et population.....	90

I.1.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion	90
I.1.3. Collecte des données.....	90
I.1.4. Paramètres étudiés	90
I.2. Enquête sur l'utilisation des produits cosmétiques pour enfants.....	90
I.2.1. Population d'étude	90
I.2.2. Critères d'inclusion et de non inclusion	91
I.2.3. Collecte des données	91
I.2.4. Paramètres étudiés	91
I.3. Traitement des données.....	91
CHAPITRE II. RESULTATS.....	92
II.1. Enquête auprès des adultes de la wilaya de Constantine.....	93
II.1.1. Données socio-démographiques.....	93
II.1.2. Habitudes d'utilisation des produits cosmétiques.....	95
II.1.3. Répartition selon la connaissance des perturbateurs endocriniens (PE).....	98
II.1.4. Répartition selon les effets toxiques rencontrés lors de l'utilisation des PC.....	100
II.2. Enquête sur l'utilisation des produits cosmétiques pour enfants.....	102
II.2.1. Données sociodémographiques.....	102
II.2.2. Habitudes d'utilisation des produits cosmétiques.....	102
II.2.3. Répartition selon la connaissance des substances controversées	104
II.2.4. Répartition selon les effets toxiques rencontrés	106
CHAPITRE III. DISCUSSION.....	107
III.1. Enquête auprès des adultes de la wilaya de Constantine.....	108
III.2. Enquête auprès des mamans de la wilaya de Constantine.....	114

**S-PARTIE 2/ ENQUETE SUR LES TROUBLES DE LA FERTILITE CHEZ LES
TRAVAILLEURS DE FABRICATION DES CREMES**

CHAPITRE I. MATERIEL ET METHODES.....	121
I.1. Type d'étude et population.....	122
I.2. Critères de sélection.....	122
I.2.1. Critères d'inclusion.....	122
I.2.2. Critères de non-inclusion.....	122
I.2.3. Critères d'exclusion.....	122
I.3. Collecte des données	123
I.4. Paramètres étudiés	123

I.5. Traitement des données.....	123
CHAPITRE II. RESULTATS.....	124
II.1. Enquête auprès des responsables d'entreprise.....	125
II.1.1. Types de produits cosmétiques fabriqués et substances chimiques utilisées.....	125
II.1.2. Moyens de protection fournis par les entreprises	125
II.2. Enquête auprès de personnels des entreprises.....	125
II.2.1. Données démographiques du personnel.....	125
II.2.2. Connaissances des travailleurs sur les substances toxiques.....	128
II.2.3. Apparition des effets indésirables.....	128
II.2.4. Modalités de prévention et de surveillance	130
II.2.5. Association de l'apparition des effets indésirables avec les facteurs de risque.....	132
CHAPITRE III. DISCUSSION.....	137
III.1. Enquête auprès des responsables d'entreprise.....	138
III.2. Enquête auprès de personnels des entreprises.....	139
III.2.1. Données démographiques du personnel.....	139
III.2.2. Connaissances des travailleurs sur les substances toxiques.....	140
III.2.3. Apparition des effets indésirables.....	141
III.2.4. Modalités de prévention et de surveillance	143
III.2.5. Association de l'apparition des effets indésirables avec les facteurs de risque....	144

S-PARTIE 3/ ETHERS DE GLYCOL DANS LES CREMES COSMETIQUES

HYDRATANTES ET SOLAIRES

CHAPITRE I. MATERIEL ET METHODES.....	149
I.1. Matériel	150
I.1.1. Réactifs et Standards.....	150
I.1.2. Appareillage.....	150
I.1.3. Verreries et Consommables	151
I.1.4. Traitement des données	151
I.2. Méthodes.....	151
I.2.1. Type d'Étude	151
I.2.2. Zone d'Étude.....	151
I.2.3. Population d'Etude	152
I.2.4. Critères de sélection.....	153
I.2.5. Collecte des données	154

I.2.6. Paramètres à étudier	154
I.2.7. Critères de jugement	154
I.2.8. Mise au point de la Méthode d'identification et de quantification des EG	155
I.2.9. Validation de la méthode de dosage des EG par HS-CPG-SM.....	170
I.2.10. Evaluation du risque	174
I.2.11. Évaluation de l'irritation oculaire par le test HET-CAM.....	178
I.2.12. Traitement statistique des données	180
CHAPITRE II. RESULTATS.....	182
II.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	183
II.1.1. Répartition des crèmes cosmétiques selon la présence du numéro d'autorisation..	183
II.1.2. Répartition des crèmes cosmétiques selon le type et l'origine	183
II.1.3. Répartition des crèmes cosmétiques pour enfants selon le type et l'origine.....	183
II.1.4. Répartition des crèmes cosmétiques selon le prix.....	184
II.1.5. Répartition des crèmes cosmétiques selon la présence d'EG sur l'étiquette	185
II.1.6. Répartition des crèmes selon le type et la présence d'EGPhE sur l'étiquette.....	186
II.1.7. Répartition des crèmes selon l'origine et la présence d'EGPhE sur l'étiquette.....	186
II.1.8. Répartition des crèmes selon le prix et la présence d'EGPhE sur l'étiquette.....	186
II.2. Validation de la méthode de dosage des EG par CPG-SM.....	187
II.3. Dosage des EG par HS-CPG-SM dans les crèmes cosmétiques	188
II.3.1. Analyse descriptive.....	188
II.3.2. Taux de EGPhE selon le type de crème cosmétique	190
II.3.3. Taux de EGPhE selon l'origine de crème cosmétique	191
II.3.4. Taux de EGPhE dans les crèmes cosmétiques pour enfant.....	192
II.3.5. Taux de EGPhE selon le prix de crème cosmétique.....	193
II.3.6. Présence de Phénoxyéthanol et Indication sur l'Emballage.....	193
II.3.7. Comparaison des taux de phénoxyéthanol aux normes.....	194
II.4. Evaluation du risque de l'exposition au EGPhE.....	195
II.4.1. Quantité maximale d'utilisation.....	196
II.4.2. Dose d'exposition systémique.....	197
II.4.3. Marge de sécurité	198
II.5. Evaluation de l'irritation oculaire par le test HET-CAM.....	199
II.5.1. Répartition selon la Mention "Éviter le Contact avec les Yeux"	199
II.5.2. Répartition selon l'apparition de l'irritation.....	201

CHAPITRE III. DISCUSSION.....	202
III.1. Caractéristiques de la population	205
III.2. Validation analytique	206
III.3. Dosage des EG dans les crèmes cosmétiques.....	210
III.4. Evaluation de risque de l'exposition au phénoxyéthanol	217
III.5. Evaluation de l'irritation oculaire.....	220
CONCLUSION GENERALE.....	227
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	232
ANNEXES.....	254
Annexe A. Liste indicative par catégorie de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (l'annexe 1 du décret exécutif n° 10-114 du 18 avril 2010).....	255
Annexe B. Liste des produits cosmétiques selon ANSM en France.....	257
Annexe C. Principales substances répertoriées dans les séries E et P des éthers de glycol.....	258
Annexe D. Ethers de glycols classés toxiques pour la reproduction ou le développement.....	260
Annexe E. Tableau n° 84 des maladies professionnelles du régime général.....	261
Annexe F. Analyses, tests et essais portant sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. (Jo n° 7 du 14 Rajab 1444 5 février 2023)	262
Annexe G. Questionnaire de l'enquête distribué auprès des habitants de la wilaya de Constantine.....	263
Annexe H. Questionnaire auprès des mamans de la région de Constantine sur l'utilisation des produits cosmétiques chez les enfants.....	265
Annexe I. Questionnaire de l'enquête distribué auprès des responsables et du personnel des industrie de la wilaya de Constantine.....	267
Annexe J. Fiches techniques des standards utilisés (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE)	269
Annexe K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM.....	273
Annexe L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.....	307
Annexe M. Exemples d'échantillons mentionnant le terme «Conservateur» dans leurs compositions.....	318
Annexe N. Article 13 du Journal Officiel de la République Algérienne N° 26 du 6 Joumada El Oula 1431- 21 Avril 2010.	319
Annexe O. Résultats des enquêtes auprès de la population générale, des travailleurs, et des résultats de dosage des éthers de glycol dans les crèmes cosmétiques.....	320

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Constituants de base, les plus fréquemment utilisés dans les produits cosmétiques	13
Tableau 2	Liste non exhaustive des PE reconnus ou potentiels utilisés dans les produits cosmétiques.....	21
Tableau 3	Nouvelles classes de danger du règlement CLP et les éléments d'étiquetage associés.....	22
Tableau 4	Liste non exhaustive des ingrédients toxiques, leur utilisation dans les produits cosmétiques, les risques pour la santé humaine associés et les effets potentiels sur la santé humaine.....	22
Tableau 5	Liste non exhaustive des substances toxiques trouvées dans les produits cosmétiques, leur concentration maximale autorisée et les autres exigences prévues par la réglementation européenne et algérienne.....	30
Tableau 6	Les hydratants (moisturizers) les plus courants.....	43
Tableau 7	Caractéristiques physico-chimiques de quelques éthers de glycol.....	54
Tableau 8	Métabolite de l'acide formé selon la molécule d'EG.....	58
Tableau 9	Principales caractéristiques physiques du phénoxyéthanol.....	67
Tableau 10	DL50 de l'EGPhE.....	72
Tableau 11	NOAEL pour les effets sur la reproduction.....	76
Tableau 12	Principales caractéristiques physiques de l'éthoxydiglycol.....	78
Tableau 13	Principales propriétés physiques de l'EGDME et le TEGDME.....	81
Tableau 14	Association entre l'utilisation des PCNR et le sexe.	93
Tableau 15	Association entre l'utilisation des PCNR et l'âge.	93
Tableau 16	Association entre l'utilisation des PCNR et le statut marital.	94
Tableau 17	Utilisation des PCNR chez les femmes mariées.	94
Tableau 18	Association entre l'utilisation des PCNR et le statut professionnel.	95
Tableau 19	Répartition selon la fréquence d'utilisation des crèmes hydratantes et solaires.....	95
Tableau 20	Répartition des participants selon le budget d'achat des PCNR.....	96
Tableau 21	Association entre l'utilisation des PCNR et la lecture des étiquettes.	97
Tableau 22	Association entre l'âge, le statut des femmes mariées et la profession avec la lecture des étiquettes chez les utilisateurs des PCNR.	97
Tableau 23	Association entre l'utilisation des PCNR et la connaissance des PE.....	98

Tableau 24	Association entre la connaissance des PE et la lecture des étiquettes chez les utilisateurs des PCNR.	98
Tableau 25	Association entre la connaissance des PE et les conservateurs PE signalés chez les utilisateurs des PCNR.	99
Tableau 26	Connaissance des conservateurs PE par les femmes mariées.....	99
Tableau 27	Répartition des femmes en âge de procréation selon la connaissance des PE..	100
Tableau 28	Répartition en fonction des effets toxiques rencontrés.....	100
Tableau 29	Association entre l'apparition des effets toxiques et le type de crème utilisé..	100
Tableau 30	Association entre la connaissance des PE et les effets toxiques cités.....	101
Tableau 31	Association entre l'apparition des effets toxiques et le statut marital.....	101
Tableau 32	Répartition des mamans en fonction de l'âge.....	102
Tableau 33	Répartition des mamans en fonction de l'âge.....	102
Tableau 34	Répartition des mamans en fonction de l'âge.	102
Tableau 35	Répartition des cas selon la fréquence d'utilisation de cèmes cosmétiques.. ..	103
Tableau 36	Répartition de la connaissance de PhE.....	105
Tableau 37	Association entre la lecture d'étiquette et la connaissance de PhE.....	105
Tableau 38	Association entre la connaissance de PhE et l'age, le niveau éucatif et la profession.....	105
Tableau 39	Répartition selon le type de produits cosmétiques fabriqués.....	125
Tableau 40	Répartition du personnel en fonction de l'âge.....	126
Tableau 41	Répartition du personnel selon le statut marital et le sexe.....	126
Tableau 42	Répartition du personnel selon la durée d'occupation du poste.....	127
Tableau 43	Répartition du personnel selon leur rythme de travail.....	127
Tableau 44	Répartition du personnel selon la fréquence d'exposition aux produits cosmétiques.	127
Tableau 45	Répartition des substances toxiques citées.....	128
Tableau 46	Répartition selon la connaissance de l'utilisation des produits chimiques..	128
Tableau 47	Association entre poste de travail et exposition au phénoxyéthanol.....	129
Tableau 48	Association entre l'apparition des ET et l'utilisation des ST.....	129
Tableau 49	Répartition du personnel selon les principaux effets observés.....	130
Tableau 50	Répartition du personnel selon le délai d'apparition des effets depuis le début du travail.....	130
Tableau 51	Répartition du personnel selon la périodicité des consultations médicales.....	131

Tableau 52	Répartition du personnel selon la conduite à tenir par le médecin.....	131
Tableau 53	Répartition du personnel selon le type d'analyse biologique demandé.....	131
Tableau 54	Association entre le sexe et l'apparition des EI.	132
Tableau 55	Association entre le sexe, l'exposition au phénoxyéthanol et l'apparition de la reprotoxicité.	132
Tableau 56	Répartition du personnel selon la présence de troubles de fertilité... ..	133
Tableau 57	Association entre la grossesse et l'apparition des EI.....	133
Tableau 58	Relation entre l'âge et l'apparition des EI.	133
Tableau 59	Association entre le poste de travail et l'apparition des EI.	134
Tableau 60	Relation entre les EI observés et le poste de travail.	134
Tableau 61	Relation entre les troubles de fertilité et le poste de travail.....	135
Tableau 62	Association entre la fréquence de travail et l'apparition des EI.....	135
Tableau 63	Association entre l'exposition aux ST et l'apparition des EI.....	136
Tableau 64	Association entre les différentes ST et l'apparition des EI.....	136
Tableau 65	Association entre l'exposition au PhE et l'apparition des EI.....	136
Tableau 66	Standards chimiques utilisés avec leurs spécifications.....	150
Tableau 67	Liste des EG réglementés dans les produits cosmétiques, selon la réglementation algérienne et européenne.....	155
Tableau 68	Liste des EG interdits dans les produits cosmétiques, selon la réglementation algérienne et européenne.....	155
Tableau 69	Préparation des solutions mères de chaque étalon.....	156
Tableau 70	Préparation d'une solution mère de mélange (S1).....	156
Tableau 71	Préparation des solutions d'étalonnage de mélange.....	156
Tableau 72	Préparation des solutions d'analyse pour les blancs, les étalons et les échantillons.....	157
Tableau 73	Programme de température du four.....	159
Tableau 74	Masses caractéristiques pour la quantification par HS-GC-SM.....	159
Tableau 75	Rendement d'extraction aux trois niveaux de concentration pour l'EGDME..	167
Tableau 76	Rendement d'extraction aux trois niveaux de concentration pour DEGEE....	168
Tableau 77	Rendement d'extraction aux trois niveaux de concentration pour TEGDME..	168
Tableau 78	Rendement d'extraction aux trois niveaux de concentration pour l'EGPhE...	169
Tableau 79	Choix du nombre de SE et de SV en fonction du protocole V2.....	171
Tableau 80	Surface cutanée moyenne chez l'adulte et l'enfant SCCP 2012.....	176

Tableau 81	Niveaux d'exposition quotidienne estimés selon SCCP 2012.....	177
Tableau 82	Description des phénomènes d'irritation observés.....	179
Tableau 83	Score attribué à chaque phénomène selon son temps d'apparition.....	180
Tableau 84	Expression des résultats suivant la notation.....	180
Tableau 85	Répartition des crèmes selon leur type et leur origine.....	183
Tableau 86	Répartition des crèmes cosmétiques pour enfants selon le type.....	184
Tableau 87	Répartition des crèmes cosmétiques pour enfants selon l'origine.....	184
Tableau 88	Association entre le prix et le type des crèmes cosmétiques.....	185
Tableau 89	Association entre le prix et l'origine des crèmes cosmétiques.....	185
Tableau 90	Répartition des crèmes selon le type et la présence d'EGPhE sur l'étiquette..	186
Tableau 91	Répartition des crèmes selon l'origine et la présence d'EGPhE sur l'étiquette.....	186
Tableau 92	Association entre le prix et la présence d'EGPhE sur l'emballage des crèmes.....	187
Tableau 93	Performances analytiques de la technique de dosage des EG par HS-GC-SM	188
Tableau 94	Ethers de glycol détectés et quantifiés.....	189
Tableau 95	Taux de EGPhE dans les crèmes cosmétique.....	189
Tableau 96	Répartition des crèmes selon le type et la présence d'EGPhE.....	190
Tableau 97	Comparaison des concentrations moyennes de EGPhE dans les crèmes hydratantes et solaires.....	190
Tableau 98	Répartition des crèmes selon l'origine et la présence d'EGPhE.....	191
Tableau 99	Comparaison des concentrations moyennes d'EGPhE dans les crèmes locales et importées.....	192
Tableau 100	Répartition des crèmes pour enfant selon la présence d'EGPhE.....	192
Tableau 101	Comparaison des concentrations moyennes de l'EGPhE dans les crèmes destinées aux enfants versus celles non destinées aux enfants.....	192
Tableau 102	Répartition des crèmes selon le prix et la présence d'EGPhE.....	193
Tableau 103	Association entre la présence de l'EGPhE sur emballage et après dosage.....	193
Tableau 104	Association entre la présence de l'EGPhE sur l'emballage et sa détection après dosage dans les crèmes cosmétiques.....	194
Tableau 105	Association entre la présence du terme Conservateur sur emballage et l'origine.....	194
Tableau 106	Quantités maximales d'utilisations dans les crèmes cosmétiques chez l'adulte...	196

Tableau 107	Quantités maximales d'utilisations dans les crèmes cosmétiques chez l'enfant.....	197
Tableau 108	Dose d'exposition systémique des crèmes cosmétiques chez l'adulte.....	197
Tableau 109	Dose d'exposition systémique des crèmes cosmétiques chez l'enfant.....	198
Tableau 110	Marges de sécurité des crèmes cosmétiques destinés aux adultes.....	198
Tableau 111	Marges de sécurité des crèmes cosmétiques destinés aux enfants.....	199
Tableau 112	Relation entre présence de l'EGPhE et la mention «Evitez le contact avec les yeux».....	200
Tableau 113	Relation entre le type de crème et la mention «Evitez le contact avec les yeux».....	200
Tableau 114	Relation entre l'origine de crème et la mention «Evitez le contact avec les yeux».....	200
Tableau 115	Relation entre l'utilisation de crème et la mention «Evitez le contact avec les yeux».....	201
Tableau 116	Relation entre l'utilisation de crème chez les enfants et la mention «Evitez le contact avec les yeux».....	201
Tableau 117	Réactions d'Irritation selon le Type de Produit.....	202
Tableau 118	Réactions d'irritation dans les produits destinés aux enfants.....	202
Tableau 119	Réactions d'Irritation selon la présence de la mention «Evitez le contact avec les yeux».....	203
Tableau 120	Comparaison des concentrations moyennes d'EGPhE dans les crèmes irritantes et non irritantes.....	203
Tableau 121	Fonction de réponse des quatre EG dans l'intervalle de dosage.....	273
Tableau 122	Critères des quatre courbes d'étalonnage.....	275
Tableau 123	Courbe d'étalonnage de l'EGDME du premier jour.....	275
Tableau 124	Courbe d'étalonnage de DEGEE du premier jour.....	276
Tableau 125	Courbe d'étalonnage de TEGDME du premier jour.....	278
Tableau 126	Courbe d'étalonnage de l'EGPhE du premier jour.....	279
Tableau 127	Courbe d'étalonnage de l'EGDME du deuxième jour.....	280
Tableau 128	Courbe d'étalonnage de DEGEE du deuxième jour.....	282
Tableau 129	Courbe d'étalonnage de TEGDME du deuxième jour.....	283
Tableau 130	Courbe d'étalonnage de l'EGPhE du deuxième jour.....	284
Tableau 131	Courbe d'étalonnage de l'EGDME du troisième jour.....	286

Tableau 132	Courbe d'étalonnage de DEGEE du troisième jour.....	287
Tableau 133	Courbe d'étalonnage de TEGDME du troisième jour.....	288
Tableau 134	Courbe d'étalonnage de l'EGPhE du troisième jour.....	290
Tableau 135	Courbes d'étalonnage des trois jours de validation de l'EGDME.....	291
Tableau 136	Courbes d'étalonnage des trois jours de validation de DEGEE.....	292
Tableau 137	Courbes d'étalonnage des trois jours de validation de TEGDME.....	293
Tableau 138	Courbes d'étalonnage des trois jours de validation de l'EGPhE.....	294
Tableau 139	Concentrations calculées des SV de l'EGDME des trois jours de validation..	295
Tableau 140	Concentrations calculées des SV de DEGEE des trois jours de validation.	296
Tableau 141	Concentrations calculées des SV de TEGDME des trois jours de validation..	397
Tableau 142	Concentrations calculées des SV de l'EGPhE des trois jours de validation....	398
Tableau 143	Calcul des recouvrements.....	399
Tableau 144	Biais absolu et biais relatif des quatre EG.....	300
Tableau 145	Estimation de la fidélité des trois courbes d'étalonnage : écarts types et CV..	301
Tableau 146	Critères de validation de l'EGDME.....	302
Tableau 147	Critères de validation de DEGEE.....	303
Tableau 148	Critères de validation de TEGDME.....	304
Tableau 149	Critères de validation de l'EGPhE.....	305
Tableau 150	Limites de détection et de quantification des éthers de glycol.....	306

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Schéma d'émulsions.....	39
Figure 2	Pénétration des rayons solaires.	47
Figure 3	Synthèse des éthers de glycol.	52
Figure 4	Formation des isomères des dérivés propylénique.	52
Figure 5	Formation des éthers-esters.	53
Figure 6	Métabolisme des éthers de glycol.	58
Figure 7	Structure chimique du Phénoxyéthanol.	67
Figure 8	Mécanisme de synthèse de Phénoxyéthanol.	68
Figure 9	Formation de l'acide phénoxyacétique.	70
Figure 10	Métabolisme du phénoxyéthanol.	71
Figure 11	Classification CLP du Phénoxyéthanol.	73
Figure 12	Structure Chimique de l'EGDME et TEGDME.	80
Figure 13	Répartition des cas selon le type de produit cosmétique utilisé chez les enfants (n=62).	103
Figure 14	Répartition des cas selon les substances à éviter (n=62).....	104
Figure 15	Répartition du personnel selon leur poste de travail (n=126).....	126
Figure 16	Chromatogrammes GC - MS (full scan) des quatre éthers de glycol.	159
Figure 17	Spectre m/z des quatre éthers de glycol.....	160
Figure 18	Chromatogrammes GC-MS de l'EGDME (4,031 min) et de l'éthanol (3,84 min).	162
Figure 19	Stabilisation des aires des pics chromatographiques après 5 injections.....	164
Figure 20	Chromatogrammes GC-MS de l'EGDME et de l'éthanol et Spectre m/z de l'EGDME (Colonne DMF HP50).	166
Figure 21	Chromatogrammes GC-MS du mélange (EGDME, DEGEE, TEGDME et EGPhE) (Colonne DMF HP50).	166
Figure 22	Courbe des trois niveaux de concentration de l'EGDME avant et après extraction...	167
Figure 23	Courbe des trois niveaux de concentration de DEGEE avant et après extraction....	168
Figure 24	Courbe des trois niveaux de concentration de TEGDME avant et après extraction..	169
Figure 25	Courbe des trois niveaux de concentration de l'EGPhE avant et après extraction...	170
Figure 26	Algorithme de sélection d'un protocole de validation.....	171
Figure 27	Répartition des crèmes solaires selon le prix (n=25)	184
Figure 28	Représentation graphique de la distribution du taux de EGPhE (n=41).	190
Figure 29	Chromatogrammes du phénoxyéthanol en mode SIM de l'échantillon 14.	191
Figure 30	Chromatogrammes du phénoxyéthanol en mode SIM de l'échantillon 46.	191
Figure 31	Comparaison du taux d'EGPhE dans les crèmes analysées aux normes (0,4% et 1%)...	195
Figure 32	Courbe d'étalonnage de l'EGDME.....	273

Figure 33	Courbe d'étalonnage de DEGEE.....	274
Figure 34	Courbe d'étalonnage de TEGDME.....	274
Figure 35	Courbe d'étalonnage de l'EGPhE.....	274
Figure 36	Courbe d'étalonnage (1) de l'EGDME du premier jour.	275
Figure 37	Courbe d'étalonnage (2) de l'EGDME du premier jour.	276
Figure 38	Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGDME du premier jour.	276
Figure 39	Courbe d'étalonnage (1) de DEGEE du premier jour.....	277
Figure 40	Courbe d'étalonnage (2) de DEGEE du premier jour.....	277
Figure 41	Courbe d'étalonnage moyenne de DEGEE du premier jour.....	277
Figure 42	Courbe d'étalonnage (1) de TEGME du premier jour.....	278
Figure 43	Courbe d'étalonnage (2) de TEGME du premier jour.....	278
Figure 44	Courbe d'étalonnage moyenne de TEGME du premier jour.....	279
Figure 45	Courbe d'étalonnage (1) de l'EGPhE du premier jour.....	279
Figure 46	Courbe d'étalonnage (2) de l'EGPhE du premier jour.....	280
Figure 47	Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGPhE du premier jour.....	280
Figure 48	Courbe d'étalonnage (1) de l'EGDME du deuxième jour.	281
Figure 49	Courbe d'étalonnage (2) de l'EGDME du deuxième jour.	281
Figure 50	Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGDME du deuxième jour.	281
Figure 51	Courbe d'étalonnage (1) de DEGEE du deuxième jour.....	282
Figure 52	Courbe d'étalonnage (2) de DEGEE du deuxième jour.....	282
Figure 53	Courbe d'étalonnage moyenne de DEGEE du deuxième jour.....	283
Figure 54	Courbe d'étalonnage (1) de TEGME du deuxième jour.....	283
Figure 55	Courbe d'étalonnage (2) de TEGME du deuxième jour.....	284
Figure 56	Courbe d'étalonnage moyenne de TEGME du deuxième jour.....	284
Figure 57	Courbe d'étalonnage (1) de l'EGPhE du deuxième jour.....	285
Figure 58	Courbe d'étalonnage (2) de l'EGPhE du deuxième jour.....	285
Figure 59	Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGPhE du deuxième jour.....	285
Figure 60	Courbe d'étalonnage (1) de l'EGDME du troisième jour.	286
Figure 61	Courbe d'étalonnage (2) de l'EGDME du troisième jour.	286
Figure 62	Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGDME du troisième jour.	287
Figure 63	Courbe d'étalonnage (1) de DEGEE du troisième jour.....	287
Figure 64	Courbe d'étalonnage (2) de DEGEE du troisième jour.....	288
Figure 65	Courbe d'étalonnage moyenne de DEGEE du troisième jour.....	288
Figure 66	Courbe d'étalonnage (1) de TEGME du troisième jour.....	289
Figure 67	Courbe d'étalonnage (2) de TEGME du troisième jour.....	289
Figure 68	Courbe d'étalonnage moyenne de TEGME du troisième jour.....	289

Figure 69	Courbe d'étalonnage (1) de l'EGPhE du troisième jour.....	290
Figure 70	Courbe d'étalonnage (2) de l'EGPhE du troisième jour.....	290
Figure 71	Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGPhE du troisième jour.....	291
Figure 72	Courbes d'étalonnage des trois jours de l'EGDME.	292
Figure 73	Courbes d'étalonnage des trois jours de DEGEE.	292
Figure 74	Courbes d'étalonnage des trois jours de TEGDME.	293
Figure 75	Courbes d'étalonnage des trois jours de l'EGPhE.	294
Figure 76	Courbe de linéarité de l'EGDME.	295
Figure 77	Courbe de linéarité de DEGEE.	296
Figure 78	Courbe de linéarité de TEGDME.	297
Figure 79	Courbe de linéarité de l'EGPhE.	298
Figure 80	Profil d'exactitude de la technique de dosage de l'EGDME.....	302
Figure 81	Profil d'exactitude de la technique de dosage de DEGEE.....	303
Figure 82	Profil d'exactitude de la technique de dosage de TEGDME.....	304
Figure 83	Profil d'exactitude de la technique de dosage de l'EGPhE.....	305

LISTE DES ABBREVIATIONS

AFSSET	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail ;
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ;
AHA	Acides alpha-hydroxylés ;
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ;
ANSM	Agence nationale de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ;
CACQE	Centre Algérien du Contrôle de la Qualité et de l'Emballage ;
CAS	Chemical Abstract Service ;
CE	Communauté Européenne ;
CEE	Communauté économique européenne ;
CETIM	Centre d'études et de services technologiques de l'industrie des matériaux de construction ;
CFTA	<i>Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association</i> ;
CIR	Cosmetic Ingredient Review ;
CHU	Centre Hospitalo - Universitaire;
CLP	<i>Classification, Labelling, Packaging</i> ;
CMA	Concentration Maximale Autorisée ;
C max	Concentration maximale ;
CMI	Concentration minimale inhibitrice ;
CMR	Cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques ;
CNT	Centre national de toxicologie ;
CV	Coefficients de variation ;
CORAP	Community Rolling Action Plan ;
CRAPC	Centre de recherche scientifique et technique en analyses physico-chimiques ;
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes ;
CSSC	Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs ;
CTIAA	Centre technique des industries agroalimentaires ;
CTME	Centre technique industriel des industries mécaniques et transformatrices des métaux ;
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire ;
DA	Dinar Algérien ;
DARES	Direction de l'Animation de la recherche, des Études et des Statistiques ;
DEMETER	Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction ;
DCA	Dermatite de contact allergique ;
DCI	Dermatite de contact irritante ;
DIP	Dossier d'Information Produit ;
DL₅₀	Doses létales 50 ;
ECHA	Agence européenne des produits chimiques ;
EG	Ethers de glycol ;
EI	Effets indésirables ;
ELGL	Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques ;
EPI	Equipements de protection individuelle ;
EWG	Environmental Working Group ;
FDA	Food and Drug Administration ;
FD&C Act	<i>Federal Food, Drug, and Cosmetic Act</i> ;
FEBEA	Fédération des entreprises de la beauté ;

FPLA	<i>Fair Packaging and Labeling Act;</i>
GPMT	<i>The guinea pig maximization test;</i>
GC	Chromatographie en phase gazeuse
He	Helium ;
HET-CAM	<i>Hen's Egg Chorioallantoic Membrane Test;</i>
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance ;
HS	<i>Head space;</i>
IC 95%	Intervalle de confiance à 95% ;
IIP	Indice d'irritation cutanée primaire ;
INCI	<i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients;</i>
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé ;
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques ;
INRS	Institut national de recherche et de sécurité ;
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ;
JO	Journal officiel ;
JORF	Journal officiel de la République française ;
LD	Limite de détection ;
LNE	Laboratoire national d'essais ;
Log P	Logarithme du coefficient de partage octanol/eau ;
LQ	Limite de Quantification ;
Min	Minute ;
MoCRA	<i>Modernization of Cosmetics Regulation Act;</i>
MoS	Marge de sécurité ;
NMF	Natural moisturizing factors ;
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health;
NOAEL	Dose sans effet indésirable observé ;
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques ;
OMS	Organisation mondiale de la santé ;
ONS	Office nationale des statistiques ;
OPCB	Opacité et de perméabilité de la cornée bovine ;
OPI	Œil de poulet isolé ;
OR	Odds ratio ;
OSPA	<i>Oxygenated Solvent Producers Association ;</i>
OTC	<i>Over-the-counter "en vente libre" ;</i>
PABA	Acide para-aminobenzoïque ;
PC	Poids corporel;
PCNR	Produits cosmétiques non rincés ;
PCPC	<i>Personal Care Products Council ;</i>
PE	Perturbateurs endocriniens ;
PELAGIE	Perturbateurs Endocriniens : étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance" ;
PEG	Polyéthylène glycol ;
pH	Potentiel d'hydrogène ;
PhE	Phénoxyéthanol ;
QSAR	Relations Quantitatives Structure-Activité ;
REACH	Enregistrement, Évaluation, Autorisation et Restriction des produits Chimiques ;
RSD	<i>Relative Standard Deviation</i> ou coefficient de variation.
SCCP	Comité scientifique des produits de consommation ;

SE	Standards d'étalonnage ;
SED	Dose d'exposition systémique ;
SFSTP	Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques ;
SGH	Système Général Harmonisé de Classification et d'Étiquetage des produits chimiques ;
SIM	<i>Selective Ion Monitoring</i> ;
SLS	Sulfate de lauryl de sodium ;
SM	Spectrométrie de masse ;
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> ;
SSA	<i>Skin surface area</i> ;
ST	Substances toxiques ;
SUMER	Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels ;
SV	Standards de validation ;
Tr	Temps de rétention ;
UE	Union européenne ;
UFC	Union fédérale des consommateurs ;
USA	<i>United States of America</i> ;
US-EPA	Agence de Protection de l'Environnement des États-Unis ;
UV	Ultraviolet ;
Wecf	<i>Women engage for a common future</i>

RESUME

Introduction :

La présence d'éthers de glycol (EG) dans les produits cosmétiques, en particulier les crèmes hydratantes et solaires, constitue un risque potentiel pour la santé, notamment en raison de leur application sans rinçage. Cette étude vise à évaluer la présence de quatre EG (EGPhE, DEGEE, EGDME et TEGDME) et à vérifier leur conformité avec la réglementation.

Matériel et méthodes :

Une étude descriptive transversale analytique a été menée sur 71 crèmes collectées dans divers points de vente à Constantine. Les analyses ont été effectuées par HS-GC-SM, une méthode validée pour quantifier les quatre EG. Les marges de sécurité (MoS) ont été calculées pour estimer les risques liés à l'exposition au phénoxyéthanol.

Résultats :

Le phénoxyéthanol a été détecté dans 57,7% des crèmes, avec des concentrations allant de 0,03% à 1,163% (moyenne : $0,279 \pm 0,295\%$). Sa présence est presque similaire dans les crèmes hydratantes (54,3%) et solaires (64,0%), ainsi que dans les produits algériens (53,7%) et importés (63,3%). Les crèmes pour enfants en contiennent à 64,3%, avec une concentration moyenne de 0,179%. Une association significative a été observée entre la mention de phénoxyéthanol sur l'étiquette et sa présence à des concentrations $>0,03\%$ ($p < 0,05$). Cependant, des incohérences d'étiquetage ont été relevées. La majorité des crèmes ne dépassent pas le seuil réglementaire de 1%, et les crèmes pour enfants respectent les recommandations de l'ANSM en France ($<0,4\%$). Le DEGEE a été détecté dans 42,3% des échantillons à des concentrations comprises entre 0,007% et 0,025%, bien qu'il ne soit pas mentionné sur l'étiquette. Aucun des éthers de glycol interdits n'a été détecté. Les calculs des MoS ont mis en évidence un risque accru pour les nourrissons de faible poids, soulignant l'importance d'un contrôle rigoureux des concentrations de phénoxyéthanol.

Conclusion :

Les résultats de notre étude appuient la nécessité d'un étiquetage plus précis et d'une réglementation stricte pour limiter l'exposition des populations vulnérables, en particulier les nourrissons.

Mots-clés : Crème cosmétique, EGDME, DEGEE, TEGDME, EGPhE, Constantine, marge de sécurité, HS-GC-SM.

ABSTRACT

Introduction:

The presence of glycol ethers (EGs) in cosmetic products, particularly in moisturizers and sunscreens, poses a potential health risk, especially due to their leave-on application. This study aims to assess the presence of four EGs (EGPhE, DEGEE, EGDME, and TEGDME) and to verify their compliance with regulations.

Materials and Methods:

A descriptive cross-sectional analytical study was conducted on 71 creams collected from various retail outlets in Constantine. Analyses were performed using HS-GC-MS, a validated method for quantifying the four EGs. Safety margins (MoS) were calculated to estimate the risks associated with phenoxyethanol exposure.

Results:

Phenoxyethanol was detected in 57,7% of the creams, with concentrations ranging from 0,03% to 1,163% (mean: $0,279 \pm 0,295\%$). Its presence was similar in moisturizers (54,3%) and sunscreens (64,0%), as well as in Algerian produced (53,7%) and imported (63,3%) products. Children's creams contained it in 64,3% of cases, with an average concentration of 0,179%. A significant association was observed between the mention of phenoxyethanol on the label and its presence at concentrations $>0,03\%$ ($p < 0,05$). However, labeling inconsistencies were noted. Most creams did not exceed the regulatory threshold of 1%, and children's creams complied with ANSM recommendations ($<0,4\%$). DEGEE was detected in 42,3% of samples at concentrations ranging from 0,007% to 0,025%, even though it was not mentioned on the label. None of the prohibited glycol ethers were detected. MoS calculations highlighted an increased risk for low-weight infants, underscoring the need for strict monitoring of phenoxyethanol concentrations.

Conclusion:

Our findings support the need for more precise labeling and stricter regulations to limit exposure among vulnerable populations, particularly infants.

Keywords: cosmetic cream, EGDME, DEGEE, TEGDME, EGPhE, Constantine, safety margin, HS-GC-MS.

الملخص

المقدمة:

يشكل وجود الإيثرات الجليكولية (EG) في المنتجات التجميلية، وخصوصاً الكريمات المرطبة وكريمات الوقاية من الشمس، خطراً صحياً محتملاً نظراً لاستخدامها دون شطف. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم وجود أربعة أنواع من الإيثرات الجليكولية (EGPHe، DEGREE، EGDME، و TEGDME) والتحقق من مدى توافقها مع التشريعات.

المواد والطرق:

أجريت دراسة وصفية مستعرضة تحليلية على 71 عينة من الكريمات تم جمعها من نقاط بيع مختلفة في قسنطينة. أجريت التحاليل باستخدام تقنية HS-GC-MS، وهي طريقة معتمدة لتحديد كميات الإيثرات الجليكولية الأربعة. كما تم حساب هوامش الأمان (MoS) لتقدير المخاطر المرتبطة بالتعرض للفينوكسي إيثانول.

النتائج:

تم الكشف عن الفينوكسي إيثانول في 57.7% من الكريمات، بتركيزات تتراوح بين 0.03% و 1.163% (المتوسط: $0.279 \pm 0.295\%$). كانت نسبة وجوده متشابهة في الكريمات المرطبة (54.3%) وكريمات الوقاية من الشمس (64.0%)، وكذلك في المنتجات الجزائرية (53.7%) والمستوردة (63.3%). تحتوي كريمات الأطفال على الفينوكسي إيثانول بنسبة 64.3% بتركيز متوسط قدره 0.179%. لوحظ ارتباط معنوي بين ذكر الفينوكسي إيثانول على الملصق ووجوده بتركيزات تزيد عن 0.03% ($p < 0.05$). ومع ذلك، تم تسجيل تناقضات في الملصقات. أغلب الكريمات لم تتجاوز الحد التنظيمي المسموح به (1%)، كما أن كريمات الأطفال تتماشى مع توصيات ANSM ($> 0.4\%$). تم الكشف عن DEGREE في 42.3% من العينات بتركيزات تتراوح بين 0.007% و 0.025%، بالرغم من عدم الإشارة إليه على الملصقات. لم يتم الكشف عن أي من الإيثرات الجليكولية المحظورة. أظهرت حسابات هوامش الأمان (MoS) وجود خطر متزايد على الرضع ذوي الوزن المنخفض، مما يبرز أهمية مراقبة صارمة لتركيزات الفينوكسي إيثانول.

الخلاصة:

تدعم نتائج دراستنا ضرورة وجود ملصقات أكثر دقة ولوائح صارمة لتقليل تعرض الفئات السكانية الضعيفة، خاصة الرضع.

الكلمات المفتاحية: كريم تجميلي، EGDME، DEGREE، TEGDME، EGPHe، قسنطينة، هامش الأمان، HS-GC-MS.

INTRODUCTION

INTRODUCTION GENERALE

Les éthers de glycol (EG) forment un groupe de solvants oxygénés regroupant plus de quatre-vingts composés, dont environ une trentaine est largement commercialisée à l'échelle mondiale [1,2]. Leur usage s'est répandu au fil des décennies en raison de leurs propriétés intéressantes : miscibles à la fois dans l'eau et les graisses, faiblement volatils et odorants, et peu toxiques lors des essais toxicologiques classiques à court terme. Les EG trouvent ainsi de multiples applications industrielles, notamment comme solvants, conservateurs, agents de tension superficielle, de coalescence, ou encore véhicules d'additifs. Ils sont donc omniprésents dans une large gamme de produits de consommation quotidienne, tels que les produits ménagers, les peintures (murales ou artistiques), les colles et vernis, les désodorisants, **les cosmétiques** et même certains médicaments [3]. Par conséquent, les situations où les consommateurs sont exposés à ces substances sont variées : inhalation de l'air dans une pièce fraîchement repeinte, application de maquillage ou de teinture capillaire, nettoyage de vitres, etc. [4,5]. Cela suggère que l'exposition aux solvants est fréquente, tant dans le cadre d'activités professionnelles que domestiques [6].

De nos jours, l'utilisation des produits cosmétiques est très largement répandue, une popularité qui se reflète dans la croissance rapide de ce marché [7]. En 2017, le marché mondial des produits cosmétiques était évalué à environ 530 milliards de dollars, et il est prévu qu'il atteigne environ 860 milliards de dollars en 2024 [8]. Cependant, la plupart de ces produits comportent des substances perturbatrices [7]. Parmi ces substances, les EG sont largement utilisés dans l'industrie cosmétique. Ils se retrouvent dans une vaste gamme de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, tels que les **crèmes** pour le corps et le visage, les produits capillaires ou encore le maquillage. Dans ces formulations, les EG jouent divers rôles, notamment en tant que solvants/solubilisants, promoteurs d'absorption cutanée, conservateurs ou bactéricides [6]. Les crèmes hydratantes et solaires ont été sélectionnées parce qu'ils sont de plus en plus utilisés au quotidien par la population algérienne : hommes, femmes, y compris enceintes ou ayant des projets de grossesse, et même les enfants, pour protéger la peau et ralentir le vieillissement cutané. La présence des EG dans ces produits constitue un risque potentiel, car ils ne sont pas rincés après utilisation, ce qui prolonge le temps de contact avec la peau. De plus, les crèmes sont la famille la plus problématique, selon une étude de Wecf France en 2021 : 35% des crèmes examinées contiennent au moins 10 substances problématiques et 59% contiennent au moins 5 substances très préoccupantes ou préoccupantes [9].

Étant donné que les produits cosmétiques sont majoritairement destinés à un usage topique [10], l'exposition de la population générale aux EG se fait principalement par voie cutanée[5].

INTRODUCTION GENERALE

L'absorption percutanée de la plupart des EG étant particulièrement élevée [11,12], ils sont facilement absorbés par la peau et se répartissent dans divers tissus biologiques [13]. Par la suite, ces composés sont métabolisés en produits hydrosolubles par différents systèmes enzymatiques, ou transformés en métabolites réactifs pouvant entraîner des effets toxiques [5,13].

En raison de leur large utilisation et de l'exposition significative de la population humaine, le profil toxicologique des EG a été étudié de manière approfondie. Ce groupe de composés est très hétérogène [5], et se divise principalement en deux familles : les dérivés de l'éthylène glycol (Série E) et les dérivés du propylène glycol (Série P) [11]. Ces deux familles présentent des caractéristiques physico-chimiques et des propriétés toxicologiques distinctes. La diversité des structures chimiques est à l'origine des différences observées dans le métabolisme des EG, ce qui explique en grande partie les variations de toxicité [5].

La toxicité des EG de la série E est associée à la formation de métabolites aldéhydes et acides, responsables de toxicités hématologiques, testiculaires, ainsi que d'effets sur le développement fœtal [14–16]. Les dérivés du propylène glycol suivent, quant à eux, des voies métaboliques différentes qui n'aboutissent pas à la formation d'aldéhydes et d'acides, à l'exception de certains isomères bêta minoritaires [1]. Bien que ces isomères bêta ne soient pas commercialisés, ils peuvent néanmoins se retrouver à l'état de traces dans le produit final en tant qu'impuretés synthétiques [17].

Jusqu'en 1980, les EG utilisés appartenaient majoritairement à la série éthylénique. Cependant, la publication des travaux de Nagano *et al.* en 1979 [18], révélant la toxicité potentielle de ces composés, a entraîné un remplacement progressif des dérivés éthyléniques par des dérivés propyléniques, réputés moins toxiques [11]. Bien que l'adoption des dérivés de la série P ait été considérée comme une solution techniquement simple pour réduire les risques, il a été mis en évidence que certains isomères minoritaires de cette série présentent également une certaine toxicité [5].

Les EG, en raison de leur toxicité documentée, ont été soumis à des réglementations internationales visant à interdire ou restreindre leur utilisation [10]. En Europe, onze EG ont été classés comme reprotoxiques en 2015 et interdits dans les cosmétiques [10,17]. En Algérie, le décret de 2010 interdit l'utilisation de deux d'entre eux : Ethylene Glycol Dimethyl Ether (EGDME) et Triethylene Glycol Dimethyl Ether (TEGDME) [19]. À ce jour, sept EG sont utilisés en cosmétologie. Parmi eux, trois (Diethylene Glycol Butyl Ether (DEGBE), Ethylene Glycol Butyl Ether (EGBE) et Ethylene Glycol Phenyl Ether (EGPhE))

INTRODUCTION GENERALE

sont soumis à des restrictions dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle en Algérie [20].

L'évaluation de l'imprégnation aux EG révèlent une large détection de leurs métabolites dans les urines de diverses populations. Dans la population française, une étude menée par Nisse *et al.*, a montré que l'acide phénoxyacétique (PhAA) et l'acide éthoxyacétique (EAA), métabolites respectifs de l'EGPhE et du Diethylene Glycol Ethyl Ether (DEGEE), figuraient parmi les plus fréquemment quantifiés chez les utilisateurs de cosmétiques [21]. En Bretagne, une étude menée par Garlantézec *et al.* a révélé que 97 % des 200 femmes enceintes participantes présentaient des concentrations urinaires détectables de PhAA [22]. En Allemagne, une étude menée par Fromme *et al.* a trouvé le PhAA dans tous les échantillons analysés, avec des concentrations plus élevées chez les femmes [23]. Les incertitudes concernant la reprotoxicité de l'EGPhE doivent être levées, car son métabolite est souvent détecté dans les urines des populations étudiées. La Commission Européenne (CE) souligne l'importance d'obtenir des données complémentaires sur la reprotoxicité de l'EGPhE et recommande la réalisation de travaux spécifiques avant toute évaluation des risques sanitaires liés à cette substance [24]. En France, ces dernières années, le phénoxyéthanol a fait l'objet d'une polémique croissante. Cette controverse a été alimentée par une mesure de police sanitaire française, mise en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cette mesure stipule que le phénoxyéthanol ne doit pas être utilisé dans les produits destinés au siège des bébés, et que sa concentration maximale doit être limitée à 0,4% dans les produits pour les enfants de moins de 3 ans, contre 1% précédemment [25]. Une autre étude Esteban a montré que le PhAA et l'acide méthoxyacétique (MAA) étaient fréquemment détectés chez les enfants et les adultes, le MAA étant issu du métabolisme d'EG interdits dans l'Union européenne (EGME, EGDME, DEGME, DEGDME et TEGDME) [10].

Ces résultats indiquent que la population est exposée à des EG réglementés et/ou interdits. Ce constat pourrait-il être attribué à un effet cumulatif de plusieurs produits cosmétiques utilisés par un même consommateur, ou au non-respect des limites de concentration des EG fixées dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ? Les produits cosmétiques contiendraient-ils des EG interdits par la loi ?

Bien que les Algériens utilisent une variété de produits cosmétiques provenant à la fois de la fabrication algérienne et de l'importation, aucune étude, à notre connaissance, n'a encore évalué l'exposition aux EG dans ces produits en Algérie. Une telle recherche serait essentielle

INTRODUCTION GENERALE

pour vérifier le respect des limites réglementaires et déterminer la présence éventuelle d'EG interdits. Étant donné les conséquences sanitaires potentielles d'une exposition de la population générale à des produits reprotoxiques sur la santé reproductive de la population, cette étude s'avère à la fois nécessaire.

Nous avons choisi de travailler sur le DEGEE et l'EGPhE car, parmi les sept EG utilisés dans les produits cosmétiques, quatre sont réglementés en Europe et trois en Algérie. Parmi ces EG réglementés, le DEGEE et l'EGPhE sont utilisés dans les crèmes cosmétiques, tandis que les deux autres sont présents dans les produits capillaires. Parmi les onze EG interdits dans les produits cosmétiques, deux (l'EGDME et le TEGDME) sont spécifiquement interdits, justifiant ainsi la vérification de leur absence dans les produits étudiés.

Dans un contexte d'inquiétude croissante concernant les risques sanitaires liés à l'exposition aux EG dans les produits cosmétiques, en particulier les crèmes, ainsi que face à d'éventuelles lacunes dans l'application ou la mise à jour de la réglementation, notamment en Algérie, notre revue de la littérature explore les produits cosmétiques, avec un accent particulier sur les crèmes et la présence des EG dans leur composition. Dans un premier temps, notre étude présente une vue d'ensemble des produits cosmétiques, en abordant leur réglementation, leur toxicité et les méthodes d'évaluation de leur sécurité. Ensuite, nous nous focalisons sur les crèmes cosmétiques, qui constituent une source majeure d'exposition aux EG. La troisième partie est consacrée à la toxicologie des EG afin d'examiner leur impact potentiel sur la santé. Enfin, nous analysons plus précisément les principaux EG utilisés dans les crèmes cosmétiques, en détaillant leur présence, leur toxicité et leur cadre réglementaire.

Sur le plan expérimental, le travail cible les objectifs suivants :

Objectif principal :

L'objectif principal de notre travail est de doser l'EGDME et le TEGDME (interdits), ainsi que le DEGEE et l'EGPhE (réglementés), par chromatographie en phase gazeuse (CPG) couplée à la spectrométrie de masse (SM) dans des produits cosmétiques de type crème commercialisés sur le marché national.

Objectifs secondaires :

- Validation d'une méthode d'identification et de quantification de l'EGDME, le TEGDME, le DEGEE et l'EGPhE par CPG-SM, afin de garantir une mesure fiable précise de ces EG dans les crèmes cosmétiques ;
- Enquête sur l'exposition aux EG dans la population générale auprès des utilisateurs de produits cosmétiques, afin de recueillir des données sur l'exposition aux crèmes cosmétiques, lesquelles seront utiles pour l'évaluation des risques liés à cette exposition ;

INTRODUCTION GENERALE

- Enquête sur les troubles de la fertilité chez les travailleurs de fabrication des crèmes, afin d'évaluer l'impact de leur exposition professionnelle chronique et intensive aux EG sur leur santé reproductive ;
- Évaluation du risque lié à l'exposition au phénoxyéthanol, en analysant sa présence dans les crèmes et son impact potentiel sur la santé des utilisateurs ;
- Évaluation de l'irritation oculaire causée par les crèmes hydratantes et solaires à l'aide de la technique HET-CAM, en lien avec la présence de phénoxyéthanol, classé irritant oculaire, surtout que certaines crèmes cosmétiques, bien qu'appliquées sur la peau, peuvent entrer en contact avec les yeux.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I. PRODUITS COSMETIQUES

I.1. ÉTYMOLOGIE DU MOT «COSMETIQUE»

Le mot «cosmétique» vient du grec «kosmêtikos», dérivé de «kosmos», qui signifie l'ornement, l'apparence et la beauté. Dans l'Antiquité grecque, ce terme ne s'appliquait pas uniquement au ciel, mais il servait à évoquer la beauté et l'ordre d'une armée prête à la bataille, capable d'impressionner l'ennemi. Pendant de nombreux siècles, les cosmétiques ont été conçus pour servir la beauté, l'embellir ou la promouvoir. La beauté n'était qu'un aspect du mot grec «Komes», qui signifie harmonie. Elle est un aspect de la vérité et proche de la perfection de l'être humain. Au fil du temps, le sens s'est transformé en masquer, dissimuler, couvrir et camoufler. Depuis l'aube de l'histoire, les êtres humains ont cherché des matériaux et développé de nombreux produits pour les femmes afin d'améliorer leur beauté [26].

I.2. DEFINITIONS

I.2.1. Définition d'un produit cosmétique

De nouvelles perspectives sur la fonction de la peau, ainsi que le développement de nouveaux produits pour les soins de la peau, remettent en question ou redéfinissent les produits cosmétiques et les médicaments. De plus, aux États-Unis, en Europe et au Japon, différentes définitions des cosmétiques sont utilisées. Alors que la définition d'un médicament peut varier légèrement dans ces pays, elle reste plus ou moins équivoque [27].

I.2.1.1. Selon la réglementation algérienne

Les produits cosmétiques sont définis par l'article 2 de décret exécutif N° 97-37, du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 du journal officiel de la république algérienne N° 04: «On entend par produit cosmétique et produit d'hygiène corporelle, toute substance ou préparation autre que les médicaments, destinés à être mis en contact avec diverses parties superficielles du corps humain tel que l'épiderme, le système pileux et capillaire, les ongles, les lèvres, les paupières, les dents et les muqueuses, en vue de les nettoyer, de les protéger, de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect, de les parfumer ou d'en corriger l'odeur» [28].

I.2.1.2. Selon la réglementation européenne

Selon l'article 2 du règlement (CE) n° 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques : «Un produit cosmétique est toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles» [29].

I.2.1.2. Selon la réglementation américaine

La loi américaine sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques, connue sous le nom de Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), définit les produits cosmétiques en fonction de leur utilisation prévue. Selon cette définition, les produits cosmétiques sont des articles destinés à être versés, saupoudrés, vaporisés, appliqués par massage ou de toute autre manière sur le corps humain... afin de nettoyer, d'embellir, de rendre plus attirant ou de modifier l'apparence [30].

I.2.2. Définition d'un produit cosmétique naturel

Face aux nombreuses polémiques accusant les ingrédients synthétiques (les conservateurs et les filtres UV tout particulièrement) utilisés dans les produits cosmétiques, le marché du naturel et du biologique connaît actuellement un engouement de plus en plus important de la part des consommateurs [31].

Le Comité d'Experts sur les produits cosmétiques du Conseil de l'Europe en septembre 2000 a défini un «cosmétique naturel» comme : «Tout produit se composant de substances naturelles (d'origine végétale, animale ou minérale, ainsi que les mélanges de ces substances) et élaboré dans des conditions particulières. En effet, les ingrédients doivent être obtenus et traités exclusivement au moyen de méthodes physiques, telles que la centrifugation, la filtration, la distillation ou la percolation, et de méthodes microbiologiques ou enzymatiques» [32].

Selon le label, des listes restrictives de matières premières sont établies. La charte Cosmébio implique l'utilisation minimale de 95% d'ingrédients naturels ou d'origine naturelle. Le produit sera qualifié d'Éco s'il renferme au minimum 5% d'ingrédients issus de l'agriculture biologique et de Bio s'il en contient au minimum 10%. Les référentiels interdisent, dans leur ensemble, les PEG, les silicones, les dérivés issus de la pétrochimie tels que paraffine, vaseline et paraffine liquide, nombre de conservateurs comme les parabens ou le phénoxyéthanol, les organismes génétiquement modifiés (OGM)... [32].

I.3. CLASSIFICATION DES PRODUITS COSMETIQUES

I.3.1. Selon la réglementation Algérienne

Diverses catégories de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle sont définies dans l'annexe I du décret exécutif N°10-114 du 18 avril 2010 du règlement algérien (Annexe A). La liste indicative par catégorie de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, présente dans l'annexe I, comprend les types suivants [33]:

- Produits antirides ;
- Produits permettant de blanchir la peau ;

- Préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels...) ;
- Produits de bronzage sans soleil ;
- Produits de coiffage (lotions, laques et brillantines) ;
- **Crèmes**, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau (les mains, le visage, les pieds...) ;
- Dépilatoires ;
- Déodorants et antisudoraux ;
- Produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes et huiles) ;
- Ponds de teint (liquides, pâtes et poudres) ;
- Masques de beauté, à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique ;
- Poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle et autres poudres similaires ;
- Produits de maquillage et de démaquillage du visage et des yeux ;
- Produits de mise en plis ;
- Produits de nettoyage (lotions, poudres, shampooings et après- shampooings) ;
- Produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation ;
- Parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;
- Produits pour le rasage (savons, crèmes, mousses, lotions...) ;
- Produits de soins capillaires ;
- Produits pour les soins dentaires et buccaux ;
- Produits pour les soins intimes externes ;
- Produits pour les soins et le maquillage des ongles ;
- Produits solaires ;
- Teintures capillaires et décolorantes ;
- Produits destinés à être appliqués sur les lèvres ;
- Savons de toilette, de beauté, de parfumerie, déodorants ;
- Couches bébés et adultes ;
- Serviettes et tampons hygiéniques ;
- Lingettes et serviettes à démaquiller ;
- Mouchoirs en papiers parfumés et toute autre article similaire imbibé (humide, humidifié, trempé, humecté...).

I.3.2. Selon la réglementation européenne

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé en France (ANSM), la liste indicative par catégorie de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle est

définie dans l'article 2 du règlement cosmétique et l'article L.5131-1 du comité scientifique permanent (CSP) (Annexe B). Les produits sont classés en quatre catégories : produits pour la peau, produits d'hygiène, produits capillaires et autres [34].

I.4. FORMES DE PRESENTATION DES PRODUITS COSMETIQUES

La forme de présentation d'un produit cosmétique correspond à son aspect physique final tel qu'il est proposé au consommateur. On distingue trois grandes catégories de formes de présentation des produits cosmétiques : les formes aqueuses, les formes anhydres et les émulsions [35,36].

1.4.1. Formes aqueuses

- **Lotion** : C'est une solution aqueuse ou hydro-alcoolique applicable sur la peau ou les muqueuses. Dans une base hydro-alcoolique, les actifs seront surtout des extraits végétaux ou huiles essentielles.

Utilisations : lotion après rasage, anti-poux, capillaires, faciales ...

- **Gel** : Il est très utilisé en cosmétique, pour ses propriétés rafraîchissantes et son caractère non gras. Il est d'autre part totalement aqueux jusqu'à 99% d'eau), transparent et a des propriétés filmogènes (maintien des actifs à surface de la peau). Les gélifiants les plus fréquemment employés sont les dérivés de cellulose non ioniques, la gomme xanthane, les carbomères et les dérivés acryliques ou cyanoacryliques.

Utilisations : gels douche, gels dentifrices, gels rafraîchissant pour jambes lourdes ... [35,36].

I.4.2. Emulsions

Les émulsions se forment en dispersant un liquide dans un autre liquide. Les deux liquides n'étant pas miscibles entre eux. Elles se composent d'une phase dispersée ou discontinue et d'une phase dispersante ou continue. Il en existe plusieurs types :

- Émulsion simple hydrophile-lipophile (H/L) ou lipophile-hydrophile (L/H)
- Emulsion triple : une phase grasse, une phase aqueuse et une phase solide ou une phase à la fois hydrophobe et lipophile
- Émulsion multiple L/H/L ou H/L/H
- Émulsion submicronique et nano émulsion dont la taille des particules dispersées est respectivement inférieure au micromètre et inférieure à 500 nanomètres

Pour réaliser ces émulsions, on utilise des agents émulsionnants [35,36].

I.4.3. Formes anhydres

- **Poudre** : Principalement constituée de talc, elle peut être enrichie en divers ingrédients tels que le kaolin, la silice colloïdale et le stéarate de magnésium en fonction des besoins. Ces

éléments servent de diluants, de prévention contre l'effritement et de favorisants d'adhérence. Habituellement conditionnée en flacon saupoudreur, elle peut également être compactée à l'aide de paraffine liquide.

Utilisations : anti transpirants podologiques ou déodorants, maquillage, talcs pour les jeunes enfants

- **Sticks** : Ce produit est constitué de mélanges de cires et d'huiles hydrogénées, auxquels sont ajoutées diverses matières grasses.

Utilisations : protection solaire, lutte contre les gerçures des lèvres.

-**Baumes** : Dans une catégorie similaire aux sticks, les baumes intègrent également des cires et des huiles surgraissantes. Il couvre les mêmes types d'indications que les sticks.

- **Huiles** : Le plus souvent elle est constituée d'un mélange à partie égale d'une huile minérale, d'une huile végétale et d'un ester gras synthétique liquide, auxquels sont ajoutés un antioxydant et un parfum.

Utilisations : huiles solaires, de massage et de bain [35,36].

I.5. FORMULATION DES PRODUITS COSMETIQUES

Les produits cosmétiques ont principalement un effet en surface, mais ils peuvent aussi parfois pénétrer plus profondément dans la peau, selon l'excipient utilisé, qui agit comme un véhicule de diffusion pour les ingrédients actifs [37]. Quelle que soit leur forme (gels, crèmes, etc.), la plupart des produits cosmétiques partagent une formulation similaire (les pourcentages peuvent varier d'un produit à l'autre) [38]. Les constituants de base les plus fréquemment utilisés dans les produits cosmétiques sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Constituants de base, les plus fréquemment utilisés dans les produits cosmétiques [39]

Composants	
Principe actif	Composants à activité bénéfique
Excipient	Eau + corps gras (eau et/ou huile végétale ou leurs combinaisons)
Additif	Colorants, moussants, conservateurs ou parfums

I.5.1. Principe actif

Ce sont des composés qui assurent l'efficacité du produit cosmétique. Leur rôle essentiel est d'améliorer l'élasticité de la peau, sa douceur et son apparence esthétique. Il est essentiel d'utiliser des ingrédients non toxiques et peu susceptibles de provoquer des allergies. Parmi les principaux ingrédients actifs couramment utilisés dans la formulation des produits

cosmétiques, on retrouve l'argile, l'élastine, l'acide hyaluronique, des vitamines, ainsi que divers extraits de fruits et légumes [38].

I.5.2. Excipient

L'excipient fonctionne comme un moyen ou un transporteur du principe actif, facilitant ainsi sa distribution à l'endroit où il doit exercer son action. Dans certains cas, les excipients possèdent eux-mêmes des caractéristiques cosmétiques et peuvent ainsi remplir la fonction de substance active. L'excipient occupe toujours un volume beaucoup plus important que les principes actifs, ce qui détermine la texture (comme une crème ou un gel) et l'apparence du produit. Les excipients les plus fréquemment utilisés comprennent les huiles, l'eau et l'alcool[38,39].

I.5.3. Additif

Les additifs présents dans les produits cosmétiques sont divers et sont généralement incorporés en quantités minimales. Parmi ces additifs, on peut distinguer les adjuvants, les conservateurs, les colorants et les parfums, chacun ayant un rôle particulier. Les émulsifiants, parfois appelés émulsionnants, sont utilisés pour stabiliser les émulsions, tandis que les colorants sont ajoutés pour donner une teinte spécifique aux produits cosmétiques. Les antioxydants jouent un rôle crucial en prévenant l'oxydation d'autres substances chimiques, et les parfums sont employés pour conférer des odeurs spécifiques aux produits cosmétiques [38,39].

La totalité de ces ingrédients doivent être indiqués sur l'étiquette finale selon la nomenclature INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients), instaurée en 1973 et rendue obligatoire en Europe en 1998 [7]. Cette nomenclature internationale impose que tous les ingrédients soient listés par ordre décroissant d'importance pour les substances présentes à plus de 1%, et sans ordre d'importance pour les substances présentes à moins de 1%. De plus, ils sont toujours dénommés de la même façon : en latin pour les produits issus de plantes ou en anglais pour les substances chimiques et les compositions parfumantes. Afin de préserver le secret de fabrication, ces dernières sont mentionnées par les termes «PARFUM» ou «AROMA» [40]. Les principaux inconvénients de la nomenclature INCI sont son aspect complexe pour les consommateurs et l'absence d'information sur les quantités exactes, les origines des matières premières, et les méthodes de fabrication [41].

I.6. TOXICITE DES PRODUITS COSMETIQUES

I.6.1. Voies d'exposition aux produits cosmétiques

L'utilisation quotidienne de cosmétiques peut exposer les consommateurs à des problèmes de peau localisés et à des effets systémiques causés par l'absorption cutanée ou orale de certains éléments chimiques [8].

Les cosmétiques peuvent présenter plusieurs scénarios d'exposition. Dans certains cas, les cosmétiques sont rincés peu de temps après l'application (par exemple, les shampooings et le dentifrice), mais dans d'autres cas, les produits sont laissés en place (par exemple, la lotion pour le corps, le déodorant, les rouges à lèvres) et peuvent rester en contact avec la peau pendant plusieurs heures. Les cosmétiques sous forme d'émulsions corporelles peuvent être appliqués sur une grande surface du corps, avec un potentiel d'exposition beaucoup plus important [42–44].

I.6.1.1. Voie cutanée

La peau joue un rôle de "barrière" contre les substances étrangères ; cette fonction de barrière est principalement assurée par l'épiderme, en particulier par sa couche externe, le *stratum corneum* ou couche cornée [45]. Cependant, cette barrière n'est pas absolue, car la peau peut être plus ou moins perméable à certaines molécules en contact avec elle. L'absorption à travers la peau dépend principalement des caractéristiques physico-chimiques des substances, ainsi que des excipients de la formulation et de l'état de la peau, y compris la présence éventuelle de lésions ou de pathologies. Les produits cosmétiques intègrent souvent un ou plusieurs ingrédients qualifiés de promoteurs, dont le rôle est de faciliter cette perméabilité [7,46].

Ces dernières décennies, il y a eu un intérêt croissant pour l'évaluation et la régulation de l'absorption des xénobiotiques à travers la peau. Dans le domaine des produits cosmétiques, l'objectif principal est d'évaluer les risques systémiques liés à l'absorption cutanée de ces composés, afin de permettre aux autorités sanitaires de définir des normes de sécurité. Cela permet également aux évaluateurs du risque d'autoriser la mise sur le marché de formulations cosmétiques en toute sécurité [46].

I.6.1.2. Voie respiratoire

Certains produits cosmétiques sont appliqués sous forme de pulvérisation, ce qui présente la possibilité d'inhalation [42]. Une voie d'exposition accidentelle est secondaire et est causée par des produits cosmétiques liquides ou gazeux tels que le parfum ou les huiles essentielles. De nombreux facteurs doivent être pris en compte dans l'absorption d'un produit par les poumons. Pour les gaz et les vapeurs, cela inclut la concentration, la durée d'exposition, la solubilité dans l'eau et les tissus, la réactivité, et le débit sanguin. Pour les particules, cela concerne les caractéristiques physiques telles que le diamètre, la forme, ainsi que l'anatomie de l'arbre respiratoire [47].

I.6.1.3. Voie digestive

La voie la moins susceptible de provoquer une intoxication provient de l'utilisation de produits cosmétiques. Une attention particulière doit être accordée aux produits utilisés sur les lèvres, comme le rouge à lèvres, car le risque d'absorption orale d'éléments toxiques et potentiellement toxiques est très élevé dans cette région. La présence d'éléments toxiques dans les rouges à lèvres est principalement liée à leur présence naturelle dans les roches, le sol et l'eau, et des traces peuvent être retrouvées dans les matières premières utilisées pour la production de rouges à lèvres [8,42].

I.6.2. Effets des produits cosmétiques

Jusqu'aux années 1960, il était généralement admis que les cosmétiques resteraient toujours en surface du corps, et les effets locaux étaient la principale préoccupation en matière de sécurité. Cependant, au cours des dernières décennies, il a été reconnu que certaines substances appliquées localement peuvent pénétrer dans ou à travers la peau humaine et entraîner une exposition systémique chez l'homme. Cette prise de conscience a incité au développement de tests sur le potentiel de pénétration percutanée des ingrédients cosmétiques ainsi qu'à l'étude de leur toxicité systémique potentielle [42].

Bien que les cosmétiques avant les années 1960 aient généralement présenté un bon bilan en termes de sécurité, il existe des exemples où ce n'était pas le cas. Par exemple, depuis l'Antiquité jusqu'au début du XXe siècle, les teintures de maquillage contenaient des métaux lourds hautement toxiques, tels que le plomb, le mercure et les oxydes de cadmium [48]. Dans les années 1930, des produits dépilatoires contenant du thallium ont provoqué des cas d'intoxications graves et parfois mortelles [49]. En 1958/1959, des cosmétiques contenant du salicylanilide halogéné ont provoqué une épidémie de réactions photo-allergiques au Royaume-Uni et ailleurs [50], et dans les années 1950/60, des déodorants contenant du zirconium ont entraîné une éruption de réactions cutanées inflammatoires allergiques durables chez les consommateurs en Europe et aux États-Unis [51].

Dans le processus de fabrication actuel, plusieurs matières premières (par exemple, des matières grasses, des surfactants, des agents mouillants, des agents épaississants, des agents formant un film, des agents absorbant les ultraviolets, des antioxydants, des agents séquestrant et colorants, des vitamines, des agents pharmaceutiques et des parfums) sont utilisées. La présence d'éléments toxiques dans l'environnement peut entraîner leur présence dans toutes ces matières premières [8].

Les substances cosmétiques peuvent présenter de nombreux risques pour la santé humaine et l'environnement. Les effets indésirables liés à l'utilisation de cosmétiques peuvent être divisés

en deux catégories : les effets cutanés d'apparition plus ou moins immédiate, et les effets à long terme qui affectent le système endocrinien, la reproduction ou augmentent le risque de cancers et d'effets mutagènes. Si l'utilisation de cosmétiques peut facilement être associée à des réactions cutanées immédiates, visibles, il n'en est pas de même pour les risques survenant à plus long terme qui sont encore relativement peu connus et dont la corrélation avec l'utilisation de cosmétique est beaucoup moins évidente [31].

I.6.2.1. Réactions cutanées immédiates

La dermatite de contact, également connue sous le nom d'eczéma de contact, est l'effet indésirable le plus courant associé aux cosmétiques. Elle représente entre 2% et 4% des consultations dermatologiques, mais sa prévalence réelle est probablement sous-estimée en raison d'une consultation non systématique par les personnes affectées. La dermatite de contact se manifeste par une inflammation de la peau causée par un agent externe, soit irritant (dermatite de contact irritante), soit allergisant (dermatite de contact allergique)[31,52].

A. Dermatite de contact irritante (DCI)

La DCI représente la majorité (70 à 80%) des dermatites de contact. En effet, plus de 90% des effets indésirables provoqués par les cosmétiques sont dus à des réactions d'irritation, mais ces réactions se limitent généralement aux effets les plus bénins [31,35,53].

La réaction d'irritation est inflammatoire et engage l'immunité innée. Elle apparaît lorsqu'une substance irritante endommage directement la barrière protectrice cutanée, provoquant des lésions au niveau des cellules épidermiques et la libération de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, chimiokines), responsables de la réaction d'inflammation [31].

Les produits les plus souvent en cause sont les savons et les shampooings, qui contiennent des tensioactifs irritants tels que le cocamidopropyl bétaine (CAPB) ou le sodium lauryl sulfate (SLS). Les déodorants, en raison de leur composition (présence de substances irritantes, d'alcool, de parfums, etc.) et de leur site d'application (les aisselles, zones fermées, humides, souvent irritées par le rasage ou l'épilation), peuvent également être à l'origine de réactions d'irritation. Les parfums sont susceptibles de contenir des substances irritantes, telles que des aldéhydes et des alcools [31].

B. Dermatite de contact allergique (DCA)

La DCA (de type IV ou hypersensibilité retardée) est une réaction immunologiquement médiée. Elle est beaucoup moins fréquente que les réactions irritantes aux cosmétiques. La prévalence de l'allergie de contact aux cosmétiques dans la population générale est estimée entre 1% et 6% [31,54,55].

Ce processus se divise en deux phases : la sensibilisation et l'élicitation. La sensibilisation, qui est asymptomatique, se produit lors du premier contact de la peau avec l'allergène. Les principaux allergènes sont des haptènes, des molécules hydrophobes de faible poids moléculaire capables de pénétrer la peau et de se lier à des protéines porteuses. Cette liaison transforme l'haptène en allergène actif. Celui-ci est pris en charge par les cellules de Langerhans qui le présentent aux lymphocytes T naïfs, provoquant ainsi la génération de lymphocytes T spécifiques à cet allergène. Dans la phase d'élicitation, une nouvelle exposition à l'allergène déclenche une réaction immunitaire spécifique, provoquant l'inflammation et les symptômes caractéristiques de la DCA [31].

Cette réaction inflammatoire cutanée n'est pas immédiate contrairement à la DCI, mais survient dans les jours qui suivent le deuxième contact avec l'allergène. Ce délai s'explique par le temps nécessaire à l'identification de l'allergène par les cellules et à la mise en place du mécanisme de défense immunitaire [31].

Plusieurs études ont examiné la fréquence des dermatites liées à l'utilisation de produits cosmétiques. Ces études ont montré que le visage, et en particulier les paupières, est la zone la plus fréquemment affectée. Les produits de soins de la peau, y compris les crèmes hydratantes et nettoyantes, sont les principaux responsables de ces réactions allergiques, représentant une large part des cas rapportés. Les produits capillaires et le maquillage pour le visage suivent en termes de fréquence. Les réactions moins fréquentes impliquent des cosmétiques pour les ongles, des préparations de rasage et des déodorants. Les parfums et les conservateurs sont les allergènes les plus courants [31,53–57].

C. Photosensibilisation

La photosensibilisation survient lorsque les rayons UV, combinés à une substance externe, déclenchent une réaction cutanée sur la peau exposée au soleil. Cette réaction commence par la présence d'un chromophore dans la peau, une molécule pouvant être activée photo-chimiquement. La photo-sensibilité peut être divisée en réactions photo-toxiques et photo-allergiques [31,53].

C.1. Photo-toxique

La photo-toxicité se caractérise par une réaction inflammatoire aiguë qui se produit rapidement, souvent en quelques minutes ou quelques heures. Elle peut affecter tout individu, à condition que sa peau contienne des chromophores en concentrations adéquates et qu'elle soit exposée au soleil. Lorsque les chromophores absorbent les rayons ultraviolets (UV), ils deviennent instables ou excités. En revenant à un état stable, ils transfèrent de l'énergie aux molécules environnantes, ce qui entraîne la formation de radicaux libres (ou espèces réactives

de l'oxygène), la peroxydation lipidique des membranes cellulaires ou la libération de cytokines par les kératinocytes, des mécanismes responsables des lésions cutanées. La réaction photo-toxique ne joue généralement pas un rôle majeur dans la dermatite due à des produits cosmétiques par rapport à la photo-allergie [31,53].

C.2. Photo-allergie

La photo-allergie est une forme d'hypersensibilité retardée où le rayonnement UV transforme une substance chimique en un allergène, provoquant ainsi une dermatite sur la peau exposée au soleil. Cette réaction repose sur les mêmes mécanismes immunologiques que ceux observés dans les réactions allergiques de contact classiques. La photo-allergie requiert à la fois l'induction et l'activation de la réponse immunitaire par les UV. Tout comme la dermatite de contact allergique, les réactions photo-allergiques ne se manifestent que chez un nombre restreint d'individus disposant d'une prédisposition immunologique particulière. De plus, la concentration d'un produit chimique nécessaire pour déclencher une réaction photo-allergique est bien inférieure à celle requise pour provoquer une réaction photo-toxique [52,53,55].

Historiquement, les cas de photo-allergie causés par les cosmétiques étaient principalement attribués à l'utilisation de salicylanilides halogénés, un composant de parfum fréquemment utilisé dans les produits après-rasage pour hommes. Actuellement, la majorité des cas de photo-allergie est liée aux ingrédients des écrans solaires [52,53,55]. Bien que ces produits déclenchent rarement une DCA, ils constituent la principale cause de dermatite de contact photo-allergique liée aux cosmétiques [52].

Les premières études sur la photo-allergie liée aux agents absorbant les UV, publiées en 1949, identifiaient l'acide para-aminobenzoïque (PABA) et ses esters comme sources du problème. Cette sensibilisation au PABA et la possibilité de réactions croisées avec d'autres composés ont mené à la promotion de crèmes solaires "sans PABA" aux États-Unis, en Europe, au Japon et en Australie [53]. En ce qui concerne spécifiquement les produits de protection solaire, environ un quart des réactions allergiques sont causées par des parfums, tandis que près de la moitié impliquent des absorbants ou des filtres UV. Parmi ces derniers, l'octocrylène est souvent responsable de la majorité des réactions allergiques, y compris des réactions photo-allergiques [56,58,59].

I.6.2.2. Réactions à long terme

Après absorption dans le corps par pénétration cutanée ou d'autres sources, les produits cosmétiques peuvent agir comme PE, cancérigènes, mutagènes, neurotoxines et toxines reproductives. De nombreuses autorités réglementaires à travers le monde s'engagent à réguler les activités commerciales et à assurer la sécurité et le contrôle de la qualité des produits

cosmétiques. Bien qu'il existe des règles et des normes de contrôle de qualité à respecter dans la fabrication des cosmétiques, ces mesures réglementaires ne sont pas entièrement efficaces [60].

A. Perturbation du système endocrinien

Dès les années 1950, aux États-Unis, les chercheurs ont commencé à s'intéresser aux perturbations endocriniennes causées par certaines substances de l'environnement. Depuis les années 1990, le nombre de publications scientifiques sur le sujet a considérablement augmenté. Quelques années plus tard, de multiples interrogations subsistent pourtant sur le caractère de perturbateurs endocriniens de certains ingrédients cosmétiques. Les perturbateurs endocriniens (PE) sont suspectés d'être responsables de la survenue de nombreuses affections et pathologies : cancers hormono-dépendants, malformations génitales, altérations des fonctions de reproduction, perturbations du développement des organes, puberté précoce, diabète, obésité... L'augmentation de l'incidence de ces troubles est fréquemment liée à la présence accrue de ces perturbateurs dans l'environnement [31,61].

De nos jours, l'utilisation de produits cosmétiques est très largement répandue, or la plupart d'entre eux comportent des substances perturbatrices [7].

Les produits cosmétiques suscitent des préoccupations en raison de leur composition, notamment la présence de substances soupçonnées d'être des PE. Cependant, il est question de savoir si une exposition cutanée à ces substances, à faible dose, peut réellement affecter le système endocrinien humain. Des études suggèrent que des effets significatifs ne sont observés que lorsque les molécules sont injectées ou ingérées, souvent à des doses élevées, ce qui est rarement le cas en cosmétologie. La peau semble agir comme une barrière efficace contre les PE, et aucune réaction nocive n'a été observée pour des applications locales.

Cependant, le problème des PE réside dans leur effet cumulatif et l'effet cocktail, car ces substances sont présentes dans de nombreux objets du quotidien : cosmétiques, jouets pour enfants, tickets de caisse, peintures, etc. Cette exposition continue pourrait être préjudiciable, mais les études actuelles ne prennent souvent pas en compte tous les facteurs pour évaluer les effets réels des PE [62].

Les produits cosmétiques peuvent contenir des substances à risque de provoquer une perturbation endocrinienne, parmi d'autres effets néfastes pour la santé. Le tableau 2 résume les principales substances préoccupantes présentes dans certains cosmétiques.

Tableau 2. Liste non exhaustive des perturbateurs endocriniens reconnus ou potentiels utilisés dans les produits cosmétique [7].

PE	Rôle	Produit cosmétique
Phénols Bisphénol A / S	Transportent la fragrance.	Shampoings / Parfums / Vernis à ongles
Phtalates	Stabilisation des parfums ; Agents fixateurs.	Parfums / Produits coiffants / Produits de soins personnels / Vernis à ongles
Parabènes	Conservateur ; Ingrédients de parfum.	Gels douches / Shampoing / Nettoyants / Crèmes/ huiles / lotions / Ecrans solaires / Déodorants / Maquillage / Dentifrice
Triclosan	Conservateur.	Savons / Shampoing / Lotions/ Ecrans solaires / Maquillage / Crèmes à raser / Parfums
Benzophénone	Absorbeur UV.	Shampoings / Produits de protection solaire / Parfum/ Déodorant / Vernis à ongles
Nanoparticules Dioxyde de titane, silice, noir de carbone ou d'oxyde de zinc ou de fer	Colorants ; Agents de texture ; Antibactériens ; Filtre UV.	Crèmes solaires / Dentifrices / Vernis à ongles / Maquillage
Esters de salicylate	Absorbant UV ; Evite la dégradation des parfums et cosmétiques par la lumière.	Parfums / Rouge à lèvres
Phénoxyéthanol	Conservateur ; Fixateurs de parfum ; Solvants.	Crèmes / Crèmes solaires
Triclocarban	Conservateur.	Gels douches / savons / Solutions moussantes antiseptiques / Solutions désinfectantes

- **Réglementation des perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques**

Le principal enjeu concernant les perturbateurs endocriniens (PE) dans les produits cosmétiques réside dans l'absence d'une réglementation claire et spécifique. Bien qu'aucune définition officielle des PE ne soit encore adoptée, et que les méthodes pour les quantifier restent imprécises [62], certains cadres réglementaires commencent à intégrer cette problématique [63] :

- Règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) : Les nouvelles règles introduites par le règlement délégué (UE) N° 2023/707 incluent la classification des PE en deux catégories : celles ayant des impacts sur la santé humaine et celles affectant l'environnement. Cette réglementation impose également des mentions d'avertissement spécifiques pour renforcer la transparence et la protection des consommateurs (Tableau 3).
- Règlement REACH (CE) N° 1907/2006 : Ce règlement évalue et régule les substances chimiques utilisées dans les cosmétiques. Il interdit ou restreint les substances très

préoccupantes, y compris les PE, afin d'éviter la mise sur le marché de produits dangereux pour la santé humaine et l'environnement.

- Le règlement délégué (UE) N° 2017/2100 définit des critères scientifiques spécifiques pour identifier les substances perturbant le système endocrinien. Ces critères s'appliquent également aux ingrédients actifs présents dans les produits cosmétiques.

Tableau 3. Nouvelles classes de danger du règlement CLP et les éléments d'étiquetage associés [63].

Classes de danger	Divisions des classes de danger	Eléments d'étiquetage associés (Mention d'avertissement, Mention de danger)
Perturbation endocrinienne pour la santé humaine (SH)	Catégorie 1 : PE avérés ou présumés pour la SH	Danger : EUH380 : Peut provoquer une perturbation endocrinienne
	Catégorie 2 : PE suspectés pour la SH	Attention : EUH381 : Susceptible de provoquer une perturbation endocrinienne
Perturbation endocrinienne pour l'environnement (EV)	Catégorie 1 : PE avérés ou présumés pour l'EV	Danger : EUH430 : Peut provoquer une perturbation endocrinienne
	Catégorie 2 : PE suspectés pour l'EV	Attention : EUH431 : Susceptible de provoquer une perturbation endocrinienne

B. Autres effets

Les risques biologiques liés à l'exposition à une grande variété de substances toxiques utilisées dans les formulations cosmétiques, telles que le dioxane, le formaldéhyde, le paraformaldéhyde, le chlorure de benzalkonium, l'urée imidazolidinyle, l'urée diazolidinyle, les dérivés de parabènes, les phtalates, le glutaronitrile de méthyl-dibromo et le phénoxyéthanol en termes de cytotoxicité, de génotoxicité, de mutagénicité, de neurotoxicité, d'oestrogénicité ou autres, sont présentés dans le tableau 4 [58,65].

Tableau 4. Liste non exhaustive des ingrédients toxiques, leur utilisation dans les produits cosmétiques, les risques et les effets potentiels sur la santé humaine [60].

Ingrédient toxique	Utilisation dans les PC	Risques pour la santé humaine	Effets potentiels sur la santé humaine
1,4-dioxane	Shampooing, bain de bouche, dentifrice.	Cancérogène, irritation, PE.	Risque accru de cancer du sein, de la peau et du foie, irritation nasale, PE.
Formaldehyde et paraformaldehyde	Savons liquides, shampooings, crèmes et lotions de douche	Cancérogène, allergène, mutagène	Risque accru de leucémie myéloïde, effets cytotoxiques sur les cellules épithéliales et lymphocytaires.
Chlorure de Benzalkonium	Produits de soins personnels	Cytotoxicité, maladies oculaires, neurotoxicité, dommages à l'ADN	Induction de maladies oculaires, dommages à la cornée, neurotoxicité, réduction de la viabilité cellulaire
Urée imidazolidinyle	Conservateur	Allergies cutanées, cytotoxicité, inflammation, perte de viabilité cellulaire	Augmentation de l'inflammation, perte de viabilité cellulaire.
Urée diazolidinyle	Conservateur	Allergies cutanées, irritation dermique, production de formaldéhyde, perturbation de la fonction mitochondriale	Irritation, production de formaldéhyde, perte de viabilité cellulaire.
Parabènes (PBs)	Conservateurs	PE, activité œstrogénique, génotoxicité, clastogénicité/mutagénicité	Augmentation du risque de cancer, perturbations du développement sexuel masculin et des troubles de la reproduction, dysfonctionnement mitochondrial.
Phtalates	Plastifiants dans de nombreux produits de consommation	Risques de PE, toxicité reproductive, carcinogenèse, et autres troubles métaboliques	Impact sur le développement sexuel, troubles immunitaires, respiratoires et neurologiques, augmentation du risque de cancer, obésité, diabète, problèmes de grossesse.
Methyldibromo-glutaronitrile/phén oxyéthanol	Conservateurs	Risque de sensibilisation cutanée, DCA	Principale cause de DCA, augmentation de la sensibilité cutanée au fil du temps.

I.7. LEGISLATION DES COSMETIQUES DANS LE MONDE

I.7.1. En Algérie

En Algérie, la réglementation des produits est assurée par le Centre Algérien du Contrôle de la Qualité et de l'Emballage (CACQE), qui est un établissement public à caractère administratif (EPA) placé sous la tutelle du Ministère du Commerce. Il est créé par le décret exécutif N° 89- 147 du 08 août 1989 modifié et complété par le décret exécutif N° 03-318 du 30 septembre 2003.

Le CACQE a pour missions principales la protection de la santé et la sécurité des consommateurs. Le Centre effectue et prend en charge deux types d'analyse : les analyses

physicochimiques et les analyses microbiologiques des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. Ces analyses sont effectuées sur des échantillons prélevés par les agents habilités (Directions de Commerce de wilaya DCW) dans le cadre de la répression des fraudes. Par ailleurs, pour une fiabilité accrue des résultats d'analyse, le centre a procédé à l'uniformisation des méthodes et des protocoles d'analyses au niveau de chacune des sections de ses laboratoires et ce, en se basant essentiellement sur les normes ISO et Codex [65].

En Algérie, les produits cosmétiques sont réglementés par :

A. Décret exécutif N° 97-37 du 14 janvier 1997, modifié et complété par le décret exécutif N° 10-114 du 18 avril 2010. Ce décret définit les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation, et de commercialisation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle sur le marché national [28].

L'article 10 de ce décret précise que l'étiquetage des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle doit inclure des informations écrites en caractères visibles, lisibles et indélébiles dans la langue nationale, notamment :

- La dénomination du produit ;
- Le nom ou la raison sociale et l'adresse ou le siège social du fabricant, du conditionneur ou de l'importateur, avec l'indication du pays d'origine pour les produits importés ;
- La quantité nominale au moment du conditionnement, exprimée dans une unité de mesure légale appropriée (en masse ou en volume) ;
- La date de péremption et les conditions particulières de conservation et/ou de stockage, obligatoires pour les produits dont la durabilité minimale n'excède pas 30 mois ;
- La durée minimale d'utilisation après ouverture (PAO) pour les produits dont la durabilité minimale dépasse 30 mois ;
- La date de fabrication ou la référence permettant l'identification de la fabrication (numéro de lot) ;
- La proportion des composants mentionnés dans la dénomination commerciale, le cas échéant ;
- La composition, les conditions particulières d'emploi et les contre-indications, conformément aux annexes III et V ;
- En cas d'impossibilité pratique, ces indications doivent figurer sur l'emballage extérieur ou sur une notice jointe, avec une indication abrégée sur le contenant ;
- Les ingrédients doivent être énumérés par ordre décroissant d'importance, le premier étant celui présent en plus grande proportion. En dessous de 1%, les ingrédients peuvent être présentés dans le désordre [66].

Les listes des différentes substances autorisées ou prohibées dans la composition des produits cosmétiques sont fixées dans les annexes du décret comme suit [66]:

- **Annexe I** : Liste indicative par catégorie de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.
- **Annexe II** : Liste des substances dont l'utilisation est prohibée dans la composition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ;
- **Annexe III** :

Partie 1 : Liste des substances que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ne peuvent contenir en dehors des restrictions et conditions prévues.

Partie 2 : Liste des substances provisoirement admises.

-**Annexe IV** : Liste des colorants, que peuvent contenir les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ;

-**Annexe V** : Liste des agents conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ;

- **Annexe VI** : Liste des filtres ultraviolets, que peuvent contenir les produits cosmétiques.

Les listes des substances autorisées ou prohibées peuvent être adoptées en tant que de besoin par arrêté interministériel.

B. Arrêté interministériel du 8 Rabie Ethani 1444 correspondant au 2 novembre 2022 portant adoption du règlement technique fixant les analyses, tests et essais portant sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle et sur les produits de consommation présentant un caractère de toxicité ou un risque particulier [67].

Cet arrêté instaure des exigences strictes pour les fabricants et importateurs de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, ainsi que pour les produits de consommation présentant un risque particulier. Avant leur mise sur le marché, ces produits doivent faire l'objet d'analyses, de tests ou d'essais de sécurité, conformément aux dispositions de l'arrêté.

Le Laboratoire national d'essais (LNE), sous la tutelle du ministère de la protection du consommateur, est chargé de la réalisation de ces contrôles. En cas d'incapacité du LNE, les analyses peuvent être confiées à d'autres laboratoires autorisés, tels que :

- CETIC (laboratoires et environnement) ;
- Centre d'études et de services technologiques de l'industrie des matériaux de construction (CETIM) ;
- Centre de recherche scientifique et technique en analyses physico-chimiques (CRAPC) ;
- Laboratoires de toxicologie et le centre national de toxicologie (CNT)
- Centre technique des industries agroalimentaires (CTIAA),

- Centre technique industriel des industries mécaniques et transformatrices des métaux (CTME),

Ainsi que tout autre laboratoire d'essais et d'analyses de la qualité agréé par l'administration chargée de la protection du consommateur et de la répression des fraudes.

C. Arrêté interministériel du 21 Safar 1441 correspondant au 21 octobre 2019, fixant les critères microbiologiques des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle destinés au consommateur, a été publié au Journal officiel n°16. Il précise que les produits cosmétiques ne doivent contenir aucun micro-organisme (bactéries, levures et moisissures) en quantités pouvant représenter un risque pour la santé du consommateur. Parmi les micro-organismes cités figurent : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* [68].

D. Loi n° 04-08 du 14 août 2004 relative à la protection du consommateur et à la répression des fraudes : Cette loi régit la protection des consommateurs et la sécurité des produits en général. Elle inclut des mesures relatives à l'étiquetage, la qualité, la sécurité des produits de consommation, y compris les produits cosmétiques. Elle vise à protéger les consommateurs contre les produits dangereux, qu'ils soient alimentaires, cosmétiques ou autres [69].

E. Décret exécutif n° 12-203 du 16 mai 2012 relatif à la sécurité des produits : Ce décret fixe les règles de sécurité concernant les produits commercialisés sur le marché algérien, y compris les cosmétiques. Il précise les conditions d'évaluation de la sécurité des produits, ainsi que les responsabilités des fabricants et des distributeurs pour assurer la conformité des produits aux normes de sécurité [70].

F. Décret exécutif n° 05-464 du 6 décembre 2005, relatif à l'organisation et au fonctionnement de la normalisation : Ce décret traite de la normalisation des produits en Algérie, y compris les cosmétiques. Il précise les conditions dans lesquelles les produits doivent répondre aux normes nationales et internationales de sécurité et de qualité [71].

I.7.2. En Europe

- Règlement européen (CE) N° 1223/2009 du Parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 :

Le règlement européen (CE)N° 1223/2009, en vigueur depuis le 11 juillet 2013, est un cadre réglementaire unique applicable dans toute l'Union européenne (UE). Il fixe des règles concernant la composition, la fabrication, l'étiquetage, l'emballage, l'évaluation, et la commercialisation des produits cosmétiques. Ce règlement impose notamment aux industriels de constituer un Dossier d'Information Produit (D.I.P.) pour chaque produit commercialisé

[72]. Ce dernier doit être tenu à disposition des autorités compétentes en cas de demande. Il doit notamment comporter [72]:

- La description du produit cosmétique : nom, formules qualitatives et quantitatives ;
- Le rapport sur la sécurité du produit cosmétique ;
- La description de la méthode de fabrication et de conditionnement en conformité aux bonnes pratiques de fabrication ;
- Les preuves de l'effet revendiqué ;
- Le nom et l'adresse de la personne responsable ;
- Le pays d'origine en cas d'importation ;
- La présence de substances sous forme de nanomatériaux ;
- Le nom et le numéro CAS ou le numéro CE des substances classées CMR.

Concernant la composition des produits cosmétiques, le choix des ingrédients doit être en conformité avec les différentes annexes du règlement [72]:

- **Annexe II** (liste négative) répertorie les substances interdites dans la composition des cosmétiques : aucune substance citée ne peut donc être utilisée dans un produit cosmétique ;
- **Annexe III** (liste positive restrictive) regroupe les substances faisant l'objet de restrictions ainsi que celles qui ne peuvent être utilisées que dans le respect de certaines conditions ;
- **Annexes IV, V et VI** sont des listes positives des colorants, conservateurs antimicrobiens et filtres UV dont l'utilisation est autorisée dans les produits cosmétiques.

La liste des ingrédients sur l'étiquetage des produits cosmétiques doit suivre la nomenclature INCI. Depuis 1998, cette nomenclature est obligatoire sur les produits cosmétiques pour normer les ingrédients présents [40].

- **Règlement CLP (CE) N°1272/2008**

Le règlement européen N°1272/2008, mis en œuvre par l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques), est connu sous le nom de CLP, pour «Classification, Labelling, Packaging». Ce règlement établit un système général harmonisé de classification, d'étiquetage et d'emballage des produits chimiques (SGH), visant à communiquer les dangers de toutes les substances chimiques au niveau européen [73].

Les substances sont classées selon leur niveau de danger : cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction (CMR). Cette classification est divisée en catégories [74] :

- **Catégorie 1** : représente le danger le plus élevé, subdivisée en :
 - 1A : potentiel avéré de danger et 1B : potentiel supposé de danger
- **Catégorie 2** : inclut les substances suspectées d'être CMR.

Dans les produits cosmétiques, les substances CMR des catégories 1A, 1B et 2 sont automatiquement interdites. Toutefois, des dérogations sont possibles :

- Les substances CMR classées 2 peuvent être utilisées si elles ont reçu un avis favorable du Comité Scientifique de la Sécurité des Consommateurs (CSSC).
- Les substances CMR classées 1A ou 1B peuvent être utilisées à titre exceptionnel si elles respectent quatre conditions cumulatives : conformité aux normes de sécurité alimentaire, absence de substitut approprié, utilisation spécifique avec exposition déterminée, et avis favorable du CSSC. Ces exceptions sont répertoriées dans les annexes du règlement européen CE n° 1223/2009, sur les listes des substances autorisées ou soumises à restriction [71,72].

- Règlement REACH (CE) N°1907/2006

Le règlement REACH, acronyme de « Enregistrement, Évaluation, Autorisation et Restriction des produits Chimiques », a pour objectif de protéger la santé humaine et l'environnement des risques posés par les substances chimiques. Selon ce règlement, toutes les substances chimiques fabriquées ou importées en quantité supérieure à une tonne par an dans l'UE doivent être enregistrées et évaluées. Le CORAP (plan d'action continu communautaire) est une liste, élaborée dans le cadre de REACH, qui identifie les substances à évaluer en priorité par les États membres de l'UE. Chaque substance incluse dans le CORAP est examinée dans les trois ans pour déterminer la nécessité de restrictions ou d'interdictions en raison de préoccupations pour la santé ou l'environnement. La liste du CORAP pour la période 2021-2023 comprend 58 substances [75–78].

I.7.3. En Etats Unies

Aux États-Unis, la réglementation des produits cosmétiques est assurée par l'Administration des Aliments et Médicaments (FDA). La Loi fédérale sur les Aliments, les Médicaments et les Cosmétiques (FD&C Act) inclut une section spécifique concernant les cosmétiques. En 1967, cette loi a été complétée par la Loi sur l'Étiquetage et l'Emballage Équitables (FPLA), qui régit l'emballage, l'étiquetage et la publicité des produits cosmétiques.

Les réglementations sur les produits cosmétiques aux États-Unis diffèrent notablement de celles d'autres pays, notamment en ce qui concerne les définitions et les exigences par rapport aux médicaments. Par exemple, certains produits considérés comme des cosmétiques en Europe, comme les écrans solaires, sont classés comme des médicaments aux États-Unis. Il existe également des divergences dans les listes d'ingrédients interdits et restreints, notamment pour les colorants. Contrairement à l'UE, les États-Unis n'imposent pas une réglementation stricte pour les cosmétiques, et l'approbation préalable de la FDA n'est pas

requis pour la mise sur le marché de nouveaux produits. Cependant, les entreprises doivent s'assurer que leurs produits sont sûrs et correctement étiquetés, en évitant les ingrédients interdits et en respectant les restrictions. La loi de modernisation de la réglementation des cosmétiques de 2022 (MoCRA) a renforcé les pouvoirs de la FDA pour garantir la sécurité des produits cosmétiques, en introduisant des exigences telles que la déclaration des événements indésirables, l'enregistrement des installations et des produits, ainsi que la justification de la sécurité [60,79,80].

En 1973, l'Association des Cosmétiques, des Produits de Toilette et des Parfums (CFTA) a introduit le système INCI pour standardiser les noms des ingrédients dans les formules cosmétiques. L'objectif était de créer un langage unique utilisé par tous les fabricants, facilitant ainsi la commercialisation de produits à l'international, assurant la transparence pour les consommateurs, et permettant une communication cohérente des informations sur les ingrédients pour les professionnels de santé et les scientifiques. Ce système améliore également le suivi de la sécurité et de la réglementation des ingrédients à l'échelle mondiale [81]. La CFTA, devenue ensuite le Conseil des Produits de Soins Personnel (PCPC), a codifié la terminologie des matières premières cosmétiques avec un comité de scientifiques, créant les noms adoptés par la CFTA. Ces noms, accompagnés d'informations techniques, réglementaires et commerciales, ont été publiés dans le CFTA Cosmetic Ingredient Dictionary, désormais connu sous le nom de l'International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook [81,82].

I.7.4. Limites maximales pour les éléments chimiques dans les cosmétiques

Des limites maximales pour les éléments chimiques dans certains cosmétiques ont été établies, mais des désaccords subsistent à ce sujet. Bien que de nombreuses méthodes analytiques soient disponibles, des défis persistent dans la préparation et la détermination des échantillons en raison de la complexité des matrices cosmétiques. L'établissement de méthodes appropriées, exemptes d'interférences, reste difficile même avec des technologies modernes [8].

Bien que la présence de certains éléments chimiques toxiques ou potentiellement toxiques soit interdite ou limitée dans les cosmétiques, les concentrations de ces éléments ne sont pas déclarées sur les étiquettes des produits. De plus, les limites maximales définies par les autorités mondiales manquent de standardisation. Cette absence de normes mondiales a conduit à des débats au sein de la communauté scientifique concernant la sécurité de l'autorégulation dans ce domaine [8,83]. Les concentrations maximales autorisées (CMA) et

les exigences réglementaires en Algérie et en Europe pour certaines substances présentes dans les produits cosmétiques sont détaillées dans le tableau 5.

La plupart des ingrédients cosmétiques sont utilisés dans des formulations à des concentrations de 1% ou plus, mais certains sont présents en faibles quantités en raison de diverses raisons, telles que des contaminants ou des résidus de fabrication. Des préoccupations ont été soulevées concernant 24 produits chimiques industriels identifiés comme impuretés potentielles dans une large gamme de produits cosmétiques, en raison de leurs risques pour la santé, tels que le cancer, la neurotoxicité et les problèmes de reproduction [42,83].

- L'Union européenne interdit la présence de certaines substances et éléments dans les cosmétiques, y compris l'arsenic, le brome, le chlore, le cadmium, le cobalt, le chrome, le mercure, l'iode, le plomb et l'antimoine [72]. Plusieurs pays et régions, dont l'Algérie, ont adapté leurs réglementations en s'inspirant du modèle de l'UE [8,42].
- Aux États-Unis, la FDA interdit le mercure dans les cosmétiques, sauf lorsqu'il est utilisé comme conservateur dans les produits pour les yeux. La FDA fixe également une limite maximale de 10 µg/g pour le plomb dans les cosmétiques appliqués sur les lèvres et les parties externes du corps, ainsi qu'une limite de 20 µg/g pour les agents colorants utilisés dans les cosmétiques [8].

Tableau 5. Liste non exhaustive des substances toxiques trouvées dans les produits cosmétiques, leur CMA et les autres exigences prévues par la réglementation européenne et algérienne [31,66,72,84].

Substances	Réglementation européenne		Réglementation algérienne	
	CMA	Autres exigences	CMA	Autres exigences
Parabènes	MP et EP : 0,4% PP et PB : 0,14%	/	MP et EP : 0,4% PP et PB : 0,14%	/
Phénoxyéthanol	1%	/	1%	/
Benzophénone 3	6%	/	10%	Etiquette (contient de l'oxybenzone)
Méthylisothiazolinone	0,0015% dans les produits à rincer	Interdit dans les produits non rincés	0,01%	/
Butylhydroxyanisole	0,04%	/	/	/
Butylhydroxytoluène	0,8%	/	/	/
4-méthylbenzylidène	4%	/	4%	/
Octocrylene	10%	/	10%	/
Acide salicylique	Produits non rincés : 2% Produits à rincer : 3%	/	Produits capillaire rincés : 3% Autres produits: 2%	Interdit dans préparations destinées aux enfants < 3ans
Cyclopentasiloxane	<0,1%	/	/	/

MP : Méthylparabène ; EP : Ethylparabène ; BP : Butylparabène ; PP : Propylparabène ; / : Pas de donnée

I.8. EVALUATION DES PRODUITS COSMETIQUES

Au cours des dernières décennies, l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques et de leurs ingrédients a considérablement évolué, devenant une discipline moderne qui a émergé dans la seconde moitié du XXe siècle. Jusqu'aux années 1960, il était largement admis que les produits cosmétiques ne pénétreraient pas au-delà de la surface de la peau, et les préoccupations étaient principalement axées sur les effets locaux [48].

Les premiers tests normalisés in vivo pour l'irritation cutanée et oculaire ont été développés dans les années 1940 par Draize. Dans les années 1960 et 1970, des outils supplémentaires pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques, comme les tests d'allergie, de photo-toxicité, de photosensibilisation, ainsi que les tests sur animaux et cliniques, ont été introduits. Cependant, il a été reconnu que certaines substances appliquées localement peuvent pénétrer la peau et provoquer une exposition systémique, ce qui a conduit au développement de tests pour évaluer la pénétration cutanée et la toxicité systémique des ingrédients [85].

Récemment, de nouvelles méthodes de test alternatives ont été mises au point et sont de plus en plus utilisées pour l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques. Ces méthodes, qui pourraient remplacer les tests sur les animaux à condition qu'elles soient validées et correctement développées, représentent une avancée vers des pratiques plus éthiques et scientifiques [48].

Les méthodes de substitution à l'expérimentation animale utilisées dans l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques sont passées en revue dans les lignes directrices du CSSC, instance scientifique de l'UE compétente en matière de produits cosmétiques (CSSC/1501/12). En 2013, ces méthodes ont été validées et adoptées en tant que lignes directrices de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) pour l'irritation et la corrosion cutanées, la photo-toxicité et l'absorption cutanée [86].

I.8.1. In vivo

L'industrie cosmétique en Europe est interdite de pratiquer des tests sur des animaux depuis 2004 pour les produits cosmétiques (directive 2003/15/CE) et depuis 2013 pour leurs ingrédients (règlement CE n°1223/2009). Cette interdiction s'étend à la commercialisation de produits cosmétiques dont les ingrédients ou les produits finis ont été testés sur des animaux, que ce soit au sein de l'UE ou en dehors [40,75].

En Algérie, il n'existe pas de législation spécifique autorisant ou interdisant l'utilisation de l'expérimentation animale pour assurer la sécurité des utilisateurs. De plus, les réglementations actuelles en Algérie se limitent à des indications sur les procédures de

fabrication, d'emballage, d'importation et de commercialisation, sans traiter explicitement les questions relatives à l'expérimentation animale[28,66].

I.8.1.1. Test de DRAIZE cutané : Test d'irritation cutanée

C'est un test développé par John H. Draize en 1944, est conçu pour évaluer l'irritation cutanée. Ce test utilise des lapins albinos dont le dos et les flancs sont rasés. La substance à tester est appliquée sur deux carrés de gaze (0,5 g pour les solides ou pâteux, 0,5 mL pour les liquides) : l'un sur une peau scarifiée, l'autre sur une peau intacte, et maintenue en place pendant 24 heures. Les réactions sont observées 30-90 min après le retrait des gazes, puis 48 heures plus tard, en examinant l'érythème et l'œdème. L'indice d'irritation cutanée primaire (IIP) est calculé en faisant la moyenne des notes observées, allant de 0 à 8. Les substances sont classées comme non irritantes (indice 0), légèrement irritantes (0 à 2), moyennement irritantes (2 à 5), ou sévèrement irritantes (5 à 8) [87].

I.8.1.2. Test OCDE 404 : Irritation/Corrosion Cutanée Aiguë

Il est réalisé en utilisant des lapins albinos comme animaux de laboratoire. Dans ce test, une substance est appliquée en une seule dose sur une petite zone de la peau (environ 6 cm²) de l'animal, tandis que des zones non traitées servent de contrôle. L'exposition dure 4 heures, après quoi la substance résiduelle est retirée. La dose utilisée est de 0,5 mL pour les liquides ou 0,5 g pour les solides. Le test comprend deux phases : un test initial et un test de confirmation, ce dernier n'étant utilisé que si aucun effet corrosif n'est observé lors du test initial. Les animaux sont ensuite observés pendant 14 jours pour détecter des signes d'érythème et d'œdème. Les scores d'irritation sont évalués en fonction de la nature, de la gravité des lésions, et de leur réversibilité. Si les réactions persistent à la fin de la période d'observation, la substance est considérée comme irritante [88].

I.8.1.3. Test de DRAIZE oculaire (OCDE 405 : Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux)

Il est couramment réalisé avec des lapins albinos. Une seule dose de la substance testée est appliquée dans le sac conjonctival d'un œil, tandis que l'autre œil reste non traité comme témoin. Le test initial est effectué sur un seul animal, et la dose appliquée dépend de la substance. Si aucun effet corrosif n'est observé, un test de confirmation est réalisé avec deux animaux supplémentaires, de préférence un à la fois. Les yeux sont examinés à 1, 24, 48 et 72 heures après l'application pour évaluer l'ampleur et la réversibilité des effets.

Les scores d'irritation oculaire sont déterminés en fonction de la nature et de la gravité des lésions. L'utilisation d'anesthésiques topiques et d'analgésiques systémiques est décrite pour minimiser la douleur et la détresse des animaux [89,90]. Le test de Draize oculaire, est

actuellement la seule méthode mondialement acceptée à des fins réglementaires, au moins pour les produits chimiques modérément et légèrement irritants[91].

I.8.1.4. OCDE 406 : Sensibilisation de la peau

Les tests recommandés par cette ligne directrice incluent le test de maximisation chez le cobaye (GPMT) et le test de Buehler. Le GPMT utilise un adjuvant et nécessite au moins 10 cobayes pour le groupe traité et 5 pour le groupe de contrôle. Le test de Buehler, sans adjuvant, utilise au moins 20 animaux pour le groupe traité et 10 pour le contrôle.

Les animaux sont d'abord exposés à la substance testée, suivis d'une période d'induction de 10-14 jours pour permettre le développement d'une réponse immunitaire. Ensuite, une dose déclenchante est administrée. Le GPMT dure environ 23-25 jours, tandis que le test de Buehler dure environ 30-32 jours. La concentration de la substance testée doit être bien tolérée et suffisamment élevée pour causer une irritation cutanée moyenne à modérée. Les réactions cutanées et les résultats inhabituels doivent être observés et notés, avec des procédures supplémentaires possibles pour clarifier les réactions douteuses[92].

I.8.1.5. OCDE 429 : Sensibilisation cutanée

L'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) chez la souris évalue la sensibilisation cutanée en mesurant la prolifération des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques auriculaires, qui drainent le site d'application de la substance chimique. Cette prolifération est proportionnelle à la dose et est quantifiée à l'aide de marquage radioactif. L'étude utilise au moins quatre animaux par groupe de dose, avec un minimum de trois concentrations testées, ainsi qu'un groupe contrôle négatif et éventuellement un contrôle positif.

L'expérience dure 6 jours, après quoi les animaux sont euthanasiés et les cellules des ganglions lymphatiques sont préparées. La prolifération cellulaire est mesurée par comptage à scintillation β de la 3H-méthylthymidine. La méthode comprend des normes de performance pour valider de nouvelles méthodes similaires et une version simplifiée qui réduit de 40% le nombre d'animaux utilisés. Les résultats, exprimés en indice de stimulation (IS), indiquent si la substance testée est un sensibilisant cutané. Un $IS \geq 3$ justifie la classification de la substance comme sensibilisante [93].

I.8.1.6. OCDE 451 : Études de cancérogénèse

Une étude à long terme de cancérogénèse vise à observer les animaux d'essai, généralement des rats et des souris, pendant une grande partie de leur vie pour détecter le développement de lésions néoplasiques en réponse à l'exposition à différentes doses d'une substance. L'étude utilise au moins 50 animaux de chaque sexe par groupe de dose et groupe témoin, avec au

moins trois niveaux de dose et un groupe témoin. La substance est administrée quotidiennement par voie orale, cutanée ou par inhalation, en fonction de son profil toxicocinétique. La durée de l'étude est généralement de 24 mois pour les rongeurs, mais peut être réduite à 18 mois pour certaines souches de souris. L'étude se termine lorsque le nombre de survivants dans les groupes les plus faibles ou le groupe témoin tombe en dessous de 25%. Les résultats incluent des mesures de pesée, de consommation alimentaire, des observations cliniques quotidiennes, ainsi que des autopsies et des examens histopathologiques [94].

I.8.1.7. Règles des 3R : Remplacement, Réduction, raffinement

La réglementation actuelle considère l'utilisation des animaux dans la recherche comme nécessaire en raison du manque d'alternatives fiables pour évaluer la toxicité. Un consensus a été établi pour minimiser la douleur infligée aux animaux tout en maximisant les bénéfices pour les humains, les autres animaux et l'environnement, en favorisant l'utilisation des méthodes *in vitro*. Cette approche est guidée par le principe des 3R et soutenue par des comités d'éthique :

- **Réduire** : Minimiser le nombre d'animaux utilisés tout en obtenant des résultats fiables.
- **Raffiner** : Adopter des méthodes et technologies pour réduire la détresse des animaux.
- **Remplacer** : Privilégier les méthodes alternatives, telles que les techniques *in vitro* ou *in silico*, pour diminuer ou remplacer l'utilisation d'animaux dans l'expérimentation [95].

I.8.2. In vitro

Depuis les années 1990, des efforts considérables ont été investis pour développer des méthodes alternatives *in vitro* et *in silico* pour prédire l'irritation ou la corrosion. Actuellement, l'OCDE a adopté trois méthodes comme remplacement partiel du test de Draize oculaire : les tests OCDE 437, 438 et 460. Bien que ces méthodes offrent des avantages en termes d'efficacité et de coût par rapport aux tests *in vivo*, aucun test *in vitro* n'a encore été entièrement accepté comme remplacement réglementaire du test de Draize oculaire[96].

I.8.2.1. Test de la membrane chorio-allantoïque de l'œuf de poule (HET-CAM)

Le test de la membrane chorioallantoïque de l'œuf de poule (HET-CAM) est une méthode *in vitro* utilisée pour évaluer l'irritation oculaire des substances. Cette technique est basée sur l'application de produits chimiques sur la membrane chorioallantoïque, un tissu vascularisé de l'œuf embryonné, ce qui permet de détecter les signes de dommages tels que l'hémorragie ou l'hyperémie dans un délai de 5 min [97]. Bien que cette méthode présente une forte concordance avec les résultats du test de Draize et n'utilise pas d'animaux vivants, elle n'est pas encore entièrement validée comme alternative au test de Draize oculaire. Toutefois, elle est acceptée dans certains pays, comme la France et l'Allemagne. Le HET-CAM est apprécié

pour sa capacité à mesurer la compatibilité des composants chimiques tout en respectant les réglementations sur la protection des animaux[91,98].

I.8.2.2. Essai n° 437 : Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine

La méthode d'OPCB est une technique in vitro utilisée pour évaluer si les produits chimiques causent des «lésions oculaires graves» (catégorie 1 du Système Général Harmonisé de Classification et d'Étiquetage des produits chimiques (SGH)) ou s'ils ne nécessitent pas de classification spécifique pour irritation oculaire. Elle utilise des cornées isolées d'yeux de bovins abattus pour la consommation, évitant l'usage d'animaux de laboratoire. Les cornées sont placées dans une chambre de porte-cornée et exposées aux substances testées. Les effets sont mesurés par l'opacité et la perméabilité de la cornée, avec des scores d'irritation (SIIV ou SIL) calculés. Un produit chimique avec un SIIV $\geq 55,1$ ou un SIL > 30 avec des valeurs spécifiques est classé comme causant des lésions oculaires graves, tandis qu'un SIIV ≤ 3 ou un SIL ≤ 30 indique qu'il ne nécessite pas de classification spécifique [99].

I.8.2.3. OCDE 438 : Méthode d'essai sur œil de poulet isolé (OPI)

La méthode d'OPI est une technique in vitro qui permet de classer les produits chimiques comme causant des «lésions oculaires graves» (catégorie 1 du SGH) ou de déterminer leur absence de classification pour irritation oculaire. Utilisant des yeux de poulets obtenus d'abattoirs destinés à la consommation humaine, cette méthode évite l'usage d'animaux de laboratoire. Les yeux sont énucléés et placés avec la cornée en position horizontale. La substance testée est appliquée sur la cornée, et les effets sont évalués en fonction de l'opacité, des dommages épithéliaux (via la rétention de fluorescéine), de l'augmentation de l'épaisseur (gonflement) et des dommages morphologiques macroscopiques. Les résultats fournissent un classement d'irritation pour chaque produit chimique, avec une option d'évaluation histopathologique pour une précision accrue [100].

I.8.2.4. OCDE 460 : Méthode d'essai de diffusion de fluorescéine

C'est un test utilisé pour identifier les produits chimiques hydrosolubles qui sont corrosifs ou sévèrement irritants pour les yeux, classés dans la Catégorie 1 du SGH de l'ONU. Ce test se déroule dans un puits séparé en deux chambres par une monocouche de cellules rénales canines Madin-Darby (MDCK). La fluorescéine est utilisée comme marqueur pour détecter les dommages aux jonctions cellulaires, ce qui augmente la perméabilité de la monocouche et permet à la fluorescéine de traverser. La fuite de fluorescéine (FL) est mesurée en pourcentage par rapport à des contrôles négatifs et de fuite maximale. La concentration de la substance provoquant 20% de fuite de fluorescéine (FL20) est calculée. Un produit est classé comme corrosif ou sévèrement irritant pour l'œil si sa valeur FL20 est ≤ 100 mg/mL. Cette

méthode est utilisée dans le cadre de stratégies d'essai par étapes pour évaluer les risques oculaires [101].

I.8.2.5. OCDE 432 : Essai de photo-toxicité in vitro

Cette méthode évalue la photo-cytotoxicité en mesurant la viabilité des cellules exposées à une substance chimique, avec ou sans exposition à la lumière. Des cellules Balb/c 3T3 sont cultivées en monocouche et exposées à différentes concentrations du produit pendant 1 heure. Ensuite, une plaque est irradiée, tandis que l'autre est maintenue dans l'obscurité. La cytotoxicité est évaluée 24 h plus tard en mesurant la fixation du colorant vital rouge neutre (NR), qui pénètre les cellules et s'accumule dans les lysosomes. Une altération des membranes lysosomales diminue la fixation du NR, permettant de distinguer les cellules viables, endommagées ou mortes. Le potentiel photo-toxique est déterminé en comparant les réponses de viabilité en présence et en absence d'irradiation, souvent au niveau de l'EC50 (concentration réduisant la viabilité des cellules de 50% par rapport aux contrôles non traités) [102].

I.8.2.6. OCDE 439 : Irritation cutanée in vitro : essai sur épiderme humain reconstitué

Cette méthode évalue l'irritation cutanée in vitro en utilisant un épiderme humain reconstitué, qui imite les caractéristiques de la peau humaine. Elle mesure la viabilité cellulaire par la conversion du colorant vital MTT en formazan bleu, dont la quantité est déterminée après extraction des tissus. Les produits chimiques irritants sont identifiés par une réduction de la viabilité cellulaire en dessous d'un seuil ($\leq 50\%$ pour la Catégorie 2 du SGH).

Cette méthode, qui inclut des normes de performance pour évaluer des essais similaires ou modifiés, peut être utilisée comme alternative ou complément aux tests in vivo pour classer les produits chimiques en fonction de leur potentiel d'irritation cutanée[103].

I.8.3. In Silico

Les modèles in silico utilisent des données toxicologiques existantes pour prédire la toxicité des substances via des algorithmes informatiques. Les Relations Quantitatives Structure-Activité (QSAR) sont au cœur de ces modèles, quantifiant la relation entre la structure chimique d'une substance et ses effets biologiques. En intégrant des données biologiques dans des algorithmes, les QSAR permettent de créer des modèles prédictifs. Une fois suffisamment de données recueillies et analysées, une relation généralisée entre les substances et leurs effets peut être définie. De nombreux logiciels de modélisation, disponibles gratuitement ou commercialement, sont utilisés, et l'efficacité de ces modèles dépend de la qualité des bases de données disponibles [98,104,105].

Les modèles in silico ont tendance à être plus utiles pour prédire un critère d'évaluation spécifique plutôt qu'un large éventail d'effets toxiques. Les principaux avantages de l'utilisation des modèles in silico sont leur coût relativement bas car ils nécessitent peu de ressources, ils n'impliquent pas l'utilisation d'animaux vivants ou de leurs tissus, et un temps d'analyse optimisé de l'ordre de quelques minutes par rapport aux méthodes in vitro et in vivo, grâce à la sophistication du matériel informatique ainsi qu'aux logiciels de modélisation. Parmi les défauts des méthodes in silico, leur dépendance sur des bases de données de haute qualité peut poser problème lors de la compilation de données provenant de différentes sources présentant des résultats divergents, ce qui peut entraîner des discordances. De plus, ces méthodes présentent d'autres défauts tels que la variabilité interspécifique dans les réponses toxicologiques aux irritants [96,98].

CHAPITRE II. CREMES COSMETIQUES

Après avoir présenté les produits cosmétiques dans leur ensemble, ce chapitre s'intéresse plus spécifiquement aux crèmes cosmétiques, qui constituent une catégorie largement utilisée et susceptible d'exposer les consommateurs à divers composés chimiques, dont les EG.

Une des nombreuses formes destinées à l'application locale, la crème est une préparation semi-solide qui appartient à la famille des émulsions, lesquelles sont des préparations biphasiques. Elle se distingue des autres types d'émulsions par sa consistance ferme, étant une dispersion de deux phases liquides non miscibles entre elles, l'une lipophile et l'autre aqueuse. Une crème cosmétique doit également présenter d'autres caractéristiques : elle doit être facilement applicable sur la peau et avoir une consistance qui ne coule pas sous l'effet de la gravité, entre autres [35].

La pharmacopée européenne distingue (Figure 1) :

- Les crèmes hydrophobes contenant des émulsionnants H/L ;
- Les crèmes hydrophiles contenant des émulsionnants L/H.

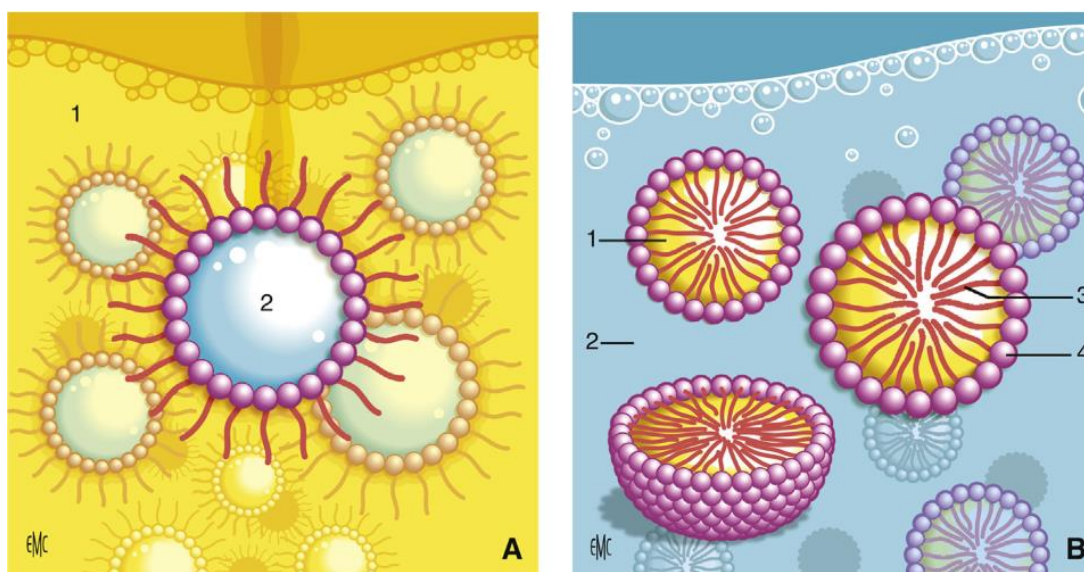


Figure 1. Schéma d'émulsions.

Émulsions « traditionnelles » de type eau (2) dans huile (1) (E/H) (A) et huile dans eau (H/E) (B)
3. Partie hydrophobe ; 4. Partie hydrophile [106].

En fonction de leur utilisation, les crèmes cosmétiques auront une composition déterminée. On distingue : les crèmes hydratantes, les crèmes antirides, les crèmes à raser, les crèmes solaires, les crèmes fond-de-teint, les crèmes de nettoyage, les crèmes pour massage, les crèmes désodorisantes, les crèmes dépilatoires et les crèmes antiperspirantes [107].

II.1. CREME HYDRATANTE

Depuis la reconnaissance de l'importance de maintenir le *stratum corneum* bien hydraté en 1952, les progrès scientifiques dans ce domaine ont été significatifs [108,109].

L'utilisation des crèmes cosmétiques hydratantes par les consommateurs est diversifiée. Le but n'est pas seulement de traiter une peau sèche et déshydratée, mais surtout de protéger une peau saine contre les agressions environnementales telles que les conditions météorologiques, le vent, la pollution, le vieillissement, etc.[109].

Les hydratants sont utilisés par presque tout le monde. Dans une population jeune, 75% utilisent des hydratants quotidiennement et les produits de soin de la peau font partie des catégories de produits les plus vendues [110].

II.1.1. Peau et hydratation

La peau, le plus grand organe du corps humain, est composée de trois couches principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme est la couche externe qui agit comme une barrière contre les microorganismes et les substances toxiques, notamment grâce à sa couche superficielle, le *stratum corneum*. Cette barrière est cruciale pour maintenir l'hydratation corporelle et constitue la cible principale des produits hydratants et des traitements dermatologiques. La peau d'un adulte contient environ 70% d'eau, soit près de 8 litres, ce qui représente 20% de l'eau totale de l'organisme. Cette proportion varie considérablement : elle est très élevée chez l'embryon et le nouveau-né (94 à 97% et 75%, respectivement) et diminue progressivement avec l'âge, restant néanmoins relativement élevée puisqu'elle atteint encore 60% chez les personnes âgées [35,109,111].

À l'état normal, les kératinocytes sont jointifs dans le *stratum corneum*, entourés d'un mélange lipidique et aqueux qui assure une certaine lubrification. Le ciment intercornéocytaire, riche en céramides organisés en treillis, contient de nombreuses enzymes essentielles pour la synthèse des lipides membranaires et intercornéocytaires, y compris les céramides. Ces derniers forment des liaisons covalentes avec les protéines de surface des cornéocytes, limitant ainsi la desquamation. Les céramides forment également des bicouches lamellaires hydrophobes qui réduisent l'évaporation de l'eau, renforcées par des acides gras et d'autres lipides comme le cholestérol, qui contrôlent la perte d'eau du *stratum corneum*. De plus, les cornéocytes constituent le réservoir d'eau du *stratum corneum*, maintenu par les facteurs d'hydratation naturels (NMF), permettant aux couches extérieures de retenir l'eau malgré les conditions environnementales asséchantes [109,111].

II.1.1.1. Hydratation cutanée

L'hydratation de la peau se résume à celle du *stratum corneum*. Il est pratiquement impossible d'influer sur la teneur en eau du derme, véritable réservoir d'eau de la peau. En revanche, on peut agir sur l'équilibre qui s'instaure au niveau des couches superficielles de l'épiderme entre la diffusion et l'évaporation de l'eau [112].

L'hydratation de la peau est un processus complexe impliquant plusieurs mécanismes. La distribution de l'eau qui circule à travers la peau et l'hydrate est étroitement régulée. L'eau provenant de la circulation générale atteint le derme qui constitue un véritable réservoir hydrique. Là, une partie de l'eau se retrouve sous forme de gel, fixée à diverses macromolécules hydrophiles, molécules matricielles et protéines. Bien que ces molécules aient une forte capacité à retenir l'eau, une partie de celle-ci demeure mobilisable et diffuse passivement vers l'épiderme, notamment vers sa couche la plus superficielle, le *stratum corneum*, par diffusion passive selon la loi de Fick. Une fois à la surface, l'eau s'évapore, établissant un flux d'eau constant qui représente environ 5 g d'eau/m²/heure, ce taux est variable selon les individus. Ce flux d'eau est essentiel pour le bon fonctionnement du *stratum corneum* en lui procurant une source d'hydratation continue. Un déséquilibre entre l'évaporation et le flux d'eau peut conduire au dessèchement de la peau [35,106]. Pour un flux de 5 g d'eau/m²/h, la perte en eau est de 300 à 400 mL/24h. Malgré cette évaporation constante, l'eau est continuellement renouvelée par diffusion, compensée par les apports nutritionnels. Les facteurs externes tels que le froid, la ventilation et l'utilisation de détergents jouent également un rôle crucial dans le taux d'évaporation [35].

II.1.1.2. Peau déshydratée

La peau sèche, qui a perdu son élasticité, sa douceur et sa souplesse, se caractérise par son aspect terne et fin et provoque une sensation de tiraillement. Cette condition est souvent causée par une déshydratation et une perte de lipides cutanés, et peut être exacerbée par divers facteurs tels que les conditions climatiques (le froid, le vent), des facteurs constitutionnels, des pratiques hygiéniques (l'utilisation de détergents, d'antiseptiques, de savons agressifs, d'eau de mer ou calcaire), des traitements médicamenteux (comme ceux pour l'acné) ou des conditions pathologiques (telles que la dermatite atopique). Le traitement de la peau sèche vise donc à reconstituer le film hydrolipidique en apportant de l'eau via un produit hygroscopique et des lipides se rapprochant au maximum de ceux de l'épiderme, comme les céramides, le cholestérol et les acides gras polyinsaturés [111].

II.1.2. Composition d'une crème hydratante

II.1.2.1. Matière premières hydratante

Le terme "hydratant" ou "moisturizer" désigne une substance appliquée sur la peau qui permet d'ajouter ou de retenir l'eau au niveau du *stratum corneum*, d'où son qualificatif d'ingrédient actif [109].

Ils sont généralement classés en quatre catégories de substances [35,109]:

- Occlusifs : Agents filmogènes hydrophobes ;
- Emollients : Agents filmogènes hydrophiles ;
- Humectants : Substances hygroscopiques ;
- Correcteurs du ciment intercellulaire.

A. Filmogènes hydrophobes

Les agents occlusifs agissent en créant une barrière hydrophobe à la surface de la peau, ce qui réduit la perte d'eau à travers l'épiderme et diminue ainsi son évaporation. Ils sont donc essentiellement anti-déshydratants et se retrouvent souvent dans des émulsions eau/huile ou des formulations quasiment anhydres. Ils jouent un rôle de protection en augmentant l'imperméabilité de la couche cornée [35,109,111]. Parmi les exemples de substances filmogènes hydrophobes, on trouve une variété de composés tels que les hydrocarbures (vaseline, paraffines, huile de vaseline, etc.), les cires très occlusives (cire d'abeille, cires végétales comme la carnauba, etc.), les alcools gras peu occlusifs (alcools cétylique, stéarylique, cétostéarylique), les esters gras synthétiques liquides (huile de jojoba, isopropyl palmitate, etc.), ainsi que les silicones [35].

B. Filmogènes hydrophiles

Les émollients ont une grande capacité de fixation de l'eau. Parmi eux, on retrouve les macromolécules biologiques telles que le collagène, l'acide hyaluronique, les glycosaminoglycanes, qui forment une couche protectrice après évaporation de l'eau. On compte également les gélifiants hydrophiles tels que les carbomères, la carboxyméthylcellulose, le gel d'aloès, qui contribuent à ralentir l'évaporation de l'eau [35].

C. Substances hygroscopiques

Elles assurent un effet humectant ou hygroscopique, permettant à l'eau d'être apportée de l'extérieur et de se fixer dans le *stratum corneum*, mais uniquement si l'hygrométrie dépasse 70%. Les humectants comprennent les polyols tels que le glycérol, le diglycérol et le sorbitol [35,111].

D. Correcteurs du ciment lipidique intercellulaire

Ils sont généralement utilisés dans des mélanges émulsionnés où la nature de la phase grasse est soigneusement sélectionnée pour correspondre au plus près aux constituants du ciment intercellulaire. Ils comprennent les céramides, les phospholipides, la lanoline (cire de laine, extraite du sébum de mouton), ainsi que les acides gras polyinsaturés tels que l'acide linoléique et l'acide linolénique [35].

L'objectif primordial de ces formulations hydratantes ou émollientes consiste à assurer l'équilibre eau/lipides cutanés par le maintien d'un taux optimal d'eau au sein de l'épiderme afin de conserver sa fonctionnalité, tout en restaurant le rôle barrière de la couche cornée et du film hydrolipidique [106]. Les hydratants les plus courants sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Les hydratants (moisturizers) les plus courants [109]

Classification	Substance
Occlusifs	Petrolatum
	Huile minérale
	Diméthicone
	Caprylique / triglycéride caprique
	Lanoline
	Glycérophospholipides (lécithine) et lipides de la peau (céramides)
Emollients	Glycol stéarate
	Glyceryl stéarate
	Lanoline
	Stérol de soja Mono-, di- et triglycérides de l'huile de tournesol
	Diméthicone
	Propylène glycol
Humectants	Collagène, élastine, kératine
	Glycérol
	Urée
	Acides alpha-hydroxylés (AHA)
	Acide carboxylique du sodium pyrrolidone
	Lactate d'ammonium et de potassium
	Sorbitol
	Propylène glycol
	Gélatine

II.1.2.2. Excipients

En plus de leur implication dans la formulation et la préparation de la crème, les excipients des crèmes hydratantes peuvent également jouer un rôle dans le processus de réhydratation lui-même. Par exemple, les lipides peuvent aider à freiner la perte d'eau par évaporation [35].

II.1.2.3. Additifs

A. Conservateurs

Les cosmétiques à forte teneur en eau présentent un risque de contamination par des micro-organismes qui peuvent altérer la composition du produit ou représenter un risque pour la santé du consommateur. Des micro-organismes pathogènes tels que *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* sont fréquemment trouvés dans les cosmétiques contaminés. Afin d'éviter la contamination des cosmétiques, les fabricants ajoutent des conservateurs à leurs produits [54]. L'idéal pour un conservateur est qu'il doit avoir un large spectre d'activité ; il doit être sûr à utiliser ; il doit être stable dans le produit et ne doit pas affecter les propriétés physiques du produit. Aucun conservateur unique ne répond à toutes ces exigences et généralement une combinaison de substances est utilisée. Le phénoxyéthanol et les parabènes (méthyl-, propyl-, éthyl- et butylparabène) figurent parmi les conservateurs les plus couramment utilisés dans les hydratants [113].

B. Parfum

Presque toutes les crèmes hydratantes contiennent des parfums, non seulement pour l'odeur agréable qu'ils apportent, mais aussi pour camoufler l'odeur désagréable de certains autres ingrédients [109].

II.1.3. Toxicité

Les parfums sont les principaux responsables de la dermatite allergique de contact causée par les produits cosmétiques, suivis par les conservateurs [114]. Les parfums sont présents dans presque toutes les crèmes hydratantes. Entre 1 et 3% de la population est allergique à un ou plusieurs parfums, ce qui est significatif et a mené à l'introduction du terme «dermatite aux parfums» [109,115].

L'Euxyl K400, introduit en Europe dans les années 1980 et aux États-Unis en 1990, est un conservateur composé de méthyldibromoglutaronitrile et de phénoxyéthanol. Développé comme alternative au Kathon CG (méthylchloroisothiazolinone/isothiazolinone), sensibilisant connu, Euxyl K400 a suscité des préoccupations en raison de réactions allergiques, avec des taux de prévalence en Europe variant de 1% à 4% [53].

En réponse à ces préoccupations, l'UE a interdit l'Euxyl K400 dans les cosmétiques depuis 2008, en raison des propriétés allergisantes du méthyldibromoglutaronitrile. Cependant, cette substance n'est pas interdite en Algérie, et l'utilisation du phénoxyéthanol seul reste autorisée [66,116].

Les hydratants sont généralement exempts d'irritants forts, mais une exposition répétée à des préparations légèrement irritantes peut entraîner une dermatite. Les irritants forts sont

généralement faciles à identifier, tandis que les irritants faibles sont moins évidents à éviter. Certains composants des hydratants, tels que les humectants comme les AHA, l'urée et l'acide pyrrolidone carboxylique, ainsi que des conservateurs comme l'acide benzoïque et l'acide sorbique, peuvent provoquer des irritations cutanées, se manifestant par des sensations de brûlure, de picotement et de démangeaison [113].

L'application quotidienne à long terme de crèmes hydratantes sur une peau normale peut paradoxalement avoir des impacts négatifs. Bien que l'intention soit de prévenir la déshydratation de la peau, cette pratique peut perturber l'organisation fonctionnelle du *stratum corneum* et diminuer la synthèse des lipides endogènes, ce qui affaiblit la fonction de barrière de la peau. Une hydratation excessive peut augmenter la perméabilité de la peau, la rendant plus sensible aux irritants comme le SLS et potentiellement plus réceptive aux allergènes comme le nickel [117,118]. Cela suggère que l'utilisation régulière d'hydratants sur la peau saine pourrait faciliter la pénétration de produits toxiques [110], contredisant ainsi les affirmations publicitaires selon lesquelles les hydratants renforcent la résistance de la peau aux agressions environnementales. Les effets des hydratants sur la peau normale dépendent fortement des formulations et des ingrédients, mais ces effets sont rarement étudiés, bien que cela soit nécessaire [109,113].

Bien que l'idée que les hydratants aient un effet anti-âge soit répandue, les recherches montrent que l'hydratation de la peau ne varie pas significativement avec l'âge [119]. Les niveaux d'hydratation chez les enfants, les jeunes adultes, et les personnes âgées sont similaires, sauf dans les zones de photo-vieillessement. Les paramètres tels que le pH cutané, l'épaisseur du *stratum corneum* et la composition lipidique restent stables jusqu'à un âge avancé [120]. Ainsi, l'effet anti-âge des hydratants est limité et devient pertinent principalement à un âge très avancé. Les ingrédients actifs comme la trétinoïne et les AHA sont ajoutés pour traiter les dommages causés par le soleil plutôt que le vieillissement intrinsèque de la peau [121].

II.2. CREMES SOLAIRES

L'épaisseur de la couche d'ozone ayant diminué depuis quelques décennies, les hommes sont exposés à des doses de rayonnement solaire, et particulièrement UV, de plus en plus importantes [122]. Le soleil peut représenter un danger pour la santé, en cas d'expositions trop intenses, trop prolongées, trop fréquentes ou trop précoces dans la vie. En effet, à plus ou moins long terme, son rayonnement est responsable de nombreux dommages, notamment aux niveaux cutané et oculaire [123]. Face à cette exposition accrue, la prise de conscience des

dangers des UV a boosté l'utilisation des écrans solaires, essentiels pour prévenir le photo-vieillissement et la photo-carcinogénèse. Cela souligne un besoin croissant de protections solaires efficaces [122].

La lumière UV a été classée par l'OMS comme cancérigène et produit des effets indésirables supplémentaires, tels que des effets mutagènes, une dépression immunitaire de la peau et de l'organisme, un vieillissement accéléré de la peau et des dermatoses photo-induites. Les écrans solaires contiennent des filtres organiques et inorganiques, qui absorbent, réfléchissent ou dispersent la lumière UV. Étant donné que ces substances offrent une protection réelle au consommateur contre un risque pour la santé, y compris le cancer, la sécurité de ces ingrédients cosmétiques devrait être prise en compte en tenant compte d'une relation risques/bénéfices [48].

Dans l'UE et en Algérie, les filtres UV sont considérés comme des ingrédients cosmétiques. Dans l'UE, la sécurité des filtres UV est évaluée par le CSSC, et une liste positive des filtres approuvés est publiée dans l'annexe VII du règlement cosmétique de l'UE. En Algérie, la liste des filtres UV approuvés est publiée dans l'annexe VI du décret exécutif n° 10-114 du 3 Joumada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010 [48,66].

Aux États-Unis, au Canada ou en Australie, les filtres UV sont classés comme médicaments en vente libre (OTC). Cela signifie que des preuves de leur sécurité et de leur efficacité sont nécessaires, ainsi qu'une approbation par les agences médicales respectives. Au Japon, les filtres UV doivent être approuvés par l'agence de santé responsable [48].

II.2.1. Peau et rayonnement UV

Les rayonnements UV se divisent en trois types : UVA (315 nm à 400 nm), UVB (280 nm à 315 nm) et UVC (< 280 nm). La capacité de pénétration des rayons UV augmente avec la longueur d'onde (UVA > UVB > UVC), tandis que leur énergie diminue avec la longueur d'onde (UVA < UVB < UVC). Les rayons UVC, bien qu'étant les plus agressifs, sont majoritairement absorbés par la couche d'ozone. En revanche, les rayons UVA et UVB, moins énergétiques, peuvent traverser cette couche et atteindre la peau. Les UVB sont principalement absorbés par l'épiderme, tandis que les UVA, avec leurs longueurs d'ondes plus longues, peuvent pénétrer jusqu'au derme (Figure 2) [124].

Bien que les rayons UVB ne représentent que 5% du spectre UV et les UVA 95%, les effets nocifs du rayonnement solaire sur la peau sont déclenchés à 80% par les UVB et à 20% par les UVA. L'intensité des rayons UV varie en fonction de l'heure de la journée, de la période de l'année et de la latitude. La présence de nuages peut également réduire l'intensité du rayonnement UV [124].

Les spectres d'action érythématogène et pigmentogène des UV montrent qu'il existe un rapport d'environ 1 000 à 10 000 entre l'efficacité des UVB et celle des UVA. Les études montrent qu'il faut environ 1 000 fois plus d'UVA que d'UVB pour induire un érythème, une donnée quantifiée par la dose érythémale minimale (DEM). Malgré cela, en raison de la prédominance des UVA dans le spectre solaire, leur contribution à l'érythème solaire est estimée entre 10 et 20% [123].

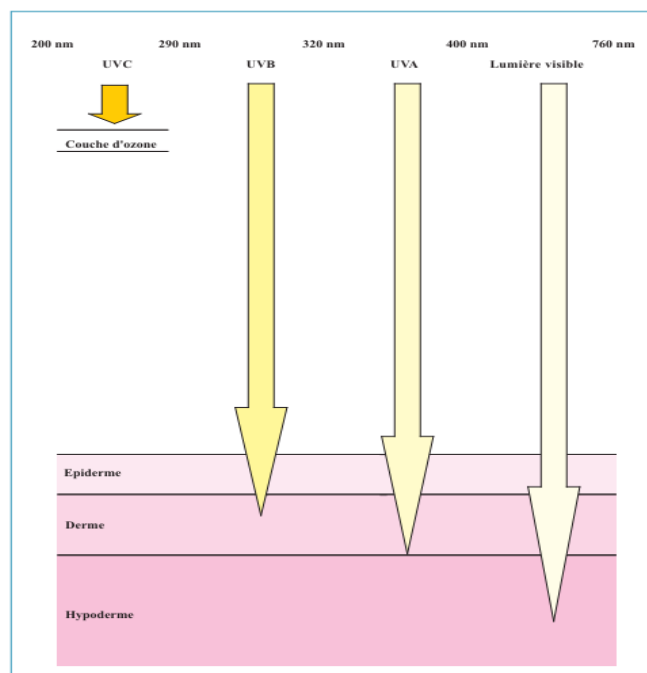


Figure 2. Pénétration des rayons solaires [124].

II.2.2. Composition des crèmes solaires

Deux types de filtre sont présents sur le marché, le filtre chimique et le filtre minéral, dont l'efficacité est équivalente. Ils diffèrent par leur mécanisme d'action et leur composition [123].

Les écrans solaires sont traditionnellement classés en deux catégories : les bloqueurs physiques, qui principalement réfléchissent ou dispersent les rayons UV, et les absorbeurs chimiques, qui absorbent principalement les rayons UV de haute intensité [58,59].

II.2.2.1. Principes actifs

A. Filtre chimique

Il est constitué de molécules organiques qui réagissent avec les UV et absorbent les rayonnements à la place de la peau. Ces molécules possèdent un noyau aromatique et un

radical portant des doubles liaisons carbone-oxygène (groupe carbonyle) ou des doubles liaisons carbone-carbone.

Après excitation par l'énergie des rayons solaires, les électrons du composé aromatique se délocalisent. Les molécules du filtre passent dans un état excité et retournent dans un état stable par dissipation de l'énergie reçue par des vibrations et/ou par réémission d'un rayonnement moins délétère pour la peau comme l'infrarouge. Une fois retournées dans leur état stable, ces molécules peuvent à nouveau absorber des UV et ainsi poursuivre le cycle de protection cutanée. L'oxybenzone ($C_{14}H_{12}O_3$) est un composé chimique souvent utilisé dans les filtres chimiques. Il protège à la fois des UVA et des UVB, contrairement à d'autres filtres chimiques qui protègent soit des uns, soit des autres [123,125].

B. Filtre minéral

Aussi appelé filtre physique ou inorganique, a une action différente. Il est composé d'un assemblage de nanoparticules de minéraux inertes et opaques qui diffractent la lumière et réfléchissent les UV à la façon d'une barrière physique. Les filtres minéraux sont efficaces dès l'application et moins allergisants. L'oxyde de zinc (ZnO), le dioxyde de titane (TiO_2), le silicate de magnésium ou talc ($Mg_3H_2(SiO_3)_4$), le silicate d'aluminium (kaolin) et l'oxyde de mica (silicate d'aluminium et de potassium) constituent les principaux constituants retrouvés. Ces pigments blancs agissent comme des miroirs : ils reflètent et diffusent les UVA et les UVB. Le complexe mica-titane est très utilisé actuellement en raison de sa transparence et de son haut pouvoir réfléchissant, qui permet aussi d'arrêter les rayons infrarouges [123].

II.2.2.2. Excipients

Les excipients jouent un rôle majeur dans l'efficacité de crème car ils conditionnent l'épaisseur et la régularité du film appliqué sur la peau, le coefficient de protection, ainsi que la capacité de fixation et d'absorption à la surface cutanée, sans oublier la persistance de la crème. Ce choix doit être fait en accord avec les filtres choisis et en fonction de leurs propriétés (solubilité, risques d'interactions) [126,127].

II.2.2.3. Additifs

Les additifs sont inclus dans les crèmes solaires pour fournir des fonctionnalités supplémentaires. Par exemple, certains contiennent des anti-inflammatoires ou des sphingolipides pour renforcer la barrière cutanée. Des agents hydratants, des acides gras essentiels, des parfums non photo-sensibilisants, des vitamines et des extraits végétaux sont souvent ajoutés, non seulement pour leurs bienfaits sur la peau, mais aussi pour répondre aux préférences des consommateurs. En outre, les crèmes solaires contiennent des conservateurs, tels que la vitamine E, pour assurer leur stabilité dans le temps [126].

II.2.3. Toxicité

Les réactions indésirables les plus souvent associées aux écrans solaires incluent une irritation subjective (p. ex., sensation de picotements et de brûlure) sans érythème, la dermatite de contact irritative et la comédogénicité. Plus rarement, les ingrédients chimiques des écrans solaires peuvent déclencher une dermatite de contact allergique et une dermatite de contact photoallergique. Les filtres solaires les plus souvent incriminés sont l'octocrylène, l'oxybenzone et l'octyl-méthoxycinnamate [125,128]. La répétition des applications majore ces risques. Plus récemment, plusieurs publications ont mis en évidence le risque de sensibilisation et de photosensibilisation avec l'octocrylène, un filtre de la famille des cinnamates dont le spectre d'absorption est très proche de celui de l'oxybenzone (UVB long et UVA courts) et qui est largement incorporé dans les produits de protection solaire depuis dix ans pour sa capacité à augmenter la photo-stabilité d'autres filtres [127].

***CHAPITRE III. TOXICOLOGIE DES
ETHERS DE GLYCOL***

Les crèmes cosmétiques pouvant contenir des éthers de glycol, il est essentiel de comprendre la toxicologie de ces substances. Ce chapitre détaille leur structure, leur métabolisme et leurs effets toxiques afin d'évaluer les risques potentiels liés à leur utilisation.

III.1. STRUCTURE

Les EG, dérivés de l'éthylène glycol (série E) ou du propylène glycol (série P), sont des solvants oxygénés largement utilisés depuis environ soixante ans [21]. Ils se composent d'une fonction "éther" (R-O-R') et d'une fonction "alcool" (-OH), avec une variété de structures basées sur la nature de l'alcool et de l'oxyde utilisés pour leur synthèse [24].

Ces composés se divisent en deux séries, avec deux types de composés dans chaque série : les éthers et les éthers-esters.

Les éthers sont obtenus par réaction de l'oxyde d'éthylène (C_2H_4O) ou de propylène (C_3H_6O) sur un alcool (R-OH). On obtient un composé de la forme [129]:

- Série E: $R-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$
- Série P: $R-(O-CH_2-CH(CH_3))_n-OH$ ou $R-(O-CH(CH_3)-CH_2)_n-OH$

Quand $n=1$, on parle d'éther de l'éthylène-glycol ou du propylène glycol.

Quand $n=2$, on parle d'éther du diéthylène-glycol ou dipropylène-glycol.

Quand $n=3$, on parle d'éther du triéthylène-glycol ou tripropylène-glycol.

Dans les deux cas, le radical R (de nom général alkoxy) correspond aux radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle ou hexyle. La nomenclature la plus utilisée aujourd'hui dérive du nom anglais. Par exemple, au nom officiel 2-Méthoxyéthanol (2-ME), correspond le nom usuel Éthylène Glycol Méthyle Éther (EGME). Pour le 2-Ethoxyéthanol (2-EE), le nom utilisé sera Éthylène Glycol Éthyle Éther (EGEE) et ainsi de suite pour les autres composés similaires [130].

Les éther-esters résultent de la réaction d'un acide organique (généralement de l'acide acétique CH_3-CO_2H) sur la fonction alcool(-OH) libre d'un éther. On obtient un composé du type [129]:

- Série E: $R-(O-CH_2-CH_2)_n-O-CO-CH_3$
- Série P: $R-(O-CH_2-CH(CH_3))_n-O-CO-CH_3$ ou $R-(O-CH(CH_3)-CH_2)_n-O-CO-CH_3$

Actuellement, plus de 80 dérivés d'EG sont connus, parmi lesquels une trentaine est utilisée à des fins industrielles. Les caractéristiques spécifiques de ces molécules, y compris leurs noms, abréviations, synonymes et numéros CAS (Chemical Abstract Service), sont répertoriées dans l'annexe C [129].

III.2. SYNTHÈSE

Les EG sont des produits de la pétrochimie. Le processus de fabrication des EG implique la réaction entre un alcool et les oxydes d'éthylène ou de propylène, ce qui conduit à la formation d'éthers mono- ou di-alkylés. Ces éthers monoalkylés peuvent ensuite être convertis en acétates correspondants des EG par réaction avec de l'acide acétique [24,131].

III.2.1. Ethers monoalkylés

Les éthers monoalkylés de la série E sont obtenus en faisant réagir l'oxyde d'éthylène avec un alcool, tandis que ceux de la série P sont produits par la réaction de l'oxyde de propylène avec un alcool (Figure 3) [5].

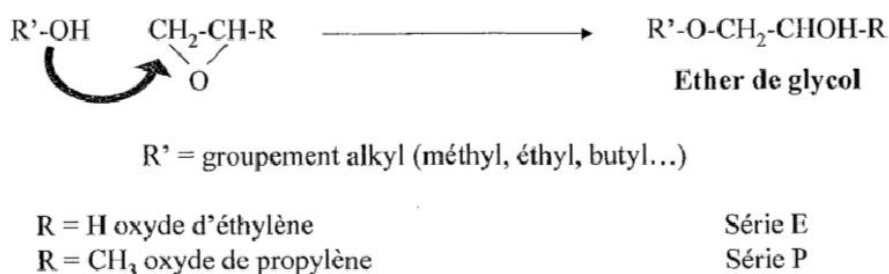


Figure 3. Synthèse des éthers de glycol [5].

En ce qui concerne l'oxyde de propylène, l'ouverture de l'époxyde se produit principalement du côté le moins encombré, conduisant ainsi à la formation de l'isomère majeur α . Le processus de synthèse conduit également à la formation de moins de 10% d'un isomère minoritaire β (Figure 4) [5,24].

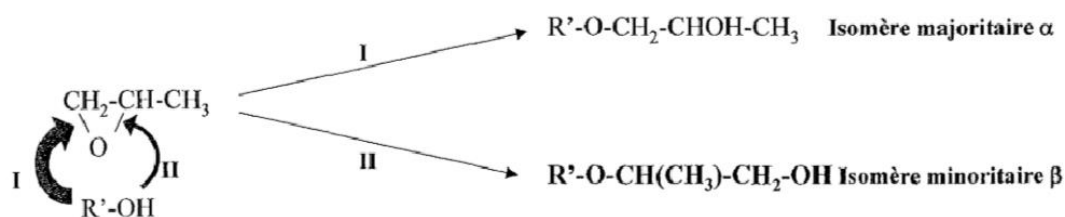


Figure 4. Formation des isomères des dérivés propylénique [5].

III.2.2. Ethers Esters

Les éthers esters sont le résultat de la réaction entre un acide organique, généralement de l'acide acétique, et la fonction alcool libre des éthers monoalkylés (Figure 5) [5,24].

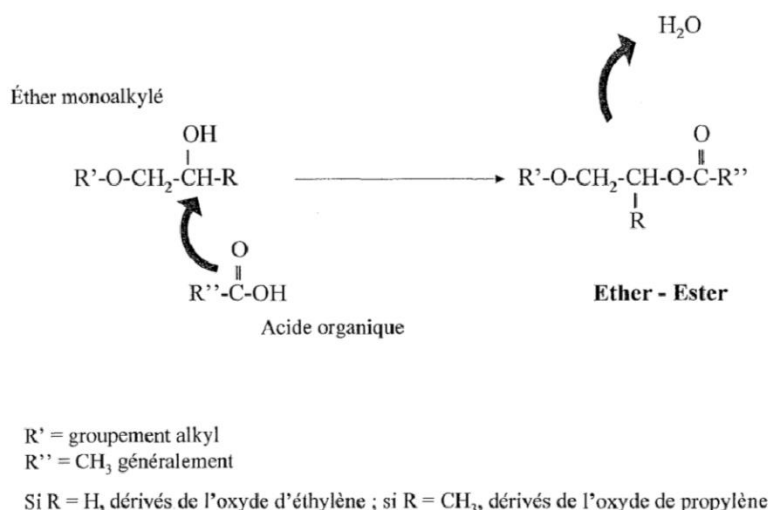


Figure 5. Formation des éthers-esters [5].

Les formulations commerciales des éthers de monopropylène glycol ou de leurs acétates consistent en un mélange où l'isomère alpha prédomine, tandis que l'isomère bêta est présent en proportion minoritaire, résultant du processus de synthèse. Seuls les isomères alpha présentent un intérêt industriel, tandis que les isomères bêta sont présents en tant qu'impuretés en faibles quantités (<10%) dans le produit final commercialisé sur le marché [24,132].

Ce processus de production des EG engendre la formation d'une série d'impuretés de synthèse qui peuvent être présentes dans le produit final : cela inclut les produits initiaux tels que les acides organiques, les intermédiaires de synthèse comme l'éthylène ou le propylène glycol, ainsi que les isomères minoritaires de la molécule synthétisée. Ces substances constituent une source de toxicité additionnelle, parfois difficile à distinguer de celle propre à l'éther de glycol concerné [5,128].

III.3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Les EG sont des liquides incolores modérément volatils, légèrement éthérés et d'une viscosité moyenne. Leur structure carbonée et la présence d'atomes d'oxygène leur confèrent une solubilité à la fois dans l'eau et les solvants organiques, les rendant ainsi amphiphiles (hydrophiles et lipophiles). Cela favorise leur utilisation comme solvant ou co-solvant eau/huile dans de nombreuses préparations professionnelles ou domestiques [129,133]. Ce caractère amphiphile est évalué par le logarithme du coefficient de partage octanol/eau (log P), toutes ces valeurs de log P étant généralement faibles (Tableau 7) [5,134].

Les propriétés des EG offrent divers avantages techniques aux produits qui les incorporent, tels qu'un bon rendu pour les films, une stabilité, une conservation, une compatibilité étendue

avec de nombreux solvants, un bon couplage, une faible inflammabilité, ainsi qu'une absence d'odeur et de couleur. Par conséquent, ils ont représenté une alternative technique intéressante à d'autres substances plus inflammables ou volatiles [24].

Tableau 7. Caractéristiques physico-chimiques de quelques éthers de glycol [134].

EG	PM (g/mol)	LogP	Pv (mmHg)	Pv (Pa)
EGME	76,09	-0,77	6,2 (20°C)	824,6
EGEE	90,12	-0,32	5,61 (25°C)	706,23
EGDME	90,12	-0,21	48 (20°C)	6384
EGDEE	118,18	0,66	9,4 (20°C)	1250,2
DEGME	120,15	/	0,25 (25°C)	33,25
DEGEE	134,17	-0,54	0,126 (25°C)	16,758
DEGDME	134,17	-0,36	2,96 (25°C)	393,68
TEGME	164,23	/	<0,01 (25°C)	<1,33
EGnPE	104,15	/	2,9 (25°C)	385,7
EGPhE	138,16	1,16	0,03 (25°C)	3,99
EGBE	118,2	0,83	0,88 (25°C)	117,04

PM : Poids Moléculaire
Pv : Pression de Vapeur
/ : Non Mesuré

III.4. UTILISATIONS INDUSTRIELLES

En 2010, le marché mondial des éthers de glycol, évalué à 13 millions de tonnes selon l'OSPA (Oxygenated Solvent Producers Association), enregistre une croissance globale, avec des variations selon les molécules et les régions. En 2009, les États-Unis dominaient la production, la consommation et l'exportation des EG de série E, tandis que l'Europe occidentale était leader pour les EG de série P [135]. En 2022, le marché mondial des EG atteignait environ 4700 milliers de tonnes, avec l'Asie-Pacifique en tant que principal consommateur [136].

L'utilisation industrielle des dérivés de l'éthylène glycol a démarré dans les années 1930, essentiellement pour leur capacité à rendre les résines celluloses solubles, ce qui leur a valu l'appellation de "Cellosolve" dans le lexique anglo-saxon. Leur usage s'est notablement développé au début des années 1960 avec l'émergence des peintures à base d'eau, qui avaient pour but principal de se substituer aux solvants aromatiques, à la fois inflammables et neurotoxiques, prédominants à l'époque. Cette forte demande pour les éthers de la série E jusqu'aux années 1990 s'explique également par la facilité d'accès à l'oxyde d'éthylène, un dérivé majeur de la pétrochimie et élément clé de leur fabrication. Constituant un ensemble très diversifié, ces composés affichent des caractéristiques distinctes, notamment en termes de

toxicologie. C'est dans les années 1980, face à l'évidence croissante de la toxicité de certains composés éthyléniques, mise en lumière par diverses études et observations, que les dérivés propyléniques ont fait leur apparition. Ces nouveaux dérivés, considérés comme moins dangereux, ont progressivement pris la place des composés de la série E [5,6,24,129].

En raison de leur qualité de bons solvants, les EG figurent dans une vaste gamme de produits utilisés à travers divers secteurs industriels. Leur concentration dans ces produits peut fortement varier, allant de moins de 1% à une pureté de 100%, bien que l'utilisation d'EG à l'état pur reste exceptionnelle [132]. Actuellement, le marché propose une quarantaine de dérivés d'EG, fréquemment utilisés dans les produits à base aqueuse grâce à leur aptitude à dissoudre des composés organiques dans des solutions aqueuses[5]. Les principaux types de produits susceptibles de contenir des EG sont [24,129] :

- Les peintures (tous types : peintures d'avion, d'automobile, peinture en bâtiment...) ;
- Les encres, teintures, et produits connexes (pour l'imprimerie, pour les meubles...) ;
- Les vernis (pour meubles, métaux, automobiles...) ;
- Les produits biocides et les produits phytopharmaceutiques ;
- Les produits d'entretien ménagers et industriels (détergents, désinfectants, dégraissants...) ;
- Les produits à usage métallurgique et mécanique (fluides de coupes, décapants, agents de protection...) ;
- Les colles, polymères et produits connexes (produits agglomérant, durcisseurs...) ;
- Les **produits cosmétiques** et apparentés (teintures capillaires, produits corporels rincés ou non rincés, cosmétotextiles...) ;
- Les médicaments (humains et vétérinaires).

III.5. TOXICOCINETIQUE DES ETHERS DE GLYCOL

Les EG sont fréquemment utilisés dans de nombreux produits de consommation, exposant ainsi une part importante de la population à ces substances. Leur solubilité dans l'eau et les huiles, leur faible volatilité, et leur toxicité réduite lors d'évaluations à court terme les rendent attrayants pour diverses applications industrielles. Par conséquent, les gens peuvent entrer en contact avec ces substances dans des situations variées, telles que respirer l'air d'une pièce fraîchement peinte, utiliser des produits cosmétiques, ou lors du nettoyage de vitres [134].

III.5.1. Absorption

Du fait de leur caractère amphiphile, les EG traversent facilement les barrières membranaires et se répartissent dans les compartiments aqueux et lipidiques du corps. Ils sont significativement absorbés par toutes les voies d'exposition: orale, cutanée et pulmonaire [6]. Les principales voies d'exposition aux EG sont la voie pulmonaire et cutanée [137].

III.5.1.1. Absorption cutanée

Lors de l'utilisation d'un produit contenant un éther de glycol, le contact direct avec la peau entraîne principalement une absorption par voie percutanée [24]. La capacité de ces molécules à pénétrer la peau est significative, surtout lorsque leur poids moléculaire est faible, et elle est accentuée par la mise en solution aqueuse ou éthanolique et/ou lorsque la température ambiante est élevée [6,21]. Après exposition aux vapeurs ou aérosols, les mesures indiquent que la pénétration par la peau peut être quantitativement plus importante que par voie pulmonaire [6,24]. Cette observation a été confirmée chez les peintres en aéronautique, qui, malgré le port de combinaisons de protection et de masques à cartouche, présentaient des concentrations urinaires élevées en métabolites spécifiques des EG utilisés. Ainsi, l'exposition semblait se produire principalement par voie cutanée [130,138].

III.5.1.2. Absorption pulmonaire

En raison de la faible volatilité des EG, l'exposition respiratoire à la majorité de leurs dérivés est souvent plus faible qu'avec d'autres solvants. Cependant, cette voie d'exposition peut devenir significative selon conditions de température et d'hygrométrie [5,21]. L'absorption respiratoire des EG est proportionnelle aux concentrations atmosphériques. Chez des volontaires, l'absorption des vapeurs de divers éthers de l'éthylène glycol a été évaluée à 50-80% de la quantité inhalée, selon les dérivés [6]. Cette absorption diminue en fonction de la tension de vapeur du composé, donc lorsque la taille de la molécule augmente. De plus, l'absorption pulmonaire augmente linéairement avec la fréquence ventilatoire [5].

III.5.1.3. Absorption digestive

L'exposition orale, notamment à travers les aliments, est généralement considérée comme négligeable [24]. Cependant, chez l'homme, une absorption digestive rapide des EG a été démontrée dans divers cas d'intoxications aiguës [5].

III.5.2. Distribution

Les EG se distribuent dans la plupart des tissus biologiques, y compris les tissus fœtaux lors d'une exposition maternelle [6,130].

II.5.3. Métabolisme

La diversité des structures chimiques est à l'origine des différences constatées de métabolisme des EG. Cette différence de métabolisme est un des éléments clés pour expliquer les différences de toxicité [24].

Certains dérivés de la série E sont métabolisés en acides alkoxyacétiques (AAA). Ceux possédant les chaînes carbonées les plus courtes, tels que l'acide 2-méthoxyacétique (MAA) et l'acide 2-éthoxyacétique (EAA), sont toxiques pour la reproduction. Ils sont les métabolites respectifs du 2-méthoxyéthanol (ou EGME) et du 2-éthoxyéthanol (ou EGEE) [24].

Les EG de la série P présentent à la fois des isomères et des énantiomères. Les isomères bêta, produits en faible quantité lors de la synthèse, subissent un métabolisme en acides alkoxypropioniques, tout comme les dérivés de la série E se métabolisent en acides alkoxyacétiques. En raison de ce métabolisme similaire, les isomères bêta présentent le risque potentiel d'induire des effets toxiques similaires à ceux des dérivés de la série E ayant les chaînes carbonées les plus courtes (Figure 6) [24].

Les éthers-esters sont transformés en éthers par les estérases très rapidement dès qu'ils pénètrent dans l'organisme. Leur toxicité est donc pratiquement identique à celle des éthers [130].

Série E : Le métabolisme des EG dérivés de l'éthylène glycol, qui possèdent une fonction alcool primaire, s'effectue majoritairement via l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase, avec production d'aldéhyde et d'acide alkoxyacétique (Tableau 8).

Une voie métabolique secondaire inclut la désalkylation par des mono-oxygénases de type P450, conduisant à la production d'éthylène glycol et de CO₂ [24,132].

Série P : Les éthers dérivés du propylène glycol ne possèdent pas de fonction alcool primaire lorsque le groupe méthyle est adjacent à la fonction alcool, comme c'est le cas pour les dérivés commerciaux tels que l'isomère α (2PG1ME dans le cas du PGME). Ils subissent une désalkylation, libérant du propylène glycol et de l'alcool.

Cependant, lors de la synthèse, des isomères possédant une fonction alcool primaire (isomère β ou 1PG2ME dans le cas du PGME) sont également produits. Ces isomères suivent une voie métabolique similaire à celle des dérivés éthyléniques, conduisant à la formation d'aldéhydes et d'acides alkoxypropioniques par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases [24,132].

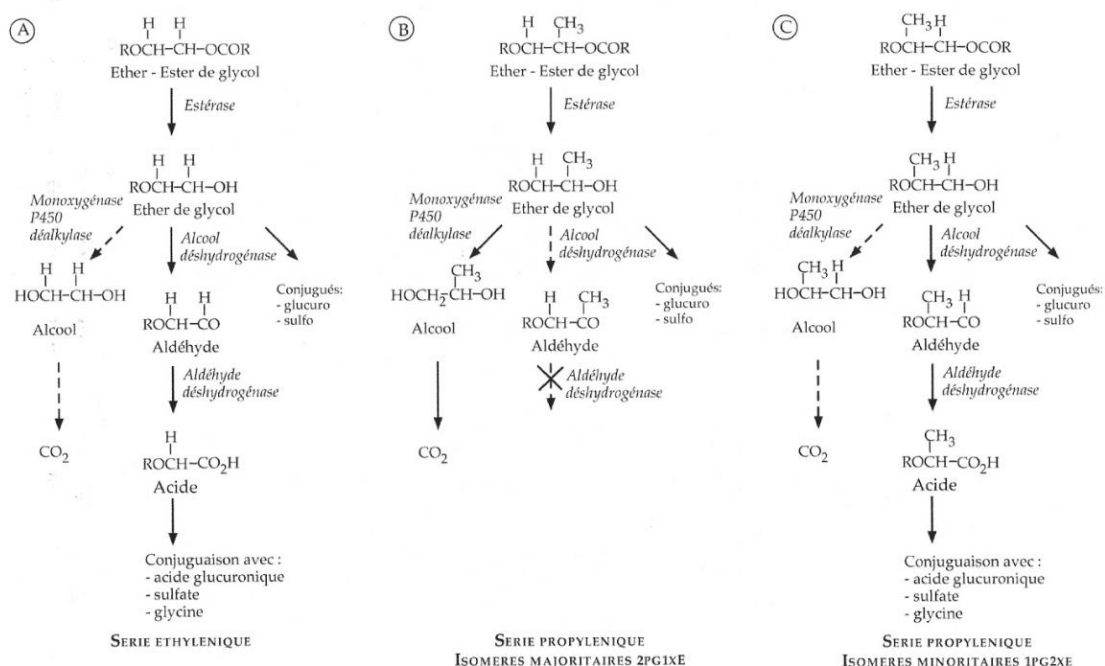


Figure 6. Métabolisme des éthers de glycol [24]

Les produits du métabolisme excrétés comprennent les acides alkoxyacétiques ou alkoxypropioniques, l'éthylène ou le propylène glycol, les molécules mères inchangées et le CO₂ [24].

Les acides alkoxyacétiques peuvent être utilisés comme indicateurs biologiques d'exposition, car leur excrétion urinaire est proportionnelle à la dose globale reçue [130].

Tableau 8. Métabolite de l'acide formé selon la molécule d'EG [132].

Acide Alkoxyacétique	Ether de Glycol
Acide méthoxyacétique (MAA)	EGME, EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME
Acide éthoxyacétique (EAA)	EGEE, EGDEE, DEGEE, DEGDEE, TEGEE
Acide butoxyacétique (BAA)	EGBE, DEGBE, TEGBE
Acide isopropoxyacétique (iPPA)	EGiPE
Acide propoxyacétique (PAA)	EGnPE
Acide phénoxyacétique (PhAA)	EGPhE, 1PG2ME
Acide méthoxypropionique (MPA)	

III.5.4. Elimination

Le temps de demi-vie plasmatique des molécules mères est relativement court, de l'ordre de plusieurs dizaines de minutes, tandis que les métabolites acides présentent un séjour plus prolongé dans l'organisme, avec une élimination urinaire s'étalant de quelques heures à plus de 48 heures pour certains (comme 71 heures pour le MAA). Pour les éthers monosubstitués, la vitesse d'élimination des métabolites urinaires dépend de la longueur de la chaîne alkyle :

les métabolites acides des EG à chaînes longues (butyles) sont éliminés plus rapidement (demi-vie de 6 heures) que ceux des dérivés éthylés ou méthylés (demi-vies de 40 et 80 heures respectivement) [24,132].

III.6. TOXICITE

III.6.1. Toxicité aigue

Les EG peuvent être responsables de dermatite d'irritation en cas de contact répété, et certains d'entre eux sont fortement irritants en cas de contact cutané prolongé. Leur faible pouvoir irritant en cas de contact bref explique qu'ils soient fréquemment employés pour le nettoyage des mains en milieu professionnel, lorsque les travailleurs ne sont pas informés du risque toxique résultant de leur forte absorption percutanée. À forte concentration, les vapeurs ou les aérosols d'EG sont également irritants pour les voies respiratoires. En pratique, en raison de la faible volatilité de ces solvants, les expositions à de fortes concentrations atmosphériques sont inhabituelles. Les cas publiés d'intoxication aiguë par des EG sont très peu nombreux et ne concernent que l'EGME, l'EGEE et l'EGBE. L'intoxication aiguë systémique fait généralement suite à une ingestion. Elle se traduit par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique et une néphropathie tubulaire [132,137].

En règle générale, les dérivés d'éther de glycol d'éthylène de faible poids moléculaire entraînent des intoxications aiguës plus graves que les dérivés d'éther de glycol d'éthylène de haut poids moléculaire et les dérivés d'éther de glycol de propylène [137].

III.6.2. Toxicité chronique

C'est à partir du début des années 90 que des mesures ont été prises au niveau européen pour limiter les usages de certains EG comme l'EGEE et l'EGME, à la suite de la publication de travaux expérimentaux mettant en évidence la toxicité pour la reproduction et le développement de ces molécules (Directive 1994/60/CE) [24]. Les EG exercent leur toxicité par l'intermédiaire des métabolites acides et plus encore aldéhydes. Ceux-ci sont capables de pénétrer dans le noyau des cellules et d'altérer la structure et le fonctionnement du génome régissant la croissance et le développement cellulaire. Ainsi, tous les EG n'ont pas les mêmes propriétés toxicologiques [24,132].

III.6.2.1. Effets hématotoxiques et immunotoxiques

Les dérivés éthyliques et méthyliques de l'éthylène-glycol provoquent une diminution du nombre de globules blancs ou rouges (leucocytes ou hématies)[129].L'hémolyse est l'un des signes de la toxicité hématologique de certains EG. Un effet hémolytique est observé chez les animaux de laboratoire suite à une exposition à l'EGBE, EGPhE, EGnPE, EGiPE et DEGBE

et de leurs acétates. Chez l'humain, l'hémolyse est modérée et n'a été observée qu'après l'ingestion accidentelle d'EGBE. Certains dérivés d'éther de glycol d'éthylène (EGME, EGEE, DEGDME, EGnPE) peuvent causer une hypoplasie médullaire, souvent accompagnée de leucopénie, de neutropénie et d'anémie non régénérative. Les effets immunosuppresseurs des EG sont essentiellement liés à une réduction du nombre de lymphocytes, mais peu d'études ont signalé une lymphopénie chez les humains [137,139].

III.6.2.2. Effets sur la reproduction

En 1979, les effets délétères de certains EG sur la fonction testiculaire ont été démontrés pour la première fois chez les mammifères [18]. De nombreuses études ont depuis confirmé ces observations et souligné le fait que le testicule est particulièrement sensible à certains EG (notamment EGME, EGEE et DEGDME) et la spécificité des lésions résultantes. Les cellules de la lignée germinale sont les cibles de ces éthers de glycol, qui entraînent une interruption de la spermatogenèse. La toxicité testiculaire est dose-dépendante, quel que soit le mode d'exposition. En diminuant la production de spermatozoïdes, les EG réduisent le potentiel de fertilité et peuvent conduire à la stérilité [137,139].

La toxicité des EG sur le système reproducteur féminin a été examinée par plusieurs études. Les résultats préliminaires suggèrent qu'ils perturbent le cycle ovarien, et des études épidémiologiques ont signalé des cycles menstruels irréguliers et une fertilité réduite (réduction de la fécondité ou difficultés à concevoir un enfant) chez les femmes travaillant dans les secteurs les plus exposés aux EG [137].

En 2015, dans l'UE, 11 EG étaient classés reprotoxiques, c'est-à-dire toxiques pour la reproduction selon la Directive 67/548/CE relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage CLP. Cette classification concerne les catégories 1, 2 ou 3, mais aucun éther de glycol n'est classé en catégorie 1. Les EG concernés, principalement de la série E mais incluant aussi deux composés de la série P, sont : EGEE, EGEEA, EGME, EGMEA, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGDME, 1PG2ME et 1PG2MEA[24,129].

La classification de ces 11 EG se trouve dans l'annexe D.

III.6.2.3. Effets sur le développement

La plupart des EG commercialisés ont fait l'objet de recherches chez l'animal pour leur toxicité sur le développement. Les effets peuvent se manifester par une mort fœtale (foetotoxicité) ou par l'apparition de malformations (tératogénicité). Ces deux effets sont clairement démontrés avec l'EGME et l'EGEE. Ils sont également probables pour d'autres EG de la série éthylénique, en particulier les dérivés méthylés. La plupart des travaux menés avec les dérivés du propylène ne mettent pas en évidence d'effet sur le développement, à

l'exception de l'isomère 1PG2ME, que l'on sait être métabolisé en aldéhyde et acide comme les dérivés de la série éthylénique [132,137,139].

III.6.2.4. Cancer

Certains EG dérivés de l'éthylène glycol induisent des effets génotoxiques in vitro (EGBE, EGEE, EGME) ou in vivo (EGME, DEGME), et un éther de glycol (EGBE) présente des potentialités cancérogènes chez l'animal. Les résultats disponibles pour les dérivés du propylène ne montrent pas d'effets génotoxiques [132]. Peu d'études ont examiné les effets carcinogènes des EG chez les humains. Les quelques études épidémiologiques concernant la relation entre l'exposition aux EG et différents types de cancer chez l'homme (leucémie myéloïde aiguë, cancer de l'estomac, cancer des testicules) n'ont pas clairement montré que ces solvants sont carcinogènes [137].

III.7. EXPOSITION PROFESSIONNELLE

En raison de la présence d'EG dans des produits industriels largement utilisés, de nombreux secteurs sont concernés par l'exposition professionnelle. Les secteurs professionnels qui utilisent le plus d'EG sont les secteurs de l'imprimerie, édition, reproduction, l'industrie chimique, l'industrie des caoutchoucs et des plastiques et l'industrie du travail des métaux [24,137].

L'exposition aux EG dans le cadre d'une activité professionnelle peut provoquer des maladies reconnues et indemnisées par le régime général d'assurance maladie. Ils sont mentionnés dans le tableau n°84 des maladies professionnelles relatif aux affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel (Annexe E) [129].

Chez les personnes exposées en milieu professionnel aux EG (EGME, EGEE et leurs acétates), plusieurs études ont rapporté des effets négatifs sur la moelle osseuse, tels qu'une diminution du nombre de globules blancs et des anémies. Ces effets disparaissent généralement à l'arrêt de l'exposition, mais une surveillance hématologique régulière des travailleurs exposés est recommandée.

Les résultats des études épidémiologiques suggèrent un lien entre l'infertilité masculine et l'exposition professionnelle à l'EGME et à l'EGEE. Une diminution de la fertilité a également été rapportée chez les femmes travaillant dans des secteurs fortement exposés aux EG.

Deux grandes études menées aux États-Unis à la fin des années 1980 dans l'industrie des semi-conducteurs ont indiqué qu'une exposition professionnelle à certains EG pourrait

augmenter le risque d'avortement spontané. Les études sur les malformations congénitales sont encore insuffisantes pour conclure à un risque certain.

Concernant la relation entre exposition aux EG et cancer, les études épidémiologiques actuelles ne montrent pas de résultats convaincants sur un effet cancérigène de ces solvants. Cependant, en raison des résultats obtenus chez la souris avec l'EGBE, il est crucial de poursuivre les recherches sur les effets à long terme des éthers de glycol.

Enfin, quelques publications de cas ont rapporté des effets neurotoxiques pour deux éthers de l'éthylène glycol, l'EGME et l'EGPhE, qui ont induit des troubles mentaux organiques chez des individus exposés. Les données expérimentales sur la neurotoxicité des autres EG restent encore très limitées [129,132].

La majorité des données disponibles sur l'exposition des travailleurs et de la population générale aux EG provient de mesures des concentrations atmosphériques, qui reflètent principalement l'absorption respiratoire des personnes non protégées. Cependant, ces mesures sont souvent de mauvais indicateurs de l'exposition globale et de la dose interne, car les EG sont peu volatils à température ambiante et sont largement absorbés par la peau. Les mesures atmosphériques ne sont pertinentes que lorsque les EG sont chauffés ou lorsque leur utilisation génère des aérosols. Dans les autres cas, la biométrie est généralement préférable, avec les marqueurs biologiques urinaires (acides alkoxyacétiques et alkoxypropioniques) étant les meilleurs moyens pour évaluer l'exposition, car ils prennent en compte toutes les voies d'exposition [24].

Des stratégies de prévention efficaces nécessitent de [129,137] :

- Informer les travailleurs sur les effets toxiques des EG.
- Utiliser les marqueurs biologiques urinaires pour évaluer l'exposition.
- Surveiller les effets reproductifs et développementaux chez les populations à risque, notamment les travailleurs exposés à l'EGEE, l'EGME, le DEGME, le DEGDME, le TEGDME, et l'EGDEE.
- Minimiser l'exposition respiratoire en respectant les valeurs limites d'exposition professionnelle.
- Protéger la peau, car ces solvants sont facilement absorbés par voie cutanée.
- Encourager le remplacement des produits contenant ces EG par d'autres solvants jugés moins dangereux.

III.8. IMPACT SUR L'ENVIRONNEMENT

L'ensemble des études suggère que les EG et leurs acétates ne s'accumulent pas dans l'environnement, car ils sont dégradés dans l'atmosphère et biodégradables en milieu aérobie. Ils n'induisent pas d'effet toxique à court terme dans le milieu aquatique, mais, combinés à d'autres polluants, pourraient en potentialiser les effets en augmentant leur bio-absorption. De nombreux EG (principalement ceux à chaînes courtes) sont des composés organiques volatils. Un composé organique volatil (COV) est un composé organique ayant une pression de vapeur de 0,01 kPa ou plus à une température de 20°C. Ces composés sont donc soumis à la réglementation environnementale correspondante [129]. Bien que les EG soient dégradés par la lumière et soient biodégradables dans des environnements aérobies, il est important d'étudier le niveau de contamination des sites à risque et d'étudier leurs effets à long terme sur les écosystèmes naturels [137].

***CHAPITRE IV. UTILISATION DES
ETHERS DE GLYCOL DANS LES CREMES
COSMETIQUES***

Afin d'approfondir l'évaluation des risques liés aux crèmes cosmétiques, ce chapitre se concentre sur les EG spécifiquement présents dans ces formulations, en analysant leur utilisation, leur toxicité et leur réglementation.

IV.1. PRODUITS COSMETIQUES ET ETHERS DE GLYCOL

Les EG sont des co-solvants eau-huile utilisés dans de nombreuses applications industrielles y compris cosmétique. Ils sont susceptibles d'être présents dans de nombreux produits cosmétiques notamment : les lotions pour le corps, les **crèmes** pour le visage, les produits capillaires, les produits de maquillage, etc... [140].

IV.1.1. Au niveau Européen

Sept EG sont actuellement utilisés en cosmétologie [11,36]. Parmi ces sept, quatre EG : l'EGBE, le DEGBE, le EGPhE et le DEGEE, sont réglementés dans les produits cosmétiques [140] :

- **Le DEGEE** utilisé comme solvant dans les crèmes pour le visage et pour le corps et dans les teintures capillaires est limité à une CMA de 1,5% pour tous les produits cosmétiques à l'exception des produits d'hygiène buccale dans lesquels le DEGEE ne peut pas être utilisé.
- **L'EGPhE** est employé en tant que conservateur à une CMA de 1%.
- **L'EGBE** utilisé comme solvant dans les teintures capillaires est limité à une CMA de 2% dans les teintures capillaires non diluées et 4% dans les colorations d'oxydation (diluée à 50% avant application).
- **Le DEGBE** utilisé dans les teintures capillaires est limité à la CMA de 9%.
- Les autres EG utilisés en cosmétologie appartenant à la série propylénique (DPGME, 2PG1ME, TPGME) ne posent pas de problème à ce jour et n'ont pas de restriction de concentration. Le DPGME provoquerait chez l'animal une toxicité médullaire et une hémolyse médullaire. Enfin pour le 2PG1ME et le TPGME il n'y a aucun danger qui ait été identifié pour la santé.

Onze éthers de glycol, classés comme reprotoxiques selon la Directive 67/548/CE relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage CLP, font partie des substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). Le règlement (CE) N°1223/2009 interdit leur utilisation dans les cosmétiques [131]. Les EG concernés, principalement de la série E mais incluant aussi deux composés de la série P, sont : EGEE, EGEEA, EGME, EGMEA, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGDME, 1PG2ME et 1PG2MEA [24,129].

IV.1.2. Au niveau Algérien

En Algérie, le décret exécutif n°10-114 du 18 avril 2010, modifiant et complétant le décret exécutif n°97-37 définit les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation et de commercialisation, sur le marché algérien, des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, a interdit l'utilisation de deux EG (EGDME et TEGDME) [19].

Parmi les sept EG autorisés en cosmétologie, trois, à savoir le DEGBE, l'EGBE et le phénoxyéthanol font l'objet d'une limitation d'utilisation dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle selon la réglementation algérienne [20].

- Le DEGBE est utilisé comme solvant pour colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux. La CMA est 9%.
- L'EGBE est utilisé comme solvant pour colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux à une concentration <4,0% et comme solvant pour colorant non oxydant pour la coloration des cheveux à une concentration <2,0%.
- Le phénoxyéthanol est utilisé comme conservateur à une CMA de 1%.

IV.2. PHENOXYETHANOL

IV.2.1. Définition

Le phénoxyéthanol ou 2-phénoxyéthanol est un dérivé aromatique des éthers de glycol. Il est connu sous différents noms et dénominations, tels que l'éther phénylique de l'éthylène-glycol (EGPhE), 1-hydroxy-2-phénoxyéthane, phénoxytolarosol, phenoxytol, éthylène glycol phényléther, éther monophylique de l'éthylène glycol, (2-hydroxyéthoxy) benzène, éther de phényle et de 2-hydroxyéthyle, Dowanol® EPH, glycol éther Emeressence 1160, Phénoxen, Phénoxetol, phénoxyéthanolum, β -phénoxyéthyl alcool, et phényl cellosolve [141,142].

IV.2.2. Propriétés physico-chimiques

IV.2.2.1. Propriétés physiques

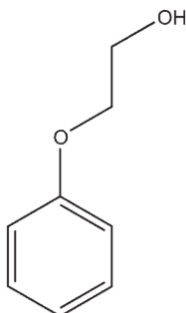
Le 2-phénoxyéthanol est un liquide huileux incolore, peu volatil, avec une faible odeur aromatique. Il présente des propriétés amphiphiles, ce qui signifie qu'il est modérément soluble dans l'eau (à raison de 2,7 g pour 100 mL à 20°C). Il est cependant très soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, le glycérol, le propylène glycol, les solutions de soude et légèrement soluble dans les huiles minérales [141,142]. Les principales caractéristiques physiques du phénoxyéthanol sont présentées dans le tableau 9. Le phénoxyéthanol fait partie des composés organiques volatils (COV) et est émis principalement dans l'air [131].

Tableau 9. Principales caractéristiques physiques du phénoxyéthanol [131].

N° CAS	122-99-6
INCI	Phenoxyethanol
Masse molaire	138,16 g/mol
Point de fusion	14°C
Point d'ébullition	245°C
Densité	1,109
Densité de vapeur (air=1)	4,8
Pression de vapeur	0,01 – 0,04 Pa (20°C)
Indice d'évaporation (acétate den-butyle= 1)	0,001
Coefficient de partage octanol /eau	1,16

IV.2.2.2. Propriétés chimiques

Le phénoxyéthanol est un dérivé de l'éthylène glycol, appartenant à la série E des éthers de glycol. Sa formule chimique est $C_8H_{10}O_2$. Il se compose d'un noyau benzénique et d'une fonction alcool (Figure 7) [140]. Il est stable dans des conditions normales de température et de pression, ainsi qu'en présence d'acides et de bases. C'est un produit combustible. Il peut réagir vivement avec des oxydants forts, ce qui présente un risque d'incendie et d'explosion [141].

**Figure 7.** Structure chimique du Phénoxyéthanol [142].

En effet, les réactions chimiques du phénoxyéthanol sont principalement celles d'un alcool. Lorsqu'il est oxydé, il se transforme en aldéhyde et en acide carboxylique. Par condensation, il peut former des esters ou des éthers. En présence d'acides forts, la liaison éther peut être hydrolysée. Mis à part les réactions de substitution sur le cycle aromatique, le phénoxyéthanol se comporte généralement comme une chaîne aliphatique [140].

Il présente une bonne tolérance aux variations de pH, une compatibilité avec la plupart des matières premières cosmétiques dont les surfactants cationiques et anioniques ou les protéines et une grande stabilité [140].

IV.2.3. Synthèse

La production de phénoxyéthanol se fait par plusieurs procédés tels que (Figure 8) :

- La réaction entre le phénol et l'oxyde d'éthylène à haute température et pression en présence d'un catalyseur alcalin [143].
- La réaction entre le phénolate et un monohalogénhydrate, tel qu'un 2-haloéthanol, à une température de réaction ne dépassant pas le point d'ébullition du mélange réactionnel. Les produits obtenus incluent le phénoxyéthanol [144].

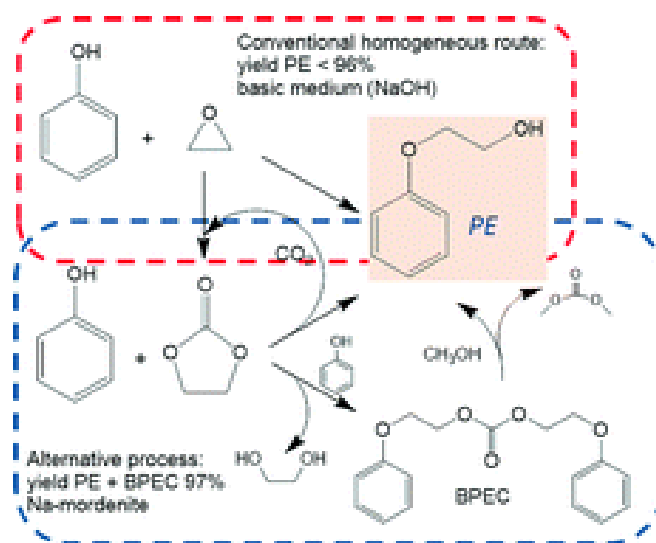


Figure 8. Mécanisme de synthèse de Phénoxyéthanol [143].

Un inconvénient de la plupart des processus de production de phénoxyéthanol est que le phénoxyéthanol (point d'ébullition d'environ 245°C) est purifié par distillation. Cependant, la distillation est inefficace pour éliminer le phénol non réagi, qui sublime dans les conditions de distillation et passe dans le distillat.

Généralement, le phénoxyéthanol de qualité cosmétique est au moins pur à 98%, et les impuretés de phénol ne dépassent pas 1% [144].

IV.2.4. Utilisation dans les produits cosmétiques

Le phénoxyéthanol (PhE) est l'un des conservateurs les plus utilisés dans l'industrie cosmétique seul ou en association avec d'autres conservateurs. Il possède une activité antimicrobienne. Le spectre d'activité du phénoxyéthanol est très large, mais il est particulièrement efficace vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, dont *Pseudomonas aeruginosa*, germes hydriques fréquemment rencontrés dans un environnement. À des concentrations plus élevées, il semble efficace contre les germes Gram positif et les levures.

Des études ont identifié le site d'action bactéricide du phénoxyéthanol comme étant la membrane cellulaire où il provoque une augmentation de la perméabilité aux ions potassium. Outre ses propriétés antibactériennes intrinsèques, la perturbation de l'intégrité de la membrane cellulaire des bactéries semble lui permettre de potentialiser l'action de nombreux conservateurs comme les parabènes, auxquels il est fréquemment associé. Dans les produits cosmétiques, l'utilisation d'un agent conservateur est primordiale, le EGPhE est fréquemment le plus utilisé à des concentrations maximales de 1% [140,145].

Le phénoxyéthanol présente un effet inhibiteur plus faible sur les bactéries normalement présentes sur la peau que d'autres conservateurs chimiques cosmétiques (par exemple le méthylisothiazolinone, l'iodopropynylbutylcarbamate, l'éthylhexylglycérine et le méthylparabène) et est utilisé comme conservateur dans une large gamme de produits cosmétiques à rincer et à laisser sur la peau. Il est également un ingrédient de parfum utilisé dans de nombreuses mélanges de parfums [145].

IV.2.5. Toxicocinétique

IV.2.5.1. Absorption

Le phénoxyéthanol présente un caractère amphiphile, ce qui lui permet de traverser rapidement les membranes, avec un t(max) dans le sang d'environ 1,0 heure, que ce soit par voie cutanée ou orale. Pour l'exposition aux produits cosmétiques, c'est la voie cutanée qui est préoccupante [36,146].

L'absorption cutanée in vitro du phénoxyéthanol chez les humains était élevée et rapide, quel que soit sa concentration dans la formulation testée. Après 24 heures d'exposition, seule une très petite quantité (<0,1%) reste dans les différentes couches de la peau, la majeure partie étant récupérée dans le fluide récepteur. Cela suggère que le phénoxyéthanol ne s'accumule pas dans la peau. L'absorption cutanée du phénoxyéthanol après une période de 24 heures est de 37%±10% pour les produits rinçables et de 78%±7% pour les produits à laisser sur la peau [140,145,147].

IV.2.5.2. Distribution

Selon le rapport de l'INSERM 1999, les EG pénètrent rapidement dans tous les compartiments du corps peu de temps après leur absorption, quel que soit le mode d'administration. Après quelques heures, des concentrations élevées sont observées dans le foie, les reins et les tissus adipeux. Cependant, le rapport ne traite pas spécifiquement le cas de l'EGPhE [11,36].

IV.2.5.3. Métabolisme

Le phénoxyéthanol peut être métabolisé soit dans la peau soit dans le foie, cependant, sa courte durée de séjour dans la peau limite son métabolisme à ce niveau. Ainsi, le métabolisme est principalement hépatique [36,145].

Il subit principalement un processus de métabolisation par le foie, où il est d'abord transformé par l'alcool déshydrogénase (ADH), puis par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) en acide phénoxyacétique (PhAA), résultant d'une oxydation de sa fonction alcool primaire (Figure 9) [140].

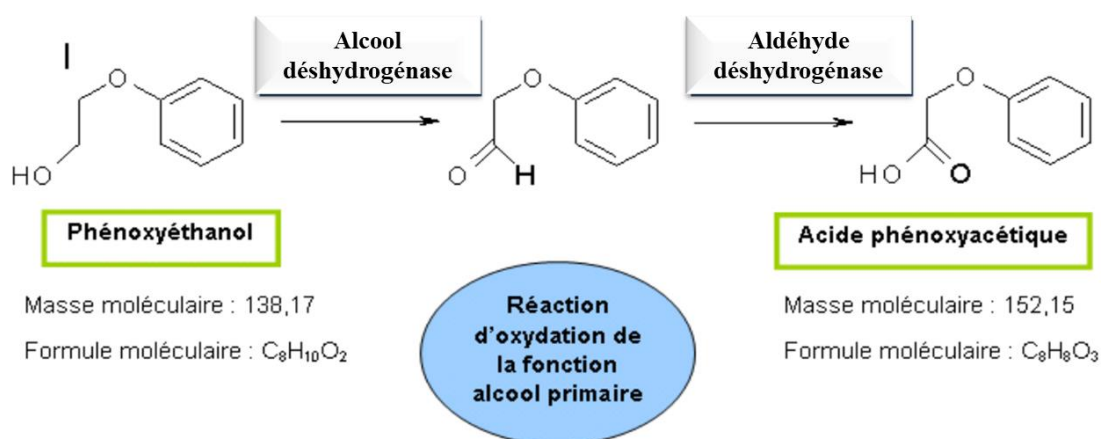


Figure 9. Formation de l'acide phénoxyacétique [140].

Le PhAA est le principal métabolite retrouvé tant dans le sang que dans l'urine, avec 4-Hydroxy-2-phénoxyacétique (4OH-PhAA) et 4-Hydroxyphénoxyéthanol (4OH-PhE) identifiés comme métabolites mineurs (Figure 10) [146].

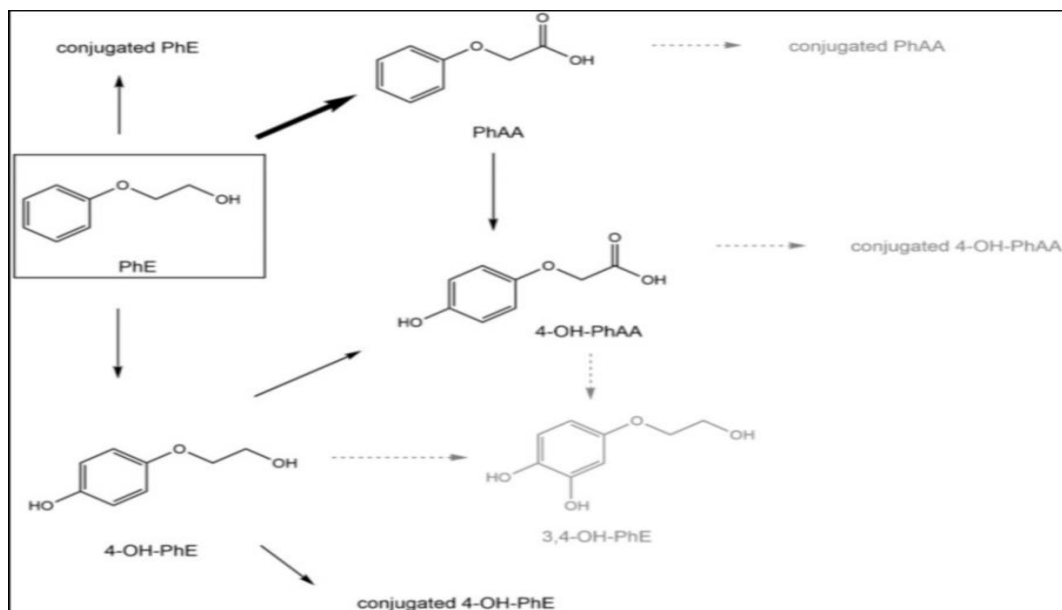


Figure 10. Métabolisme du phénoxyéthanol [148]

IV.2.5.4. Elimination

Le phénoxyéthanol est excrété rapidement et efficacement par l'urine, principalement sous forme métabolisée : après une exposition orale, en moyenne 77% et 12% de la dose administrée ont été excrétés dans les 48 heures sous forme de PhAA et 4-OH-PhAA, respectivement [148]. Les demi-vies d'excrétion des métabolites du phénoxyéthanol étaient comprises entre 1,7 et 3,9 heures. Bien que certaines variations interindividuelles de la biotransformation du PhE aient été observées, le PhAA pourrait être confirmé comme un biomarqueur fiable d'exposition au PhE [146].

IV.2.6. Toxicité

Le profil de sécurité du phénoxyéthanol en tant que conservateur dans les produits cosmétiques a été évalué au niveau européen par le CSSC en 2016. Cette évaluation a conduit le comité à conclure que le phénoxyéthanol était sûr pour les consommateurs - y compris les enfants de tous âges - lorsqu'il est utilisé comme conservateur dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 1%. Cependant, l'ANSM en France a recommandé que le phénoxyéthanol ne soit pas utilisé comme conservateur dans les produits cosmétiques destinés à être appliqués sur la zone des couches (y compris les lingettes) des enfants de moins de 3 ans. Cette recommandation était basée sur un calcul d'exposition cumulée dans le pire des cas couvrant les cinq produits cosmétiques les plus utilisés chez les enfants français. Lorsque les lingettes et les produits cosmétiques destinés à être appliqués sur la zone des couches ont été exclus du calcul de l'exposition, l'évaluation des risques réalisée par l'ANSM en France a

indiqué que l'utilisation du phénoxyéthanol à une concentration maximale de 1% dans les produits cosmétiques était également sûre pour les enfants de moins de 3 ans [145].

Une étude de Wecf France en 2021 a classé le phénoxyéthanol dans la liste rouge, c'est-à-dire parmi les substances très préoccupantes. Ces substances présentent des dangers graves pour la santé, notamment en tant que CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique), PE (perturbateur endocrinien), PBT (persistant, bioaccumulable, toxique), neurotoxiques ou possédant des niveaux équivalents de préoccupation [9].

IV.2.6.1. Toxicité aiguë

A. Toxicité systémique

La toxicité aiguë du phénoxyéthanol a fait l'objet de nombreuses études. La plupart d'entre elles ont été conduites pour des évaluations quantitatives de la toxicité (doses toxiques et surtout doses létales). Le PhE est peu toxique pour l'animal [140].

Les données expérimentales montrent que la toxicité de l'EGPhE varie avec les espèces. Les valeurs des doses létales 50 (DL₅₀) sont résumées dans le tableau 10 [149] :

Tableau 10. DL₅₀ de l'EGPhE [141]

Voie	Espèce	DL ₅₀
Cutanée	Rat	2300 -14 422 mg/kg
	Lapin	> 2218 mg/kg
	Cobaye	> 22 180 mg/kg

Chez l'homme, les données présentées sont souvent seulement cliniques. Elles montrent, cependant, que tous les éthers de glycol, en cas d'ingestion, à l'instar de n'importe quel solvant organique, induisent une dépression du système nerveux central (SNC) et qu'en cas de surdosage massif, ils peuvent entraîner une atteinte rénale, principalement tubulaire [11,36]. Il est classé comme nocif en cas d'ingestion selon la classification CLP (Figure 11).

Les effets du phénoxyéthanol sont essentiellement locaux et liés à des expositions répétées, les expositions aiguës ou subaiguës étant moins pertinentes pour une utilisation cosmétique courante [150].

B. Toxicité locale

B.1. Irritation oculaire

Expérimentalement, chez le lapin, le phénoxyéthanol présente une irritabilité plus marquée pour les yeux que pour la peau. Suite à une seule instillation dans l'œil du lapin, il entraîne une irritation modérée accompagnée d'une légère opacité cornéenne réversible en 7 jours [36]. Selon l'ECHA, il est un irritant oculaire sévère (Figure 11) [9].

Le phénoxyéthanol fait l'objet d'une classification CLP. La classification et l'étiquetage du PhE figurent dans l'annexe VI du règlement CLP (applicable à partir du 17 décembre 2022 avec possibilité d'application anticipée) [141]:

- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 ; H302
- Irritation oculaire, catégorie 1 ; H319

Substance	Code de dangers et signification	Pictogramme et signification
Phénoxyéthanol	H302: Nocif en cas d'ingestion H319: Provoque une sévère irritation des yeux	GHS07: Toxique, irritant, sensibilisant, narcotique SGH05: Corrosif, irritant 

Figure 11. Classification CLP du Phénoxyéthanol [151].

B.2. Irritation cutanée

Aux concentrations présentes dans les produits cosmétiques ($\leq 1\%$), le phénoxyéthanol n'est pas susceptible de provoquer une dermatite d'irritation [150].

Le potentiel irritant du phénoxyéthanol a été évalué à travers plusieurs études sur des animaux. L'application sous un patch occlusif de solutions de 2% ou 10% de phénoxyéthanol sur une peau intacte ou abrasée a provoqué un léger érythème transitoire chez certains animaux, mais aucune irritation n'a été observée sur une peau intacte après l'application de phénoxyéthanol non dilué [140].

B.3. Sensibilisation

Le phénoxyéthanol présente un faible potentiel de provoquer des réactions de sensibilisation allergique, selon des études animales de maximisation sur des cobayes et des tests de patchs sur des humains. Les données recueillies montrent une fréquence très faible de réactions positives chez les patients testés par patch, allant de zéro à 0,24%. Les études indiquent que le phénoxyéthanol peut être considéré comme un allergène extrêmement rare, voire non allergène du tout, selon les populations étudiées en Europe et les études de surveillance menées entre 1990 et 2012 [145].

Le phénoxyéthanol est largement accepté comme l'un des conservateurs les mieux tolérés dans les produits cosmétiques et n'est pas classé comme sensibilisant par l'ECHA [152].

IV.2.6.2. Toxicité chronique

A. Hépatotoxicité et Hématotoxicité

Les effets systémiques observés dans les études animales avec le PhE, tels que les effets hématologiques et hépatiques, se sont produits à des doses élevées par administration orale qui ne sont pas pertinentes pour son utilisation en tant qu'ingrédient cosmétique.

Les effets hématologiques observés chez les lapins exposés à des doses élevées (600 mg/kg pc/jour et plus) ne sont pas applicables à l'évaluation de la sécurité du PhE dans les cosmétiques. En se basant sur le rapport du CSSC et sur le fait que les consommateurs peuvent utiliser divers produits cosmétiques contenant le même conservateur, la valeur agrégée du PhE à une concentration maximale de 1% est de 2,69 mg/kg pc/jour. Les effets hématologiques observés chez les lapins ont été notés à des doses environ 200 fois supérieures à celles auxquelles les consommateurs sont exposés [145]. Les effets hémolytiques du PhE incluent une hémolyse intra-vasculaire avec anémie régénérative (augmentation du taux de réticulocytes). Cet effet a été observé chez plusieurs espèces (lapins et rats) à des doses supérieures à celles causant une toxicité hépatique chez le rat [140].

Les effets hépatotoxiques se manifestent par une augmentation des activités enzymatiques des phosphatases alcalines, de l'aspartate aminotransférase et de la lactate déshydrogénase dans le sérum, une diminution de la concentration en lipides du foie et du cholestérol sanguin (effet irréversible après 5 semaines), ainsi que des modifications histopathologiques. Pour évaluer le risque, la dose sans effet néfaste observé (NOAEL), basée sur la toxicité hépatique, est de 164 mg/kg pc/j [140].

B. Reprotoxicité

La toxicité pour la reproduction englobe l'altération des fonctions reproductives ou de la capacité à se reproduire chez les hommes et les femmes, ainsi que les effets néfastes possibles sur la descendance. Elle se divise en deux principales catégories [153] :

1. **Effets sur la fertilité masculine ou féminine** : Cela inclut les impacts négatifs sur la libido, le comportement sexuel, la spermatogenèse, l'ovogenèse, l'activité hormonale, et la réponse physiologique, perturbant la capacité de fécondation et le développement de l'ovocyte jusqu'à l'implantation. Ces effets sont souvent étudiés à travers l'infécondité involontaire, définie par l'absence de conception sans contraception sur une période prolongée, généralement évaluée par le délai nécessaire pour concevoir (DNC).
2. **Toxicité pour le développement** : Cette catégorie comprend tout effet perturbant le développement normal avant et après la naissance, incluant des effets embryotoxiques/fœtotoxiques comme la réduction du poids corporel, le retard de croissance,

la toxicité organique, la mortalité, l'avortement, les anomalies structurelles et fonctionnelles, ainsi que les troubles de la reproduction péri- ou postnataux et les altérations du développement mental ou physique jusqu'à la puberté. Chez l'homme, ces effets sont étudiés à travers des paramètres tels que la prématurité, le faible poids de naissance, le retard de croissance intra-utérin, les fausses couches, la mortalité périnatale, les malformations congénitales, et les retards de développement chez l'enfant.

Aucune donnée n'est disponible sur les effets sur la reproduction liés à l'exposition au PhE chez l'homme [141,154]. Cependant, chez l'animal, une exposition à des doses élevées de PhE a montré des effets sur la fertilité et le développement. Une étude sur deux générations de souris exposées au PhE a révélé une légère diminution de la fertilité chez les souris femelles, avec une baisse du nombre de petits par portée pouvant atteindre 10 à 19% à la dose la plus élevée. De plus, une baisse du poids fœtal et une augmentation de la mortalité ont également été observées [140]. Les NOAEL retenus pour les effets sur la reproduction sont présentés dans le Tableau 11.

La cohorte PELAGIE, menée en Bretagne de 2002 à 2006, a suivi 3 421 femmes enceintes jusqu'à la fin de leur grossesse, en évaluant l'état de santé de leurs enfants à la naissance, puis à 2, 4 et 6 ans. Des analyses de huit métabolites d'éthers de glycol, dont l'acide phénoxyacétique (métabolite principal du phénoxyéthanol), ont été réalisées par GC/MS. Les résultats ont montré qu'une augmentation de l'acide phénoxyacétique dans les urines des femmes enceintes était associée à un allongement du délai de conception, à des modifications des niveaux de plusieurs hormones stéroïdiennes dans le sang du cordon, et à des variations du score de compréhension verbale chez l'enfant à 6 ans. Ces résultats nécessitent confirmation, car ils pourraient être influencés par d'autres substances chimiques associées au phénoxyéthanol. Une étude spécifique est nécessaire pour mieux identifier les sources d'exposition et les co-expositions potentielles. Actuellement, ces données épidémiologiques ne permettent pas d'évaluer précisément les risques liés au phénoxyéthanol [22,155].

Le phénoxyéthanol n'est pas classé comme substance toxique pour la reproduction dans la réglementation européenne (CE) N° 1272/2008 relative à la classification, l'étiquetage et l'emballage des produits chimiques (CLP) [73].

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) classe l'EGPhE parmi les perturbateurs endocriniens suspectés d'avoir des effets sur la fertilité ou le développement fœtal[156]. Le guide DEMETER, élaboré par des experts de l'INRS, fournit aux médecins du travail des outils pour évaluer les risques de reproduction liés à l'exposition professionnelle à des produits chimiques. Il contient des fiches sur 170 substances, incluant le phénoxyéthanol,

qui décrivent les dangers pour la reproduction et fournissent des recommandations en fonction de la période d'exposition [157].

Tableau 11. NOAEL pour les effets sur la reproduction [141]

Espèce	Voie	NOAEL		
		Toxicité Maternelle	Toxicité embryonnaire, fœtale ou néonatale (Quand les mères survivent)	Tératogénèse
Souris	Orale	400 mg/kg/j	400 mg/kg/j	> 4000 mg/kg/j
Lapin	Cutanée	300 mg/kg/j	> 1000 mg/kg/j	> 1000 mg/kg/j
Rat	Sous-Cutanée	0,2 mL/kg	0,2 mL/kg	0,4 mL/kg

C. Endocrinotoxicité

L'avis du CSSC ne contient pas de données sur l'activité endocrinienne spécifique du phénoxyéthanol. Selon l'US-EPA, le phénoxyéthanol n'a pas d'activité œstrogénique [145,147]. Cependant, une étude menée par Garlantezec *et al.* en 2013 a suggéré une association entre l'acide phénoxyacétique et des niveaux réduits de SHBG (Sex hormone-binding globulin) et d'autres hormones stéroïdes chez les garçons [22]. Cependant, l'ANSM en France a évalué cette étude ultérieurement et a conclu que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour tirer une conclusion définitive sur ces résultats [145].

D. Génotoxicité et cancérogénèse

Le phénoxyéthanol n'a montré aucun effet géno-toxique dans des tests in vitro ou in vivo. Il n'existe pas de données expérimentales sur ses éventuels effets cancérogènes, ni de données sur les risques mutagènes et cancérigènes liés à l'exposition au phénoxyéthanol chez l'homme [141,154].

IV.2.7. Dangers pour l'environnement

Une étude japonaise a examiné la contamination des rivières par divers agents antimicrobiens couramment utilisés en cosmétique. Le phénoxyéthanol figurait parmi les substances les plus fréquemment détectées [9,158].

IV.2.8. Réglementation d'EGPhE dans les produits cosmétiques

En Algérie, le phénoxyéthanol est répertorié dans l'annexe V du décret exécutif n° 10-114 relatif aux agents conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques, avec une CMA de 1% dans les produits finis [159]. Il est également mentionné dans l'annexe I de l'Arrêté interministériel du 8 Rabie Ethani 1444 correspondant au 2 novembre 2022, portant adoption du règlement technique fixant les analyses, tests et essais pour les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, où il impose aux fabricants et importateurs de réaliser son analyse avant

la mise sur le marché, conformément aux dispositions de cet arrêté, avec une concentration maximale fixée à 1% (Annexe F) [67].

Au niveau européen, il est inscrit à l'entrée 29 de la première partie de l'annexe VI de la directive cosmétique 76/768/CEE, qui fixe la liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques. La concentration maximale d'utilisation de cette substance en tant que conservateur est fixée à 1%. Depuis de nombreuses années, le phénoxyéthanol est l'un des conservateurs les plus couramment utilisés dans l'industrie cosmétique, seul ou en combinaison avec d'autres [140]. Il est cependant interdit dans les produits certifiés bio [32].

En 2012, l'ANSM en France a publié un rapport sur l'évaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol, concluant que les marges de sécurité étaient acceptables pour les adultes mais insuffisantes pour les enfants de moins de trois ans. L'ANSM recommande donc de ne pas utiliser le phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques pour le siège des enfants et de restreindre sa concentration à 0,4% dans les autres produits pour cette tranche d'âge [140].

En 2017, l'ANSM a constitué une CSST pour évaluer les recommandations spécifiques sur l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques pour enfants. La recommandation de non-utilisation pour les produits destinés au siège a été maintenue, tandis que la concentration maximale de 1% a été jugée acceptable pour les autres produits [150]. Cependant, cette recommandation a cessé d'être en vigueur en décembre 2019 suite à une décision du Conseil d'État [25,151].

En 2019, l'ANSM a demandé aux fabricants de préciser sur l'étiquetage des produits cosmétiques non rincés contenant du phénoxyéthanol, à l'exclusion des déodorants, des produits de coiffage et des produits de maquillage, qu'ils ne peuvent pas être utilisés sur le siège des enfants de 3 ans ou moins [9,25].

IV.3. ETHOXYDIGLYCOL

IV.3.1. Définition

L'éthoxydiglycol est un dérivé aromatique des EG de la série E. Il est également connu sous plusieurs noms, tels que diéthylène glycol monoéthyl éther (DEGEE), éther monoéthylique du diéthylène glycol, éther monoéthylique de diglycol, 3,6-Dioxa-1-octanol et 2-(2-éthoxyéthoxy) éthanol [160].

IV.3.2. Propriétés physico-chimiques

IV.3.2.1. Propriétés physiques

C'est un liquide clair, hygroscopique, inodore et peu volatil, qui est miscible avec l'eau et soluble dans de nombreux solvants organiques polaires, notamment l'acétone et l'éthanol. Sa formule est $C_6H_{14}O_3$ [160,161].

Les principales propriétés physiques de l'éthoxydiglycol sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12. Principales caractéristiques physiques de l'éthoxydiglycol [4,160].

N° CAS	111-90-0
INCI	Ethoxydiglycol
Masse molaire	134,17 g/mol
Pression de vapeur	10 à 18,4 Pa à 20 °C
Coefficient de partage octanol /eau	-0,54
Point de fusion	-76 à -54 °C
Point d'ébullition	195 à 202 °C
Densité	0,99 à 1,027

IV.3.2.2. Propriétés chimiques

Dans les conditions normales d'emploi, le DEGEE est un produit stable. Toutefois, au contact de l'air, ils peuvent s'oxyder lentement avec formation de peroxydes. Le processus est accéléré sous l'effet de la lumière ou de la chaleur. Le DEGEE peut réagir violemment avec les oxydants puissants, les bases et acides forts. Ils possèdent le caractère amphiphile (à la fois hydrophile et hydrophobe) des EG à tendance hydrophile plus marquée.

IV.3.3. Utilisation dans les produits cosmétiques

L'éthoxydiglycol est un solvant et solubilisant couramment utilisé dans divers produits cosmétiques, souvent présent dans 1 à 10% des produits [4]. Il est utilisé dans les crèmes pour le corps, les produits de maquillage, les produits capillaires, les parfums, les eaux de toilette, ainsi que dans les produits de soin du visage. Il est souvent utilisé dans les produits de soin de la peau car il a des propriétés hydratantes et émollientes. En France, sa consommation annuelle moyenne est de 35 tonnes, contre 280 tonnes pour l'EGPhE. Son utilisation est restreinte dans les médicaments et les cosmétiques [24].

IV.3.4. Toxicité

Le DEGEE est vraisemblablement bien absorbé par toutes les voies d'administration et largement distribué dans l'organisme. Il est principalement métabolisé en métabolites acides et excrété en grande partie dans les urines. Le passage transplacentaire du DEGEE ou de ses métabolites est probable [160].

La pénétration cutanée du DEGEE a été mesurée in vitro, avec un taux d'absorption dermique de 55,2% [24]. Son principal métabolite est l'acide 2-(2-éthoxyéthoxy) acétique (EAA) [21], qui était le troisième métabolite le plus fréquemment quantifié dans la population générale du Nord-Pas-de-Calais, présent dans 46% des échantillons urinaires. L'EAA provient du métabolisme du DEGEE, ainsi que du DEGDEE et du TEGEE, qui ne sont pas classés comme reprotoxiques [21,24]. Le dosage de l'EAA urinaire en fin de poste de travail est un indicateur spécifique de l'exposition au DEGEE, bien qu'il n'existe pas de données chez les sujets professionnellement exposés. Des traces d'EAA sont retrouvées dans les urines de sujets non professionnellement exposés, mais aucune valeur biologique d'interprétation pour l'EAA urinaire n'est disponible pour la population professionnellement exposée [160].

Le DEGEE présente une faible toxicité aiguë et est un faible irritant pour la peau et les yeux chez les animaux. Aucun effet sensibilisant n'est attendu. La mort survient seulement après l'administration de doses massives, entraînant une dépression du système nerveux central et une dégénérescence des tubules ou des glomérules rénaux [160].

L'EGDEE faisait partie des EG signalés par l'expertise collective de l'INSERM pour leur potentiel reprotoxique (en plus de l'EGiPE et du DEGBE), pour lesquels le groupe d'experts n'a pu procéder à une caractérisation quantitative du risque, faute de données jugées suffisantes. Des effets reprotoxiques ont été observés dans certaines études sur l'animal avec du DEGEE dont la pureté n'était pas contrôlée. L'absence de données suffisantes ne permet pas d'établir un lien de causalité.

Cependant, l'éthylène glycol (CAS n° 107-21-1), qui est une impureté de synthèse du DEGEE, est connu pour ses effets toxiques sur la reproduction[4]. Selon l'INSERM 2005, il n'y a pas de toxicité testiculaire ni d'effet direct sur la reproduction associés au DEGEE [162].

IV.3.5. Réglementation

En Europe, la réglementation du DEGEE est régie par le Règlement (CE) N° 2016/314 de la Commission. Initialement, le règlement cosmétique (CE) N° 1223/2009 ne prévoyait pas de restrictions spécifiques pour le DEGEE. Toutefois, selon le Règlement (CE) N° 2016/314, l'utilisation du DEGEE est restreinte à une concentration maximale de 1,5% dans les produits cosmétiques, à l'exception des produits d'hygiène buccale [21]. Les experts de la commission de cosmétologie recommandent l'utilisation de DEGEE avec une pureté >99,5% et contenant moins de 0,2% d'éthylène glycol, en raison de la toxicité avérée de ce dernier [24]. Le 2-(2-éthoxyéthoxy)éthanol n'est pas inscrits à l'annexe VI du règlement CLP et ne possèdent pas de classification et d'étiquetage officiels harmonisés au niveau de l'Union européenne[160].

En Algérie, le DEGEE n'est pas répertorié dans les annexes du décret exécutif n°10-114 du 18 avril 2010 du règlement algérien [66].

IV.4. DIMETHOXYETHANE ET 1,2-BIS (2 METHOXYETHOXY) ETHANE

IV.4.1. Définition

L'EGDME (Ethylène Glycol Diméthyle Ether) et le TEGDME (Triéthylène Glycol Diméthyle Ether) sont également connus sous différents noms (Figure 12) [11] :

EGDME (CAS n° 110-71-4) :

- Ethylene glycol dimethylether ;
- 1,2-diméthoxyéthane ;
- Ether diméthylque d'éthylène-glycol.

TEGDME (CAS n° 112-49-2) :

- Triéthylène glycol diméthyl éther ;
- 1,2-bis(2 méthoxyéthoxy)éthane ;
- Triglyme ;
- Ether méthylique du triéthylène glycol.

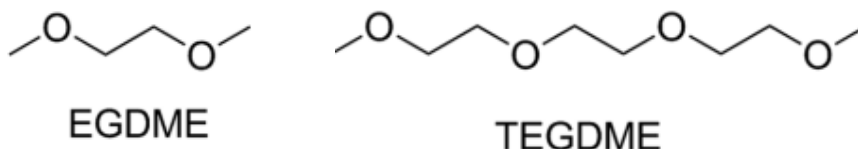


Figure 12. Structure Chimique de l'EGDME et TEGDME [3].

IV.4.2. Propriétés physico-chimiques

Ils sont des liquides incolores et amphiphiles, ce qui leur permet de se dissoudre aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques. Leur caractère amphiphile facilite leur passage à travers les compartiments aqueux et lipidiques. Ces EG sont modérément volatils[163,164].

Les principales caractéristiques physiques de l'EGDME et le TEGDME sont présentées dans le tableau 13.

Tableau 13. Principales propriétés physiques de l'EGDME et le TEGDME [163,164].

	EGDME	TEGDME
Masse molaire	90,1 g / mol	178,224 g/mol
Densité de vapeur	3,11 par rapport à l'air	/
Tension de vapeur	6 400 Pa à 20°C	1,2 hPa à 20°C
Point de fusion	-58°C	/
Point d'ébullition	83,5°C	216°C

IV.4.3. Utilisations

Ils sont interdits d'usage dans les cosmétiques et médicaments. Les principales applications industrielles de ces EG étaient comme intermédiaires de synthèse en chimie, comme solvant, comme composants de peintures, vernis, encres, fluides hydrauliques [135].

IV.4.4. Toxicité

Une étude de Larese Filon *et al.* (1999) a évalué la pénétration cutanée in vitro de plusieurs éthers de glycol, dont l'EGDME, en utilisant des cellules de Frantz pendant 4 heures. L'EGDME, soluble à 100% dans l'eau, a montré un temps de latence <1 heure et un flux de pénétration de $3\,434 \pm 1\,897 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, supérieur à celui des autres éthers testés [24,165].

Il n'existe pas de données spécifiques sur le métabolisme du TEGDME et de l'EGDME. Toutefois, par analogie avec le DEGDME, il est probable que ces composés conduisent à la formation d'acide méthoxyacétique (MAA) via l'action de la monooxygénase P450, suivie d'une oxydation par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases. Le MAA serait responsable de la toxicité observée. Les résultats des études animales indiquent une toxicité comparable à celle du DEGDME (atrophie testiculaire et effets tératogènes à des doses similaires), renforçant l'idée que le MAA est un métabolite clé. La bioaccumulation du MAA est plus importante chez l'homme que chez les rongeurs [164].

Le MAA est souvent détecté dans les échantillons d'urine avec une demi-vie longue d'environ 77 heures [166]. Ce métabolite est commun à plusieurs éthers de glycol, dont l'EGDME et le TEGDME, et est classé comme reprotoxique, ce qui conduit à son interdiction dans les cosmétiques et médicaments. Les fréquences de détection du MAA dans la population générale varient entre 25 et 35% [21,155,167–169], mais certaines études montrent des détections proches de 100%, suggérant une exposition extraprofessionnelle persistante [23,170]. Les niveaux moyens de MAA dans ces études sont bien inférieurs à ceux observés chez les professionnels exposés dans l'industrie des semi-conducteurs [171,172].

L'EGDME et le TEGDME présentent plusieurs risques pour la santé. Ces composés sont associés à des effets toxiques notables, notamment [4,139,162,173]:

- **Toxicité testiculaire** : L'EGDME et le TEGDME peuvent provoquer des dommages aux testicules. Cette toxicité affecte principalement les cellules de la lignée germinale et est dose-dépendante, indépendamment de la voie de pénétration dans l'organisme.
- **Effets tératogènes** : Ces EG peuvent entraîner des anomalies chez le fœtus si l'exposition se produit pendant la grossesse, augmentant ainsi le risque d'effets néfastes sur le développement embryonnaire. Les malformations signalées comprennent des anomalies digitales, des exencéphalie, des fentes palatines, des dysplasies caudales, des malformations crânio-faciales, et des anomalies squelettiques axiales. Dans certains cas, une mortalité fœtale a été observée.
- **Absorption cutanée significative** : Bien que généralement non irritants, l'absorption à travers la peau de l'EGDME et du TEGDME est importante. Il est donc essentiel de protéger adéquatement la peau pour éviter une exposition excessive.
- **Génotoxicité** : Ils présentent tous deux une génotoxicité négative.
- **TEGDME** : il a montré une hémato-toxicité chez le rat et une toxicité pour les organes lymphoïdes.

IV.4.5. Réglementation

L'EGDME et le TEGDME ont été interdits dans les produits cosmétiques par l'ANSM à la suite d'une décision datée du 5 mai 2003, publiée dans le Journal officiel de la République française (JORF) le 14 juin 2003. Une nouvelle mesure de restriction a été prise le 17 septembre 2004, avec une publication au JORF le 17 octobre 2004. Ces deux substances sont inscrites à l'Annexe II de la directive européenne relative aux produits cosmétiques 76/768/CE, qui a été modifiée par la directive 2005/80/CE de la Commission européenne du 21 novembre 2005[140,162,174]. Cette interdiction est également confirmée et renforcée par le Règlement cosmétique européen (CE) N° 1223/2009, qui stipule que l'usage de ces substances est strictement prohibé dans les produits cosmétiques [3].

Classification des substances selon la Directive 67/548/CE [24] :

- **EGDME** :
 - Repr. Cat. 2 : Susceptible d'altérer la fertilité ou d'endommager le fœtus (phrases de risque R60, R61).
- **TEGDME** :
 - Repr. Cat. 2 : Susceptible d'endommager le fœtus (phrase de risque R61) ;
 - Repr. Cat. 3 : Possibilité d'effets nocifs sur la fertilité (phrase de risque R62).

En Algérie, l'EGDME et le TEGDME sont inscrits dans l'Annexe II du Décret exécutif n° 10-114, qui répertorie les substances interdites dans la composition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle [19].

PARTIE PRATIQUE

Objectifs

Les crèmes hydratantes et solaires figurent parmi les produits cosmétiques les plus vendus en Algérie. La présence des EG dans ces produits constitue un risque potentiel, car ils ne sont pas rincés après utilisation, ce qui prolonge le temps de contact avec la peau. De plus, en raison de la diversité de leurs fonctions, ces crèmes cosmétiques sont utilisées par l'ensemble de la population, y compris les enfants.

1/ Objectif principal :

L'objectif principal de notre travail est de doser l'EGDME, le TEGDME (interdits) et les DEGEE, l'EGPhE (règlementés) par chromatographie en phase gazeuse (CPG) couplée à la spectrométrie de masse (SM) dans des produits cosmétiques de type crème commercialisés sur le marché national (Constantine).

2/ Objectifs secondaires :

- Validation d'une méthode d'identification et de quantification de l'EGDME, le TEGDME, le DEGEE et l'EGPhE par CPG-SM ;
- Enquête sur l'exposition aux EG dans la population générale auprès des utilisateurs des produits cosmétiques ;
- Enquête sur les troubles de la fertilité chez les travailleurs de fabrication des crèmes ;
- Évaluation du risque lié à l'exposition au phénoxyéthanol ;
- Evaluation de l'irritation oculaire causée par les crèmes hydratantes et solaires à l'aide de la technique HET-CAM.

Afin d'atteindre ces objectifs, nous avons organisé notre étude selon un ordre chronologique, débutant par la collecte d'informations générales sur les habitudes d'utilisation, avant de se concentrer sur l'analyse chimique des produits. Ainsi, notre travail est divisé en plusieurs volets :

Le premier volet est une enquête auprès des adultes de la wilaya de Constantine. Il vise à connaître leurs habitudes d'utilisation des produits cosmétiques ainsi que leur connaissance des dangers liés à ces produits.

Le deuxième volet se concentre sur les mamans de la même région. Il a pour objectif de comprendre les habitudes d'utilisation des produits cosmétiques chez les enfants et d'évaluer la connaissance des mamans sur les dangers associés à l'utilisation de ces produits pour leurs enfants.

Les résultats des enquêtes ont joué un rôle clé dans la détermination des critères d'échantillonnage, notamment en ce qui concerne le type de produit, les canaux de distribution, les gammes de prix et les origines des produits. En effet, les données recueillies ont permis de cibler précisément les produits cosmétiques utilisés par les résidents de la

Objectifs

wilaya de Constantine, en tenant compte de leurs habitudes d'achat, de leurs préférences et des produits les plus couramment disponibles sur le marché. Ces enquêtes ont également permis de mieux cerner l'exposition générale aux crèmes cosmétiques, un élément essentiel pour l'évaluation des risques d'exposition, notamment lors du calcul de la marge de sécurité.

Le troisième volet concerne l'évaluation de l'exposition professionnelle dans les industries cosmétiques, où la fabrication de crèmes cosmétiques est prédominante. Le choix de cette enquête a été motivé par la nécessité d'examiner la toxicité éventuelle chez une population exposée de manière chronique et intense, en lien avec la fabrication de ces produits. L'objectif est d'évaluer leur connaissance de la composition des produits cosmétiques et des risques associés à leur exposition en milieu professionnel.

Le quatrième volet porte sur le dosage des EG dans des crèmes cosmétiques hydratantes et solaires commercialisées sur le marché constantinois. L'objectif était de doser les EG (EGDME, TEGDME, DEGEE, et EGPhE) dans ces produits afin de vérifier leur conformité avec les réglementations en vigueur.

Le cinquième volet porte sur l'évaluation des risques liés à l'exposition au phénoxyéthanol. Cette évaluation se divise en deux parties :

1. **L'évaluation de la marge de sécurité** en calculant la dose de phénoxyéthanol présente dans les crèmes cosmétiques, sur la base des résultats de l'analyse chimique et des données d'exposition recueillies par les enquêtes. Cela permet de déterminer si l'exposition des consommateurs est en deçà des seuils de sécurité recommandés par les autorités sanitaires.
2. **L'évaluation du pouvoir irritant oculaire du phénoxyéthanol** a été réalisée à l'aide du test HET-CAM, en raison de sa classification comme irritant oculaire sévère (H319). Ce test est essentiel, car bien que ces produits aient été testés au niveau cutané (test de Draize) sans présenter d'irritation, les crèmes testées peuvent néanmoins entrer en contact avec les yeux. Étant un irritant oculaire, le phénoxyéthanol présente un risque particulier pour la santé des consommateurs.

**ENQUETE SUR L'EXPOSITION AUX ETHERS DE GLYCOL
PAR LES PRODUITS COSMETIQUES DANS LA
POPULATION DE CONSTANTINE.**

CHAPITRE I. MATERIEL ET METHODES

Contexte et objectifs de l'enquête

Les cosmétiques représentent la deuxième source d'exposition aux substances chimiques, après l'alimentation. En raison de leur diversité fonctionnelle, les cosmétiques concernent l'ensemble de la population. Les produits cosmétiques font l'objet de nombreuses polémiques concernant leurs effets néfastes, tant à court terme qu'à long terme. Ces produits sont de plus en plus médiatisés, et leurs effets sont régulièrement sujets à controverse. Ces facteurs illustrent l'ampleur de l'exposition globale aux substances chimiques présentes dans les produits cosmétiques et les dangers potentiels qui en découlent.

Pour évaluer l'exposition de la population générale aux EG due à l'utilisation des produits cosmétiques non rincés (PCNR) dans la wilaya de Constantine, notre étude a été divisée en deux volets :

1. **Le premier volet** consiste en une enquête auprès des adultes.
2. **Le deuxième volet** consiste en une enquête auprès des mères pour évaluer l'exposition des enfants.

Ces deux volets permettront d'obtenir une compréhension approfondie des habitudes d'utilisation des PCNR chez les adultes et les enfants, ainsi que des connaissances sur les EG et les dangers associés à ces produits.

L'enquête a été réalisée auprès de volontaires résidant dans la wilaya de Constantine. Un questionnaire papier a été privilégié pour éviter les biais liés à une enquête en ligne, tels que la possibilité pour les participants de rechercher des informations pendant le remplissage du questionnaire. L'interrogatoire vise particulièrement tous les produits non rincés appliqués sur la peau, tels que les crèmes, lotions et maquillage, ce qui offre une plus grande opportunité d'absorption par la peau. Parmi ces produits, ceux destinés au corps peuvent être appliqués sur une grande surface cutanée, entraînant un potentiel d'exposition beaucoup plus élevé que la plupart des autres produits cosmétiques.

Notre étude a été menée dans une seule région, Constantine, car une étude américaine réalisée dans 10 villes a montré que les variations régionales, qu'elles soient climatiques ou culturelles, n'ont pas d'influence significative sur l'utilisation des PCNR, y compris les crèmes cosmétiques [43]. Une autre étude française n'a détecté aucune différence significative de consommation selon les régions d'habitation [175]. Par conséquent, le choix de Constantine permet de concentrer l'étude sur une seule région, tout en étant soutenu par des données indiquant que ces facteurs n'affectent pas de manière significative l'utilisation des produits.

I.1. ENQUETE AUPRES DES ADULTES DE LA WILAYA DE CONSTANTINE

I.1.1. Type d'étude et population

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive, menée auprès d'adultes volontaires résidant dans la wilaya de Constantine, afin de connaître leurs habitudes d'utilisation des PCNR appliqués sur la peau.

I.1.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion

I.1.2.1. Critères d'inclusion

La participation était basée sur le volontariat. La population cible comprenait toute personne adulte, de deux sexes, résidant dans la wilaya de Constantine et souhaitant répondre aux questions sur l'utilisation des produits cosmétiques, indépendamment de leur sexe et de leur statut professionnel.

I.1.2.2. Critères de non-inclusion

- Les habitants des autres wilayas de l'Algérie ;
- Les personnes mineures.

I.1.3. Collecte des données

La collecte de données s'est déroulée sur une période d'un mois, du 1er mars au 1er avril 2023. Les données ont été recueillies de manière anonyme. Le questionnaire a été distribué sur support papier et rempli en interagissant directement avec les participants.

I.1.4. Paramètres étudiés

Le questionnaire comprend 14 items (Annexe G) et a été structuré en quatre parties :

- Partie I : Données démographiques ;
- Partie II : Habitudes d'utilisation des produits cosmétiques ;
- Partie III : Connaissance des perturbateurs endocriniens et plus précisément des EG ;
- Partie IV : Effets toxiques rencontrés lors de l'utilisation des produits cosmétiques en question, ainsi que les mesures prises face à ces problèmes.

Le questionnaire était strictement anonyme.

I.2. ENQUETE SUR L'UTILISATION DES PRODUITS COSMETIQUES POUR ENFANTS

I.2.1. Population d'étude

L'enquête par questionnaire a été réalisée auprès de mères volontaires résidant dans la wilaya de Constantine afin de déterminer les PCNR les plus couramment utilisés chez les enfants de moins de 3 ans de deux sexes.

Les enfants de moins de 3 ans, ont des caractéristiques anatomiques et physiologiques distinctes de celles des adultes, ce qui en fait une population spécifique. Leur peau, encore immature avec une fonction barrière moins développée, absorbe les produits plus rapidement en raison de la faible épaisseur de l'épiderme et du ratio élevé surface de peau/poids corporel. De plus, le pH alcalin de leur peau réduit la défense microbienne, et la fragilité accrue de la zone du siège due aux couches nécessite des soins particuliers. Ces éléments rendent essentielle l'attention portée à la formulation et à l'évaluation des produits cosmétiques adaptés aux jeunes enfants [176].

I.2.2. Critères d'inclusion et de non inclusion

I.2.2.1. Critères d'inclusion

- Mères résidant dans la wilaya de Constantine ;
- Mères d'enfants âgés de moins de 3 ans.

I.2.2.2. Critères de non inclusion

- Mères résidant dans d'autres wilayas de l'Algérie ;
- Mères d'enfants âgés de plus de 3 ans.

I.2.3. Collecte des données

La collecte des données s'est déroulée sur une période de trois semaines, du 20 février au 13 mars 2023. Les données ont été recueillies de manière anonyme grâce à un questionnaire administré directement par des enquêteurs.

Les participantes, exclusivement des mères volontaires, ont été recrutées sur la base d'une méthode d'échantillonnage non probabiliste par convenance. Le recrutement a eu lieu dans des lieux accessibles et fréquentés par des familles, tels que des établissements de santé, des écoles et des parcs publics.

I.2.4. Paramètres étudiés

Le questionnaire contient 15 questions en rapport avec (Annexe H) :

- Renseignements sur les participants : âge, niveau éducatif, nombre d'enfants et profession ;
- Habitudes d'utilisation des produits cosmétiques chez les enfants ;
- Connaissance de Phénoxyéthanol ;
- Effets toxiques rencontrés lors de l'utilisation des produits cosmétiques et mesures prises pour y remédier.

I.3. TRAITEMENT DES DONNEES

Les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 20.0 et le logiciel Microsoft Office Excel 2021. Les associations entre les variables catégorielles ont été testées par les tests du Khi Deux ou de Fisher. Les valeurs de p strictement inférieures à 0.05 étaient considérées comme significatives.

CHAPITRE II. RESULTATS

II.1. ENQUETE AUPRES DES ADULTES DE LA WILAYA DE CONSTANTINE

II.1.1. Données socio-démographiques

270 personnes utilisant des produits cosmétiques (PC) ont été recrutées pour notre étude, dont 71,1% de femmes et 28,9% d'hommes (Tableau 14). La majorité des participants avaient un âge compris entre 21 et 35 ans ($n=199$) (Tableau 15). Parmi ces 270 personnes, 193 utilisaient des produits cosmétiques non rincés (PCNR) appliqués sur la peau, représentant 71,5% des répondants, dont 90,1% de femmes et 25,6% d'hommes (Tableau 14).

II.1.1.1. Répartition selon le sexe

Parmi les 193 participants utilisant des PCNR inclus dans notre enquête, une prédominance féminine a été observée, avec 173 femmes (89,6%), contre 20 hommes (10,4%). Le sex-ratio (Homme/Femme) est de 0,1156.

Une relation significative entre l'utilisation des PCNR et le sexe ($p<0,05$), avec une tendance marquée vers une utilisation plus fréquente chez les femmes par rapport aux hommes (Tableau 14).

Tableau 14. Association entre l'utilisation des PCNR et le sexe.

		Sexe		Total	Valeur du p (Khi Deux)	OR
		Male	Femelle			
Utilisation des PCNR	Oui	20 (10,4%)	173 (89,6%)	193		
	Non	58 (75,3%)	19 (24,7%)	77		
Total		78 (28,9%)	192 (71,1%)	270	0,000	26,405

II.1.1.2. Répartition selon la tranche d'âge

Parmi les 193 personnes utilisant des PCNR, une majorité se situe dans la tranche d'âge de 21 à 35 ans, représentant 81,9% ($n=158$) du total. Une valeur de $p<0,05$ indique une association statistiquement significative entre l'utilisation des PCNR et l'âge (Tableau 15).

Tableau 15. Association entre l'utilisation des PCNR et l'âge.

		Tranche d'âge (Ans)				Total	Valeur du p (Khi Deux)
		[18 – 20]	[21 – 35]	[36 – 45]	> 45		
Utilisation des PCNR	Oui	16 (8,3%)	158 (81,9%)	12 (6,2%)	7 (3,6%)	193	
	Non	10 (13%)	41 (53,3%)	16 (20,7%)	10 (13%)	77	
Total		26 (9,6%)	199 (73,7%)	28 (10,4%)	17 (6,3%)	270	0,000

II.1.1.3. Répartition selon le statut marital

La majorité des utilisateurs des PCNR sont célibataires (67,4%, n=130), tandis que 32,6% (n=63) sont mariés. Une association statistiquement significative a été observée entre l'utilisation des produits cosmétiques et le statut marital ($p < 0,05$). Les célibataires sont plus susceptibles d'utiliser des produits cosmétiques par rapport aux personnes mariées (Tableau 16).

Tableau 16. Association entre l'utilisation des PCNR et le statut marital.

		Statut marital		Total	Valeur du p (Khi Deux)	OR
		Marié	Célibataire			
Utilisation des PCNR	Oui	63 (32,6%)	130 (67,4%)	193		
	Non	45 (58,4%)	32 (41,6%)	77		
Total		108 (40%)	162 (60%)	270	0,000	2,902

Parmi les 58 femmes mariées qui utilisent les PCNR, 51,7% (n=30) ont des enfants, 27,6% (n=16) sont actuellement enceintes, et 20,7% (n=12) envisagent une grossesse prochaine (Tableau 17). Les résultats indiquent une utilisation moins fréquente des PCNR parmi les femmes enceintes ou celles qui planifient une grossesse.

De ces 12 femmes planifiant une grossesse, 4 ont déclaré être suivies pour infertilité. L'une de ces femmes, âgée de 38 ans, a déjà 1 enfant, tandis que les autres n'ont pas encore d'enfant. Parmi les 30 femmes ayant des enfants, la majorité (87%) ne signale aucun problème de santé chronique chez leurs enfants. Les 13% restantes rapportent des problèmes tels que des antécédents de prématurité et un faible poids à la naissance (< 2500 g).

Tableau 17. Utilisation des PCNR chez les femmes mariées.

		Femme mariée			Total
		Projet de grossesse	Enceinte	Ayant enfant	
Utilisation des PCNR	Oui	12 (20,7%)	16 (27,6%)	30 (51,7%)	58
	Non	4 (26,7%)	2 (13,3%)	9 (60%)	15
Total		16 (21,9%)	18 (24,7%)	39 (53,4%)	73

II.1.1.4. Répartition selon le statut professionnel

Les étudiants universitaires sont les plus nombreux à utiliser des produits cosmétiques (60,1%, n=116), tandis que les ouvriers sont les moins nombreux. Une valeur de $p < 0,05$ signifie une association statistiquement significative entre la profession et l'utilisation des produits cosmétiques (Tableau 18).

Tableau 18. Association entre l'utilisation des PCNR et le statut professionnel.

		Statut professionnel				Total	Valeur du p (Khi Deux)
		Etudiant	Employé	Sans emploi	Ouvrier		
Utilisation des PCNR	Oui	116 (60,1%)	47 (24,4%)	23 (11,9%)	7 (3,6%)	193	
	Non	17 (22,1%)	24 (31,2%)	24 (31,2%)	12 (15,5%)	77	
Total		133 (49,2%)	71 (26,3%)	47 (17,4%)	19 (7,1%)	270	0,000

II.1.2. Habitudes d'utilisation des produits cosmétiques

II.1.2.1. Répartition selon les types de produits cosmétiques utilisés

Dans notre enquête, on s'est basé sur la classification selon l'ANSM en France, où les produits sont classés en quatre catégories : produits pour la peau, produits d'hygiène, produits capillaires et autres (parfum, eaux de Cologne ...) (Annexe B) [34].

Parmi les 270 participants de l'enquête, 100% utilisent des produits d'hygiène, 69% des parfums, et 63% des produits pour la peau. Les produits capillaires sont les moins utilisés, avec seulement 15% des participants les mentionnant. Parmi les 170 personnes qui utilisent des produits pour la peau, les crèmes hydratantes sont les plus populaires (85%), suivies par les crèmes solaires (80%) et les produits de maquillage (57%). Les crèmes de fond de teint (37%) et les crèmes désodorisantes (30%) sont moins couramment utilisées. Les crèmes anti-transpirantes, antirides et anticellulite sont les moins utilisées, avec des taux respectifs de 11%, 8% et 3%.

Étant donné que les crèmes hydratantes et solaires sont les plus utilisées parmi les PCNR appliqués sur la peau, Nous allons examiner plus en détail les habitudes de consommation de ces deux types de crèmes dans la partie suivante de notre étude.

II.1.2.2. Répartition selon la fréquence d'utilisation des crèmes cosmétiques

Utilisation quotidienne prédominante pour les deux types de crèmes cosmétiques, hydratante et solaire, avec des taux respectifs de 60,1% et 66,4% (Tableau 19). Cette utilisation quotidienne correspond à une application une fois par jour pour les crèmes hydratantes et deux fois par jour pour les crèmes solaires.

Tableau 19. Répartition selon la fréquence d'utilisation des crèmes hydratantes et solaires.

Crème Cosmétique	Fréquence d'utilisation				Total
	Chaque jour	3 Fois / Semaine	1 Fois / Semaine	Rarement	
Hydratante	89 (60,1%)	37 (25%)	17 (11,5%)	5 (3,4%)	148
Solaire	91 (66,4%)	30 (21,9%)	12 (8,8%)	4 (2,9%)	137

II.1.2.3. Répartition selon le lieu d'achat des crèmes cosmétiques

85% des participants déclarent acheter leurs produits dans des magasins de produits cosmétiques, 53% en pharmacie, 21% dans des magasins de parapharmacie, 11% en ligne, 8% en supermarché et 2% dans les instituts de beauté.

II.1.2.4. Répartition selon le critère de choix des crèmes cosmétiques

29% considèrent que l'efficacité est un critère important dans le choix d'un produit cosmétique, tandis que 27% attribuent de l'importance à la marque. Ensuite, 19% déclarent prêter attention au prix, 14% se soucient de la composition des produits, et 11% accordent de l'importance au label « Bio » retrouvé sur l'emballage des produits.

II.1.2.5. Répartition selon l'origine des crèmes cosmétiques utilisées

Selon les données recueillies par le questionnaire, 46% des participants utilisent à la fois des produits d'origine étrangère et algérienne, 29% privilégient les marques étrangères, et 25% optent pour des marques algériennes.

II.1.2.6. Répartition selon les marques étrangères des crèmes cosmétiques utilisées

Parmi la multitude des marques d'origine étrangère de produits cosmétiques et sur les 170 participants, Nivea est la marque la plus utilisée, avec un pourcentage de 69%, suivie par la marque Avène, utilisée par 51% des participants.

II.1.2.7. Répartition selon les marques algériennes de crèmes cosmétiques utilisées

Parmi les marques algériennes de produits cosmétiques, *Venus* est la plus utilisée par les participants, avec un taux de 63%, suivie de *Piové* (36%) et d'*Abusaad* (21%).

II.1.2.8. Répartition selon le budget mensuel d'achat de produits cosmétiques

43,0% des participants ont un budget de moins de 1000 DA pour l'achat des PCNR, et 47,2% se situent entre 1000 et 5000 DA (Tableau 20). La majorité des utilisateurs de produits locaux disposent d'un budget <1000 DA (75%), tandis que ceux qui utilisent des produits importés ont un budget généralement compris entre 1000 et 5000 DA (89%).

Tableau 20. Répartition des participants selon le budget d'achat des PCNR

	Effectifs	Pourcentage
<1000 DA	83	43,0%
1000 - 5000 DA	91	47,2%
>5000DA	19	9,8%
Total	193	100%

II.1.2.9. Répartition selon l'habitude de lecture des étiquettes des PC

71% (n=137) des utilisateurs des PCNR déclarent lire les étiquettes. Une valeur de $p < 0,05$ indique une association significative entre l'utilisation des PCNR et la lecture des étiquettes. L'odds ratio est de 1,934, ce qui suggère que la lecture des étiquettes pourrait influencer l'utilisation des PCNR (Tableau 21).

Tableau 21. Association entre l'utilisation des PCNR et la lecture des étiquettes.

	Lecture des étiquettes		Total	Valeur du p (Khi Deux)	OR
	Oui	Non			
Utilisation des PCNR	Oui	137 (71%)	56 (29%)	193	
	Non	43 (55,8%)	34 (44,2%)	77	
Total		180 (66,7%)	90 (33,3%)	270	0,022
					1,934

Une tendance générale à lire les étiquettes est observée parmi les utilisateurs des PCNR, sans différence significative en fonction de l'âge, du statut de femme mariée ou de la profession ($p > 0,05$). Toutefois, les femmes projetant une grossesse ou ayant des enfants, ainsi que les étudiants et les employés, lisent les étiquettes à des taux plus élevés. Globalement, la proportion de lecteurs d'étiquettes est homogène à travers les différentes tranches d'âge (Tableau 22).

Tableau 22. Association entre l'âge, le statut des femmes mariées et la profession avec la lecture des étiquettes chez les utilisateurs des PCNR.

		Lecture des étiquettes		Total	Valeur du p (Fisher)
		Oui	Non		
Tranche d'âge	[18 – 20] Ans	9 (56,3%)	7 (43,7%)	16	
	[21 – 35] Ans	115 (72,8%)	43 (27,2%)	158	
	[36 – 45] Ans	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12	
	> 45 Ans	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7	
	Total	137 (71%)	56 (29%)	193	0,558
Femme mariée	Enceinte	10 (62,5%)	6 (37,5%)	16	
	Projet de grossesse	12 (100%)	0	12	
	Ayant Enfant	27 (90%)	3 (10%)	30	
	Total	49 (84,5%)	9 (15,5%)	58	0,603
Profession	Etudiant	85 (73,3%)	31 (26,7%)	116	
	Employé	33 (70,2%)	14 (29,8%)	47	
	Sans emploi	15 (65,2%)	8 (34,8%)	23	
	Ouvrier	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7	
	Total	137 (71%)	56 (29%)	193	0,726

II.1.2.10. Répartition selon les ingrédients controversés dans les PC

Les substances controversées dans les produits cosmétiques sont de plus en plus nombreuses. Les médias présentent des listes de substances dites « indésirables », « toxiques », alarmant le consommateur qui veut les éviter à tout prix [31].

Parmi les 137 participants qui consultent les étiquettes des PCNR avant achat, 60% (n=82) se méfient des conservateurs, 22% (n=30) des colorants, 10% (n=13) des parfums, et 5% (n=7) des tensioactifs. En outre, 4% expriment des réserves concernant d'autres substances comme les antioxydants, les filtres UV, les huiles minérales et les hydrocarbures (vaseline et paraffine). Parmi ceux qui se méfient des conservateurs, 33% citent les parabènes, 13% le phénoxyéthanol et l'acide sorbique, et 8% le thiazolinone, tandis que 32% ne se sont pas prononcés sur cette question. L'ethoxydiglycol n'est pas cité par les participants.

II.1.3. Répartition selon la connaissance des perturbateurs endocriniens (PE)

Sur les 270 participants interrogés, 138 (51,1%) ont répondu à la question sur la connaissance des PE, tandis que 132 (48,9%) ne se sont pas prononcés, indiquant une proportion notable de non-répondants. Parmi les utilisateurs de PCNR, 47,4% (n=63) déclarent connaître le terme, tandis que 52,6% (n=70) affirment ne pas le connaître, ce qui montre une connaissance relativement élevée des PE dans ce groupe (Tableau 23).

Tableau 23. Association entre l'utilisation des PCNR et la connaissance des PE

		Connaissance des PE		Total
		Oui	Non	
Utilisation des PCNR	Oui	63 (47,4%)	70 (52,6%)	133
	Non	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5
Total		67 (48,6%)	71 (51,4%)	138

Les personnes ayant une connaissance des PE sont plus susceptibles de lire les étiquettes des produits cosmétiques (n=55, 54,5%) que celles qui n'en ont pas (n=46, 45,5%). La valeur p ($p=0,004$) indique une association significative entre la connaissance des PE et la lecture des étiquettes. En effet, les personnes informées sur les PE ont environ 3,587 fois plus de chances de lire les étiquettes des produits cosmétiques que celles qui ne le sont pas (Tableau 24).

Tableau 24. Association entre la connaissance des PE et la lecture des étiquettes chez les utilisateurs des PCNR.

		Connaissance PE		Total	Valeur du p (Khi Deux)	OR
		Oui	Non			
Lecture des étiquettes	Oui	55 (54,5%)	46 (45,5%)	101	0,004	3,587
	Non	8 (25,0%)	24 (75,0%)	32		
Total		63 (47,4%)	70 (52,6%)	133		

Dans la liste des conservateurs cités par les participants, deux PE ont été mentionnés : le phénoxyéthanol et les parabènes. Parmi les utilisateurs qui ont signalé le phénoxyéthanol et les parabènes comme des conservateurs à éviter dans les produits cosmétiques, 85,2% d'entre eux déclarent connaître les PE (Tableau 25).

Tableau 25. Association entre la connaissance des PE et les conservateurs PE signalés chez les utilisateurs des PCNR

		Conservateur PE		Total
		Phénoxyéthanol	Parabènes	
Connaissance PE	Oui	6 (26,1%)	17 (73,9%)	23 (85,2%)
	Non	0	4 (100,0%)	4 (14,8%)
Total		6 (22,2%)	21 (77,8%)	27

Parmi les 14 femmes ayant exprimé des craintes concernant les conservateurs PE, la majorité 78,6% (n=11) craignent les parabènes, tandis que seulement 21,4% (n=3) craignent le phénoxyéthanol. Les parabènes semblent être le conservateur le plus cité dans cette population. Il est important de noter que les femmes enceintes n'ont pas mentionné le phénoxyéthanol comme un conservateur à éviter, alors qu'une a cité les parabènes (Tableau 26).

Tableau 26. Connaissance des conservateurs PE par les femmes mariées.

	Conservateurs PE		Total
	Phénoxyéthanol	Parabènes	
Enceinte	0	1 (100%)	1 (7,1%)
Projet de grossesse	1 (25%)	3 (75%)	4 (28,6%)
Ayant Enfant	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (64,3%)
Total	3 (21,4%)	11 (78,6%)	14

Pour évaluer la connaissance des femmes en âge de procréer sur les risques liés aux PE présents dans les PC, les femmes âgées de 18 à 45 ans ont été regroupées (n=253). Les PE représentent un risque significatif pendant cette période, pouvant entraîner des effets à la fois immédiats (malformations congénitales, avortements spontanés) et à long terme (obésité, diabète, cancers hormono-dépendants). Un peu plus de la moitié des femmes (51,1%, n=67) n'ont pas connaissance des PE, tandis que 48,9% (n=64) en ont connaissance. Cependant, une proportion importante (48,2%, n=122) des femmes n'a pas répondu à la question (Tableau 27). Parmi celles qui connaissent les PE, 31 (48,4%) les associent à un risque de cancer, 20 (31,2%) à un risque d'infertilité, 6 (9,4%) à des dérèglements hormonaux, et 7 (10,9%) à des risques de malformations congénitales.

Tableau 27. Répartition des femmes en âge de procréation selon la connaissance des PE.

	Connaissance PE			Sans réponse	Total
	Oui	Non	Total		
Age de procréation	64	67	131	122	253
	48,9%	51,1%	100,0%		
			51,8%	48,2%	100,0%

II.1.4. Répartition selon les effets toxiques rencontrés lors de l'utilisation des PC

Parmi les 270 personnes interrogées, 20% (n=54) ont signalé des effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques. Les atteintes cutanées, telles que les irritations, la déshydratation, les boutons et les photosensibilisations, sont les effets les plus courants, représentant 85,2% (n=46) des cas signalés. Les perturbations endocriniennes, incluant des troubles tels que les perturbations du cycle menstruel, la puberté précoce, le risque d'infertilité, les déséquilibres hormonaux et les malformations congénitales, constituent 14,8% (n=8) des effets signalés (Tableau 28).

Tableau 28. Répartition en fonction des effets toxiques rencontrés.

	Effets Toxiques		Total
	Atteintes cutanées	PE	
Utilisation des PC	46 85,2%	8 14,8%	54 100,0%

En ce qui concerne les crèmes hydratantes, 54,9% (n=50) des utilisateurs ont rapporté des problèmes de toxicité, contre 45,1% (n=41) pour les crèmes solaires. Les perturbations endocriniennes ont été observées chez 16% des utilisateurs de crèmes hydratantes et 17,1% des utilisateurs de crèmes solaires, sans différence significative entre les deux types de crèmes, comme le montrent les valeurs de $p > 0,05$ (Tableau 29).

Tableau 29. Association entre l'apparition des effets toxiques et le type de crème utilisé.

Crème cosmétique	Effets Toxiques		Total	Valeur du p (Khi Deux)
	Atteintes cutanées	PE		
Hydratante	42 (84,0%)	8 (16,0%)	50 (54,9%)	0,616
Solaire	34 (82,9%)	7 (17,1%)	41 (45,1%)	0,663

Une proportion plus élevée de personnes ayant une connaissance des PE rapporte des effets toxiques (56,9%, n=29), qu'ils soient cutanés ou liés aux perturbations endocriniennes,

comparativement à ceux qui n'ont pas cette connaissance. Bien que les effectifs absolus des perturbations endocriniennes soient relativement faibles dans les deux groupes, la proportion relative de signalement est légèrement plus élevée chez les individus informés sur les PE ($p>0,05$) (Tableau 30).

Tableau 30. Association entre la connaissance des PE et les effets toxiques cités.

		Effets toxiques		Total	Valeur du p (Fisher)
		Atteinte cutanée	PE		
Connaissance PE	Oui	24 (82,8%)	5 (17,2%)	29 (56,9%)	
	Non	19 (86,4%)	3 (13,6%)	22 (43,1%)	
Total		43 (84,3%)	8 (15,7%)	51	0,520

Les perturbations endocriniennes sont apparues aussi bien chez les femmes mariées (25%) que chez les célibataires (75%). Chez les femmes mariées, la totalité des perturbations endocriniennes est signalée chez les mamans d'enfants. Les valeurs de p élevées ($>0,05$) indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la fréquence des effets toxiques entre les groupes étudiés, en ce qui concerne les atteintes cutanées et les perturbations endocriniennes (Tableau 31).

Tableau 31. Association entre l'apparition des effets toxiques et le statut marital

		Effets toxiques		Total	Valeur du p (Fisher)
		Atteintes cutanées	PE		
Mariée	Enceinte	2 (100%)	0	2 (16,7%)	
	Projet de grossesse	1 (100%)	0	1 (8,3%)	
	Maman d'Enfant	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9 (75%)	
		10	2	12	
	Total	83,3%	16,7%	100%	
Célibataire		21,7%	25,0%		
		36	6	42	
		85,7%	14,3%	100,0%	
Total		78,3%	75,0%		
		46	8	54	
		85,2%	14,8%	100,0%	$>0,05$

II.1.4.1. Répartition selon les mesures prises face à un effet toxique des PC

Parmi les 54 participants qui ont eu des effets indésirables suite à l'utilisation de produits cosmétiques, 56% déclarent qu'ils jettent le produit cosmétique en question, 54% consultent un médecin spécialiste, 26% se tournent vers des astuces de grand-mère et 23% vers la consultation d'un pharmacien.

II.2. ENQUETE SUR L'UTILISATION DES PRODUITS COSMETIQUES POUR ENFANTS

II.2.1. Données sociodémographiques

Le questionnaire s'adresse aux femmes ayant un enfant ou plus. Toutes les mamans interrogées, soit 62 cas, utilisent des produits cosmétiques pour leurs enfants. La plupart d'entre elles ont déclaré avoir commencé à utiliser des produits cosmétiques pour leurs enfants dès la naissance et jusqu'à l'âge de 12 mois (84%).

II.2.1.1. Répartition selon l'âge des mamans

Parmi les participantes, 58% (n=36) ont un âge compris entre 30 et 40 ans (Tableau 32).

Tableau 32. Répartition des mamans en fonction de l'âge.

	18-30 ans	30-40 ans	Plus de 40 ans	Total
Utilisation des PC	10 16,1%	36 58,1%	16 25,8%	62 100,0%

II.2.1.2. Répartition selon le niveau éducatif des mamans

La majorité des mamans présentent un niveau d'éducation universitaire, représentant 84% (n=52 mamans) (Tableau 33).

Tableau 33. Répartition des mamans en fonction de l'âge.

	Moyen	Secondaire	Universitaire	Autres	Total
Utilisation des PC	3 4,8%	5 8,1%	52 83,9%	2 3,2%	62 100,0%

II.2.1.3. Répartition selon le statut professionnel des mamans

La majorité des mamans enquêtées sont des employées, représentant 71% (n=44) (Tableau 34).

Tableau 34. Répartition des mamans en fonction de l'âge.

	Employé	Sans emploi	Etudiant	Autre	Total
Utilisation des PC	44 71,0%	14 22,6%	1 1,6%	3 4,8%	62 100,0%

II.2.2. Habitudes d'utilisation des produits cosmétiques

II.2.2.1. Répartition selon le type de produit cosmétique utilisé

52% (n=29) des mamans interrogées utilisent des crèmes hydratantes pour leurs enfants, tandis que 11% (n=18) utilisent des crèmes solaires (Figure 13).

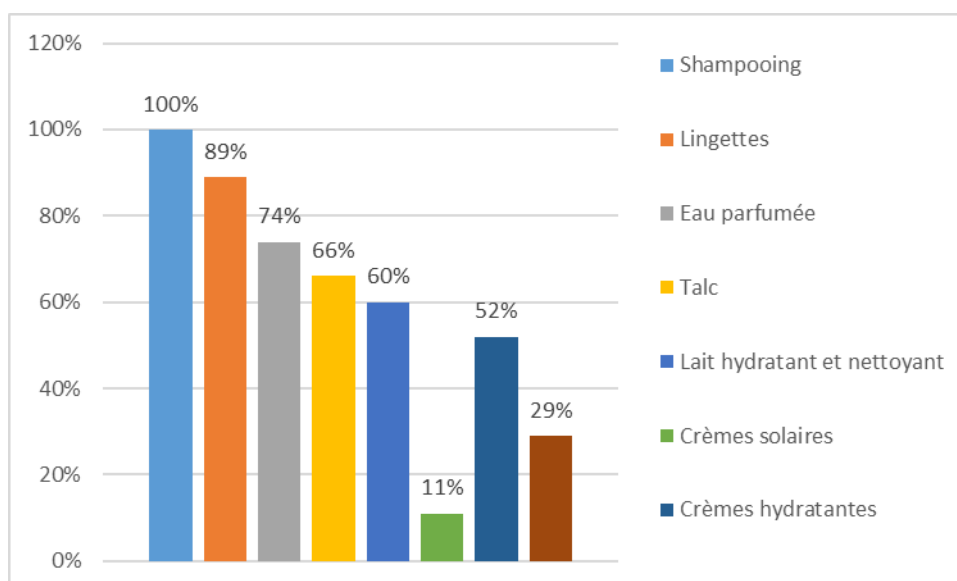


Figure 13. Répartition des cas selon le type de produit cosmétique utilisé chez les enfants (n=62).

II.2.2.2. Répartition selon la fréquence d'utilisation des crèmes cosmétiques

Parmi les 18 mamans utilisant des crèmes solaires, la majorité, soit 72,2% (n=13), les utilise rarement. En ce qui concerne les crèmes hydratantes, sur les 29 participantes, 44,8% (n=13) les utilisent quotidiennement, tandis que 37,9% (n=11) les utilisent rarement (Tableau 35).

Tableau 35. Répartition des cas selon la fréquence d'utilisation de cèmes cosmétiques.

	Fréquence d'utilisation de crèmes				Total
	chaque jour	3 fois / semaine	1 fois / semaine	rarement	
Hydratantes	13 (44,8%)	3 (10,3%)	2 (6,9%)	11 (37,9%)	29
Solaire	2 (11,1%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)	13 (72,2%)	18

II.2.2.3. Répartition selon le lieu d'achat des produits cosmétiques

Sur les 62 participantes, 64% (soit 40 mamans) achètent leurs produits en pharmacie, 18% (soit 11 mamans) les trouvent dans des parapharmacies, 13% (soit 8 mamans) préfèrent les magasins de beauté, et 5% (soit 3 mamans) se rendent dans des supermarchés.

II.2.2.4. Répartition selon les critères d'achat d'un produit cosmétique

49% des participantes choisissent un produit en se basant principalement sur la marque. Les participantes qui privilégient la composition représentent 36% de l'ensemble des cas. Celles qui accordent de l'importance au prix du produit constituent 15% .

II.2.2.5. Répartition selon la marque la plus utilisée

Les mamans ont déclaré utiliser plusieurs marques de produits cosmétiques pour leurs enfants. Les marques d'importation telles que Johnson's, Nivea, Mustela, Mixabébé, etc., sont les plus appréciées dans notre population, avec Johnson's et Nivea en tête, représentant respectivement 24% et 15%. La marque algérienne la plus citée est Venus, avec 11%.

II.2.2.6. Répartition selon la lecture de l'étiquette des produits

74,2% des mamans (n=46) déclarent lire les étiquettes des produits cosmétiques avant de les acheter.

II.2.3. Répartition selon la connaissance des substances controversées

Parmi les 62 mamans participantes, 60% (n=38) ne sont pas au courant des substances à éviter dans les produits cosmétiques. Cependant, 40% (n=24) sont conscientes de ces substances et les évitent. Parmi celles-ci, seulement 5% (n=3) se méfient spécifiquement de la présence du phénoxyéthanol (Figure 14).

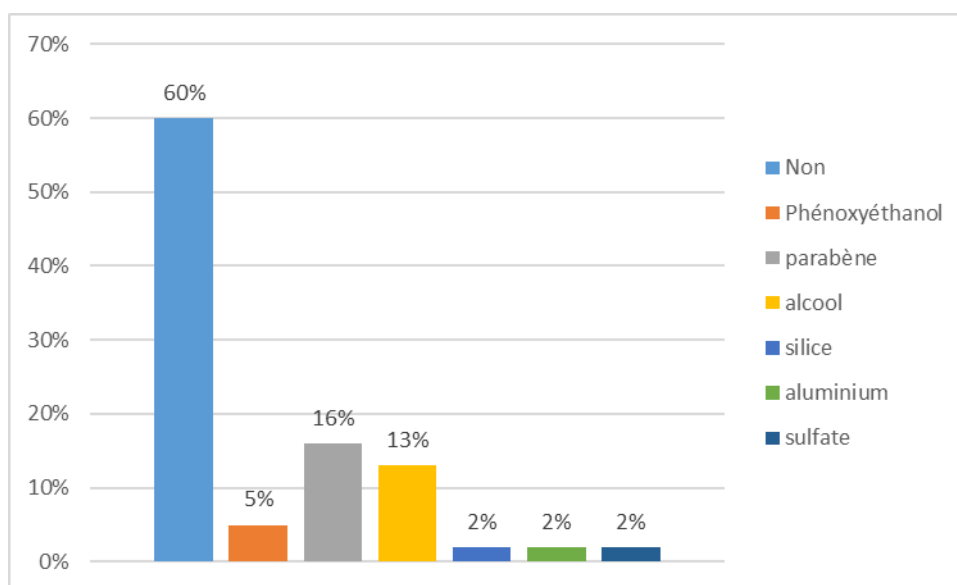


Figure 14. Répartition des cas selon les substances à éviter (n=62).

II.2.3.1. Répartition selon la connaissance de phénoxyéthanol

La majorité des mamans enquêtées, soit 83,9% (n=52), ne reconnaissent pas le phénoxyéthanol. En revanche, 9,7% déclarent le connaître en tant que conservateur, 3,2% en tant que cancérigène, et seulement 1,6% affirment le reconnaître en tant que perturbateur endocrinien ou reprotoxique (Tableau 36).

Tableau 36. Répartition de la connaissance de PhE.

Connaissance PhE	Type de connaissance	
Non		52 (83,9%)
Oui	Conservateur	6 (9,7%)
	Perturbateur endocrinien	1 (1,6%)
	Cancérigène	2 (3,2%)
	Reprotoxique	1 (1,6%)
Total		62

Parmi les 10 participants qui ont une idée sur le phénoxyéthanol, 90% (n=9) lisent les étiquettes, tandis que 10% (n=1) ne le font pas. Ces participants représentent 16,1% de l'ensemble des répondants. Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le fait d'avoir une idée sur le phénoxyéthanol et la lecture des étiquettes parmi les participants de cette étude ($p>0,05$) (Tableau 37).

Tableau 37. Association entre la lecture d'étiquette et la connaissance de PhE.

Connaissance PhE		Lecture étiquette		Total	Valeur du p (Fisher)
		Oui	Non		
Connaissance PhE	Oui	9 (90,0%)	1 (10,0%)	10 (16,1%)	
	Non	37 (71,2%)	15 (28,8%)	52 (83,9%)	
Total		46 (74,2%)	16 (25,8%)	62	0,202

Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la connaissance du phénoxyéthanol et l'âge des mamans, le niveau éducatif, ou la profession ($p>0,05$) (Tableau 38).

Tableau 38. Association entre la connaissance de PhE et l'âge, le niveau éducatif et la profession.

		Connaissance PhE		Total	Valeur du p (Test Fisher)
		Oui	Non		
Age des mamans	18-30 ans	1 (10,0%)	9 (90,0%)	10 (16,1%)	0,814
	30-40 ans	6 (16,7%)	30 (83,3%)	36 (58,1%)	
	plus de 40 ans	3 (18,8%)	13 (81,2%)	16 (25,8%)	
	Total	10 (16,1%)	52 (83,9%)	62 (100,0%)	
Niveau éducatif	Moyen	0	3 (100,0%)	3 (4,8%)	1,000
	Secondaire	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5 (8,1%)	
	Universitaire	9 (17,3%)	43 (82,7%)	52 (83,9%)	
	Autres	0	2 (100,0%)	2 (3,2%)	
	Total	10 (16,1%)	52 (83,9%)	62 (100,0%)	
Profession	Employé	7 (15,9%)	37 (84,1%)	44 (71,0%)	0,850
	Sans emploi	3 (21,4%)	11 (78,6%)	14 (22,6%)	
	Etudiant	0	1 (100,0%)	1 (1,6%)	
	Autres	0	3 (100,0%)	3 (4,8%)	
	Total	10 (16,1%)	52 (83,9%)	62 (100,0%)	

II.2.4. Répartition selon les effets toxiques rencontrés

Lors de l'étude, il a été constaté que 55% des participantes (n=32) ont déclaré que leurs enfants avaient présenté des effets toxiques suite à l'utilisation de produits cosmétiques. Parmi celles-ci, 15% ont mentionné des allergies, 6% des irritations des yeux, 6% des picotements, 5% des brûlures cutanées, 5% des démangeaisons, et 18% ont déclaré avoir observé plusieurs symptômes.

II.2.4.1. Répartition selon les mesures prises face à un effet toxique des PC

Lors de l'étude, parmi les 32 participantes ayant signalé des effets indésirables chez leurs enfants suite à l'utilisation de produits cosmétiques, différentes actions ont été entreprises. La majorité, soit 59% des participantes (12 mamans), ont choisi de consulter un médecin pour remédier à ces effets. Environ 16% (5 mamans) ont opté pour des remèdes de grand-mère. 13% (4 mamans) ont décidé de se débarrasser du produit en question. Seulement 9% (3 mamans) ont recherché des conseils auprès d'un pharmacien pour trouver une solution adaptée.

La majorité des participantes, soit 89% (55 mamans), ont déclaré avoir tenté de réduire l'utilisation des produits cosmétiques pour leurs enfants. Il a été constaté que la majorité des personnes interrogées, soit 61% (38 mamans), ont opté pour le remplacement des produits cosmétiques de leurs enfants par des alternatives naturelles telles que les huiles naturelles, les savons naturels et les compresses mouillées à l'eau.

CHAPITRE III. DISCUSSION

III.1. ENQUETE AUPRES DES ADULTES DE LA WILAYA DE CONSTANTINE

Les substances à risque dans les cosmétiques sont de plus en plus nombreuses. De nombreux cosmétiques contiennent des composants chimiques qui suscitent des interrogations et parfois des polémiques. Parmi ces substances toxiques figurent les EG.

Une enquête a été réalisée auprès des habitants de la wilaya de Constantine pour étudier leurs habitudes d'utilisation des produits cosmétiques, en vue d'une éventuelle évaluation de l'exposition aux EG. 270 personnes utilisant des produits cosmétiques ont participé à l'étude, dont 71,1% de femmes et 28,9% d'hommes. La majorité des participants étaient âgés de 21 à 35 ans (73,7%). La répartition par âge des participants est comparable à celle de la population adulte de la wilaya de Constantine selon l'office nationale des statistiques (ONS), avec une tranche d'âge prédominante entre 20 et 34 ans [177].

Parmi les personnes recrutées, 79% utilisaient les PCNR pour la peau, dont 94% de femmes et 32% d'hommes. Cette répartition met en évidence l'usage fréquent des PCNR, particulièrement chez les femmes. En comparaison, une enquête réalisée en 2023 auprès de plus de 2 207 Américains montre que les femmes utilisent en moyenne 23% de leurs produits quotidiens pour les soins de la peau, tandis que les hommes utilisent environ 9% de leurs produits quotidiens pour ce même usage [178]. Une autre enquête menée par Ficheux *et al.*, a évalué la consommation de produits cosmétiques chez la population française. Les hommes consomment également une gamme variée de cosmétiques, mais dans des proportions moindres que les femmes. En moyenne, les femmes adultes utilisent 16 cosmétiques par jour, contre 8 pour les hommes [179].

La majorité des participants (81,9%) ont entre 21 et 35 ans. Ce résultat soutient le raisonnement logique selon lequel les individus de ce groupe d'âge sont plus soucieux de leur apparence. Ils accordent de l'importance à la façon dont ils se présentent aux autres, et leur confiance en soi ainsi que leur satisfaction en dépendent. Comparativement, l'étude de Tournier *et al.* (2022) a montré une prédominance féminine et une majorité de répondants âgés de moins de 25 ans. Toutefois, ces résultats pourraient être biaisés par la diffusion principale du questionnaire sur les réseaux sociaux, contrairement à notre étude, qui était réalisée sur papier, touchant ainsi une population plus jeune [75].

La majorité des utilisateurs des PCNR sont célibataires (67,4%). Parmi les utilisateurs mariés, 96% sont des femmes. Une étude de RAMSHIDA *et al.* (2014) montre une différence notable dans l'attrait pour les cosmétiques entre les consommateurs mariés et non mariés. Les femmes célibataires sont plus enclines à utiliser des cosmétiques que les femmes mariées, qui tendent à réduire leur usage après le mariage [180].

L'utilisation des PCNR est significativement liée aux variables démographiques telles que l'âge, le sexe, et le statut marital, avec une majorité d'utilisateurs étant des femmes célibataires âgées de 21 à 35 ans. RAMSHIDA *et al.* (2014) ont également observé que ces variables démographiques sont étroitement associées à l'utilisation des cosmétiques [180].

Les PCNR sont utilisés quotidiennement par de nombreuses femmes, y compris celles qui sont enceintes (21%) ou qui ont des projets de grossesse (21%). Ces produits, qui ont un contact important avec la peau, font partie de la consommation courante et peuvent exposer la future maman et l'enfant à naître à des substances potentiellement problématiques pour la santé, telles que des PE, pouvant affecter le développement du fœtus et entraîner des conséquences pour le nouveau-né. Parmi les femmes interrogées, 57% ont des enfants. La majorité des mères (87%) ne signalent aucun problème de santé chronique chez leurs enfants, tandis que 13% rapportent des problèmes tels que des antécédents de prématurité et un faible poids à la naissance (< 2500 g). Une enquête de 2004 menée auprès de plus de 2 300 personnes par l'Environmental Working Group (EWG) aux États-Unis a révélé qu'une femme sur 24 est quotidiennement exposée à des ingrédients de soins personnels reconnus ou suspectés d'être toxiques pour la reproduction et le développement [181]. Ficheux *et al.* ont également évalué la consommation de produits cosmétiques chez la population française, incluant les femmes enceintes, qui constituent une population vulnérable aux expositions chimiques et ont donc fait l'objet d'une attention particulière. Les femmes enceintes représentaient 8% de l'échantillon, et elles utilisent davantage de produits que les femmes non enceintes [179].

Les étudiants universitaires sont les plus intéressés par les produits cosmétiques, suivis des employés, tandis que les chômeurs et les ouvriers montrent moins d'intérêt. Cette tendance pourrait être influencée par les stratégies publicitaires ciblant les jeunes étudiants. Nos résultats suggèrent que le statut socioprofessionnel influence significativement les habitudes d'utilisation des produits cosmétiques. De manière similaire, l'étude de Tournier *et al.* (2022) en France révèle que les étudiants sont les principaux consommateurs, suivis des employés, tandis que les ouvriers et les personnes sans profession sont moins représentés [75].

Les produits cosmétiques pour la peau se classent en troisième position (63%) après les produits d'hygiène (100%) et les parfums (69%), qui sont des produits d'entretien personnel indispensables que les gens continuent d'utiliser pour leur bien-être. En comparaison, sur le marché européen, les articles de toilette, les soins capillaires et les produits de soin de la peau occupent chacun environ 25% du marché global. Dans d'autres régions, comme au Japon et en Chine, les soins de la peau dominent le marché, avec une part de 40% au Japon et 39% en

Chine. Aux États-Unis, cependant, les articles de toilette restent les plus prédominants, représentant 32% du marché des cosmétiques [42]. En France, une étude a examiné l'utilisation de 141 produits, couvrant des articles d'hygiène générale, de soins de la peau, des cheveux, du maquillage, des parfums, des produits solaires, ainsi que des produits de rasage et d'épilation. Les résultats montrent que 88 cosmétiques sont utilisés par au moins 10% des femmes adultes, et 18 par plus de 50%, tels que le shampooing, le gel douche et la crème hydratante [179].

Parmi les produits pour la peau, les crèmes hydratantes et solaires sont les plus populaires, utilisées respectivement par 85% et 80% de la population interrogée, avec une utilisation quotidienne prédominante. Cette préférence pourrait être attribuée à une prise de conscience croissante des effets néfastes de la déshydratation et des rayons UV sur la peau, tels que le vieillissement prématuré et les risques de cancer cutané [182].

La majorité des produits cosmétiques sont achetés dans des magasins spécialisés, tandis que les pharmacies sont moins fréquentées par l'échantillon de personnes interrogées dans ce sondage, malgré la présence de professionnels de santé pour conseiller les clients. Cette préférence peut être due aux prix plus élevés en pharmacie, où les produits passent par des distributeurs grossistes, ce qui augmente les coûts. L'achat en ligne reste peu développé dans notre pays à cause d'un manque de confiance envers les sites de vente. Selon Tournier *et al.*, les lieux d'achat varient selon le genre et l'âge, avec les femmes de 25 à 44 ans préférant les magasins de beauté, suivis des pharmacies [75]. Les participants achètent leurs produits de beauté principalement en fonction de leur efficacité (29%) et de la marque (27%), ce qui diffère d'une étude européenne de 2018, où 60% des personnes ont cité le prix comme principal critère [183]. L'achat en fonction du prix a également été évoqué dans notre enquête, avec un pourcentage de 19%. Seulement 14% se préoccupent de la composition des produits, souvent en raison de la difficulté à identifier les substances toxiques. Le label "bio" attire peu d'intérêt, avec seulement 11% des répondants, un résultat similaire à celui de l'étude européenne [183].

Les participants achètent indifféremment des produits cosmétiques de marque algérienne ou étrangère, ce qui peut s'expliquer par la persistance de l'attrait des produits importés malgré une nette diminution de l'importation et les encouragements en faveur de la fabrication locale et le développement des industries naissantes depuis 2020 [184]. Cela peut être expliqué par le fait que la qualité est un critère d'achat sûr pour certaines consommatrices qui ont le réflexe de faire plus confiance à un produit connu et réputé par son nom et son origine sans même connaître ses composants qu'un nouveau produit algérien et selon la partie précédente de

notre travail 27% des participants préfèrent les bonnes marques. Une étude de Tejal *et al.* révèle que la majorité des participants ne voient pas les cosmétiques de marques prestigieuses comme un symbole de statut social. Environ 40% préfèrent les produits indiens pour leur patriotisme, coût inférieur, et meilleure adéquation à la peau indienne, tandis que 20% privilégient exclusivement les produits étrangers pour leur qualité perçue et leur fiabilité[185]. Parmi les marques de cosmétiques importées, Nivea et Avène étaient les plus appréciées par notre population. Selon un classement mondial de 2021, L'Oréal et Nivea occupent les premières places parmi les cinquante marques de cosmétiques les plus vendues [186]. En ce qui concerne les marques algériennes, Venus était la plus citée, probablement en raison de sa large gamme de produits, notamment pour les soins du visage et du corps, ainsi que pour l'hygiène. Comme indiqué précédemment, ces types de produits sont ceux qui intéressent le plus les participants. De nouvelles marques telles que Piové et Abussad commencent également à se faire une place sur le marché algérien. Les dépenses des consommateurs algériens pour les PCNR montrent un fort intérêt pour les produits cosmétiques, avec 43,0% dépensant moins de 1000 DA et 47,2% investissant entre 1000 et 5000 DA. Cette répartition budgétaire peut expliquer le moindre intérêt des chômeurs et des ouvriers pour ces produits, comme révélé précédemment dans l'enquête. Les utilisateurs de produits locaux ont majoritairement un budget <1000 DA (75%), tandis que ceux qui achètent des produits importés dépensent généralement entre 1000 et 5000 DA (89%). Cette différence s'explique par le fait que les produits locaux sont plus abordables, contrairement aux produits importés, dont le coût est généralement plus élevé. Les politiques de soutien à la production locale, associées aux barrières commerciales augmentant le prix des produits importés, expliquent ces tendances.

Une tendance générale à lire les étiquettes est observée chez 71% des utilisateurs des PCNR, ce qui pourrait influencer leur utilisation de ces produits, sans différence significative selon l'âge, le statut marital ou la profession. Selon l'étude de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) en 2007, 51,2% de la population consulte les étiquettes des cosmétiques [187]. De manière comparable, l'étude de Jacquy *et al.* révèle que 51,9% des femmes vérifient la composition des cosmétiques avant achat, avec une différence significative par rapport à l'âge, où les femmes de 36 à 45 ans lisent davantage les étiquettes des cosmétiques. Ces résultats indiquent une attention modérée portée à la lecture des étiquettes dans ces deux études [188]. Les femmes projetant une grossesse ou ayant des enfants, ainsi que les étudiants et les employés, lisent les étiquettes plus fréquemment. Les lecteurs d'étiquettes évitent certains ingrédients jugés toxiques, principalement les

conservateurs, les colorants et les parfums. Parmi ceux qui se méfient des conservateurs, le parabène est le plus cité, suivi du phénoxyéthanol, de l'acide sorbique et de la thiazolinone, tandis que 32% ne se prononcent pas sur cette question. L'éthoxydiglycol n'a pas été cité par les participants. Ce composé est un solvant et solubilisant utilisé dans divers produits cosmétiques, notamment ceux de soin de la peau, grâce à ses propriétés hydratantes et émollientes. Cette absence de citation peut être expliquée par le fait que son utilisation dans les produits cosmétiques est largement inférieure à celle d'autres ingrédients, tels que le phénoxyéthanol [4,24]. Sa moindre prévalence par rapport à des ingrédients plus courants explique pourquoi il n'a pas attiré l'attention des participants dans leurs réponses. Dans l'étude de Jacquey *et al.*, les parabènes sont les composants les plus fréquemment recherchés sur les étiquettes des produits, cités par 13,5% des femmes. En revanche, 70% des femmes n'ont cité aucun composant spécifique [188]. Dans le même contexte, une enquête réalisée en France en 2015 par le pôle d'information et de conseils dédié à la cosmétique a révélé que les parabènes sont les ingrédients cosmétiques les plus connus et les plus évités par rapport aux autres substances polémiques [189]. Selon Coiffard *et al.*, les conservateurs, une classe d'ingrédients très décriée, sont particulièrement concernés par la cosmétophobie. Un certain nombre de ces conservateurs sont souvent mis en avant et sont sources de polémiques [190].

Il est intéressant de noter que, bien que 71% des utilisateurs des PCNR déclarent lire les étiquettes, seulement 14% mentionnent la composition comme critère de choix principal. Cette divergence suggère que, même si la majorité consulte les étiquettes, l'attention portée aux détails spécifiques de la composition peut être limitée ou sélective. Ces participants peuvent lire les étiquettes de manière générale sans avoir une connaissance approfondie des ingrédients spécifiques à éviter. La nomenclature chimique des conservateurs peut être complexe, rendant difficile pour le consommateur moyen d'identifier et de se prononcer sur des ingrédients spécifiques. Certains utilisateurs peuvent également se concentrer sur d'autres aspects des étiquettes, tels que les allégations marketing, les instructions d'utilisation ou la date d'expiration, plutôt que sur la composition chimique, ce qui pourrait expliquer pourquoi 32% des répondants ne se sont pas prononcés sur les ingrédients à éviter. Dans l'enquête de l'Inpes en 2007, les participants se montrent critiques vis-à-vis des informations présentes sur les étiquettes : un peu plus de la moitié (55,6%) les trouvent compréhensibles, et seulement 43,3% les jugent suffisantes [187].

Parmi les participants, 51,1% ont répondu à la question sur la connaissance des PE, tandis que 48,9% ne se sont pas prononcés, ce qui indique une proportion notable de non-répondants. Parmi les utilisateurs de PCNR, 47,4% connaissent les PE. Selon Jacquey *et al.* [188], 53,4%

des femmes déclarent connaître le terme PE, un résultat proche de celui de notre étude, ce qui reflète une prise de conscience croissante des PE parmi les deux populations, bien que cette connaissance reste encore limitée. En revanche, 2,3% des femmes de l'étude de Jacquy *et al.* ne se sont pas prononcées, ce qui constitue une grande différence par rapport à notre étude, où la proportion de non-réponses est nettement plus élevée. Cette disparité pourrait refléter des variations dans la sensibilisation et la compréhension des PE entre les deux échantillons étudiés.

Ceux qui en ont connaissance sont plus enclins à lire les étiquettes des produits cosmétiques, avec une association significative entre cette connaissance et la lecture des étiquettes. De plus, 85,2% des utilisateurs qui ont signalé le phénoxyéthanol et les parabènes comme des conservateurs à éviter dans les produits cosmétiques déclarent connaître les PE. Les parabènes suscitent davantage de crainte que le phénoxyéthanol (78,6% contre 21,4%). Les femmes en âge de procréer sont particulièrement concernées par les PE en raison des risques de malformations congénitales, d'infertilité et de cancers hormono-dépendants, bien que 51,1% d'entre elles n'en aient pas connaissance. Parmi celles qui connaissent les PE, 48,4% les associent à un risque de cancer. Comparativement, les études de Jacquy *et al.* et de l'Inpes montrent également que le risque de cancer est le plus souvent mentionné (respectivement 32,3% et 43,6%) [187,188]. Le risque d'infertilité est le deuxième risque le plus fréquemment évoqué dans notre étude (31,2%). Dans l'étude de l'Inpes, les craintes de l'infertilité ne concernaient que 10,4% des personnes interrogées [187], tandis que dans celle de Jacquy *et al.*, ce chiffre s'élevait à 21% des femmes [188]. Cette perception accrue du risque d'infertilité dans notre étude et celle de Jacquy *et al.* peut s'expliquer par le fait que ces études ciblaient spécifiquement des femmes en âge de procréer, certainement plus préoccupées par les risques d'infertilité que l'ensemble de la population générale.

Parmi les personnes interrogées, 20% ont signalé des effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques. Les atteintes cutanées, telles que les irritations, la déshydratation et la sensibilisation, représentent 85,2% des cas signalés, tandis que 14,8% concernent des perturbations endocriniennes, incluant des troubles hormonaux et des risques d'infertilité. Les crèmes hydratantes et solaires sont particulièrement impliquées, avec des taux de toxicité signalés de 92,6% et 75,9% respectivement. Les perturbations endocriniennes ont été observées chez environ 16% des utilisateurs de crèmes hydratantes et 17,1% des utilisateurs de crèmes solaires. Les réactions cutanées survenant suite à l'utilisation de cosmétiques sont évidentes et les ingrédients responsables peuvent facilement être identifiés [31]. Selon Laguna *et al.*, la dermatite de contact est l'effet indésirable le plus courant lié aux cosmétiques,

représentant entre 2% et 4% des consultations dermatologiques [52]. Lundov *et al.* estiment que la dermatite de contact allergique est moins fréquente, avec une prévalence de 1% à 6% [54]. Une étude de Travassos *et al.* montre que les réactions allergiques liées aux cosmétiques sont principalement liées aux produits de soin de la peau (34%). Alors que les effets cutanés sont facilement identifiables, les risques à long terme, comme les perturbations endocriniennes, sont moins évidents et nécessitent une analyse approfondie pour établir un lien direct avec les cosmétiques [31]. Des doutes persistent quant à la causalité de ces effets déclarés par notre population.

Les personnes informées sur les PE signalent davantage d'effets toxiques (56,9%) par rapport à celles qui n'en ont pas connaissance. Bien que les cas de perturbations endocriniennes soient peu nombreux dans les deux groupes, leur proportion est légèrement plus élevée chez les individus informés, sans différence statistiquement significative. Les perturbations endocriniennes sont présentes aussi bien chez les célibataires (75%) que chez les femmes mariées (25%), avec une prévalence chez les mères, sans différence significative entre les groupes.

L'enquête révèle que, suite à ces atteintes, la plupart des personnes commencent par jeter le cosmétique en cause (56%) puis s'orientent rapidement vers un médecin (54%). D'autres préfèrent y remédier par des astuces de grand-mère ou en allant chez un pharmacien. Selon Laguna *et al.*, les personnes atteintes d'effets indésirables liés aux cosmétiques ne consultent pas systématiquement, ce qui conduit à une sous-estimation probable de la réelle prévalence de ces atteintes [52].

La détection des effets indésirables des produits cosmétiques est complexe en raison de l'absence d'un système de cosméto-vigilance bien établi. Ce système, encore jeune, est pourtant crucial en raison de l'expansion continue du marché des cosmétiques. Il est essentiel que les effets indésirables soient signalés dès qu'ils sont suspects, à l'aide de formulaires de déclaration normalisés. Les professionnels de santé doivent être attentifs et les États doivent promouvoir la connaissance de la cosmétovigilance pour atténuer les risques liés aux produits cosmétiques. Introduit pour la première fois par Vigan en 1997, le terme «cosmétovigilance» est désormais reconnu mondialement comme un concept important de santé publique [191].

III.2. ENQUETE AUPRES DES MAMANS DE LA WILAYA DE CONSTANTINE

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons mené une enquête à l'aide d'un questionnaire anonyme auprès des mamans de la wilaya de Constantine. L'objectif était de recueillir des informations sur les habitudes d'utilisation des produits cosmétiques chez les

enfants de moins de 3 ans et d'évaluer les connaissances des mamans concernant les dangers potentiels de l'utilisation de ces produits.

La majorité des mamans participantes à notre enquête étaient âgées de 30 à 40 ans, employées, et avaient un niveau d'éducation universitaire. La plupart d'entre elles ont déclaré commencer à utiliser des produits cosmétiques pour leurs enfants dès la naissance et jusqu'à l'âge de 12 mois (84%). Cette utilisation accrue de produits cosmétiques peut être attribuée à une préoccupation croissante pour l'hygiène corporelle et la santé des enfants [31]. En France, les classes moyennes attachent une grande importance à la santé et à l'hygiène de leurs enfants, et les jeunes mères actives privilégient souvent les produits sans rinçage pour gagner du temps [176]. Selon Ficheux *et al.*, les parents utilisaient quotidiennement cinq produits différents pour leurs enfants. L'exposition était la plus importante pour les produits non rincés et fréquemment utilisés, comme les lingettes, les produits destinés au siège (liniment, lait nettoyant) ou la crème hydratante pour le corps [192]. La diversité des produits spécifiques incite ces femmes à appliquer de nombreux xénobiotiques différents. Malheureusement, l'utilisation fréquente et l'accumulation de ces produits accroissent la pénétration cutanée des ingrédients, ce qui expose la peau infantile à un risque accru de sensibilisation. L'augmentation de la prévalence de l'eczéma atopique est la preuve de ce phénomène qui perturbe la maturation fonctionnelle immunologique de l'enfant [176].

Les mères utilisent quotidiennement divers produits cosmétiques pour leurs enfants, tels que le shampooing (100%), les lingettes (89%), l'eau parfumée (74%), le talc (66%), ainsi que le lait et les crèmes hydratantes (60% et 52% respectivement). Une étude menée par Ficheux *et al.* révèle que les produits les plus courants pour les enfants sont le shampooing (70%), le gel lavant (67%), les lingettes pour le siège (67%) et la crème hydratante (28%), utilisés quotidiennement, surtout pour les soins du siège [192]. L'utilisation des crèmes solaires, faible dans notre étude (11%), est bien plus élevée en France selon les études de Ficheux *et al.* (50%) et de Roudot *et al.* (84%) [175,192]. Cette différence peut s'expliquer par une sensibilisation accrue aux dangers du rayonnement solaire en France par rapport à notre population, ainsi que par le coût élevé de ces produits dans notre pays. Les crèmes solaires, bien que saisonnières, sont fréquemment appliquées et non rincées. Elles sont considérées comme les cosmétiques les plus dangereux sur le plan toxicologique en raison des ingrédients potentiellement nocifs qu'elles contiennent [175]. La diversité des produits cosmétiques utilisés chez les jeunes enfants montre qu'ils en sont de grands consommateurs, en particulier des produits liés à l'hygiène, reflétant une volonté de protection de la part des parents. Cependant, il est important de souligner que l'exposition simultanée à plusieurs produits

cosmétiques peut entraîner un effet cocktail, où les substances interagissent les unes avec les autres.

Les participantes à notre étude ont déclaré acheter leurs produits cosmétiques dans divers lieux, avec 64% d'entre elles les acquérant en pharmacie. Cette préférence pour l'achat de produits cosmétiques en pharmacie peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, les pharmacies sont considérées comme des établissements de confiance où les consommateurs peuvent obtenir des conseils et des recommandations de la part des pharmaciens. Les parents attachent une grande importance à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des produits qu'ils utilisent pour leurs enfants, et le rôle du pharmacien en tant que professionnel de la santé peut être déterminant dans leur choix [193]. Dans l'étude de Borowski *et al.* réalisée à la maternité de Nantes, en France, les pharmacies et parapharmacies représentent 75,5% des lieux d'achat [192].

Les résultats de notre étude montrent que 49% des participantes considèrent la marque comme le principal critère de choix pour les produits de leurs enfants, avec une préférence pour Johnson's (24%) et Nivea (15%). Cette préférence peut s'expliquer par la bonne réputation de ces marques, leur grande notoriété et leur prestige, ainsi que par leur maintien sur le marché malgré les encouragements à privilégier la fabrication locale. La publicité des cosmétiques pour enfants peut également influencer les attitudes envers ces marques. L'étude indienne de Limbad *et al.* révèle cependant que la fidélité à la marque est plus fragile. En Inde, les consommateurs sont plus enclins à changer de marque, surtout dans un marché en développement rapide [195]. Cela contraste avec nos résultats, où la réputation et la notoriété des marques semblent jouer un rôle plus stable dans le choix des produits pour enfants. Selon Borowski *et al.*, l'effet marque n'est pas net, car seulement 45,3% des mamans font confiance aux produits des grandes marques [194]. Un résultat similaire à notre étude a été observé dans l'étude de Tejal *et al.*, où 89% des personnes se préoccupent des marques de cosmétiques, et la publicité constitue une source importante dans le choix de ces produits. Cependant, 40% des hommes et des femmes préfèrent les produits indiens, tandis que seulement 20% des personnes préfèrent exclusivement les produits étrangers [185]. Dans notre étude, 36% des participantes accordent la priorité à la composition des produits cosmétiques, tandis que 15% se basent principalement sur le prix. À titre de comparaison, une étude menée par Kerbirio *et al.* en France montre que 73,4% des consommateurs considèrent la composition comme l'un des trois critères principaux lors de l'achat de cosmétiques, tandis que 69,2% prennent également en compte le prix [196]. Ces différences peuvent s'expliquer par les écarts de niveau social et intellectuel entre les populations des deux études.

Plus de 70% des mères interrogées déclarent lire les étiquettes des produits cosmétiques avant de les acheter, mais seulement 36% considèrent la composition comme un critère de choix. Cela peut s'expliquer par une lecture superficielle des étiquettes. Ce résultat est comparable à celui de l'étude menée par Alshammari en 2020, où 52,9% des participantes ont également indiqué qu'elles vérifiaient les ingrédients avant d'acheter des produits cosmétiques dermatologiques [197]. Bien que les deux études montrent une prise de conscience des femmes concernant la composition des produits cosmétiques, notre étude révèle une tendance plus marquée vers la vérification des ingrédients et l'évitement des composants potentiellement nocifs.

Dans notre étude, la majorité des mamans interrogées (60%) déclarent ne pas avoir d'idée sur les substances à éviter dans les produits cosmétiques pour leurs enfants. Ce résultat concorde avec une enquête menée en 2009 à la maternité du CHU de Nantes en France, où la majorité des participantes (80%) pensaient que les produits cosmétiques en général contenaient des substances toxiques, mais seulement 36% pensaient que les produits cosmétiques pour enfants pouvaient en contenir. Cette étude a également révélé que les participantes manquaient d'informations sur ces substances potentiellement toxiques pour leurs enfants [194]. Une minorité des mamans interrogées (5%) déclare le phénoxyéthanol comme substance controversée. Cette connaissance pourrait provenir de personnes issues du milieu de la santé ou de celles qui se sont renseignées sur cette substance et ses effets néfastes potentiels à long terme via Internet.

La majorité des mamans interrogées, soit 83,9%, ne reconnaissent pas le phénoxyéthanol. En revanche, 9,7% déclarent le connaître en tant que conservateur, 3,2% comme cancérigène, et seulement 1,6% l'identifient comme perturbateur endocrinien ou reprotoxique. Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la connaissance du phénoxyéthanol et les trois facteurs que sont l'âge, le niveau d'éducation, et la profession des mères.

Parmi les participantes qui ont une connaissance du phénoxyéthanol, 90% lisent les étiquettes, tandis que 10% ne le font pas. Ces participantes représentent 16,1% de l'ensemble des répondantes. Aucune relation statistiquement significative n'a été observée entre le fait de connaître le phénoxyéthanol et la lecture des étiquettes dans notre étude.

Les informations sur la composition et les ingrédients des cosmétiques sont influencées par divers facteurs tels que l'éducation, l'impact des médias et des réseaux sociaux, ainsi que les perceptions culturelles. Les campagnes de sensibilisation sur la sécurité de ces produits sont cruciales pour aider les consommateurs à faire des choix éclairés.

Parmi les mamans interrogées, 55% ont déclaré que leurs enfants avaient présenté des effets toxiques suite à l'utilisation de produits cosmétiques. Les allergies sont les effets indésirables les plus couramment signalés, avec une prévalence de 15%. Les dermatites de contact allergiques, également appelées eczéma de contact, sont fréquemment observées en relation avec l'utilisation de cosmétiques [31]. D'autres effets secondaires, tels que l'irritation des yeux, les picotements, les brûlures cutanées et les démangeaisons, sont également mentionnés dans une moindre mesure. Cela peut s'expliquer par le fait que les produits cosmétiques contiennent divers ingrédients et que la peau des enfants peut être particulièrement sensible, ce qui peut entraîner ces différents effets indésirables [185]. Il est intéressant de noter que les effets néfastes des produits cosmétiques et leur mauvaise réputation n'ont pas d'influence sur leur consommation dans notre étude.

Parmi les participantes ayant signalé des effets indésirables chez leurs enfants, 59% ont consulté un médecin, soulignant l'importance de consulter un professionnel de santé en cas de réactions aux produits cosmétiques. En revanche, 16% ont utilisé des remèdes traditionnels, bien que ceux-ci ne soient pas toujours basés sur des preuves scientifiques et puissent être risqués. L'OMS reconnaît l'importance de la médecine traditionnelle et complémentaire, largement utilisée à travers le monde, comme indiqué dans son rapport sur la stratégie pour la médecine traditionnelle 2014-2023 [198].

La majorité des participantes de notre enquête (89%) ont déclaré avoir tenté de réduire l'utilisation de produits cosmétiques pour leurs enfants. Ce constat rejoint les résultats de l'étude de la maternité du CHU de Nantes, où plus de 93% des femmes interrogées exprimaient leur souhait de retirer du marché les produits contenant des substances potentiellement toxiques jusqu'à ce que leur innocuité par voie cutanéomuqueuse soit totalement prouvée et que le principe de précaution soit appliqué [194]. Il y a donc une réelle volonté de la part des consommateurs de réduire l'utilisation de ces produits conventionnels en raison de leur possible danger et de se tourner vers des produits de plus en plus naturels. Dans notre étude, la majorité des participantes (61%) ont remplacé les produits cosmétiques de leurs enfants par des produits naturels tels que des huiles naturelles, des savons naturels et des compresses mouillées à l'eau. L'étude de Kerbirion *et al.* a montré que 46% des consommateurs exposés déclarent acheter davantage de produits biologiques et naturels [196].

Limites des enquêtes

- Les questionnaires comprennent des questions ouvertes et fermées. Les questions ouvertes entraînent plus de « non-réponses » que les questions fermées, ce qui peut affecter la qualité des données recueillies.
- Les questions à choix multiple limitent les réponses aux options proposées, ce qui peut influencer les résultats. Pour atténuer ce biais, une option « autre » a été ajoutée lorsque la liste des réponses n'était pas exhaustive.
- Il existe un biais de sélection, car les personnes qui acceptent de répondre ne sont pas forcément représentatives de l'ensemble de la population, ce qui peut conduire à une surreprésentation de certains profils, comme les individus plus informés ou intéressés par le sujet.
- La forte concentration de participants dans la tranche d'âge de 21 à 35 ans pourrait introduire un biais de recrutement, ce qui pourrait influencer les résultats en raison des comportements spécifiques à cette tranche d'âge.
- La taille de l'échantillon reste relativement limitée, ce qui peut restreindre l'interprétation et la portée des résultats. Une enquête à plus grande échelle aurait permis d'obtenir des données plus représentatives.
- Enfin, l'étude étant menée dans une seule région, les conclusions ne peuvent être généralisées à d'autres contextes géographiques ou population.

**ENQUETE SUR LES TROUBLES DE LA FERTILITE
CHEZ LES TRAVAILLEURS DE FABRICATION DES
CREMES**

CHAPITRE I. MATERIEL ET METHODES

Dans le cadre de l'enquête sur les troubles de la fertilité chez les travailleurs de l'industrie cosmétique, population exposée à un mélange de substances potentiellement reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes, un questionnaire anonyme a été diffusé pour évaluer leurs connaissances sur la composition des produits et les risques liés à l'exposition aux substances chimiques. Les études humaines étant limitées, les effets sur la reproduction ont principalement été observés chez les animaux, notamment pour des substances comme les EG. Les travailleurs sont exposés à un mélange complexe de substances, ce qui complique l'évaluation des risques reproductifs. Ils sont exposés de manière chronique et, a priori, à des quantités supérieures à celles de la population générale. De plus, le professionnel est également un consommateur, et dans le cadre de son activité, il est soumis à une exposition additionnelle par rapport à la population générale.

I.1. TYPE D'ETUDE ET POPULATION

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive, menée auprès des entreprises cosmétiques de la wilaya de Constantine, qui ont consulté le service de toxicologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine entre le 1er janvier 2021 et le 30 mars 2023 pour une analyse toxicologique, en vue de valider le dépôt de leurs produits cosmétiques sur le marché.

I.2. CRITERES DE SELECTION

I.2.1. Critères d'inclusion

- Entreprises de la wilaya de Constantine qui se consacrent à la fabrication des produits cosmétiques ;
- Personnel chargé de la fabrication des produits cosmétiques ;
- Responsable de l'administration portant garant des réponses pour le volet industriel du questionnaire.

I.2.2. Critères de non-inclusion

- Entreprises qui ne font pas la fabrication des produits cosmétiques ;
- Fabrication artisanale des produits cosmétiques ;
- Entreprises de fabrication des produits d'entretien, paramédicaux,
- Entreprises qui ont refusé de participer à l'enquête ;
- Personnel de l'entreprise non exposé (Agent de sécurité, secrétaire, ...)

I.2.3. Critères d'exclusion

- Industries qui ont arrêté la fabrication des produits cosmétiques ;
- Questionnaire mal rempli.

I.3. COLLECTE DES DONNEES

Le recueil des données des entreprises cosmétiques a été effectué à partir de :

- Registre de réception du service de Toxicologie CHU Constantine ;
- Registre de commerce des entreprises cosmétiques : Renseignements sur le lieu d'installation
- Demande manuscrite d'analyse toxicologique : Renseignements sur les produits fabriqués.

Une demande a été déposée au niveau de ces entreprises pour avoir l'autorisation de diffuser le questionnaire auprès du personnel.

La collecte des données s'est déroulée sur une période d'un mois, du 8 au 30 mars 2023, à l'aide d'un questionnaire. Les réponses ont été recueillies de manière anonyme.

Le questionnaire se compose de deux parties distinctes. Le premier volet a été rempli par le responsable de l'établissement, tandis que le deuxième volet a été complété par le personnel (Questionnaire dans l'annexe I).

I.4. PARAMETRES ETUDIES

Le questionnaire contient 19 questions, il a été structuré en deux parties.

- La première partie comprend 04 questions abordant le volet industriel qui nous renseigne sur le nombre de personnel, le type de produits cosmétiques fabriqués, les substances chimiques utilisées et les moyens de protection mise à disposition par l'entreprise.
- La deuxième partie adressée aux personnels renferme 03 sections, la première inclue 07 questions sur des renseignements individuels (Age, sexe, poste et horaires de travail), la deuxième donne des informations sur leurs connaissances en termes de toxicité des substances contenues dans les produits cosmétiques et les éventuels effets toxiques observés, et la dernière évoque les modalités de prévention et de surveillance.

I.5. TRAITEMENT DES DONNEES

Les données ont été saisies et analysées à l'aide des logiciels SPSS version 20.0 et Microsoft Office Excel 2010. Pour examiner la relation entre les facteurs de risque et l'apparition des effets indésirables, nous avons utilisé le test du Khi Deux (χ^2) avec SPSS. En cas de non-respect des conditions d'application du Khi Deux, le test exact de Fisher a été employé. Le p-value obtenu lors de ces analyses indique le degré de signification statistique de l'association observée. Les valeurs de p strictement inférieures à 0.05 étaient considérées comme significatives.

CHAPITRE II. RESULTATS

Pendant la période de notre étude, 31 entreprises ont consulté le service de toxicologie du CHU de Constantine, parmi lesquelles 10 étaient localisées dans la wilaya de Constantine. L'enquête par questionnaire a donc été menée auprès de ces 10 entreprises cosmétiques de la wilaya de Constantine, avec la participation totale de 126 personnes occupant des postes au sein de ces entreprises.

II.1. ENQUETE AUPRES DES RESPONSABLES D'ENTREPRISE

II.1.1. Types de produits cosmétiques fabriqués et substances chimiques utilisées

Toutes les entreprises cosmétiques participant à notre étude se spécialisent dans la fabrication de produits pour la peau (Tableau 39). Parmi celles-ci, 40% intègrent du phénoxyéthanol dans leurs formulations.

Tableau 39. Répartition selon le type de produits cosmétiques fabriqués (n=10).

	Effectif	Pourcentage
Produits pour la peau	10	100,0%
Produits d'hygiène	3	30,0%
Produits capillaire	6	60,0%
Autre (Parfum, eau de Cologne, ...)	4	40,0%

II.1.2. Moyens de protection fournis par les entreprises

Selon les responsables, toutes les entreprises cosmétiques participantes utilisent des gants, des masques et des combinaisons de protection. De plus, 82% d'entre elles fournissent également des lunettes de protection.

II.2. ENQUETE AUPRES DE PERSONNELS DES ENTREPRISES

II.2.1. Données démographiques du personnel

II.2.1.1. Répartition selon le sexe

Parmi les 126 participants de notre enquête, une prédominance féminine a été observée avec 77 participantes (soit 61%) par rapport aux participants masculins (49 hommes, soit 39%). Le ratio de femmes/hommes est de 1,57.

II.2.1.2. Répartition selon la tranche d'âge

Selon les données recueillis par le questionnaire, Nous avons noté que la majorité du personnel est âgé entre 25 et 34 ans (55,6%, n=70) (Tableau 40).

Tableau 40. Répartition du personnel en fonction de l'âge.

	Effectif	Pourcentage
18 à 25 ans	30	23,8%
25 à 34 ans	70	55,6%
35 à 49 ans	24	19,0%
> 50 ans	2	1,6%
Total	126	100,0%

II.2.1.3. Répartition selon la situation familiale

La majorité des employés sont célibataires, représentant 73% (n=92) du personnel. 27% (n=34) sont mariés, dont 35,3% (n=12) sont des femmes et 64,7% (n=22) sont des hommes (Tableau 41).

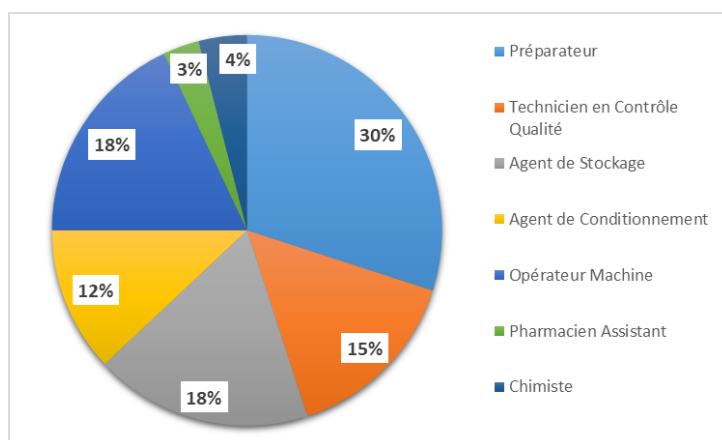
Parmi les femmes mariées, 83% (n=10) ne sont pas enceintes et 17% (n=2) le sont. Parmi ces femmes, 78% ont un enfant, 12% n'en ont pas, et 10% ont plus d'un enfant. Du côté des hommes mariés, 87% (n=19) ont un enfant et 13% (n=3) n'en ont pas.

Tableau 41. Répartition du personnel selon le statut marital et le sexe.

	Statut marital		Total
	Célibataire	Marié(e)	
Femme	65 (70,7%)	12 (35,3%)	77 (61,1%)
Homme	27 (29,3%)	22 (64,7%)	49 (38,9%)
Total	92 (73,0%)	34 (27,0%)	126 (100,0%)

II.2.1.4. Répartition selon le poste de travail occupé

Sur les 126 employés, les préparateurs constituent le groupe le plus important, représentant 30% (n=38) (Figure 15).

**Figure 15.** Répartition du personnel selon leur poste de travail (n=126).

II.2.1.5. Durée d'occupation du poste de travail

La majorité des employés des entreprises cosmétiques étudiées ont une expérience professionnelle relativement récente (moins de 5 ans). En effet, 42,9% des employés (n=54) travaillent depuis une période comprise entre 2 et 5 ans, tandis que 38,1% (n=48) sont employés depuis moins de 2 ans (Tableau 42).

Tableau 42. Répartition du personnel selon la durée d'occupation du poste.

Durée	Effectifs	Pourcentage
Moins de 2 ans	48	38,1%
Entre 2 ans et 5 ans	54	42,9%
Plus de 5 ans	24	19,0%
Total	126	100,0%

II.2.1.6. Rythme de travail du personnel

La grande majorité des employés des entreprises étudiées (81%, n=102) travaillent à un rythme standard de 5 jours par semaine. Cependant, une proportion non négligeable (18,3%, n=23) travaille plus de 5 jours par semaine (Tableau 43).

Tableau 43. Répartition du personnel selon leur rythme de travail.

Rythme de travail	Effectifs	Pourcentage
3 jours / semaine	1	0,8%
5 jours / semaine	102	81,0%
> 5 jours / semaine	23	18,3%
Total	126	100,0%

II.2.1.7. Fréquence d'exposition aux produits cosmétiques par jour

60% des employés (n=76) déclarent être exposés aux produits cosmétiques entre 4 à 8 heures par jour (Tableau 44).

Tableau 44. Répartition du personnel selon la fréquence d'exposition aux produits cosmétiques.

Fréquence / jours	Effectifs	Pourcentage
<4h / jour	40	31,7%
Entre 4 à 8h / jour	76	60,3%
> 8h / jour	2	1,6%
Pas de réponse	8	6,3%
Total	126	100,0%

II.2.2. Connaissances des travailleurs sur les substances toxiques

II.2.2.1. Connaissance de la contenance des PC en substances toxiques

Parmi tous les participants, il est remarqué que 52,4% (n=66) n'ont pas répondu à la question concernant les substances toxiques (ST). Environ 47,6% (n=60) des participants sont conscients de la présence de plusieurs substances toxiques. Parmi ces derniers, 5% (n=3) ont mentionné le phénoxyéthanol comme une substance toxique (Tableau 45).

Tableau 45. Répartition des substances toxiques citées.

Connaissance ST	ST	Effectif	Pourcentage	
Oui	Aluminium	10	7,9%	16,7%
	Dioxyde de titane	6	4,8%	10,0%
	Formaldéhyde	4	3,2%	6,7%
	Isothiazolinone	5	4,0%	8,3%
	Parabène	11	8,7%	18,3%
	Paraphénylènediamine	2	1,6%	3,3%
	Plomb	6	4,8%	10,0%
	Silice cristalline	3	2,4%	5,0%
	Toluène	3	2,4%	5,0%
	Phénoxyéthanol	3	2,4%	5,0%
	Autres	7	5,6%	11,7%
	Total	60	47,6%	100,0%
Pas de réponse		66	52,4%	
Total		126	100,0%	

II.2.2.2. Connaissance de l'utilisation des produits chimiques

La majorité du personnel (67,5% soit 85 salariés) n'a pas répondu à la question concernant les substances chimiques utilisées. Environ 32,5% (n=41) ont déclaré utiliser plusieurs substances chimiques. Environ 17,1% (n=7) déclarent utiliser du phénoxyéthanol (Tableau 46).

Tableau 46. Répartition selon la connaissance de l'utilisation des produits chimiques.

		ST	Effectifs	Pourcentage
Utilisation des ST au sein de l'entreprise	Oui	Aluminium	1	2,4%
		Dioxyde de titane	8	19,5%
		Formaldéhyde	6	14,6%
		Isothiazolinone	6	14,6%
		Parabène	9	22,0%
		Silice cristalline	2	4,9%
		Autres	2	4,9%
		Phénoxyéthanol	7	17,1%
		Total	41	100,0%
	Pas de réponse	85	32,5%	
Total		126	67,5%	100,0%

L'exposition au phénoxyéthanol est courante dans la plupart des postes (Préparateur, technicien de contrôle qualité et agent de stockage) (Tableau 47).

Tableau 47. Association entre poste de travail et exposition au phénoxyéthanol.

Poste	Phénoxyéthanol		Total
	Oui	Non	
Préparateur	2 (25,0%)	6(75,0%)	8(42,1%)
Technicien de contrôle	2(40,0%)	3(60,0%)	5(26,3%)
Agent de stockage	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4 (21,1%)
Agent deconditionnement	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (5,3%)
Chimiste	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (5,3%)
Total	6 (31,6%)	13 (68,4%)	19 (100,0%)

II.2.3. Apparition des effets indésirables

Parmi les 92 répondants à la question sur l'apparition d'effets indésirables, 27,2% (n=25) ont déclaré en avoir ressenti. Cependant, il est important de souligner que 72,8% (n=67) du personnel interrogé n'a pas signalé d'effets liés à l'exposition aux substances chimiques (Tableau 48).

Tableau 48. Répartition selon l'apparition des ET.

Apparition des EI		Total
Oui	Non	
25 (27,2%)	67 (72,8%)	92 (100,0%)

II.2.3.1. Effets indésirables signalés par le personnel

Chez les 25 salariés ayant signalé des effets lors de l'exposition aux substances chimiques, les irritations oculaires et cutanées sont les signes les plus observés, représentant 52,0% (n=13). Les perturbations endocriniennes, telles que la perturbation du cycle menstruel, l'acné, et la stérilité, ont été observées chez 8% des travailleurs. Les effets sur la reproduction et le développement, tels que les avortements, le faible poids à la naissance et la tératogénicité, ont été rapportés par 4% d'entre eux (Tableau 49).

Tableau 49. Répartition du personnel selon les principaux effets observés.

EI	Effectifs	Pourcentage
Allergie (eczéma, urticaire...)	5	20,0%
Effets respiratoires (asthme, bronchite, rhinite...)	3	12,0%
Effets neurologiques (maux de tête, fatigue, perturbation du sommeil, étourdissement...)	1	4,0%
Perturbations endocriniennes (perturbation du cycle menstruel, l'acné, ...)	2	8,0%
Reprotoxicité (avortements et tératogénicité)	1	4,0%
Irritation (oculaire et cutanée)	13	52,0%
Total	25	100,0%

II.2.3.2. Délai d'apparition des effets indésirables depuis le début du travail

Sur les 25 employés ayant connu une apparition des effets, 36% ont déclaré que les signes sont apparus après quelques mois (Tableau 50).

Tableau 50. Répartition du personnel selon le délai d'apparition des effets depuis le début du travail

Délai	Effectifs	Pourcentage
Quelques semaines	8	32,0%
Quelques mois	9	36,0%
Quelques années	6	24,0%
Pas de réponse	2	8,0%
Total	25	100,0%

II.2.4. Modalités de prévention et de surveillance

II.2.4.1. Consultations médicales auprès de la médecine du travail

Parmi les 126 employés interrogés, 60% (n=76) ont eu des consultations médicales avec le médecin du travail, 31% (n=39) n'en ont pas eu, et 9% (n=11) n'ont pas répondu à cette question.

II.2.4.2. Périodicité des consultations médicales du personnel

Parmi les 76 travailleurs ayant eu une consultation médicale, 44,7% (n=34) ont déclaré que ces consultations étaient annuelles (Tableau 51).

Tableau 51. Répartition du personnel selon la périodicité des consultations médicales.

	Effectifs	Pourcentage
Chaque mois	22	28,9%
Chaque 6 mois	7	9,2%
Chaque année	34	44,7%
Pas de réponse	13	17,1%
Total	76	100,0%

II.2.4.3. Conduite à tenir par le médecin pour le personnel

Parmi les 76 employés ayant eu des consultations avec la médecine du travail, 78,9% (n=60) ont réalisé des analyses biologiques. De plus, 32,9% (n=25) ont eu une consultation médicale spécialisée en plus des analyses, et 3,9% ont bénéficié d'une imagerie médicale en complément des analyses (Tableau 52).

Tableau 52. Répartition du personnel selon la conduite à tenir par le médecin.

	Effectifs	Pourcentage
Analyses biologiques	32	42,1%
Analyses biologiques + Consultation spécialisée	25	32,9%
Analyses biologiques + Imagerie médicale	3	3,9%
Consultation spécialisée	1	1,3%
Pas de réponse	15	19,7%
Total	76	100%

II.2.4.4. Type d'analyse biologique demandé

Parmi les 60 travailleurs ayant réalisé des analyses biologiques, tous ont effectué un bilan biochimique. De plus, 36,7% (n=22) ont également ajouté un bilan hormonal spécifique (Tableau 53).

La grande majorité des employés ayant réalisé des bilans (93%) ont déclaré des résultats normaux, tandis que 7% n'ont pas fourni d'informations sur leurs résultats.

Tableau 53. Répartition du personnel selon le type d'analyse biologique demandé.

	Effectifs	Pourcentage
Bilan biochimique	38	63,3%
Bilan biochimique et hormonal	22	36,7%
Total	60	100,0%

II.2.4.5. Utilisation des moyens de protection par le personnel

La majorité du personnel (89%) a déclaré utiliser des moyens de protection lors de l'exposition aux substances toxiques. Seuls 6% ne les utilisent pas, et 5% n'ont pas répondu.

II.2.5. Association de l'apparition des effets indésirables avec les facteurs de risque

II.2.5.1. Sexe et apparition des effets indésirables

Parmi les travailleurs ayant signalé des EI, 56,0% (n=14) sont des femmes et 44,0% (n=11) sont de sexe masculin. Une valeur $p>0,05$ indique qu'il n'y a pas de relation significative entre le sexe et l'apparition des EI (Tableau 54).

Tableau 54. Association entre le sexe et l'apparition des EI.

Sexe	Apparition des EI		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	Oui	Non		
Femme	14 (56,0%)	39 (55,7%)	53 (55,8%)	
Homme	11 (44,0%)	31 (44,3%)	42 (44,2%)	
Total	25 (26,3%)	70 (73,7%)	95 (100,0%)	0,98

A. Sexe, l'exposition au phénoxyéthanol et apparition de la reprotoxicité

Parmi les femmes, 28,6% ont déclaré avoir un problème de reprotoxicité, tandis que chez les hommes, aucun problème de ce type n'a été signalé. De plus, aucune femme n'a déclaré avoir été exposée au phénoxyéthanol. Cependant, 25% des hommes ont déclaré une exposition au phénoxyéthanol (Tableau 55).

Tableau 55. Association entre le sexe, l'exposition au phénoxyéthanol et l'apparition de la reprotoxicité.

Sexe	Reprotoxicité	Phénoxyéthanol		Total
		Oui	Non	
Femme	Oui	0	2 (28,6%)	2 (28,6%)
	Non	0	5 (71,4%)	5 (71,4%)
	Total	0	7 (100,0%)	7 (100,0%)
Homme	Oui	0	0	0
	Non	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4 (100,0%)
	Total	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4 (100,0%)
Total	Oui	0	2 (100,0%)	2 (18,2%)
	Non	1 (11,1%)	8 (88,9%)	9 (81,8%)
	Total	1 (9,1%)	10 (90,9%)	11 (100,0%)

B. Sexe et les troubles de fertilité

Parmi les 34 travailleurs mariés, presque la moitié (44,1%) présentent des difficultés à concevoir un enfant après un an d'essai : 46,7% (n=7) de femmes et 53,3% (n=8) d'hommes (Tableau 56). Parmi ces 15 travailleurs présentant des troubles de fertilité, 86,7% (n=13) ont consulté un médecin spécialiste.

Tableau 56. Répartition du personnel selon la présence de troubles de fertilité.

	Difficulté à concevoir un enfant		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	Oui	Non		
Femme	7 (46,7%)	5 (26,3%)	12 (35,3%)	
Homme	8 (53,3%)	14 (73,7%)	22 (64,7%)	
Total	15 (44,1%)	19 (55,9%)	34 (100,0%)	0,218

C. Grossesse des femmes et apparition des EI

Les EI sont observés aussi bien chez les femmes enceintes que chez les non-enceintes (20% et 80% respectivement). Un p-value de 0,62 ($p > 0,05$) indique qu'il n'y a pas de corrélation significative (Tableau 57).

Tableau 57. Association entre la grossesse et l'apparition des EI.

Etat	Apparition des EI		Total	Valeur du p (Test Fisher)
	Oui	Non		
Enceinte	1 (20,0%)	0	1 (16,7%)	
Non enceinte	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5 (83,3%)	
Total	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100,0%)	0,62

II.2.5.2. Âge et apparition des EI

L'apparition des EI a été constatée après l'âge de 25 ans, avec un pic entre 25 et 34 ans. Un $p < 0,05$ indique une corrélation significative entre l'âge et l'apparition des EI. Nos résultats montrent que les travailleurs âgés de plus de 25 ans ont plus de risques de développer des EI que ceux âgés de moins de 25 ans (Tableau 58).

Tableau 58. Relation entre l'âge et l'apparition des EI.

Age	Apparition des EI		Total	Valeur du p (Test Fisher)
	Oui	Non		
18 à 25 ans	0	21 (30,0%)	21 (22,1%)	
25 à 34 ans	16 (64,0%)	37 (52,9%)	53 (55,8%)	
35 à 49 ans	8 (32,0%)	11 (15,7%)	19 (20,0%)	
50 ans et plus	1 (4,0%)	1 (1,4%)	2 (2,1%)	
Total	25 (26,3%)	70 (73,7%)	95 (100,0%)	0,002

II.2.5.3. Poste de travail et l'apparition des EI

Parmi les travailleurs ayant développé des EI, 70,8% ($n=17$) sont des préparateurs. Avec un p-value de 0,000 ($p < 0,05$), cela indique que le rôle de préparateur pourrait être associé à un risque accru d'effets indésirables comparativement à d'autres postes (Tableau 59).

Tableau 59. Association entre le poste de travail et l'apparition des EI.

Poste	Apparition des EI		Total	Valeur du <i>p</i> (Test Fisher)	OR
	Oui	Non			
Préparateur	17 (70,8%)	14 (25,9%)	31 100,0% 39,7%		
Autres postes	Technicien en contrôle qualité	3 (16,0%)	12 (21,8%)	15 (20,0%)	
	Agent de stockage	2 (8,0%)	10 (18,2%)	12 (15,0%)	
	Agent de conditionnement	0	4 (7,3%)	4 (5,0%)	
	Opérateur machine	1 (4,0%)	13 (25,5%)	14 (18,8%)	
	Chimiste	1 (4,0%)	1 (1,8%)	2 (2,5%)	
	Total	7 (29,2%)	40 (74,1%)	47 (60,3%)	
Total	24 (30,8%)	54 (69,2%)	78 (100,0%)	0,000	6,94

Le poste de préparateur enregistre le plus grand nombre d'EI. L'irritation oculaire et cutanée représente les principaux EI observés (56,2%). La reprotoxicité est notée seulement chez les préparateurs (18,8%) (Tableau 60).

Tableau 60. Relation entre les EI observés et le poste de travail.

	Principaux EI Observés					Total
	Allergie	Effets respiratoire	Effets neurologique	Reprotoxicité	Irritation	
Préparateur	2 (12,5%)	2 (12,5%)	0	3 (18,8%)	9 (56,2%)	16 (69,6%)
Technicien en contrôle qualité	2 (50,0%)	1 (25,0%)	0	0	1 (25,0%)	4 (17,4%)
Agent de stockage	1 (50,0%)	0	0	0	1 (50,0%)	2 (8,7%)
Chimiste	0	0	1 (100,0%)	0	0	1 (4,3%)
Total	5 (21,7%)	3 (13,0%)	1 (4,3%)	3 (13,0%)	11 (47,8%)	23

Parmi les 34 employés mariés, 44,1% (n=15) ont rencontré des difficultés à concevoir après une année d'essai. Les préparateurs affichent le pourcentage le plus élevé d'employés ayant ce trouble (60,0%, n=9). Aucune relation statistiquement significative n'a été observée entre les troubles de la fertilité et le poste de travail occupé ($p>0,05$) (Tableau 61).

Tableau 61. Relation entre les troubles de fertilité et le poste de travail.

Poste	Fertilité		Total	Valeur du p (Test Fisher)
	Oui	Non		
Préparateur	9 (60,0%)	8 (42,1%)	17 (50%)	
Autres postes	Technicien en contrôle qualité	1 (7,7%)	4 (21,1%)	5 (10,7%)
	Agent de stockage	2 (15,4%)	3 (15,8%)	5 (17,8%)
	Agent de conditionnement	3 (23,1%)	4 (21,1%)	7 (25%)
	Total	6 (40,0%)	11 (57,9%)	17 (50%)
Total	15 (44,1%)	19 (55,9%)	34	0,300

II.2.5.4. Fréquence d'exposition et apparition des EI

Presque la totalité des 24 employeurs qui ont signalé des EI occupent leurs postes entre 4h et 8h par jour. La fréquence d'exposition n'est pas un facteur de risque de l'apparition des EI ($p>0,05$) (Tableau 62).

Tableau 62. Association entre la fréquence de travail et l'apparition des EI.

Fréquence	Apparition des EI		Total	Valeur du p (Test Fisher)
	Oui	Non		
<4h/ jour	2 (8,3%)	19 (28,4%)	21 (23,1%)	
4-8h / jour	21 (87,5%)	47 (70,1%)	68 (74,7%)	
>8h / jour	1 (4,2%)	1 (1,5%)	2 (2,2%)	
Total	24 (26,4%)	67 (73,6%)	91	0,084

II.2.5.5. Exposition aux substances chimiques et apparition des EI

Parmi les salariés qui ont eu des EI, 40,4% (n=38) sont exposés aux substances chimiques dans leur poste, par contre 59,6% (n=56) d'eux ne sont pas exposés à ces substances. L'exposition aux substances chimiques dans le poste de travail est un facteur de risque de l'apparition des EI ($p<0,05$). Le personnel exposé aux substances toxiques telles que le dioxyde de titane, le formaldéhyde, le parabène, le toluène et le phénoxyéthanol présente un risque 6,3 fois supérieur de développer des EI par rapport au personnel non exposé (Tableau 63).

Tableau 63. Association entre l'exposition aux ST et l'apparition des EI.

Exposition aux ST	Apparition des EI		Total	Valeur du <i>p</i> (Test Khi-deux)	OR
	Oui	Non			
Oui	18 (72,0%)	20 (29,0%)	38 (40,4%)		
Non	7 (28,0%)	49 (71,0%)	56 (59,6%)		
Total	25 (26,6%)	69 (73,4%)	94	0,000	6,300

L'apparition des effets indésirables chez les travailleurs exposés à différentes substances toxiques telles que le dioxyde de titane, le parabène, le toluène et le phénoxyéthanol, montre un pic pour le formaldéhyde (45,5%) (Tableau 64).

Tableau 64. Association entre les différentes ST et l'apparition des EI.

ST	Apparition EI		Total	Valeur du <i>p</i> (Test Fisher)
	Oui	Non		
Dioxyde de titane	1 (9,1%)	0	1 (5,0%)	
Formaldéhyde	5 (45,5%)	0	5 (25,0%)	
Isothiazolinon	0	1 (11,1%)	1 (5,0%)	
Parabène	2 (18,2%)	1 (11,1%)	3 (15,0%)	
Silice cristalline	0	1 (11,1%)	1 (5,0%)	
Toluène	2 (18,2%)	0	2 (10,0%)	
Phénoxyéthanol	1 (9,1%)	6 (66,7%)	7 (35,0%)	
Total	11 (55,0%)	9 (45,0%)	20	0,007

II.2.5.6. Exposition au phénoxyéthanol et apparition des EI

D'après les données recueillies, il semble que seuls des effets respiratoires soient associés à l'exposition au phénoxyéthanol (Tableau 65).

Tableau 65. Association entre l'exposition au PhE et l'apparition des EI.

EI	Phénoxyéthanol		Total	Valeur du <i>p</i> (Test Fisher)
	Oui	Non		
Effets respiratoires	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (18,2%)	
Effets neurologiques	0	1 (100,0%)	1 (9,1%)	
Reprotoxicité	0	2 (100,0%)	2 (18,2%)	
Irritation	0	6 (100,0%)	6 (54,5%)	
Total	1 (9,1%)	10 (90,9%)	11	0,455

CHAPITRE III. DISCUSSION

La production de cosmétiques peut présenter des dangers chimiques, car ces produits contiennent une variété d'ingrédients, y compris des produits chimiques synthétiques. Le danger chimique représente un risque professionnel résultant de l'exposition à des produits chimiques sur le lieu de travail. Une telle exposition peut avoir des conséquences sur la santé, tant à court terme qu'à long terme [199].

Une étude transversale a été menée auprès des travailleurs de dix entreprises, totalisant 126 employés. Cette enquête est divisée en deux parties : la première porte sur les types de cosmétiques fabriqués et les substances utilisées à cet effet, tandis que la deuxième fournit des données sur l'exposition du personnel aux dangers chimiques dans les entreprises cosmétiques.

III.1. ENQUETE AUPRES DES RESPONSABLES D'ENTREPRISE

Les produits de soins de la peau dominent les entreprises de cosmétiques étudiées, suivis par les produits capillaires. Cette prépondérance peut s'expliquer par la forte demande des consommateurs, comme le révèle notre enquête précédente, où les participants considèrent les soins de la peau comme essentiels dans leurs routines de beauté. De plus, la fabrication de ces produits est souvent plus simple en raison de formulations et de processus moins complexes. Selon une étude réalisée aux États-Unis en 2023, les soins de la peau ont été la catégorie de produits de beauté la plus populaire, détenant une part de marché de 40% [200].

Selon les informations fournies par les responsables, différentes substances chimiques sont utilisées dans chaque catégorie de produits. Parmi celles-ci, 40% intègrent du phénoxyéthanol dans leurs formulations, en raison de sa capacité à maintenir la stabilité des produits, à prolonger leur durée de conservation, de sa disponibilité à grande échelle, et de son coût abordable.

Toutes les entreprises cosmétiques participantes utilisent des équipements de protection individuelle (EPI), ce qui contraste fortement avec la situation observée dans d'autres secteurs. Une étude récente menée par Balkhyour *et al.* auprès de 102 travailleurs de 28 petites entreprises (réparation automobile, soudage et peinture) à Jeddah a révélé des taux d'utilisation des EPI beaucoup plus faibles. Seuls 27,5% des employés portaient des gants et 26,5% des masques faciaux, contre 100% dans notre étude sur les entreprises cosmétiques. De même, 82% des sociétés cosmétiques participantes fournissaient des lunettes de protection, un taux bien supérieur aux 33,3% observés dans l'autre étude. Ces résultats soulignent l'engagement de l'industrie cosmétique à protéger ses employés contre les risques d'exposition aux substances chimiques, en prévenant les accidents et les maladies professionnelles [201].

III.2. ENQUETE AUPRES DE PERSONNELS DES ENTREPRISES

III.2.1. Données démographiques du personnel

La majorité des travailleurs dans ce secteur sont des femmes (61%), ce qui peut s'expliquer par l'évolution des normes sociales, les nouvelles perspectives de carrière, et les nombreuses opportunités dans l'industrie cosmétique. La commercialisation de ces produits, principalement destinée aux femmes, a également renforcé leur intérêt pour ce domaine. En France, selon la FEBEA (Fédération des entreprises de la beauté), 67% des salariés du secteur de la beauté sont des femmes, soulignant l'importance de ce secteur pour leur emploi [202].

La tranche d'âge la plus représentée dans l'industrie cosmétique est celle des 25 à 34 ans (56%), dont la majorité est célibataire (73%). Cela peut s'expliquer par le recrutement de travailleurs plus jeunes, en raison de leur dynamisme, de leur adaptabilité aux nouvelles technologies, et de leur intérêt pour les tendances et les innovations du secteur. Cette observation est cohérente avec une étude française de 2018 menée par l'INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques), qui a également identifié cette tranche d'âge comme la plus représentée dans ce secteur [203].

Dans le secteur cosmétique, une prédominance de la main-d'œuvre féminine non enceinte (83%) est observée, en grande partie en raison des risques associés à certaines fonctions, notamment la manipulation de produits chimiques. Ces risques incitent de nombreuses femmes enceintes à réduire leurs heures de travail ou à s'absenter, afin de protéger leur santé et celle de leur fœtus. Ce constat contraste avec une enquête en France, qui révèle que le taux de femmes ayant un emploi pendant la grossesse est passé de 53% à 74,1% entre 1972 et 2016 [204]. Cette différence met en lumière les particularités du secteur cosmétique, où les conditions de travail à risque peuvent entraîner une sous-représentation des femmes enceintes par rapport aux tendances générales observées dans d'autres secteurs.

Les préparateurs constituent le groupe le plus important, représentant 30% des travailleurs. Cela peut être lié à la demande croissante, à la diversité des produits et à la complexité des formules. Ces éléments contribuent à la nécessité d'avoir un nombre adéquat de préparateurs qualifiés pour soutenir l'industrie cosmétique dans sa production et sa conformité. Les opérateurs de machines et les agents de stockage représentent chacun 18% des travailleurs. Les machines sont largement utilisées dans l'industrie cosmétique pour la production et le conditionnement des produits. Une gestion efficace des stocks est cruciale pour maintenir la fluidité de la production et éviter les ruptures.

La plupart des employés qui travaillent dans l'industrie cosmétique occupent leur poste depuis 2 à 5 ans (43%). Selon l'étude de Ameen *et al.*, menée auprès de 300 employés dans les

industries à grande échelle, près de 53,7% des travailleurs occupaient leur poste pendant une durée comprise entre 1 et 5 ans [199]. Cela signifie qu'ils sont potentiellement exposés à ces agents chimiques pendant une période significative.

Nos résultats montrent que, dans l'industrie cosmétique, 81% des employés travaillent cinq jours par semaine, avec 60% effectuant des journées de 4 à 8 heures. Ce modèle de travail contraste avec l'étude d'Ameen *et al.*, où 52,3% des travailleurs avaient des horaires en rotation, et 47,3% travaillaient 48 heures par semaine [199]. Ces différences pourraient s'expliquer par la nature des tâches dans l'industrie cosmétique, qui favorise des horaires plus réguliers et une charge de travail plus équilibrée par rapport à d'autres industries.

III.2.2. Connaissances des travailleurs sur les substances toxiques

Parmi les participants, 52,4% n'ont pas répondu à la question sur les substances toxiques, tandis que 47,6% en sont conscients. Cela pourrait indiquer un manque de formation sur les risques chimiques au sein de la population étudiée. Une absence de connaissances sur les effets des substances chimiques peut conduire à sous-estimer les risques. Selon une étude de Papadopoli *et al.*, 54,4% des travailleurs italiens exposés quotidiennement à des substances chimiques se sentent très exposés au risque chimique [205]. Parmi les substances les plus rapportées dans l'industrie cosmétique figurent les parabènes (18,3%). Ces dernières années, les parabènes ont été largement évoqués comme étant très dangereux en tant que perturbateurs hormonaux, notamment avec l'apparition de la mention "sans parabène" sur les produits cosmétiques commercialisés, ce qui aurait pu attirer l'attention des consommateurs. Par ailleurs, 5% des participants ont mentionné le phénoxyéthanol comme une substance toxique. La majorité du personnel (67,5%) n'a pas répondu à la question concernant les substances chimiques utilisées. Cela peut être attribué à plusieurs facteurs, tels que le manque de connaissances du personnel, le manque d'informations fournies par les entreprises sur l'utilisation des substances chimiques, ou encore la confidentialité entourant ces informations. L'étude réalisée par l'INRS/IFOP pour l'évaluation du risque chimique dans les petites entreprises met également en évidence un écart entre les déclarations des dirigeants d'entreprises et la réalité de l'utilisation des produits chimiques. En effet, 36% des dirigeants interrogés ont déclaré utiliser des produits chimiques, alors qu'en réalité, 89% des entreprises manipulent effectivement des produits chimiques [206].

Environ 32,5% des participants ont déclaré utiliser plusieurs substances chimiques. Parmi les substances chimiques déclarées, les parabènes sont les plus couramment utilisés dans l'industrie cosmétique (22%). Une étude réalisée aux États-Unis en 2013 a montré que les parabènes étaient présents dans une proportion significative des produits cosmétiques testés

[17]. Le phénoxyéthanol est également largement utilisé (17,1%), et l'exposition à cette substance est courante dans la plupart des postes (préparateur, technicien de contrôle qualité et agent de stockage). L'Afssaps en France a noté que le phénoxyéthanol est l'un des conservateurs les plus répandus dans l'industrie cosmétique, que ce soit seul ou en combinaison avec d'autres conservateurs, et ce, depuis de nombreuses années [174].

III.2.3. Apparition des effets indésirables

Parmi les 92 répondants à la question sur l'apparition des effets indésirables, 27,2% ont signalé des effets indésirables. Les irritations oculaires et cutanées sont les effets les plus fréquents (52%), suivies des allergies (20%) et des effets respiratoires (12%). Selon Ameen *et al.*, sur 300 travailleurs participant à l'étude dans 10 industries, 116 étaient exposés à des dangers chimiques, représentant légèrement plus de la moitié, soit 50,9% [199]. La différence entre les résultats de notre étude et ceux de l'étude d'Ameen pourrait être due au fait que notre étude repose sur des déclarations des travailleurs, tandis que celle d'Ameen se base sur des données notées par les industries elles-mêmes. Les résultats déclaratifs confirment la prise de conscience incomplète ou sous-estimée des risques chez les travailleurs, comme signalé dans la section précédente concernant la connaissance des risques chimiques. Selon Ameen *et al.*, les calculs de la charge mondiale de morbidité sont souvent omis ou gravement sous-estimés en raison du manque d'informations complètes sur l'exposition professionnelle aux produits chimiques et les résultats correspondants comme le décès, le cancer, etc. [199].

L'utilisation de multiples produits chimiques dans les processus de fabrication peut conduire à des effets cocktail. Ces effets cocktail peuvent entraîner des lésions organiques, des troubles neurologiques, des troubles hormonaux, des problèmes respiratoires, des cancers et d'autres maladies graves. L'étude SUMER 2017 (Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels) a révélé que 14,6% des salariés sont exposés à au moins trois produits chimiques, ce qui démontre la réalité de la multi-exposition dans certains secteurs [207].

Les perturbations endocriniennes, telles que des perturbations du cycle menstruel, l'acné, et la stérilité, ont été observées chez 8% des travailleurs, tandis que les effets reprotoxiques, comme les avortements et la tératogénicité, ont été rapportés par 4% d'entre eux. Parmi les travailleurs mariés, presque la moitié (44,1%) présentent des difficultés à concevoir un enfant après un an d'essai : 46,7% de femmes et 53,3% d'hommes. Parmi ces travailleurs présentant des troubles de fertilité, 86,7% ont consulté un médecin spécialiste. Des études menées auprès de femmes dans l'industrie électronique suggèrent que les EG pourraient augmenter le risque d'avortement spontané et de faible poids à la naissance chez les nourrissons [208]. Une étude

de cohorte rétrospective aux Pays-Bas, examinant le lien entre l'exposition des coiffeuses et les troubles reproductifs. Les sujets étaient des coiffeuses âgées de 22 à 35 ans, travaillant au moins 10 heures par semaine. Les paramètres examinés incluaient : le délai nécessaire pour concevoir, l'avortement spontané, le faible poids à la naissance, la prématurité et les malformations congénitales. Une augmentation non statistiquement significative a été observée pour l'infertilité (absence de grossesse après 12 mois sans méthode contraceptive) [208].

Cependant, il est important de souligner que 72,8% du personnel interrogé n'a pas signalé d'effets liés à l'exposition aux substances chimiques. Cela peut s'expliquer par une exposition limitée, le respect des mesures de protection telles que l'utilisation adéquate des équipements de protection individuelle et la mise en place de systèmes de ventilation performants pour réduire l'inhalation de substances toxiques, ainsi que la sensibilité individuelle de chaque travailleur. Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) indique que les maladies cutanées professionnelles sont l'un des types les plus courants de maladies professionnelles [209]. En Suisse, l'asthme professionnel a une incidence annuelle comprise entre 22 et 40 cas par million de travailleurs actifs, et sa prévalence est estimée entre 10 et 16% des nouveaux cas identifiés [210]. Une revue de la littérature publiée dans le journal *Contact Dermatitis* en 2017 a également montré que les travailleurs de l'industrie cosmétique sont exposés à un large éventail d'allergènes, ce qui peut entraîner des dermatites de contact [211]. Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) indique que les cas de dermatite de contact (qu'ils soient dus à une irritation ou à une allergie) représentent 90% à 95% des maladies professionnelles de la peau aux États-Unis [212]. Selon l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail, les effets de la reprotoxicité sur le développement peuvent n'apparaître qu'après une longue période (surtout dans le développement des enfants), de sorte que les estimations de la corrélation entre le degré d'exposition des parents et les effets reprotoxiques pourraient être difficiles et nécessiter la mise en œuvre de méthodes de recherche appropriées [213]. Les effets peuvent varier en fonction des produits utilisés, des pratiques de sécurité au travail, de la durée et de l'intensité de l'exposition.

Les effets néfastes liés à cette exposition peuvent se manifester relativement rapidement, généralement en quelques mois (36%). Cela peut s'expliquer par le fait que les travailleurs de l'industrie cosmétique sont souvent exposés de manière répétée et fréquente à des concentrations élevées de substances toxiques, ce qui peut accélérer l'apparition des effets nocifs sur la santé. Les délais d'apparition des dermatites de contact chez les patients exposés

à différents allergènes, y compris ceux présents dans les produits cosmétiques, varient généralement de 48 à 72 heures après l'exposition [214]. L'asthme professionnel causé par des agents irritants ou allergènes peut se développer sur une période allant de quelques mois à plusieurs années. Selon une étude de Malo *et al.*, 40% des sujets développent des symptômes dans les deux premières années d'exposition, tandis que 20% ne manifestent des symptômes qu'après dix ans d'exposition. Ces résultats montrent que l'évolution de l'asthme professionnel dépend de l'agent sensibilisant et que des facteurs tels que l'âge, le type d'exposition et le modèle de réaction influencent la rapidité avec laquelle les symptômes se manifestent [215]. Quant à la survenue du cancer lié à l'exposition professionnelle, l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) indique généralement un délai de 10 à 50 ans, selon le type de cancer [216]. Donc on déduit que ce délai d'apparition diffère en termes de type, durée et intensité d'exposition ainsi que la sensibilité individuelle.

III.2.4. Modalités de prévention et de surveillance

La majorité du personnel (89%) a déclaré utiliser des équipements de protection individuelle (EPI) lors de l'exposition aux substances toxiques, tandis que 6% ne les utilisent pas et 5% n'ont pas répondu. Selon Ameen *et al.*, une forte proportion d'ouvriers d'usine utilise des EPI, avec 76,7% portant des gants et 73,7% des masques. L'utilisation d'autres EPI, tels que les uniformes de travail, casques de sécurité, bottes ou chaussures de sécurité, lunettes de protection et bouchons d'oreilles, varie entre 34,7% et 63,7%. Les principales raisons pour ne pas utiliser d'EPI incluent leur indisponibilité (37,7%), l'inconfort (16%) et l'ignorance (15%) [199].

Malgré l'importance des consultations médicales dans la surveillance de la santé des travailleurs, il a été observé que 60% de l'ensemble du personnel a bénéficié de visites avec le médecin du travail, et 44,7% ont signalé que ces consultations étaient annuelles. Étant donné que les produits chimiques utilisés dans l'industrie cosmétique peuvent présenter des risques pour la santé des travailleurs, les consultations médicales régulières sont cruciales pour surveiller l'état de santé des employés, détecter précocement les signes de maladies professionnelles éventuelles, et prendre des mesures préventives si nécessaire. Selon l'article 12 de la loi n° 88-07 du 26 janvier 1988 relative à l'hygiène, à la sécurité et à la médecine du travail en Algérie, l'employeur est tenu d'assurer aux travailleurs des conditions optimales en matière d'hygiène, de sécurité, et de médecine du travail. La protection de la santé des travailleurs par la médecine du travail est une composante essentielle de la politique nationale de santé [217]. Selon la direction de l'Animation de la recherche, des Études et des

Statistiques (Dares) du ministère du Travail en France, la diminution du nombre de médecins du travail a conduit à une réduction de la fréquence des visites de suivi des salariés du secteur privé par les services de santé au travail. En 2019, seulement 39% des salariés ont déclaré avoir eu une visite avec un médecin du travail ou un infirmier au cours des 12 derniers mois, contre 70% en 2005 [218].

Parmi les employés ayant eu des consultations avec la médecine du travail, 78,9% ont réalisé des analyses biologiques. Parmi eux, 32,9% ont bénéficié de consultations médicales spécialisées en plus des analyses, et 3,9% ont eu recours à une imagerie médicale complémentaire. Tous les travailleurs ayant effectué des analyses biologiques ont réalisé un bilan biochimique, et 36,7% ont également subi un bilan hormonal spécifique. La majorité des employés ayant réalisé des bilans (93%) ont obtenu des résultats normaux, tandis que 7% n'ont pas communiqué leurs résultats. Les bilans biochimiques sont plus fréquemment utilisés que les bilans hormonaux dans le cadre de la médecine du travail, principalement en raison de leur coût et de leur disponibilité. Mais dans le cas d'une exposition aux substances chimiques utilisées dans la fabrication de produits cosmétiques, il existe de nombreuses substances qui sont soupçonnées d'avoir un impact sur le système endocrinien et dans ce contexte, le dosage des hormones dans ce cas peut être utile pour évaluer les effets sur le système hormonal.

III.2.5. Association de l'apparition des effets indésirables avec les facteurs de risque

Le personnel a fait part des effets indésirables qu'ils ont ressentis, mais nous n'avons pas procédé à des examens médicaux pour confirmer ces effets. Toutefois, il convient de souligner, selon notre étude, que l'effet le plus fréquemment signalé par le personnel est une irritation cutanée. Cette irritation cutanée est directement et immédiatement liée à l'exposition professionnelle aux substances chimiques. En d'autres termes, il existe une relation claire entre l'exposition aux produits chimiques sur le lieu de travail et l'apparition de l'irritation cutanée. Bien que des examens médicaux puissent être nécessaires pour confirmer de manière formelle les effets indésirables et évaluer leur gravité, les témoignages des travailleurs sont un élément important à prendre en considération.

Les résultats de notre étude indiquent une association significative entre l'apparition des effets indésirables et l'âge, le poste de travail occupé et l'exposition aux substances chimiques. Cela suggère que ces variables peuvent jouer un rôle dans la survenue des effets indésirables chez le personnel de l'industrie cosmétique.

Les effets indésirables apparaissent chez 64% des travailleurs âgés de 25 à 34 ans, un taux plus élevé que dans les autres tranches d'âge étudiées. Cela suggère que cette catégorie d'âge est plus susceptible de développer des effets indésirables liés au travail, probablement en

raison de comportements à risque et de facteurs liés au mode de vie qui augmentent leur exposition à des situations dangereuses. Une étude sur l'incidence des maladies professionnelles en Slovaquie, réalisée entre 1997 et 2019, a rapporté que l'incidence la plus élevée des maladies professionnelles se trouvait chez les 50 à 59 ans [219]. L'âge peut donc influencer la prévalence des effets indésirables liés au travail, bien que les résultats puissent varier en fonction de la population étudiée et du secteur d'activité.

Les préparateurs sont les plus touchés par les effets indésirables liés à leur travail (70,8%), avec une probabilité sept fois plus élevée de les présenter, principalement sous forme d'irritations oculaires et cutanées (56,2%). La reprotoxicité est également observée uniquement chez les préparateurs (18,8%). Les préparateurs affichent également le pourcentage le plus élevé d'employés ayant rencontré des difficultés à concevoir après une année d'essai (60,0%), ce qui pourrait refléter une exposition potentielle à des risques affectant la fertilité dans ces postes, bien que cela puisse également être lié à d'autres facteurs. Cette exposition s'explique par la manipulation directe des produits chimiques utilisés dans la fabrication des cosmétiques, souvent sans protection adéquate. Cela renforce l'idée que les travailleurs manipulant directement les substances chimiques sont plus à risque de développer des effets indésirables liés à leur exposition professionnelle. Cela souligne l'importance de mettre en place des mesures de protection adéquates et de former les travailleurs à la gestion des risques et à la sécurité dans ces postes spécifiques et la nécessité d'approfondir l'analyse des facteurs professionnels et environnementaux qui pourraient influencer la fertilité dans ces groupes. L'enquête SUMER 2003, qui a étudié les co-expositions professionnelles dans la région des Pays de la Loire, a également révélé que les ouvriers étaient les plus exposés aux produits chimiques, avec un taux de signes cliniques atteignant 66,3% [220].

L'association entre l'exposition aux substances chimiques et l'apparition de signes indésirables (40,4%) peut être expliquée par la toxicité potentielle des substances mentionnées par les travailleurs. Le personnel exposé à des substances toxiques telles que le dioxyde de titane, le formaldéhyde, les parabènes, le toluène et le phénoxyéthanol présente un risque 6,3 fois plus élevé de développer des EI par rapport au personnel non exposé. Comme l'ont rapporté Anderson *et al.*, de nombreux travailleurs américains sont exposés à des produits chimiques dans divers secteurs. Ces substances peuvent avoir des effets sur la santé, qu'ils soient directs (irritation cutanée), immuno-médiés ou systémiques, affectant ainsi la santé des individus et leur capacité de travail [221]. Cette exposition aux substances chimiques montre un pic pour le formaldéhyde (45,5%), tandis que le phénoxyéthanol représente 14,3%. En raison de sa polyvalence et de ses propriétés chimiques, le formaldéhyde est présent dans de

nombreux produits. En France, les études les plus récentes montrent que deux à trois cent mille salariés seraient régulièrement exposés à ce polluant, à des niveaux qui dépassent souvent les valeurs limites recommandées [222]. D'après nos résultats, il semble que seuls des effets respiratoires soient associés à l'exposition au phénoxyéthanol. Celui-ci est répertorié comme une substance potentiellement toxique par inhalation à des concentrations élevées (H335), ce qui explique les effets respiratoires observés dans certaines études, particulièrement en milieu professionnel [141].

Aucune association n'a été observée entre les effets indésirables et d'autres facteurs tels que le sexe, l'état gynécologique et la fréquence d'exposition.

Dans notre étude, 56% des femmes et 44% des hommes ont présenté des effets indésirables. Ces résultats sont cohérents avec l'étude de la DARES (2012), qui montre que les femmes exposées à des substances chimiques sur le lieu de travail sont plus susceptibles de développer des maladies professionnelles que les hommes. Toutefois, ces pourcentages peuvent varier selon la population étudiée et les spécificités des études [223]. Parmi les femmes, 28,6% ont déclaré avoir un problème de reprotoxicité. De plus, aucune femme n'a déclaré avoir été exposée au phénoxyéthanol. Ce taux peut être expliqué par l'exposition à d'autres substances toxiques présentes sur le lieu de travail, susceptibles d'affecter la santé reproductive des femmes. Il est également possible que les femmes ne soient pas conscientes de la présence de phénoxyéthanol dans les produits qu'elles manipulent. Selon Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail, Il existe un écart significatif entre le nombre de produits chimiques présents sur le lieu de travail et ceux ayant été évalués pour leur reprotoxicité. Ce manque d'évaluation limite la connaissance des effets potentiels de ces substances sur la fertilité et la grossesse [213]. Bien qu'aucun homme n'ait explicitement déclaré des problèmes de reprotoxicité, il est notable que 52% d'entre eux ont mentionné avoir rencontré des difficultés à concevoir des enfants après une année d'essais. Cela suggère que les hommes pourraient ne pas associer directement ces difficultés à une potentielle reprotoxicité ou qu'ils ne sont pas conscients des impacts potentiels des substances chimiques sur leur fertilité.

L'apparition d'effets indésirables n'est pas exclusivement liée à l'état gynécologique des femmes, car elle peut affecter aussi bien les femmes enceintes que non enceintes. Selon Mayer, les femmes actives présentent un taux plus élevé de fausses couches et d'autres complications telles que des accouchements prématurés et une mortalité néonatale plus élevée comparé aux femmes inactives. Les toxiques industriels, bien que régulés, sont encore suspectés d'affecter ces issues [224]. Les études sur ces sujets peuvent varier en méthodologie, ce qui peut conduire à des résultats et conclusions différents.

Les effets indésirables chez les travailleurs ne sont pas directement liés à la fréquence de travail. Cependant, les employés travaillant entre 4 et 8 heures par jour, 5 jours par semaine, montrent un taux plus élevé d'effets indésirables. Les conditions de travail intensives peuvent accroître l'exposition aux substances toxiques, contribuant ainsi à ces effets. Une étude de Wong *et al.* indique que les longues heures de travail augmentent la vulnérabilité des employés aux problèmes de santé [225]. Il est crucial de prendre en compte la durée et l'intensité du travail pour évaluer les risques pour la santé des travailleurs.

Ces résultats soulèvent des préoccupations importantes concernant la fertilité chez les travailleurs de l'industrie cosmétique, particulièrement en raison de l'exposition chronique à des substances potentiellement toxiques. Bien que peu d'hommes aient signalé directement des problèmes de reprotoxicité, la proportion élevée de difficultés à concevoir après un an d'essai (44,1%) chez les travailleurs mariés, hommes et femmes confondus, suggère un impact potentiel des conditions de travail sur la fertilité. Ces constats justifient une attention accrue à la gestion des risques chimiques dans cet environnement professionnel.

Limites de l'étude

- **Biais de Réponses aux Questionnaires** : Les réponses peuvent être influencées par des biais de mémoire, réduisant la précision des données sur l'exposition et les effets sur la santé reproductive.
- **Biais de compréhension** peut apparaître si certaines questions sont mal interprétées en raison d'une formulation ambiguë ou complexe. L'absence d'interaction directe empêche toute clarification immédiate, ce qui peut influencer la pertinence des réponses.
- **Échantillon Restreint** : L'étude se limite aux entreprises cosmétiques de Constantine, ce qui peut limiter la généralisation des résultats.
- **Conception Transversale** : L'approche transversale ne permet pas de prouver une relation causale entre exposition chimique et troubles de fertilité.
- **Absence de Mesures Directes** : Le manque de mesures quantitatives, notamment des dosages de métabolites des EG dans les échantillons biologiques, limite l'évaluation précise des risques.

**ETHERS DE GLYCOL DANS LES CREMES
COSMETIQUES HYDRATANTES ET SOLAIRES**

CHAPITRE I. MATERIEL ET METHODES

Notre étude vise, d'une part, à détecter la présence d'EG interdits et, d'autre part, à vérifier que les taux d'incorporation des EG réglementés sont conformes à la réglementation en vigueur. Pour cela, une nouvelle méthode analytique par HS-GC-SM a été développée pour identifier et quantifier ces substances dans les crèmes hydratantes et solaires. Cette méthode permet de vérifier les compositions déclarées aux consommateurs et de protéger la santé des utilisateurs.

I.1. MATERIEL

I.1.1. Réactifs et Standards

- Standards :

Le tableau 66 présente les standards chimiques utilisés dans les analyses, accompagnés de leurs spécifications détaillées. Chaque standard est identifié par son nom, son numéro CAS, la marque du produit, sa pureté spécifique, et son numéro de lot. Les fiches techniques complètes de ces standards sont disponibles dans l'annexe J.

Tableau 66. Standards chimiques utilisés avec leurs spécifications.

Standard	N°CAS	Marque	Pureté	N° Lot
2-phénoxyéthanol (EGPhE)	122-99-6	CPA Chem®	99,5%	855823
Éther monoéthylique du diéthylène-glycol (DEGEE)	111-90-0	DR. EHRENSTORFER®	98,86%	G1409239
Éther diméthylique d'éthylène-glycol (EGDME)	110-71-4	DR. EHRENSTORFER®	99,60%	G1268688
Ether méthylique du triéthylène-glycol (TEGDME)	112-49-2	DR. EHRENSTORFER®	98,79%	G1357425

- Ethanol absolu ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), $M_r=46,07$, Pureté > 99,96 %. VMR® Chemicals.

I.1.2. Appareillage

- Chromatographie en phase gazeuse (Agilent Technologies® 5977A MSD) :

- Détecteur spectromètre de masse inerte quadrupole (Agilent Technologies® 7890B) ;
- Le logiciel Agilent Mass Hunter a été utilisé pour l'acquisition, le traitement et l'analyse de données ;
- Echantillonneur d'espace de tête (Agilent Technologies® G1888) ;
- Echantillonneur automatique en mode d'injection split/splitless (Agilent Technologies® G4513A) ;
- Colonne DB–Heavy Wax 30mm x 0,25mm x 0,25 μm .

- Balance de précision (résolution minimale 0,1mg) : Mettler AE 163 ;
- Bain ultra-son capable de maintenir une température de $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$: Elmasonic S 180 H ;
- Agitateur Vortex vitesse réglable : RSLAB-6PRO.

I.1.3. Verreries et Consommables

- Vial de 20 mL avec bouchons étanche aux gaz ;
- Filtre de $0,22\ \mu\text{m}$;
- Flacons en verre avec des bouchons à visse étanches.

I.1.4. Traitement des données

Les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel IBM SPSS STATISTICS version 20.0 et logiciel Microsoft Office Excel 2021.

I.2. METHODES

I.2.1. Type d'Étude

Il s'agit d'une étude analytique descriptive transversale à visée analytique portant sur la composition en EG (EGDME, TEGDME, EGDEE et EGPhE) des crèmes cosmétiques hydratantes et solaires commercialisées sur le marché constantinois. Des relevés ont été effectués en juin 2024 dans les magasins de cosmétiques et les pharmacies, principaux lieux d'achat pour la majorité des habitants, selon les résultats de l'enquête réalisée dans la première partie de notre travail. Les relevés ont été réalisés au début de la saison estivale, une période caractérisée par une utilisation accrue des crèmes hydratantes et solaires. Ce choix permet d'analyser une large gamme de produits en termes de composition en EG.

La pratique a été réalisée au niveau de l'unité de toxicologie du laboratoire *Total Testing Service* (TTS) en Tunisie.

I.2.2. Zone d'Étude

Nous avons choisi la wilaya de Constantine comme zone d'étude en raison de son rôle central dans la distribution des produits cosmétiques [226]. Son marché dynamique repose sur un vaste réseau de distribution comprenant des pharmacies, des grandes surfaces et des magasins spécialisés, garantissant une large accessibilité aux consommateurs [227,228]. Ce réseau favorise la circulation de nombreuses marques, qu'elles soient locales ou importées, et permet d'analyser les habitudes d'achat et la disponibilité des produits, notamment les crèmes hydratantes et solaires. De plus, Constantine abrite plusieurs entreprises de fabrication et de distribution, consolidant son importance dans l'industrie cosmétique nationale. Étudier ce marché permet ainsi de mieux comprendre les circuits de distribution et l'accessibilité des produits, offrant un aperçu représentatif de la situation en Algérie.

I.2.3. Population d'Etude

Étant donné qu'il n'existe pas de liste exhaustive des produits disponibles sur le marché algérien, nous avons opté pour un échantillonnage non probabiliste. Cette méthode implique la sélection d'individus statistiques selon des critères de répartition préétablis, généralement utilisés lorsqu'il est impossible d'avoir une liste exhaustive de toutes les unités de sondage. Parmi les techniques d'échantillonnage non probabiliste, l'échantillonnage par quotas se distingue par la définition d'un nombre précis d'éléments à sélectionner pour chaque sous-population [229]. Dans notre étude, nous avons sélectionné des crèmes cosmétiques de types hydratantes et solaires provenant de différents canaux de distribution (pharmacies et magasins spécialisés), de différentes origines (algériennes et importées) et de différentes gammes de prix (économique, moyenne, haut de gamme). Cela permet d'obtenir des résultats plus précis et fiables.

En se basant sur les résultats de l'enquête auprès des habitants de la wilaya de Constantine présentés dans la partie précédente de notre travail, nous avons sélectionné les produits en fonction de leur type, origine, marque, prix et lieu d'achat, afin que la population de l'échantillon soit la plus représentative possible des produits utilisés par la population de Constantine.

- Type des produits

L'enquête a révélé que parmi les 170 utilisateurs de produits pour la peau, 85% utilisent des crèmes hydratantes et 80% des crèmes solaires. A priori, cette différence étant minime, nous avons considéré ces deux catégories comme équivalentes en termes de représentativité. Ainsi, nous avons retenu deux grandes catégories de produits :

- Les crèmes hydratantes : représentant la catégorie légèrement la plus utilisée, elles ont été sélectionnées en priorité.
- Les crèmes solaires : leur taux d'utilisation étant très proche de celui des crèmes hydratantes, elles ont été intégrées de manière équilibrée dans l'échantillonnage.

- Canaux de distribution

Les échantillons ont été sélectionnés en tenant compte des habitudes d'achat déclarées par les participants à l'enquête. Parmi les utilisateurs de produits pour adultes, 85 % achètent leurs produits dans des magasins spécialisés en cosmétique, ce qui a conduit à une sélection majoritaire de ces produits dans les magasins spécialisés. Concernant les produits destinés aux enfants, l'enquête menée auprès des mères interrogées montre que 64% achètent en pharmacie, ce qui a orienté principalement la sélection de ces produits vers ce canal de distribution.

- Gammes de prix

Les échantillons ont été sélectionnés en tenant compte des différentes gammes de prix locales : économique, moyenne et haut de gamme. Conformément aux résultats de l'enquête, la priorité a été accordée aux produits des gammes économique et moyenne, qui correspondent aux budgets déclarés par la majorité des participants.

- Origines des produits

Les produits inclus dans l'échantillon proviennent à la fois de la fabrication algérienne et de l'importation, en accord avec les habitudes de consommation relevées dans l'enquête. En effet, 46% des participants utilisent des produits des deux origines, tandis que 29% privilégient les marques étrangères et 25% les marques algériennes. De plus, nous avons tenté d'inclure les marques des produits les plus utilisés, cités dans l'enquête.

I.2.4. Critères de sélection**I.2.4.1. Critères d'inclusion**

- Crèmes hydratantes : incluent toutes les crèmes portant la mention "hydratante", destinées à maintenir ou améliorer l'hydratation de la peau. Les crèmes spécifiques comme les crèmes anti-rides, les crèmes de jour ou de nuit sont également incluses si elles sont spécifiquement étiquetées comme ayant une fonction hydratante principale ;
- Crèmes solaires : incluent toutes les crèmes destinées à protéger la peau contre les rayons UV ;
- Crèmes vendus sur le marché Constantinois ;
- Crèmes de fabrication algérienne et d'importation ;
- Produits conformes aux dispositions du décret exécutif n°10-114 du 18 avril 2010, relatif au Centre Algérien du Contrôle de la Qualité et de l'Emballage, qui stipule que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle doivent être enregistrés auprès des autorités compétentes et porter sur leur emballage un numéro d'autorisation délivré par la Direction de Wilaya de Commerce compétente [66].

I.2.4.2. Critères de non-inclusion

- Autres types de crèmes : les crèmes dépilatoires, fonds de teint, crèmes coiffantes, etc., ne sont pas incluses en raison de leur utilisation moins fréquente et de leur contact moins prolongé avec la peau;
- Crèmes cosmétiques vendues en dehors de la wilaya de Constantine : cette restriction vise à garantir la représentativité des produits utilisés par la population locale, en tenant compte des habitudes d'achat propres à cette région;
- Crèmes cosmétiques vendues en ligne et cabas.

I.2.4.3. Critères d'exclusion

Toute crème qui n'est pas enregistrée auprès de la Direction du Commerce, c'est-à-dire sans numéro d'enregistrement sur l'emballage, a été exclue. Cette décision a été prise pour garantir la conformité et la traçabilité des produits analysés. Bien que l'analyse des produits non conformes puisse être pertinente pour une étude de toxicologie, cette exclusion a été décidée pour se concentrer sur les produits réglementés, assurant ainsi que les échantillons soient représentatifs des produits officiellement mis sur le marché. Cela permet de mieux évaluer l'exposition des consommateurs à des produits soumis à des contrôles de qualité et à une régulation stricte.

Initialement, 114 produits ont été recensés. Cependant, après un contrôle rigoureux de la conformité (vérification du numéro d'autorisation), 71 produits ont été retenus pour l'analyse finale.

I.2.5. Collecte des données

Les données ont été collectées à partir des étiquettes d'emballage des crèmes cosmétiques. Ces emballages fournissent les informations nécessaires sur les crèmes étudiées, telles que le type de crème cosmétique, le pays de fabrication, la composition, le numéro d'autorisation de commercialisation, etc.

I.2.6. Paramètres à étudier

Nous avons choisi de travailler sur deux EG réglementés utilisés dans les crèmes cosmétiques (DEGEE et EGPhE), parmi les quatre EG réglementés pour les produits cosmétiques, car les deux autres ne sont pas présents dans les crèmes cosmétiques (Tableau 67). Nous avons également inclus les deux EG interdits par la réglementation algérienne (EGDME et TEGDME), alors que la réglementation européenne interdit sept EG.

I.2.7. Critères de jugement

Les résultats seront comparés aux limites fixées par la réglementation algérienne et européenne (Tableau 67), qui liste les EG réglementés dans les produits cosmétiques.

Tableau 67. Liste des EG réglementés dans les produits cosmétiques, selon la réglementation algérienne et européenne [21,66].

EG	Algérie		UE	
	Usage	CMA	Usage	CMA
EGPhE	Conservateur	<1%	Conservateur	<1%
EGBE	Solvant pour colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux	<4%	Solvants dans les colorations capillaires	<2%
	Solvant pour colorant non oxydant pour la coloration des cheveux	<2%		
DEGBE	Solvant pour colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux	<9%	Solvants dans les colorations capillaires	<9%
DEGEE	/	/	Solvant-solubilisant	<1,5%

CMA : Concentration Maximale Autorisée.
UE : Union Européen.

Nous allons également vérifier l'absence des EG interdits par la réglementation algérienne (Tableau 68).

Tableau 68. Liste des EG interdits dans les produits cosmétiques, selon la réglementation algérienne et européenne [6,66].

EG	Algérie	UE	Classification CLP pour le risque sur la fertilité (F) et le développement(D)
EGDEE		X	1A(D) 2(F)
EGME		X	1B(Df)
EGMEA		X	1B(Df)
EGDME	X	X	1B(Df)
EGEE		X	1B (Df)
EGEEA		X	1B (Df)
DEGDME		X	1B (Df)
TEGDME	X	X	1B (Df)
1PG2ME		X	1B (Df)
1PG2MEA		X	1B (Df)
DEGME		X	2 (Df)

I.2.8. Mise au point de la Méthode d'identification et de quantification des EG

I.2.8.1. Préparation des solutions

A - Solutions mères des étalons (S1)

Dans des fioles jaugées de 1mL, peser avec précision à 0,1 mg près, 5 mg de chaque composé et compléter au trait de jauge avec de l'éthanol absolu. Ces solutions peuvent être conservées au réfrigérateur +4°C pendant une période maximale d'une semaine (Tableau 69).

Tableau 69. Préparation des solutions mères de chaque étalon

	Pureté (P)%	Humidité (H)%	Masse Totale (mg)	Masse Réelle (mg)	Volume (mL)	Concentration SM (mg/mL)
EGPhE	99,5	0	5	4,975	1	4,975
TEGDME	98,79	0,86	5	4,8965	1	4,896
EGDME	99,6	0,14	5	4,973	1	4,973
DEGEE	98,86	0,22	5	4,932	1	4,932

$$Mr = \frac{Mt (P - H)}{100}$$

Mr : Masse réelle
Mt : Masse totale
SM : Solution mère

Prélever les volumes adéquats de chaque solution mère étalon pour préparer une solution mère de mélange d'éthers de glycol **S1** d'une concentration de 200 µg/mL (Tableau 70).

Tableau 70. Préparation d'une solution mère de mélange (S1)

	Concentration SM (mg/mL)	Volume final (mL)	Concentration S1 (µg/mL)	Volume prélevé (µL)
EGPhE	4,975	1	200	40,20
TEGDME	4,896	1	200	40,85
EGDME	4,973	1	200	40,22
DEGEE	4,932	1	200	40,55

B – Solutions d'étalonnage

Pour assurer une meilleure sensibilité à la détection des composés interdits (EGDME et TEGDME), un intervalle de dosage de 25 à 200 µg/mL (0,05 à 0,4%) a été choisi. En ce qui concerne les composés réglementés (EGPhE et EGDEE) dont les limites réglementaires sont fixées à 1% (500 µg/mL) et 1,5% (750 µg/mL) respectivement, le même intervalle de dosage a été retenu. Ce choix vise également à garantir une meilleure sensibilité, car certains produits ne mentionnent pas ces composés sur leur étiquette. Pour les produits contenant ces composés, une dilution sera effectuée.

À partir de la solution S1, introduire des volumes de 125, 250, 500, 750 et 1000 µL dans des fioles jaugées de 1mL. Ajuster au trait de jauge avec de l'éthanol absolu pour obtenir une série de cinq solutions d'étalonnage : 25, 50, 100, 150 et 200 µg/mL (Tableau 71).

Tableau 71. Préparation des solutions d'étalonnage de mélange

	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	150 µg/mL	200 µg/mL
Volume S1 (µL)	125	250	500	750	1000
Volume Ethanol absolu (µL)	875	750	500	250	/

Toutes les solutions standards ont été conservées au réfrigérateur à +4°C. Les solutions standards de travail mixtes ont été fraîchement préparées en diluant la solution mère standard mixte (S1) avec de l'éthanol absolu.

I.2.8.2. Préparation de l'échantillon :

- Mesurer avec précision environ 0,5g d'échantillon dans un flacon en verre de 20 mL avec bouchon à vis. Introduire dans le flacon, à l'aide d'une pipette, 10 mL d'éthanol absolu. Fermer le flacon et agiter vigoureusement jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène (au moins une min).
- Placer le flacon pendant 5 min dans un bain ultra-son à 60°C±2°C pour faciliter l'extraction des EG dans la phase éthanolique.
- Refroidir immédiatement le flacon dans un flux d'air froid et conserver l'extrait au réfrigérateur pendant une heure.
- Filtrer l'extrait sur un filtre de 0,22 µm.
- Transférer 40 µL du filtrat dans un flacon d'échantillonnage de 20 mL.
- Conserver les extraits au réfrigérateur et procéder à l'analyse par GC/MS et espace de tête dans les 24 h.

I.2.8.3. Analyse des échantillons et des standards

Effectuer l'analyse de blanc, des étalons et des échantillons selon le tableau suivant :

Tableau 72. Préparation des solutions d'analyse pour les blancs, les étalons et les échantillons

Type	0,5 g crème cosmétique	Volume Ethanol Absolu (mL)	Etalons 25, 50, 100, 150 et 200 µg/mL
Echantillon	Echantillon X	10	/
Blanc	Blanc Crème	10	/
Etalons	Blanc Crème	9	1mL de solution étalon préparée selon le tableau 71

Le blanc de crème, préparé avec des excipients (eau, glycérine et cire d'abeille), a été injecté dans le chromatographe, permettant ainsi de vérifier l'absence de tout pic interférent aux temps de rétention des quatre EG.

Des échantillons blancs (solvant) ont été analysés avant et après chaque injection de standard, et après chaque 4 à 5 échantillons de produit pour s'assurer que le système était exempt d'interférences.

Les échantillons ont été préparés et analysés en double pour assurer la fiabilité des résultats.

Saisir les valeurs des aires de pics des étalons et des échantillons pour chaque EG. Un coefficient de corrélation minimal de 0,995 est exigé.

I.2.8.4. Traitement des résultats

Pour chaque EG, la teneur C en $\mu\text{g/mL}$ est déterminée selon l'équation :

$$C = \frac{\text{Aire}_{ech} - b}{a}$$

- C : teneur en $\mu\text{g/mL}$
- Aire_{ech} : aire de pics de l'échantillon
- a : pente de la droite de corrélation
- b : ordonnée à l'origine

La teneur T en (% p/p) de chaque EG est calculée selon l'équation :

$$T[\%] = \frac{C \times V \times D}{m \times Re \times 10000}$$

- T_m : Taux en (% p/p)
- C : teneur en $\mu\text{g/mL}$
- V : volume d'extraction en mL
- m : Masse de l'échantillon en g
- D : Facteur de dilution
- Re : Rendement de l'extraction déterminé à partir des données de validation

NB : Aucune correction de rendement ne sera appliquée dans l'expression du résultat final quand le rendement est égal à $100\% \pm 10\%$.

I.2.8.5. Conditions chromatographiques sur HS-GC-MS**- Conditions d'analyse pour le module Headspace:**

- Température du four : 85°C
- Température de la boucle : 95°C
- Température de la ligne de transfert : 105°C
- Équilibrage des flacons : 15 min

- Injecteur :

- Chauffage : 150°C
- Volume d'injection : $1\ \mu\text{L}$
- Débit de gaz vecteur (He, $1,0\text{mL/min}$)
- Mode d'injection : Splitless

- Colonne : Max Temp : 270°C **- Programme de température du four :**

Le programme de température du four est comme suit :

- 90°C pendant 5 min ;
- Augmentation de 30°C/min , de 90°C à 200°C pendant 5 min ;
- Augmentation de 10°C/min , de 200°C à 250°C pendant 0 min

Le temps total de l'injection était de 18,667 min (Tableau 73).

Tableau 73. Programme de température du four

	Taux °C /min	Température °C	Temps de maintien min	Temps de fonctionnement min
Initial		90	5	5
Rampe 1	30	200	5	13,667
Rampe 2	10	250	0	18,667

- Détecteur SM :

Les paramètres de spectrométrie de masse ont été fixés comme suit :

- Température de la source d'ions à 230 °C
- Température de la MS quadripolaire à 150 °C
- Solvent Delay : 0 min

Le système SM, a été réglé, systématiquement, en mode SIM (Selective Ion Monitoring) et chaque analyte a été quantifié sur la base de l'aire du pic, en utilisant un ion de quantification et deux ions d'identification. Le mode full SCAN a été utilisée pour l'identification des composés. Les temps de rétention (Tr) et les masses caractéristiques des quatre EG sont présentés dans le tableau 74 et la figure 16.

Tableau 74. Masses caractéristiques pour la quantification par HS-GC-SM.

Composé	Tr (min)	Ions (m/z)		
		Quantifiant	Qualifiant	
EGDME	4,031	60	90	58
DEGEE	10,081	72	59	104
TEGDME	10,779	59	103	89
EGPhE	14,949	94	138	77

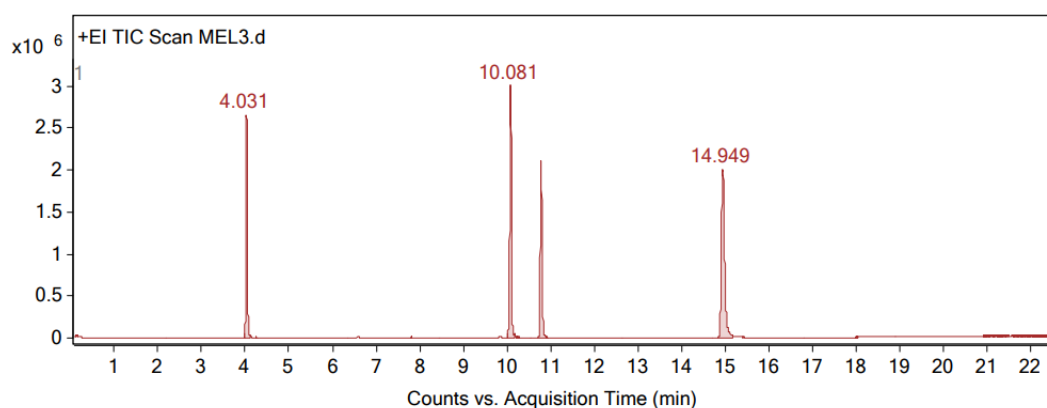


Figure 16. Chromatogrammes GC - MS (full scan) des quatre éthers de glycol.

La figure 16 illustre un chromatogramme d'un échantillon contenant 200 µg/mL de chaque éther de glycol dans de l'éthanol absolu, où les pics sont bien résolus.

Les spectres de masse (m/z) des quatre EG sont présentés dans la figure 17 :

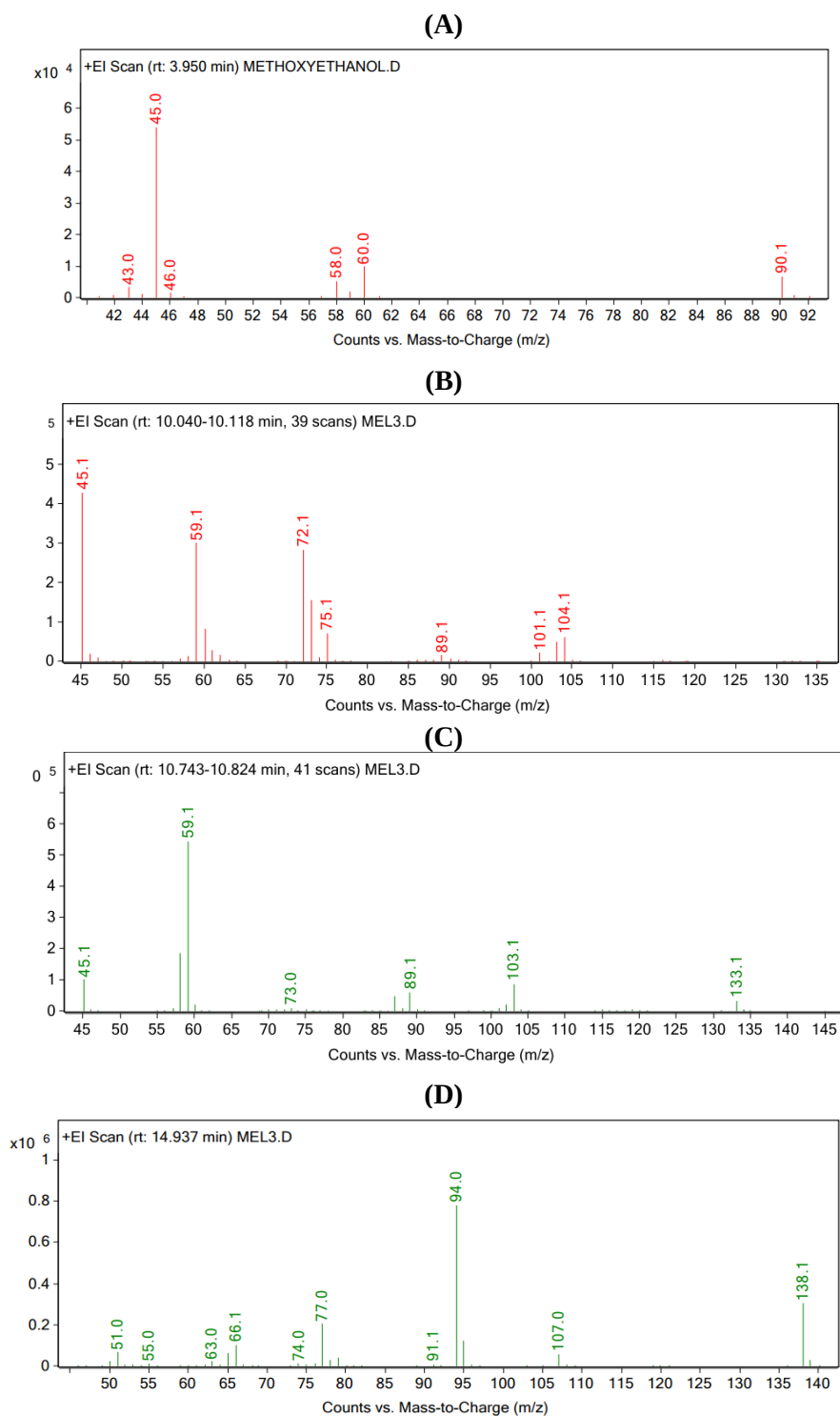


Figure 17. Spectre m/z des quatre éthers de glycol
(A)EGDME (B) DEGEE (C) TEGDME (D) EGPhE

I.2.8.6. Optimisation des conditions de chromatographie en phase gazeuse

A. Prétraitement des échantillons

En général, l'efficacité d'extraction peut être influencée par plusieurs paramètres importants tels que le solvant d'extraction, le temps d'extraction, etc. Ces paramètres ont été optimisés pour obtenir les meilleures performances d'extraction.

A1. Solvant d'extraction

Étant donné que les composés cibles, les éthers de glycol, sont constitués d'unités de glycol et d'éthers alkyle, des solvants polaires capables de solubiliser ces structures chimiques étaient nécessaires. C'est pourquoi le méthanol et l'éthanol, en raison de leur polarité et de leur capacité à interagir efficacement avec les éthers de glycol, ont été utilisés pour évaluer les récupérations des analytes cibles. Les deux solvants offrent des récupérations d'extraction satisfaisantes (>70%) pour les trois EG (EGDME, DEGEE et TEGDME). Cependant, le méthanol présente une récupération plus faible pour le phénoxyéthanol par rapport à l'éthanol, probablement en raison d'une miscibilité légèrement plus élevée de l'éthanol avec le phénoxyéthanol, due à leur similarité structurelle. Cette similarité permet une meilleure interaction entre les molécules de phénoxyéthanol et d'éthanol, améliorant ainsi l'efficacité de l'extraction. Par conséquent, l'éthanol a été retenu comme solvant d'extraction pour maximiser l'efficacité de l'extraction des quatre éthers de glycol.

A2. Solvent Delay

Le retard de solvant est une période initiale pendant laquelle le détecteur est désactivé pour éviter la détection du solvant utilisé lors de l'injection de l'échantillon. Aucun temps de solvant n'a été programmé dans notre méthode, car l'EGDME est très volatil et possède un temps de rétention très proche de celui de l'éthanol, ce qui pourrait entraîner une perte de détection de l'EGDME. Le mode SIM est utilisé, ce qui permet d'éviter les risques de faux positifs en écartant l'ion m/z 45 de l'éthanol (Figure 18) et en sélectionnant des ions qualifiants et quantifiants différents de ceux de l'éthanol.

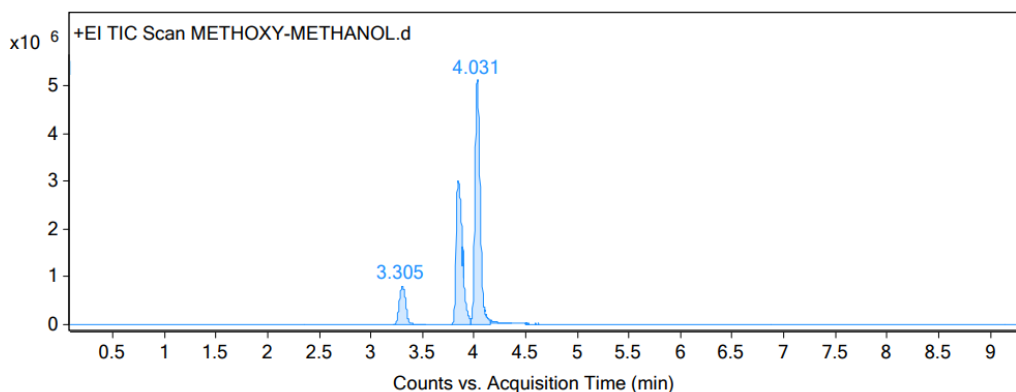


Figure 18. Chromatogrammes GC-MS de l'EGDME (4,031 min) et de l'éthanol (3,84 min).

A3. Durée de l'ultra-sonication

L'effet de l'ultra-sonication sur les rendements d'extraction des crèmes cosmétiques a été étudié pour des durées allant de 5 à 10 min, en utilisant l'éthanol comme solvant. Les résultats ont montré que les récupérations des EG se stabilisaient après 5 min de sonication. Ainsi, un temps de sonication de 5 min a été choisi pour l'extraction.

A4. Choix de la méthode d'étalonnage externe

Pour assurer la précision et la fiabilité des analyses, une courbe d'étalonnage externe quotidienne a été choisie. Bien que l'étalonnage interne soit souvent privilégié pour compenser les variations dues à la préparation et aux fluctuations instrumentales, le choix de l'étalonnage externe ici s'explique par des contraintes pratiques et la complexité des échantillons analysés.

Adaptation aux matrices complexes : Les crèmes cosmétiques, composées de nombreuses substances actives, présentent une matrice complexe qui complique l'utilisation d'un étalon interne adapté, souvent coûteux (comme les composés deutérés). L'étalonnage externe, bien que moins performant pour compenser les fluctuations instrumentales, a été privilégié ici en raison des difficultés liées à la sélection d'un étalon interne approprié pour ces matrices complexes. Cette approche a également été choisie dans l'étude de Huang et *al.*, qui a utilisé l'étalonnage externe pour la détermination simultanée de dix types d'EG et de leurs acétates dans des formulations de produits cosmétiques par GC-MS [3].

B. Conditions chromatographiques HS-GC-SM

B1. Conditions d'Équilibre en Head Space : Température et Temps d'Équilibre

Compte tenu de la complexité des échantillons cosmétiques et afin d'éviter l'endommagement du système d'injection par les ingrédients des cosmétiques, le mode *headspace* a été choisi. Cette méthode permet d'analyser les composés volatils présents dans l'espace au-dessus de

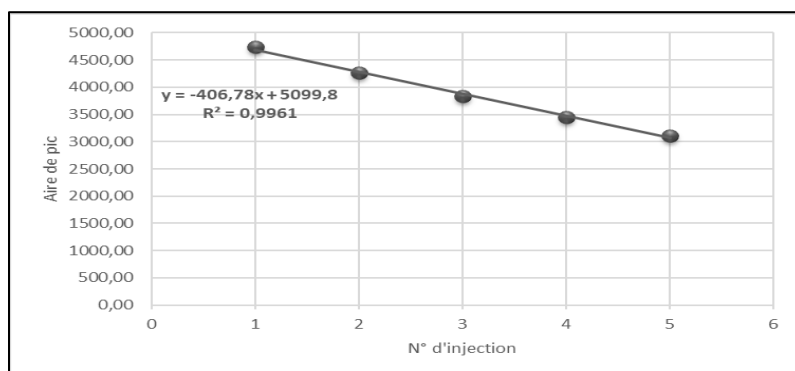
l'échantillon sans contact direct avec le milieu de l'échantillon, ce qui minimise les risques de contamination et d'usure du matériel. Différentes conditions de *headspace*, telles que les temps d'équilibration et les températures, ont été étudiées pour optimiser la récupération et la sensibilité des composés cibles. Comparé à d'autres méthodes d'injection directe, le mode *headspace* a permis de réduire le bruit de fond tout en préservant la sensibilité des composés d'intérêt. Étant donné que les composés cibles sont des substances spécifiques et potentiellement problématiques, le mode *headspace* a été retenu pour garantir une analyse précise tout en évitant les interférences et l'endommagement du système.

Pour vérifier l'équilibre de la phase gazeuse en *headspace*, nous avons réalisé plusieurs injections à partir d'un échantillon unique contenant un mélange de quatre EG à une concentration constante de 200 µg/mL. Nous avons commencé par tester une température minimale de 85°C pendant 15 min. Cette température est choisie afin de rester juste en dessous du point d'ébullition de l'éthanol (78,37°C), permettant ainsi d'éviter une volatilisation excessive du solvant tout en facilitant la volatilisation initiale du premier composé cible, dont le point d'ébullition est de 83°C. De plus, en débutant avec une température minimale, nous évitons la volatilisation de certains composés parasites présents dans la matrice, ce qui contribue à réduire le bruit de fond et à améliorer la qualité de l'analyse.

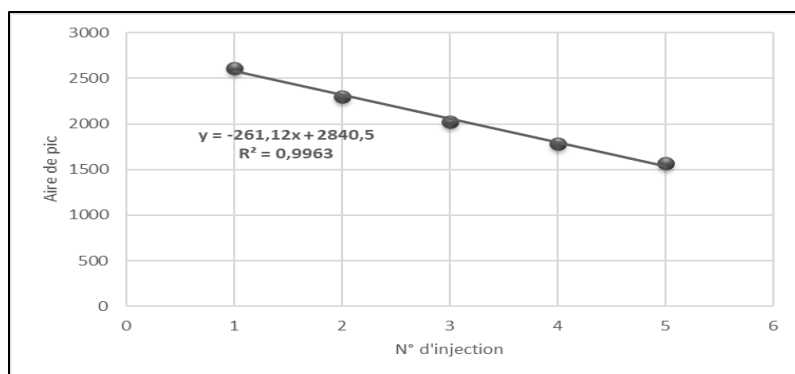
Cette température et cette durée d'équilibration ont ensuite été évaluées expérimentalement afin de vérifier leur efficacité. Pour évaluer l'atteinte de l'équilibre, nous avons réalisé 5 injections du même échantillon à cette température et durée. La diminution progressive des aires des pics chromatographiques a été analysée pour déterminer si un état d'équilibre avait été atteint. Les variations des aires entre les injections successives ont diminué à moins de 10% pour l'EGDME, 12% pour le DEGEE, 13% pour le TEGDME et 11% pour l'EGPhE, indiquant une stabilisation. Cette stabilisation confirme que les composés cibles ont atteint un équilibre stable dans le flacon, assurant une répartition adéquate des analytes entre les phases.

En raison de ces résultats favorables, nous avons opté pour ces conditions d'équilibration (Figure 19).

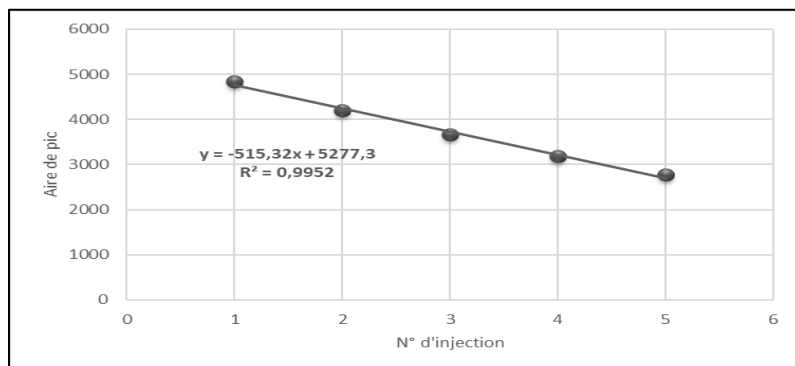
(A)



(B)



(C)



(D)

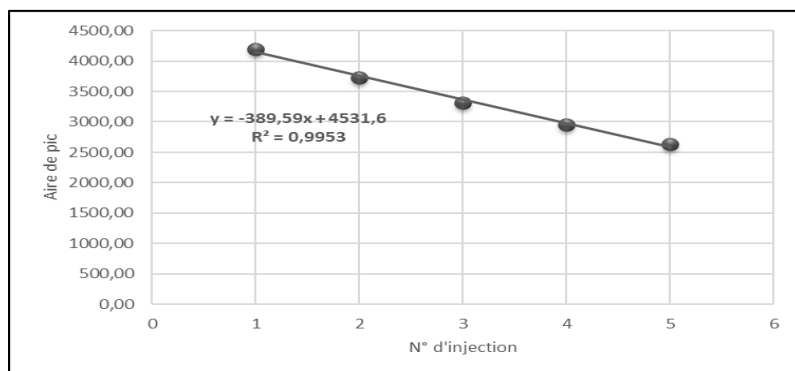


Figure 19. Stabilisation des aires des pics chromatographiques après 5 injections

(A) EGDME (B) DEGEE (C) TEGDME (D) EGPhE

B2. Injecteur

- Température de l'injecteur

Compte tenu du point d'ébullition des composés cibles, allant de 83,5 à 245°C, et de la température maximale recommandée pour la colonne DB-Heavy Wax de 270°C, l'effet de la température d'injecteur sur la vaporisation a été étudié. Une température élevée dans le port d'injection GC assure une vaporisation complète des analytes dans l'injecteur, évitant leur rétention sur les parois du liner en verre, mais peut entraîner une dégradation thermique de certains composés. Lorsque cette variable a été testée entre 100 et 200°C, la sensibilité maximale pour tous les analytes a été atteinte à 150°C, ce qui a été sélectionné.

- Mode d'injection

Le mode *splitless* a été choisi lors des injections pour maximiser la sensibilité des composés cibles. Ce mode permet d'introduire l'intégralité de la phase gazeuse prélevée dans la colonne chromatographique, assurant ainsi une meilleure détection des analytes.

B3. Colonne

- Type de colonne

Les éthers de glycol, composés polaires composés d'unités répétées d'éthylène glycol, sont mieux séparés sur la colonne chromatographique **DB-Heavy Wax**, une colonne fortement polarisée à base de Polyéthylène glycol (PEG). Cette colonne permet des interactions dipôle-dipôle et des liaisons hydrogène efficaces avec les éthers de glycol, améliorant ainsi leur rétention et leur séparation. Lors de l'essai avec la colonne faiblement polarisée **DMF HP-50**, un problème est survenu avec l'EGDME : l'injection de l'EGDME a révélé un pic à 3,11min, mais la séparation de l'éthanol était insuffisante, avec un pic apparaissant à 3,22 min. Ce dernier était considérablement élargi, ce qui peut affecter les signaux de l'EGDME en raison des ions fragmentés similaires (m/z 45) (Figure 20). Nous avons également observé une mauvaise séparation entre le TEGDME et l'EGPhE. De plus, dans le même chromatogramme, le pic de l'EGDME a été perturbé par le solvant (Figure 21).

Cela souligne la supériorité de la colonne **DB-Heavy Wax** pour la séparation des composés polaires (Figure 21), qui sont moins bien retenus sur des colonnes non polaires, où dominent les interactions de type dispersion de van der Waals, conduisant à des pics plus larges et une séparation moins efficace.

La colonne **DB-Heavy WAX** a été choisie également car elle peut être chauffée à une température supérieure au point d'ébullition du 2-phénoxyéthanol (245°C), qui est le moins volatil des quatre éthers de glycol. Cela permet d'éliminer complètement le 2-phénoxyéthanol de la colonne.

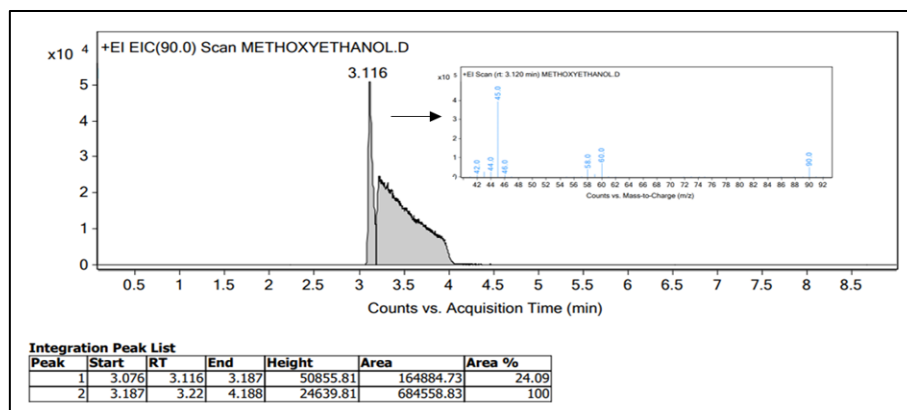


Figure 20. Chromatogrammes GC-MS de l'EGDME et de l'éthanol et Spectre m/z de l'EGDME (Colonne **DMF HP50**)

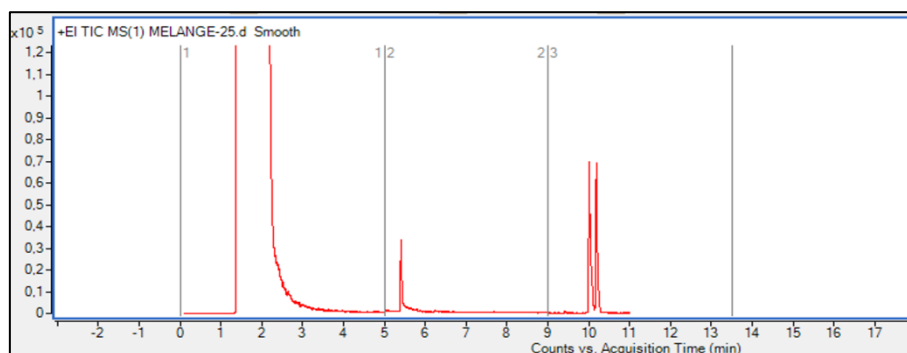


Figure 21. Chromatogrammes GC-MS du mélange (EGDME, DEGEE, TEGDME et EGPhE) (Colonne **DMF HP50**)

B4. Programme de température du four

La température de la colonne est un paramètre crucial pour assurer une séparation optimale. Les conditions de température choisies pour l'analyse des EG ont été soigneusement ajustées pour optimiser la séparation en fonction des points d'ébullition des composés. La phase initiale à 90°C, accompagnée d'un temps de maintien de 5 min, a permis une élution efficace de l'EGDME, dont le point d'ébullition est de 83,5°C. Ensuite, la montée rapide à 200°C, avec un taux de 30°C/min, a favorisé l'élution du DEGEE (195°C), tout en garantissant une séparation claire. Cependant, en raison de la proximité des points d'ébullition du DEGEE et du TEGDME (216°C), il était crucial d'adopter une montée plus lente à 10°C/min jusqu'à 250°C. Cette approche a permis d'améliorer la résolution entre ces deux composés et d'éviter le chevauchement des pics. Enfin, à 250°C, l'EGPhE (245°C) a été élu, assurant ainsi une séparation complète de tous les éthers de glycol. En combinant ces différentes rampes de température et temps de maintien, ces conditions ont garanti une séparation efficace dans un temps d'analyse réduit, facilitant des analyses rapides et précises.

I.2.8.7. Effet matrice et Rendement d'extraction

Le rendement d'extraction relatif est obtenu en calculant le rapport des signaux mesurés, d'une part, d'un échantillon chargé avec une quantité connue puis extrait (Aire avant extraction) et d'autre part, d'un échantillon extrait puis chargé (Aire après extraction) de la même quantité.

$$R(\%) = (\text{Aire avant extraction}) / (\text{Aire après extraction}) \times 100$$

L'effet de la matrice et le rendement ont été évalués à trois niveaux de concentration de l'EGDME (25, 100 et 150 µg/mL) (Tableau 75).

Tableau 75. Rendement d'extraction aux trois niveaux de concentration pour l'EGDME.

	C (µg/mL)	Aire après extraction	Aire avant extraction	Rendement (%)
EGDME	25	655	631	96,36
	100	2307	2355	102,09
	150	3567	3397	95,29
Moyenne				97,92
Ecart-type				3,66

Le rendement de la méthode d'extraction utilisée pour l'extraction de l'EGDME à partir des crèmes cosmétiques était jugé satisfaisant (97,92%±3,66%).

Les courbes des trois niveaux de concentration de l'EGDME, avant et après extraction, sont présentées dans la figure 22.

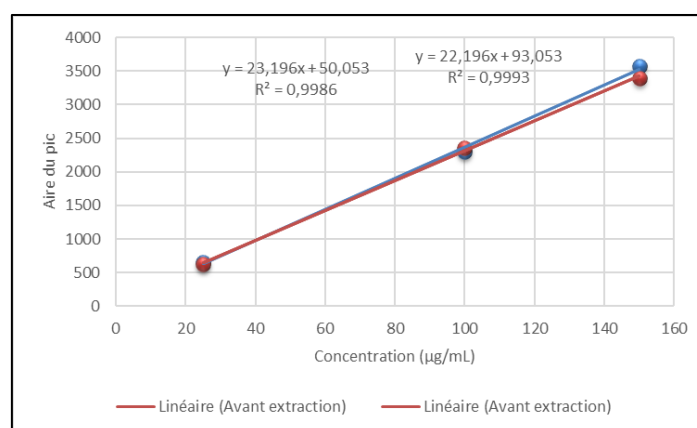


Figure 22. Courbe des trois niveaux de concentration de l'EGDME avant et après extraction.

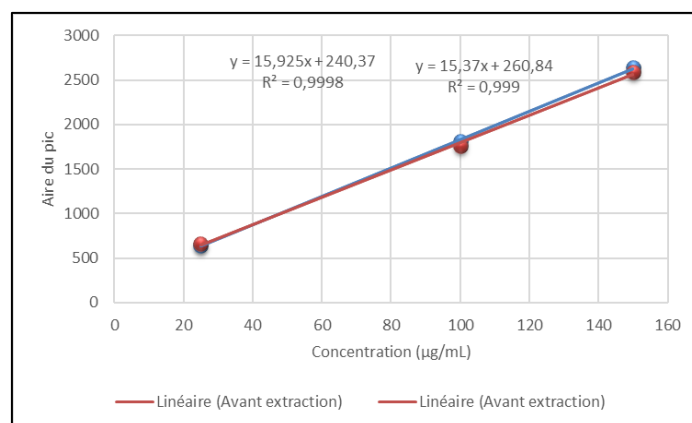
L'effet de la matrice et le rendement ont été évalués à trois niveaux de concentration de DEGEE (25, 100 et 150 µg/mL) (Tableau 76).

Tableau 76. Rendement d'extraction aux trois niveaux de concentration pour DEGEE.

	C (µg/mL)	Aire après extraction	Aire avant extraction	Rendement (%)
DEGEE	25	645	659	102,16
	100	1816	1763	97,06
	150	2639	2587	98,04
Moyenne				99,09
Ecart-type				2,71

Le rendement de la méthode d'extraction utilisée pour l'extraction de DEGEE à partir des crèmes cosmétiques était jugé satisfaisant (99,09%±2,71%).

Les courbes des trois niveaux de concentration de DEGEE, avant et après extraction, sont présentées dans la figure 23.

**Figure 23.** Courbe des trois niveaux de concentration de DEGEE avant et après extraction.

L'effet de la matrice et le rendement ont été évalués à trois niveaux de concentration de TEGDME (25, 100 et 150 µg/mL) (Tableau 77).

Tableau 77. Rendement d'extraction aux trois niveaux de concentration pour TEGDME.

	C (µg/mL)	Aire après extraction	Aire avant extraction	Rendement (%)
TEGDME	25	428	419	97,80
	100	2836	2713	95,67
	150	4548	4398	96,70
Moyenne				96,72
Ecart-type				1,07

Le rendement de la méthode d'extraction utilisée pour l'extraction de TEGDME à partir des crèmes cosmétiques était jugé satisfaisant (96,72%±1,07%).

Les courbes des trois niveaux de concentration de TEGDME, avant et après extraction, sont présentées dans la figure 24.

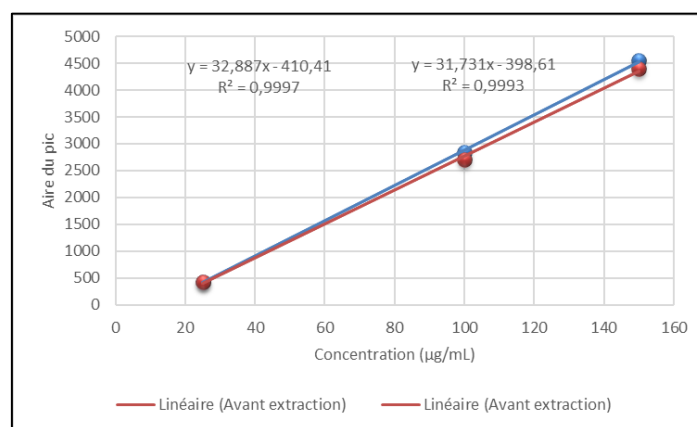


Figure 24. Courbe des trois niveaux de concentration de TEGDME avant et après extraction.

L'effet de la matrice et le rendement ont été évalués à trois niveaux de concentration de l'EGPhE (25, 100 et 150 µg/mL) (Tableau 78).

Tableau 78. Rendement d'extraction aux trois niveaux de concentration pour l'EGPhE.

	C (µg/mL)	Aire après extraction	Aire avant extraction	Rendement (%)
EGPhE	25	731	734	100,44
	100	2268	2252	99,32
	150	3339	3387	101,45
Moyenne				100,40
Ecart-type				1,07

Le rendement de la méthode d'extraction utilisée pour l'extraction de l'EGPhE à partir des crèmes cosmétiques était jugé satisfaisant ($100,40\% \pm 1,07\%$).

Les courbes des trois niveaux de concentration de l'EGPhE, avant et après extraction, sont présentées dans la figure 25.

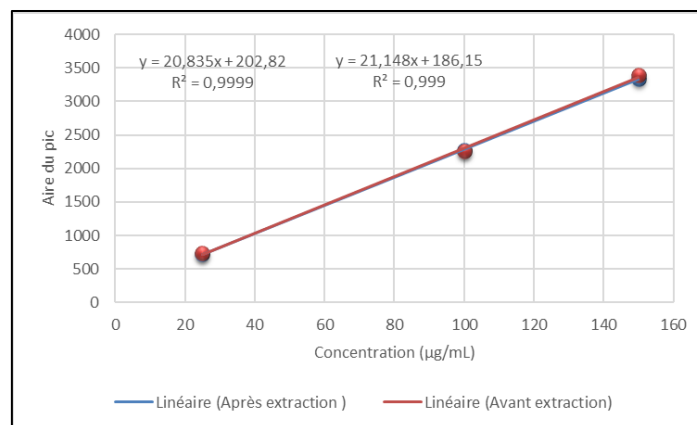


Figure 25. Courbe des trois niveaux de concentration de l'EGPhE avant et après extraction.

Afin de rechercher un éventuel effet de matrice, une comparaison des droites de régression a été réalisée en appliquant le test t de Student. Ce test a donné des valeurs de $p > 0,05$. Par conséquent, nous en avons conclu qu'il n'existe pas de différence significative dans la réponse entre les situations avec ou sans matrice, indiquant ainsi l'absence d'un effet de matrice.

I.2.9. Validation de la méthode de dosage des EG par HS-CPG-SM

L'objectif de la validation est de fournir aux laboratoires ainsi qu'aux organismes de réglementation des « garanties » que chaque mesure effectuée ultérieurement en analyse de routine sera « suffisamment proche » de la « vraie valeur » inconnue de l'échantillon à analyser, ou du moins que la différence sera inférieure à une limite acceptable compte tenu de l'utilisation prévue de la méthode [228].

La procédure de notre validation analytique a été réalisée selon les recommandations de la commission de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP 2003-2006) [230–233].

Afin d'évaluer les performances de la méthode de dosage, deux types d'échantillons ont été préparés : les standards d'étalonnage (SE), qui permettent d'établir les points de la courbe d'étalonnage ou points de gamme, et les standards de validation (SV), utilisés pour valider la méthode.

Durant les différentes étapes de la validation, les standards d'étalonnage et les contrôles de qualité (standards de validation) ont été préparés selon le tableau 23.

Pour la validation de notre méthode, le protocole V2 est sélectionné étant donné l'absence d'effet de matrice possible et la disponibilité de 5 niveaux de concentration pour l'étalonnage (Figure 26).

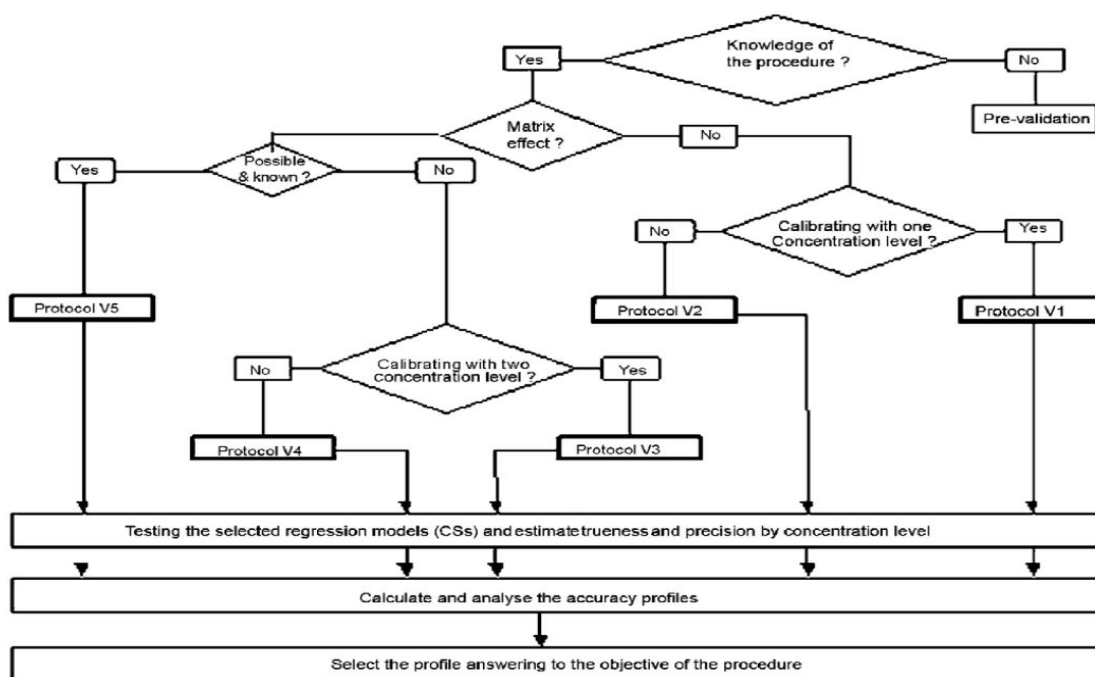


Figure 26. Algorithme de sélection d'un protocole de validation ;

CSs : Etalons de calibration ; VSs : Etalons de validation [231].

Le protocole V2 recommande un étalonnage hors matrice en utilisant deux SE au même niveau de concentration et un minimum de neuf SV indépendants à trois niveaux de concentration différents. Les SV doivent, autant que possible, être préparés dans la matrice et être indépendants. Ils doivent simuler au mieux les futurs échantillons que la procédure analytique devra quantifier. Le nombre minimum de séries est de trois avec un nombre total d'essais de 45 (Tableau 79).

Tableau 79. Choix du nombre de SE et de SV en fonction du protocole V2 [231,232].

Standards	Niveau de concentration V2		Protocole V2
SE. Etalonnage sans la matrice	Bas	LQ	2
	Médian	$\frac{1}{2}$ C max	2
	Haut	C max	2
SV. Validation avec la matrice	Bas	LQ	3
	Médian	$\frac{1}{2}$ C max	3
	Haut	C max	3
Nombre minimum séries			3
Nombre total essais (min)			45
LQ : Limite de Quantification			
C max : Concentration maximale			

I.2.9.1. Spécificité - Sélectivité

La spécificité est la capacité d'une méthode analytique à mesurer précisément l'analyte d'intérêt en présence d'autres composants, tels que des impuretés, des produits de dégradation, ou de matrice dans l'échantillon [234].

Pour évaluer la spécificité de la méthode, nous avons injecté trois fois un blanc de crème préparé avec des excipients (l'eau, la glycérine et la cire d'abeille) dans le chromatographe, vérifiant ainsi l'absence de tout pic interférent aux temps de rétention des quatre EG.

I.2.9.2. Fonction de réponse (courbe de calibration)

La fonction de réponse d'une procédure analytique est, dans une certaine gamme, la relation existante entre la réponse (signal) et la concentration (quantité) de l'analyte dans l'échantillon. La courbe de calibration est la fonction de réponse monotone la plus simple [231].

Des courbes d'étalonnage pour chaque éther de glycol dans l'intervalle de dosage de 25 à 200 µg/mL ont été obtenues au cours des trois jours de validation. La fonction de réponse a été déterminée en analysant cinq niveaux de concentrations différents pour chaque éther de glycol (25, 50, 100, 150 et 200 µg/mL).

I.2.9.3. Limite de détection (LD) et Limite de quantification (LQ)

Le seuil de détection correspond à la plus petite quantité d'une substance à examiner dans un échantillon pouvant être détectée, mais non quantifiée comme une valeur exacte [234].

La limite de quantification est la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon pouvant être dosée dans les conditions expérimentales décrites, avec une exactitude et une précision acceptables [232].

Les limites de quantification et de détection ont été calculées en appliquant un facteur de risque multipliant l'écart-type du blanc (σ_{blanc}), cet écart-type étant calculé à partir de 10 mesures d'un blanc matrice, sans pics interférents au temps de rétention des éthers de glycol. Un facteur de risque de 10 est utilisé pour la LQ, tandis qu'un facteur de 3 est appliqué pour le calcul de la LD [235].

$$LQ = 10 \times \sigma_{\text{blanc}} \quad LD = 3 \times \sigma_{\text{blanc}}$$

I.2.9.4. Courbes des trois jours de validation

Dans notre protocole de validation de dosage V2 :

- Trois séries (trois jours) de mesures ont été réalisées ;
- Trois niveaux de concentration ont été choisis (25, 100, 150 µg/mL) ;
- Chaque niveau a été préparé deux fois par série pour les SE.

I.2.9.5. Linéarité

La linéarité d'une procédure analytique est sa capacité, dans un intervalle de mesure donné, à obtenir des résultats directement proportionnels à la quantité (par exemple, concentration) d'analyte dans l'échantillon [232].

L'exigence de linéarité s'applique aux résultats de la droite [231]:

$$\text{Concentrations Calculées} = f(\text{Concentrations Introduites})$$

I.2.9.6. Exactitude

L'exactitude exprime la proximité de concordance entre la valeur mesurée et la valeur acceptée soit comme une valeur vraie conventionnelle, soit comme une valeur de référence acceptée. L'exactitude représente l'expression de la somme de la justesse et de la précision [231].

A. Justesse

La justesse exprime la proximité des résultats moyens obtenus à partir d'une série de mesures avec une valeur acceptée soit comme une valeur vraie conventionnelle, soit comme une valeur de référence acceptée (norme internationale, norme d'une pharmacopée). La justesse fournit une indication sur l'erreur systématique [231].

Les paramètres qui peuvent utiliser pour évaluer la justesse sont [232]:

- **Recouvrement (R%)** : par rapport aux concentrations introduites.

$$R(\%)_i = \frac{\hat{\mu}_i}{X_i} \times 100$$

- **Biais** : absolu (B), relatif (B%)

$$B_i = \hat{\mu}_i - X_i$$

$$B(\%)_i = \frac{\hat{\mu}_i - X_i}{X_i} \times 100$$

X_i : Concentration introduite.

$\hat{\mu}_i$: Concentration calculée.

A.1. Recouvrement et recouvrement moyen

Sa valeur cible est de 100% (la concentration calculée est égale à la concentration introduite).

La limite d'acceptabilité est de 15%.

A.2. Biais absolu et biais relatif

Sa valeur cible est de 0 (la concentration calculée est égale à la concentration introduite).

La limite d'acceptabilité est de 15%, sauf pour la limite inférieure de quantification qui doit être à 20%.

B. Fidélité – Précision

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesure provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites[232].

La fidélité traduit la distribution des erreurs aléatoires, elle peut être évaluée à trois niveaux : la répétabilité (variations intra-jour), la fidélité intermédiaire (variations inter-jour) et la reproductibilité (variations inter-laboratoire).

Elle est exprimée en écart-type(σ), et en coefficient de variation :

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{\mu}} \times 100$$

Les valeurs des coefficients de variation (CV) de la répétabilité et de la fidélité intermédiaire ne devraient pas excéder 15% pour les standards de validation.

C. Profil d'exactitude (SFSTP 2006)

La commission SFSTP a proposé une approche globale pour obtenir un outil de décision appelé « profil d'exactitude » à la fois pratique et visuel. Avec le profil d'exactitude, l'interprétation analytique est facile et toutes les statistiques nécessaires et utiles, telles que la justesse, la précision, les limites de quantification, le risque, la linéarité, sont intégrées [232]. Le profil d'exactitude est une représentation graphique combinant l'intervalle de tolérance d'espérance β et l'intervalle d'acceptabilité. Dans notre étude, un écart acceptable de $\pm 15\%$ et une probabilité de 85 % ont été choisis pour garantir des résultats fiables et conformes aux exigences.

I.2.10. Evaluation du risque

L'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique ne repose pas seulement sur ses propriétés toxicologiques intrinsèques, mais aussi sur la manière dont il sera utilisé. Par exemple, les lotions pour le corps ou les crèmes pour le corps peuvent être appliquées sur une grande surface du corps, et les substances, souvent à des concentrations élevées, peuvent rester en contact avec la peau pendant plusieurs heures [236].

I.2.10.1. Evaluation de l'exposition des adultes au EGPhE

Une évaluation de risque lié à l'exposition au phénoxyéthanol par l'usage de cosmétiques a été réalisée en se basant sur les résultats de notre enquête précédente menée auprès des habitants de la wilaya de Constantine, afin de préciser les habitudes de consommation des produits cosmétiques non rincés.

A. Calcul des marges de sécurité

La valeur du MoS est utilisée pour extrapoler les résultats obtenus sur un groupe d'animaux de laboratoire à un être humain moyen, puis de l'être humain moyen à des sous-populations sensibles [236].

La marge de sécurité (MoS) est le rapport entre la dose sans effet nocif observé (NOAEL) chez l'animal et l'exposition systémique prévue chez l'homme pour un ingrédient cosmétique. La marge de sécurité (MoS) chez l'adulte a été calculée conformément aux recommandations du SCCP (*SCCP's Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation*) [236] :

$$MoS = \frac{NOAEL}{SED}$$

NOAEL : Dose sans effet ;

SED : Dose d'exposition systémique.

B. Choix de la NOAEL

L'étude de Breslin *et al.* [237], retenue par le CSSC (2016) [150], est considérée par CSST comme la plus appropriée pour évaluer les risques liés à l'exposition au phénoxyéthanol provenant de l'utilisation de produits cosmétiques. Elle propose une NOAEL de 357 mg/kg pc/j par voie cutanée. Comparée à l'étude d'Edwards, adoptée par l'ANSM en 2012 avec une NOAEL de 164 mg/kg pc/j [140], celle de Breslin est jugée plus pertinente, car elle utilise la voie cutanée, principale voie d'exposition au phénoxyéthanol. De plus, sa durée de 90 jours la rend plus robuste que celle de Scortichini *et al.* [238], qui ne s'étend que sur 13 jours, et dont les résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de Breslin *et al.* [237].

Dans notre étude, nous avons utilisé pour le calcul des MoS les deux NOAEL retenus par l'ANSM (164 mg/kg pc/j) et le CSSC (357 mg/kg pc/j).

C. Calcul de la dose d'exposition systémique (SED)

Afin de calculer l'exposition au phénoxyéthanol, la formule recommandée par le SCCP a été utilisée [236].

$$SED (mg/kg/jour) = \frac{Q \times 1000 \times [C (\%)/100] \times [A (\%)]}{PC (kg)}$$

SED (mg/kg pc/jour) : Dose d'Exposition Systémique ;

Q : Quantité de produit appliquée (g/jour)

C : Concentration de la substance appliquée (%)

A: Absorption (%)

PC: Poids corporel (Kg)

C1. Quantité de produit appliquée : Pour la calculer, il faut prendre en compte la surface cutanée envisagée à traiter avec le produit cosmétique fini, ainsi que la fréquence d'application par jour [236].

La fréquence d'utilisation des produits a été estimée sur la base des données recueillies lors de l'enquête menée auprès des habitants de Constantine.

Selon que l'absorption cutanée est rapportée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ou en pourcentage de la substance appliquée, différents paramètres d'exposition doivent être connus pour calculer la SED réelle [236]:

- Absorption cutanée de la substance testée rapportée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$:

$$\text{SED} = \frac{\text{DA}_a (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3} \text{mg}/\mu\text{g} \times \text{SSA} (\text{cm}^2) \times \text{F} (\text{day}^{-1})}{60 \text{ kg}}$$

DA_a ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) = Absorption cutanée rapportée en quantité/ cm^2 ;

SSA (cm^2) = Surface cutanée prévue pour être traitée avec le produit cosmétique fini (Tableau 80) ;

F (jour^{-1}) = Fréquence d'application du produit fini ($F \geq 1$) ;

60 kg = poids corporel humain par défaut.

Tableau 80. Surface cutanée moyenne chez l'adulte et l'enfant SCCP 2012 [236].

	Surface corporelle totale (cm^2)	Surface cutanée du visage (cm^2)
Adulte	17500	565
Enfant	2200	220

- Absorption cutanée rapportée en pourcentage de la quantité de substance appliquée :

$$\text{SED} = \text{A} (\text{mg}/\text{kg bw}/\text{day}) \times \text{C} (\%)/100 \times \text{DA}_p (\%)/100$$

A ($\text{mg}/\text{kg pc}/\text{jour}$) = Exposition quotidienne estimée à un produit cosmétique par kg de poids corporel, basée sur la quantité appliquée et la fréquence d'application (Tableau 81) ;

C (%) = Concentration de la substance étudiée dans le produit cosmétique fini au site d'application ;

DA_p (%) = Absorption cutanée exprimée en pourcentage de la dose testée supposée être appliquée dans des conditions réelles.

Tableau 81. Niveaux d'exposition quotidienne estimés selon SCCP 2012 [236].

		Exposition quotidienne (g/jour)	Exposition quotidienne relative (mg/kg pc/jour)
Hydratante	Visage	1,6	27
	Corps	7,82	130,3
Solaire	Corps	17,5 (F=2)	269

C2. Concentration : Le SCCP a calculé l'exposition au phénoxyéthanol en considérant des expositions maximales à des produits cosmétiques non rincés, rincés et inhalés, contenant 1% de ce conservateur chez l'adulte [150].

Dans notre étude, nous avons utilisé les résultats de dosage du phénoxyéthanol dans les crèmes cosmétiques obtenus par HS-GC-MS, en prenant en compte les limites supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance, afin de permettre une évaluation plus robuste et réaliste de l'exposition, ainsi que la concentration maximale pour estimer les risques potentiels dans des conditions d'exposition élevées.

C3. Absorption : Les experts de l'ANSM (2012) et du CSSC (2016) ont estimé que l'absorption cutanée du phénoxyéthanol était de 80% et 85%, respectivement, pour les produits non rincés, en se basant sur les mêmes études in vitro [140,150].

Dans notre étude, nous avons retenu 80%.

C4. Poids corporel : Le poids corporel humain par défaut, couramment utilisé dans les évaluations des risques et les études de sécurité, est généralement de 60 kg pour les adultes [236].

Dans notre étude, nous avons utilisé le poids corporel moyen des consommateurs de notre population étudiée.

D. Facteurs d'incertitude

Le facteur d'incertitude global à appliquer au NOAEL pour la comparaison avec les marges de sécurité (MoS) calculées est de 100. Il se décompose en [150,236]:

- Variabilité interindividuelle : Un facteur de 10 pour la variabilité entre individus ;
- Variabilité inter espèces : Un facteur de 10 pour la variabilité inter espèces, divisé par 3 en raison de données limitées provenant de deux études in vitro.
- Incertitude liée à l'étude : Un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 est proposé en raison du choix d'une étude de toxicité subchronique plutôt que chronique pour déterminer le NOAEL.
- Marge de sécurité (MoS) : La MoS applicable au NOAEL est de 100, calculée comme suit : $MoS = 10 \times (10/3) \times 3$.

E. Interprétation

La MoS retenue pour l'évaluation des risques dans notre étude est de 100, conformément à la valeur généralement recommandée par l'OMS [236]:

- Une MoS>100 offre une meilleure protection, notamment pour les sous-populations sensibles.
- Une MoS<100 peut indiquer un risque potentiel pour la santé humaine.
- Une MoS≥100 est considérée comme acceptable pour une utilisation sans danger.

I.2.10.2. Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans au EGPhE

Pour l'évaluation de l'exposition chez les enfants de moins de 3 ans, nous avons procédé de la même manière que pour les adultes, comme détaillé dans la partie précédente. L'évaluation de l'exposition des enfants repose sur les résultats de notre enquête précédente menée auprès des mères de la wilaya de Constantine, afin de préciser les habitudes de consommation des produits cosmétiques non rincés. Nous avons également recueilli des données concernant les types de crèmes cosmétiques utilisées, la fréquence d'utilisation et le poids corporel des enfants.

I.2.11. Évaluation de l'irritation oculaire par le test HET-CAM

Les cosmétiques utilisés autour des yeux peuvent entrer en contact avec la conjonctive, ce qui peut entraîner des réactions en raison de la minceur de l'épithélium dans cette zone [236]. Le phénoxyéthanol est plus irritant pour les yeux que pour la peau, causant une irritation modérée et une légère opacité cornéenne chez le lapin [36]. L'ECHA le classe comme un irritant oculaire sévère [9], et il est répertorié dans la classification CLP comme un irritant oculaire de catégorie 1 (H319) [126]. Le test HET-CAM constitue une alternative pour évaluer le pouvoir irritant des produits cosmétiques sur le tissu oculaire. Il est également à noter que la réglementation algérienne ne précise pas le type de test spécifique à utiliser pour l'évaluation de l'irritation cutanée ou oculaire des produits cosmétiques [66].

Les crèmes cosmétiques contenant du phénoxyéthanol ont été soumises à des tests supplémentaires pour évaluer l'irritation des échantillons. L'analyse des crèmes contenant du phénoxyéthanol à des concentrations supérieures à la LQ (>0,03%) a été effectuée. L'évaluation de l'irritation oculaire a été réalisée selon la méthode officielle décrite dans l'Annexe IV de l'Arrêté français du 29 novembre 1996 relatif aux méthodes d'analyse pour le contrôle des produits cosmétiques [239].

La pratique a été réalisée dans le laboratoire de toxicologie du CHU de Constantine.

I.2.11.1. Principe de la méthode

La méthode repose sur l'observation des réactions d'irritation provoquées par l'application unique du produit sur la membrane chorio-allantoïdienne d'œufs de poule embryonnés après 10 jours d'incubation en laboratoire. Ces œufs provenaient de deux élevages de poules différents. En moyenne, les œufs embryonnés ont été collectés à l'âge d'un jour.

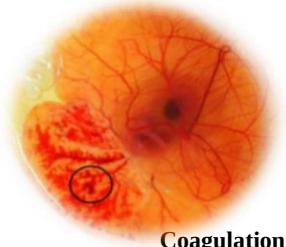
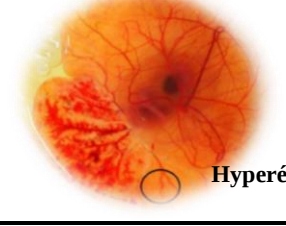
I.2.11.2. Protocole expérimental

Les œufs sont approvisionnés et transportés dans un sac isotherme au laboratoire, où ils subissent une inspection pour éliminer les défectueux. Ils sont ensuite incubés dans une étuve à 37°C et 50% d'humidité, avec un retournement deux fois par jour pendant 8 jours. Au 10^e jour, la poche d'air est repérée et les œufs sont triés et préparés pour l'expérimentation. La coquille est incisée, la membrane chorio-allantoïdienne exposée, et 0,3 mL du produit testé est déposé. Après 20 secondes, un rinçage est effectué et les réactions d'irritation sont observées sur 5 min. Un témoin négatif (Sérum physiologique 0,9%) et un témoin positif (NaOH 0,1N) sont également utilisés pour comparaison.

I.2.11.3. Procédure de lecture

Les effets à surveiller sont présentés dans le tableau 82.

Tableau 82. Description des phénomènes d'irritation observés [239,240].

Réaction	Description	Image
Coagulation	Thrombose : Rupture du flux sanguin dans les vaisseaux se traduisant par un aspect segmenté Opacité : Apparition sur tout ou partie de la membrane, soit d'un voile opalescent évoluant éventuellement vers une opacification, soit d'une opacification directe	 Coagulation
Hémorragie	Libération de sang s'échappant des vaisseaux et/ou des capillaires, pouvant se présenter sous différents aspects, et notamment en " chou-fleur ", en nappe, en voile diffus, en piqueté	 Hé
Hyperhémie	Les capillaires non visibles avant l'ajout du produit deviennent visibles, alors que les capillaires visibles se dilatent et deviennent plus rouges. Ce phénomène peut également affecter les vaisseaux de diamètre supérieur	 Hyperémie

I.2.11.4. Quantification des résultats

A. Evaluation

Le tableau 83 présente les scores attribués à différents phénomènes d'irritation en fonction du temps.

Tableau 83. Score attribué à chaque phénomène selon son temps d'apparition [97].

Phénomène	Temps		
	$t \leq 30 \text{ sec}$	$30 \text{ sec} < t \leq 2 \text{ min}$	$2 \text{ min} < t \leq 5 \text{ min}$
Coagulation (Opacité et/ou thrombose)	9	7	5
Hémorragie	7	5	3
Hyperémie	5	3	1

B. Classification

Le tableau 84 illustre la classification des produits en fonction de leur degré d'irritation, établie en se basant sur la notation obtenue.

Tableau 84. Expression des résultats suivant la notation [97].

Notation	Classification
$N < 1$	Pratiquement non irritant
$1 \leq N < 5$	Faiblement irritant
$5 \leq N < 9$	Modérément irritant
$N \geq 9$	Irritant

I.2.12. Traitement statistique des données

I.2.12.1. Analyse descriptive

Pour les variables quantitatives, l'analyse descriptive a été réalisée en calculant les paramètres suivants :

- **Paramètres de tendance centrale** : moyenne, mode, et médiane.
- **Paramètres de dispersion** : écart-type, variance, quartiles, minimum, et maximum.
- **Intervalles de confiance** : intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

Pour les variables qualitatives, l'analyse descriptive a été effectuée en exprimant les résultats en pourcentages et en effectifs.

I.2.12.2. Analyse Statistique Inférentielle

A. Variables qualitatives

Le test du khi-deux (χ^2) et le test exact de Fisher ont été utilisés pour examiner les relations entre variables qualitatives, avec un seuil de signification de 5%, après vérification des conditions d'application.

B. Variables quantitatives

Les comparaisons ont été effectuées avec des tests paramétriques et non paramétriques en fonction de la distribution des données. La normalité de la distribution des variables quantitative a été évaluée par le test de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk.

○ Tests paramétriques

Les tests paramétriques, utilisés lorsque les données étaient normalement distribuées et que les conditions d'homogénéité de la variance étaient respectées, comprenaient :

ANOVA : Comparaison des moyennes entre trois groupes ou plus, lorsque les données sont normalement distribuées et que les variances sont homogènes.

Test t de Student : Comparaison des moyennes entre deux groupes indépendants, lorsque les données sont normalement distribuées.

○ Tests non paramétriques

Ces tests ont été utilisés lorsque les données ne suivaient pas une distribution normale ou que les conditions d'homogénéité de la variance n'étaient pas respectées :

Kruskal-Wallis : Comparaison des moyennes entre trois groupes ou plus, lorsque les conditions paramétriques ne sont pas respectées.

Wilcoxon : Comparaison des moyennes entre deux groupes appariés.

Mann-Whitney : Comparaison des moyennes entre deux groupes indépendants.

○ Évaluation des relations

Corrélation de Pearson : Mesure des relations linéaires entre deux variables continues.

Corrélation de Spearman : Utilisée pour les relations monotones non linéaires.

○ Régression linéaire

Évaluation de la relation entre une variable dépendante et une ou plusieurs variables indépendantes. La qualité du modèle a été mesurée par le coefficient de détermination (R^2), indiquant la proportion de variabilité expliquée par le modèle. Un R^2 élevé suggère un bon ajustement du modèle.

Un niveau de signification de 5% (0,05) a été adopté pour tous les tests statistiques utilisés dans notre étude.

Les valeurs non détectées ont été traitées comme nulles. Pour les concentrations non quantifiées (NQ) situées entre la limite de détection (LD) et la limite de quantification (LQ), une valeur équivalente à la moitié de la limite de quantification ($L/2$) a été utilisée, conformément aux pratiques conventionnelles [241].

CHAPITRE II. RESULTATS

II.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Nous avons recensé 114 crèmes cosmétiques dans des magasins de beauté et des pharmacies sur le marché de Constantine au mois de juin 2024.

II.1.1. Répartition des crèmes cosmétiques selon la présence du numéro d'autorisation

Parmi les 114 crèmes cosmétiques recensées, 62,3 % (soit 71 crèmes) affichent un numéro d'autorisation sur leur emballage, tandis que 37,7 % (soit 43 crèmes) en sont dépourvues. Parmi ces 43 crèmes non autorisées, la grande majorité (97,7 %) sont des produits importés, contre une seule crème (2,3 %) d'origine algérienne.

Bien que ce numéro constitue un critère d'inclusion, cette répartition met en évidence des lacunes réglementaires dans la surveillance du marché cosmétique. Conformément aux critères retenus, seules les crèmes autorisées ont été analysées et numérotées de 1 à 71 pour faciliter leur identification.

II.1.2. Répartition des crèmes cosmétiques selon le type et l'origine

Parmi les 71 crèmes cosmétiques recensées, les crèmes hydratantes constituent la majorité, représentant 64,8% du total (n=46), tandis que les crèmes solaires représentent 35,2% (n=25). En ce qui concerne leur origine, 57,7% des crèmes cosmétiques (n=41) sont d'origine algérienne, tandis que les 42,3% restants (n=30) sont importées. Les crèmes algériennes sont légèrement plus fréquentes parmi les crèmes hydratantes, tandis que les crèmes importées ont une répartition plus équitable entre les types de produits. Cependant, cette répartition n'est pas statistiquement significative ($p=0,616$) (Tableau 85).

Parmi les 30 crèmes cosmétiques importées, 53% (n=16) proviennent de France, 24% (n=7) de Turquie, 13% (n=4) d'Égypte, 7% (n=2) d'Espagne, et 3% (n=1) d'Inde.

Tableau 85. Répartition des crèmes selon leur type et leur origine.

		Type de crème		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
		Hydratante	Solaire		
Origine	Algérienne	28 (68,3%)	13 (31,7%)	41 (57,7%)	
	Importée	18 (60,0%)	12 (40,0%)	30 (42,3%)	
Total		46 (64,8%)	25 (35,2%)	71	0,616

II.1.3. Répartition des crèmes cosmétiques pour enfants selon le type et l'origine

Parmi les 71 crèmes cosmétiques recensées, les crèmes destinées aux enfants représentent 19,7% (n=14), parmi lesquelles 42,9% (n=6) sont hydratantes et 57,1% (n=8) sont solaires (Tableau 86).

Tableau 86. Répartition des crèmes cosmétiques pour enfants selon le type

		Type de crème		Total
		Hydratante	Solaire	
Enfant	Oui	6 (42,9%)	8 (57,1%)	14 (19,7%)
	Non	40 (70,2%)	17 (29,8%)	57 (80,3%)
Total		46 (64,8%)	25 (35,2%)	71

En ce qui concerne leur origine, la majorité des crèmes cosmétiques recensées pour les enfants (57,1%, n=8) sont d'origine algérienne, tandis que 42,9% (n=6) sont importées (Tableau 87).

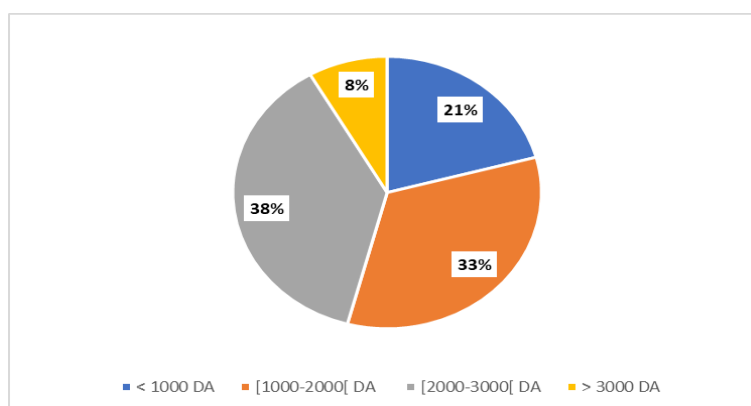
Tableau 87. Répartition des crèmes cosmétiques pour enfants selon l'origine.

		Origine de crème		Total
		Algérienne	Importée	
Enfant	Oui	8 (57,1%)	6 (42,9%)	14 (19,7%)
	Non	33 (57,9%)	24 (42,1%)	57 (80,3%)
Total		41 (57,7%)	30 (42,3%)	71

II.1.4. Répartition des crèmes cosmétiques selon le prix

II.1.4.1. Répartition des crèmes solaires selon le prix

Sur un total de 25 marques de crèmes solaires retrouvées sur le marché constantinois, la majorité (38%) sont proposées à un prix variant entre 2000 et 3000 DA, suivies par 33% des crèmes dont le prix se situe entre 1000 et 2000 DA (Figure 27).

**Figure 27.** Répartition des crèmes solaires selon le prix (n=25)

II.1.4.2. Répartition des crèmes hydratantes selon le prix

Sur un total de 46 marques de crèmes hydratantes retrouvées sur le marché constantinois, la majorité (83%) sont proposées à un prix <1000 DA.

Il existe une association forte et significative entre le type de produit (crème hydratante ou crème solaire) et la gamme de prix. Les crèmes hydratantes sont principalement vendues à un prix <1000 DA, tandis que les crèmes solaires sont majoritairement dans la tranche de prix entre 1000 et 3000 DA. L'Odds Ratio (crème hydratante vs crème solaire) est de 13,019. Cela signifie que les crèmes hydratantes sont environ 13 fois plus susceptibles de coûter moins de 1000 DA que les crèmes solaires (Tableau 88).

Tableau 88. Association entre le prix et le type des crèmes cosmétiques.

Type de crème	Prix (DA)		Total	Valeur du p (Test du Ficher)	OR	IC 95%
	<1000	[1000-3000[				
Hydratante	37 (80,4%)	9 (19,6%)	46 (64,8%)			
Solaire	4 (24,0%)	19 (76,0%)	25 (35,2%)			
Total	43 (60,6%)	28 (39,4%)	71	0,000	13,019	[4,033- 42,020]

Il existe une association significative entre l'origine des crèmes (algériennes ou importées) et leur prix ($p=0,000$). Les crèmes algériennes sont principalement vendues à un prix <1000 DA, tandis que les crèmes importées sont davantage présentes dans la gamme de prix supérieure, entre 1000 et 3000 DA. L'odds ratio est de 8,250, cela signifie que les crèmes algériennes sont environ 8 fois plus susceptibles d'être dans la gamme de prix <1000 DA que les crèmes importées (Tableau 89).

Tableau 89. Association entre le prix et l'origine des crèmes cosmétiques

Origine de crème	Prix (DA)		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)	OR	IC 95%
	< 1000	[1000-3000[				
Algérienne	33 (80,5%)	8 (19,5%)	41 (57,7%)			
Importée	10 (33,3%)	20 (66,7%)	30 (42,3%)			
Total	43 (60,6%)	28 (39,4%)	71	0,000	8,250	[2,793- 24,366]

II.1.5. Répartition des crèmes cosmétiques selon la présence d'EG sur l'étiquette

Nous avons décrypté les étiquettes des crèmes cosmétiques, recensé la liste des ingrédients et identifié la présence des deux EG selon leur INCI : Phénoxyéthanol et Ethoxydiglycol.

II.1.5.1. Répartition des crèmes cosmétiques selon la présence d'EGPhE

Sur un total de 71 crèmes cosmétiques, 39,4% des crèmes (soit 28 crèmes) contiennent du phénoxyéthanol dans leur composition, tandis que 60,6% (soit 43 crèmes) en sont dépourvues. Parmi les 14 crèmes cosmétiques pour enfants, 28,6% (soit 4 crèmes) contiennent du phénoxyéthanol.

II.1.5.2. Répartition des crèmes cosmétiques selon la présence de DEGEE

Aucune des crèmes cosmétiques recueillies ne contient d'éthoxydiglycol dans leur composition.

II.1.6. Répartition des crèmes selon le type et la présence d'EGPhE sur l'étiquette

Sur un total de 46 crèmes hydratantes, 37,0% (n=17) contiennent du phénoxyéthanol et 63,0% (n=29) n'en contiennent pas. Pour les 25 crèmes solaires, 44,0% (n=11) contiennent du phénoxyéthanol et 56,0% (n=14) en sont dépourvues. La p -value est $>0,05$, indiquant une absence de corrélation statistiquement significative entre le type de crèmes et la présence d'EGPhE (Tableau 90).

Tableau 90. Répartition des crèmes selon le type et la présence d'EGPhE sur l'étiquette

Type de crème	Phénoxyéthanol		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	Présence	Absence		
Hydratante	17 (37,0%)	29 (63,0%)	46 (64,8%)	
Solaire	11 (44,0%)	14 (56,0%)	25 (35,2%)	
Total	28 (39,4%)	43 (60,6%)	71	0,617

II.1.7. Répartition des crèmes selon l'origine et la présence d'EGPhE sur l'étiquette

Sur un total de 30 crèmes cosmétiques importées, 46,7% (n=14) contiennent du phénoxyéthanol. Parmi les 41 crèmes d'origine algérienne, 34,1% (n=14) en contiennent également. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'origine des crèmes et la présence de phénoxyéthanol ($p=0,332$) (Tableau 91).

Tableau 91. Répartition des crèmes selon l'origine et la présence d'EGPhE sur l'étiquette

Origine de crème	Phénoxyéthanol		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	Présence	Absence		
Algérienne	14 (34,1%)	27 (65,9%)	41 (57,7%)	
Importée	14 (46,7%)	16 (53,3%)	30 (42,3%)	
Total	28 (39,4%)	43 (60,6%)	71	0,332

II.1.8. Répartition des crèmes selon le prix et la présence d'EGPhE sur l'étiquette

Il n'existe pas une association significative entre la présence de phénoxyéthanol et la gamme de prix des produits cosmétiques. Les produits contenant du phénoxyéthanol sont plus souvent présents dans la tranche de prix supérieure (entre 1000 et 3000 DA), tandis que les produits sans phénoxyéthanol se trouvent majoritairement dans la tranche de prix <1000 DA (Tableau 92).

Tableau 92. Association entre le prix et la présence d'EGPhE sur l'emballage des crèmes.

Prix (DA)	Phénoxyéthanol		Total	Valeur du <i>p</i> (Test Khi-deux)
	Présence	Absence		
< 1000	13 (30,2%)	30 (69,8%)	43 (60,6%)	
[1000-3000[	15 (53,6%)	13 (46,4%)	28 (39,4%)	
Total	28 (39,4%)	43 (60,6%)	71	0,081

II.2. VALIDATION DE LA METHODE DE DOSAGE DES EG PAR CPG-SM

La procédure de validation analytique a été réalisée selon les recommandations de la SFSTP (2003-2006). Les critères de validation suivants ont été examinés pour confirmer la fiabilité de la méthode chromatographique utilisée : spécificité, fonction de réponse, courbes des trois jours de validation, linéarité, exactitude (justesse et précision), profil d'exactitude, LD et LQ. Les performances analytiques de la technique de dosage des EG par HS-GC-SM sont présentées dans le tableau 93.

Les résultats confirment la fiabilité de la méthode analytique. Une bonne spécificité est démontrée par l'absence des EG dans le chromatogramme de la crème blanche. La méthode présente une excellente linéarité ($R^2 > 0,998$) pour des concentrations allant de 25 à 200 µg/mL. Les rendements d'extraction élevés (96,72% à 100,40%) et les limites de détection et de quantification faibles garantissent une analyse précise. La justesse est proche de 100%, avec un biais moyen inférieur à 15%, et la fidélité est assurée par des coefficients de variation faibles (< 15%). Le recouvrement respecte les exigences de validation (85% à 115%), confirmant que la méthode est adaptée pour doser les EG dans l'intervalle étudié.

La procédure détaillée de validation est fournie dans l'annexe K.

Tableau 93. Performances analytiques de la technique de dosage des EG par HS-GC-SM.

Critères de validation		Performances analytiques			
		EGDME	DEGEE	TEGDME	EGPhE
Intervalle de dosage	(µg/mL)	[25 - 200]			
	(%)	[0,05–0,4]			
Tr (min)		4,031	10,081	10,779	14,949
Rendement d'extraction(%)		97,92	99,09	96,72	100,40
Linéarité	Eq	y=0,9587x+3,8977	y=0,9876x+2,5398	y=1,0009x+0,8116	y=0,9831x+1,9718
	R ²	0,9983	0,9993	0,9996	0,9989
LD (%)	(µg/mL)	1,39	3,703	1,614	4,786
	(%)	0,003	0,007	0,003	0,010
LQ (%)	(µg/mL)	4,63	12,34	5,38	15,95
	(%)	0,010	0,025	0,011	0,032
Justesse	R (%)	101,20	102,09	101,48	100,34
	B (%)	1,20	2,09	1,48	0,34
Fidélité	CV _R (%)	2,09	2,24	1,87	1,19
	CV _{FI} (%)	3,63	3,14	1,96	1,52

R² : Coefficient de détermination
Eq : Equation
R : Recouvrement moyen
B : Biais relatif Moyen
CV_R: Coefficient de Variation de la répétabilité (variations intra-jour) ;
CV_{FI}: Coefficient de Variation de la fidélité intermédiaire (variations inter-jour).

II.3. DOSAGE DES EG PAR HS-CPG-SM DANS LES CREMES COSMETIQUES

II.3.1. Analyse descriptive

L'analyse des crèmes cosmétiques hydratantes et solaires commercialisées sur le marché constantinois, qu'elles soient d'origine algérienne ou importée et susceptibles de contenir des EG (n=71), montre que 57,7% (n=41) des crèmes analysées contiennent du phénoxyéthanol à des taux compris entre 0,047% et 1,163%. En revanche, 42,3% (n=30) des crèmes analysées présentent des concentrations de phénoxyéthanol inférieures à la LQ de 0,03%. Parmi ces 30 crèmes, 11 (36,7%) ont révélé des concentrations de phénoxyéthanol supérieures à la LD (0,01%). Cela signifie que 73,2% (n=52) des échantillons analysés contenaient du phénoxyéthanol. Cette analyse a été menée sans distinction entre la présence ou l'absence de mention sur l'étiquetage afin d'évaluer la conformité des produits et de détecter d'éventuelles présences non déclarées.

Le DEGEE a été détecté dans 42,3% des échantillons (n=30) à des concentrations inférieures à la LQ (0,025%) mais supérieures à la LD (0,007%).

La totalité des échantillons analysés se sont révélés exempts des EG interdits, à savoir l'EGDME et le TEGDME.

Les chromatogrammes de quelques échantillons où le DEGEE et l'EGPhE ont été détectés sont présentés dans l'annexe L.

Tableau 94. Ethers de glycol détectés et quantifiés.

EG	Concentration	
	Plage de concentration	Moyenne±Ecart type
EGPhE (n=41)	[0,03 –1,163]%	0,350±0,295%
DEGEE (n=30)	NQ	<0,025%
EGDME	ND	<0,003%
TEGDME	ND	<0,003%
ND : Non Détecté		
NQ : Non Quantifié		

Le tableau suivant présente les statistiques descriptives relatives à la détection du phénoxyéthanol (EGPhE) dans les crèmes cosmétiques hydratantes et solaires analysées :

Tableau 95. Taux de EGPhE dans les crèmes cosmétique

		EGPhE
Nombre de crèmes analysés		71
Nombre de crèmes détectés (>LD)		11
Nombre de crèmes quantifiés (>LQ)		41
Moyenne % (p/p) ±Ecart type		0,279±0,295
IC 95%		[0,197 –0,361]
Médiane (Q2)%		0,153
Ecart-type %		0,295
Variance %		0,087
Minimum %		0,015
Maximum %		1,163
Percentile	25% (Q2)%	0,053
	75% (Q3)%	0,469

La figure 28 illustre la distribution des paramètres statistiques de l'EGPhE à l'aide de boîtes à moustaches.

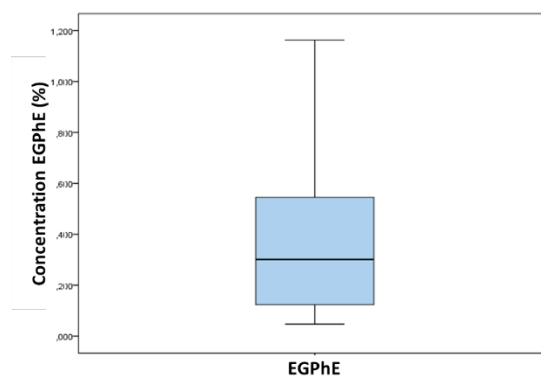


Figure 28. Représentation graphique de la distribution du taux de EGPhE (n=41).

II.3.2. Taux de EGPhE selon le type de crème cosmétique

Dans les échantillons analysés, 54,3% (n=25) des crèmes hydratantes contiennent des concentrations de phénoxyéthanol >0,03 %, tandis que 64,0% (n=16) des crèmes solaires présentent également des concentrations supérieures à ce seuil. L'analyse statistique n'a pas mis en évidence une association significative entre le type de produit et la concentration de phénoxyéthanol ($p=0,463$) (Tableau 96).

Tableau 96. Répartition des crèmes selon le type et la présence d'EGPhE.

Type de crème	Phénoxyéthanol		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	<0,03%	>0,03%		
Hydratante	21 (45,7%)	25 (54,3%)	46	
Solaire	9 (36,0%)	16 (64,0%)	25	
Total	30 (42,3%)	41 (57,7%)	71	0,463

Les crèmes hydratantes présentent une concentration moyenne de phénoxyéthanol de 0,314%, légèrement supérieure à celle des crèmes solaires, qui est de 0,224%. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p>0,05$) (Tableau 97).

Tableau 97. Comparaison des concentrations moyennes de EGPhE dans les crèmes hydratantes et solaires.

Type de crème	Concentration Moyenne d'EGPhE (%)	Valeur du p (Test Mann-Whitney)
Hydratante (n=25)	0,314±0,285	
Solaire (n=16)	0,224±0,310	
		0,200

Les figures 29 et 30 représentent les chromatogrammes du phénoxyéthanol dans les échantillons 14 et 46.

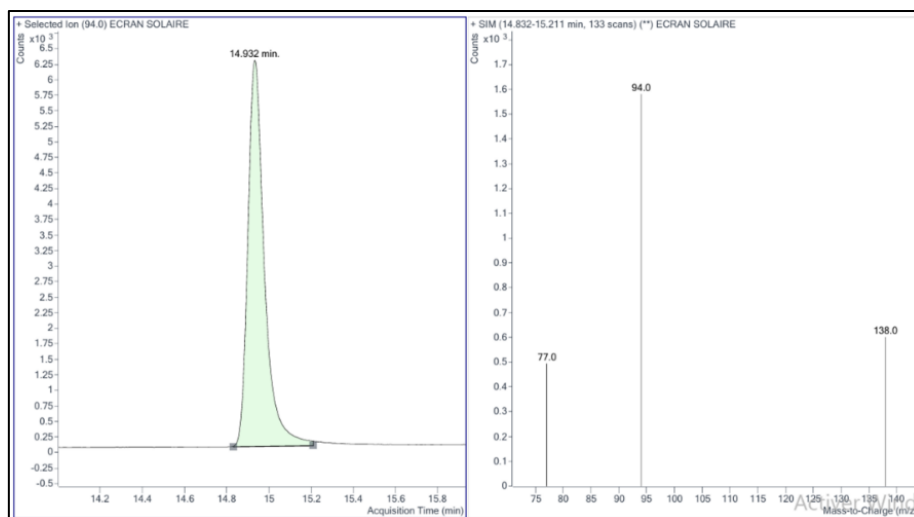


Figure 29. Chromatogrammes du phénoxyéthanol de l'échantillon 14.

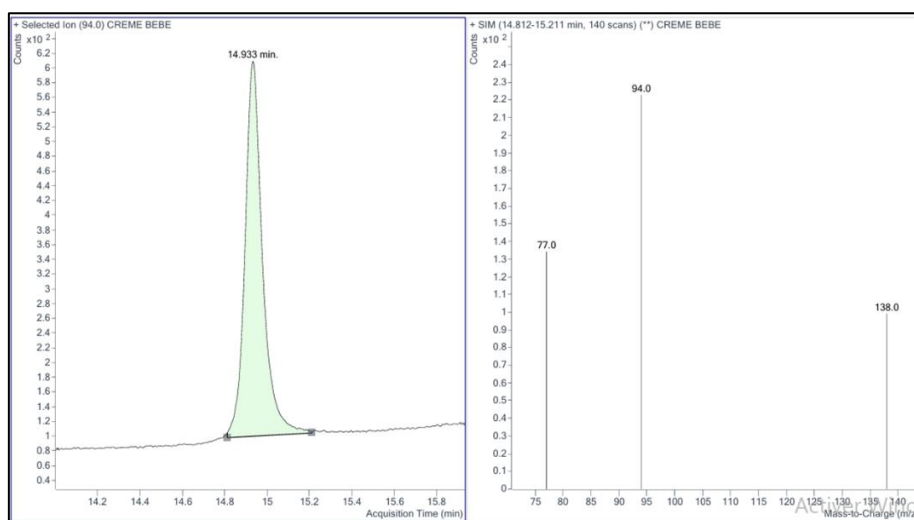


Figure 30. Chromatogrammes du phénoxyéthanol de l'échantillon 46.

II.3.3. Taux de EGPhE selon l'origine de crème cosmétique

53,7% (n=22) des échantillons de crèmes d'origine algérienne ont présenté des résultats positifs pour le phénoxyéthanol, tandis que 63,3% (n=19) des échantillons de crèmes importées ont montré des résultats positifs pour cet ingrédient, sans relation statistiquement significative ($p>0,05$) (Tableau 98).

Tableau 98. Répartition des crèmes selon l'origine et la présence d'EGPhE.

Origine de crème	Phénoxyéthanol		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	< 0,03%	> 0,03%		
Algérienne	19 (46,3%)	22 (53,7%)	41	
Importée	11 (36,7%)	19 (63,3%)	30	
Total	30 (42,3%)	41 (57,7%)	71	0,472

Les crèmes algériennes présentent une concentration moyenne de phénoxyéthanol de 0,293%, légèrement supérieure à celle des crèmes importées, qui est de 0,257%. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p>0,05$) (Tableau 99).

Tableau 99. Comparaison des concentrations moyennes d'EGPhE dans les crèmes algériennes et importées.

Origine de crème	Concentration Moyenne d'EGPhE (%)	Valeur du p (Test Mann-Whitney)
Algérienne (n=22)	0,293±0,327	
Importée (n=19)	0,257±0,241	
		0,108

II.3.4. Taux de EGPhE dans les crèmes cosmétiques pour enfant

64,3% (n=9) des échantillons de crèmes cosmétiques pour enfants ont montré des résultats positifs pour le phénoxyéthanol. Aucune relation statistiquement significative n'a été observée entre la présence de phénoxyéthanol dans les crèmes cosmétiques et leur utilisation pour les enfants ($p>0,05$) (Tableau 100).

Tableau 100. Répartition des crèmes pour enfant selon la présence d'EGPhE.

Enfant	Phénoxyéthanol		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	<0,03%	>0,03%		
Oui	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14	
Non	25 (43,9%)	32 (56,1%)	57	
Total	30 (42, 3%)	41 (57,7%)	71	0,764

Les crèmes utilisées pour enfants présentent une concentration moyenne de phénoxyéthanol de 0,179%, supérieure à celle des crèmes non destinées aux enfants, qui est de 0,306%. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p>0,05$) (Tableau 101).

Tableau 101. Comparaison des concentrations moyennes de l'EGPhE dans les crèmes destinées aux enfants versus celles non destinées aux enfants.

Crème pour enfant	Concentration Moyenne d'EGPhE (%)	Valeur du p (Test Mann-Whitney)
Oui (n=9)	0,179±0,108	
Non (n=32)	0,306±0,323	
		0,124

II.3.5. Taux de EGPhE selon le prix de crème cosmétique

53,3% (n=23) des produits à prix <1000 DA contiennent plus de 0,03% de phénoxyéthanol, tandis que 64,3% (n=18) des produits dont le prix varie entre 1000 et 3000 DA présentent également une concentration >0,03 % (Tableau 102).

Tableau 102. Répartition des crèmes selon le prix et la présence d'EGPhE.

Prix (DA)	Phénoxyéthanol		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	< 0,03%	> 0,03%		
<1000	20 (56,5%)	23 (53,3%)	43	
[1000-3000[	10 (35,7%)	18 (64,3%)	28	
Total	30 (42,3%)	41(57,7%)	71	0,463

II.3.6. Présence de Phénoxyéthanol et Indication sur l'Emballage

Vu les résultats de l'enquête menée auprès des adultes et des mères, révélant que 71% et 74% d'entre eux, respectivement, déclarent lire la liste des ingrédients avant l'achat, nous avons examiné l'association entre la mention du phénoxyéthanol sur l'emballage et sa présence effective dans les crèmes analysées. Toutefois, cette analyse vise à évaluer la concordance entre l'étiquetage et les résultats analytiques, dans une démarche de contrôle de qualité des produits cosmétiques.

89,3% (n=25) des produits indiquant la présence de phénoxyéthanol sur l'emballage contiennent plus de 0,03% de phénoxyéthanol. De plus, 62,8% (n=27) des produits indiquant l'absence de phénoxyéthanol sur l'emballage contiennent moins de 0,03% de phénoxyéthanol. Il existe une association statistiquement significative entre la mention de phénoxyéthanol sur l'emballage et sa présence à des concentrations >0,03% dans les produits ($p=0,000$). L'OR est de 2,400, ce qui indique que les produits mentionnant le phénoxyéthanol sur l'emballage ont environ 2,5 fois plus de chances de contenir plus de 0,03% de phénoxyéthanol par rapport à ceux sans mention sur l'emballage (Tableau 103). 16 produits, bien que déclarés sans phénoxyéthanol sur l'emballage, ont révélé sa présence après dosage. Parmi ces 16 crèmes cosmétiques, le terme "conservateur" est mentionné dans 50,0% (n=8) de leur composition, sans précision du type de conservateur (Annexe M).

Tableau 103. Association entre la présence de l'EGPhE sur emballage et après dosage.

EGPhE Sur Emballage	Phénoxyéthanol		Total	Valeur du p (Test de Fisher)	OR	IC 95%
	<0,03%	>0,03%				
Présence	3 (10,7%)	25 (89,3%)	28			
Absence	27 (62,8%)	16 (37,2%)	43			
Total	30 (42,3%)	24 (57,7%)	71	0,000	2,400	[1,594 – 3,612]

Parmi les trois crèmes cosmétiques indiquant la présence de phénoxyéthanol sur leur emballage et présentant une concentration <LQ, une crème contenait un taux compris entre 0,01% et 0,03%. En revanche, pour les deux autres crèmes, bien que la présence de phénoxyéthanol soit mentionnée sur l'emballage, aucune trace n'a été détectée lors du dosage (Tableau 104).

Parmi les 27 crèmes ne mentionnant pas la présence de phénoxyéthanol sur leur étiquette et ne présentant pas de quantités mesurables, cet ingrédient a été détecté dans 37,0% (n=10) des cas (Tableau 104). Parmi ces 10 crèmes, 70,0% (n=7) indiquent la présence d'un "conservateur" dans leur composition, sans préciser le type de conservateur utilisé.

Tableau 104. Association entre la présence de l'EGPhE sur l'emballage et sa détection après dosage dans les crèmes cosmétiques.

EGPhE Sur Emballage	Phénoxyéthanol		Total
	>0,01%	<0,01%	
Présence	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3
Absence	10 (37,0%)	17 (63,0%)	27
Total	11 (36,7%)	19 (63,3%)	30

Les crèmes algériennes ont 6,5 fois plus de chances de comporter le terme "conservateur" sur l'étiquette comparativement aux crèmes importées. Parmi les crèmes algériennes, 13 (31,7%) affichent ce terme, contre 2 (6,7%) pour les crèmes importées (Tableau 105).

Tableau 105. Association entre la présence du terme Conservateur sur emballage et l'origine.

Origine	Conservateur Emballage		Total	Valeur du p (Test de Fisher)	OR	IC 95%
	Oui	Non				
Algérienne	13 (31,7%)	28 (68,3%)	15			
Importée	2 (6,7%)	28 (93,3%)	56			
Total	15 (21,1%)	56 (78,9%)	71	0,017	6,500	[1,341- 31,499]

II.3.7. Comparaison des taux de phénoxyéthanol aux normes

Le phénoxyéthanol est autorisé à une concentration maximale de 1% tant en Algérie (décret exécutif n° 10-114) [159] qu'en Europe (directive 76/768/CEE) [140]. Toutefois, il est exclu des produits certifiés bio [32]. En 2012, l'ANSM a noté que, bien que les niveaux de sécurité soient appropriés pour les adultes, ils ne le sont pas pour les enfants de moins de trois ans. L'ANSM en France recommande donc de limiter sa concentration à 0,4% dans les produits destinés à cette tranche d'âge et d'interdire son utilisation dans les produits pour le siège des jeunes enfants [140].

Parmi les 41 crèmes avec un taux d'EGPhE quantifiable, 95,1% (n=39) respectent la limite réglementaire de 1% et sont donc conformes. Deux crèmes, de production algérienne, dépassent cette limite avec des concentrations respectives de 1,041% et 1,163% (Figure 31). L'une est une crème hydratante et l'autre une crème solaire. Le phénoxyéthanol est mentionné sur l'emballage de la première mais pas sur celui de la seconde.

En ce qui concerne les 9 crèmes destinées aux enfants présentant un EGPhE quantifiable, toutes ont des concentrations inférieures à 0,4%, respectant ainsi le taux recommandé par l'ANSM en France.

Parmi les crèmes analysées, 26 contenaient du phénoxyéthanol bien qu'il ne soit pas mentionné sur l'étiquette. Parmi ces dernières, 10 présentaient un taux supérieur à 0,01%, et 16 dépassaient 0,03%, dont une atteignait une concentration supérieure à 1%. Par ailleurs, sur les trois crèmes déclarant la présence de phénoxyéthanol sur leur emballage, celui-ci n'a été détecté que dans une seule.

Les échantillons 17 et 56 sont des crèmes hydratantes bio, censées ne pas contenir de phénoxyéthanol. La crème 17 ne contient effectivement pas de phénoxyéthanol, tandis que la crème 56 en présente un taux de 1,041%.

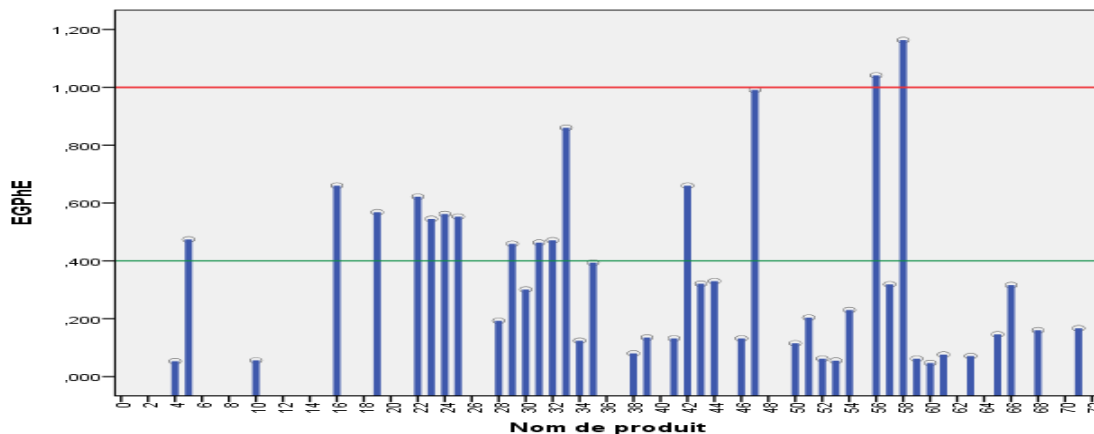


Figure 31. Comparaison du taux d'EGPhE dans les crèmes analysées aux normes (0,4% et 1%).

II.4. EVALUATION DU RISQUE DE L'EXPOSITION AU EGPhE

Nous avons évalué l'exposition au phénoxyéthanol en calculant la marge de sécurité, en nous basant sur les valeurs définies par le SCCP et celles obtenues dans notre étude, où le phénoxyéthanol a été quantifié dans 41 crèmes cosmétiques. Les formules utilisées sont celles recommandées par le SCCP.

II.4.1. Quantité maximale d'utilisation

Les calculs prennent en compte l'exposition cutanée aux produits cosmétiques. Selon que l'absorption cutanée est rapportée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ou en pourcentage de la substance appliquée.

- Chez l'adulte

Le SCCP définit les quantités maximales d'utilisation des produits, comme indiqué dans le tableau 106, en tenant compte d'un poids adulte de 60 kg. Dans notre étude, la fréquence d'utilisation est déterminée à partir de l'enquête réalisée auprès des habitants de la wilaya de Constantine, présentée dans le tableau 106. Le poids corporel retenu dans notre étude est le poids moyen des habitants, déterminé lors de l'enquête, qui est de 73 kg.

Tableau 106. Quantités maximales d'utilisations dans les crèmes cosmétiques chez l'adulte.

Type de crème		F (Jour ⁻¹)		Q (g/j)		A (mg/kg pc/jour)	
		SCCP	Notre étude	SCCP	Notre étude	SCCP	Notre étude
Hydratante	Visage	1	2	1,6	3,2	27	44
	Corps	1	1	7,82	7,82	130,3	107,1
Solaire	Corps	2	2	17,5	17,5	292	240

F : Fréquence maximale d'utilisation quotidienne ;
 Q : Quantité quotidienne estimée appliquée ;
 A : Quantité maximale d'utilisation.

- Chez l'enfant

Le SCCP ne fixe pas de quantités maximales d'utilisation pour les produits destinés aux enfants de moins de 3 ans, contrairement aux spécifications établies pour les adultes. Dans cette tranche d'âge, le poids corporel peut varier de moins de 3 kg à plus de 15 kg. Les valeurs d'exposition sont calculées en considérant le poids d'un nouveau-né de 3,4 kg [140,236]. Le poids corporel des enfants dans notre population de Constantine varie de 3 kg à 17 kg. Les valeurs d'exposition sont calculées en utilisant le poids minimal (3 kg), le poids moyen (9 kg) et le poids maximal (17 Kg). Cette approche permettra d'obtenir une meilleure compréhension du risque à différents stades de développement.

Siège : La quantité appliquée est extrapolée à partir de la quantité quotidienne de produits cosmétiques utilisée chez l'adulte, définie par le SCCP à 1 mg/cm², et rapportée à une surface d'application représentant 10% de la surface corporelle totale de l'enfant, soit 220 cm². Par conséquent, la quantité appliquée est de 220 mg (0,22 g) [140,236].

Corps entier : Les quantités appliquées sont basées sur celles définies par le SCCP pour un adulte ayant une surface corporelle de 17500 cm², ajustées en fonction de la surface corporelle de l'enfant. Selon le SCCP, l'exposition pour un adulte avec une surface de 17500 cm² est

estimée à 8 g/jour. Ainsi, pour un enfant avec une surface de 2200 cm², l'exposition serait de 1 g/jour [140,236].

Tableau 107. Quantités maximales d'utilisations dans les crèmes cosmétiques chez l'enfant.

Type de crème		F (Jour ⁻¹)		Q (g/j)		A (mg/kg pc/jour)			
		SCCP	Notre étude	SCCP	Notre étude	SCCP	Notre étude		
							3 Kg	9 Kg	17 Kg
Hydratante	Siège	6	3	1,32	0,66	388	220	73	39
	Corps	1	1	1	1	294	333	111	59
Solaire	Corps	2	2	2	2	588	666	222	118

F : Fréquence maximale d'utilisation quotidienne ;
Q : Quantité quotidienne estimée appliquée ;
A : Quantité maximale d'utilisation.

II.4.2. Dose d'exposition systémique

L'évaluation de l'exposition permettra notamment de déterminer la SED, un paramètre important pour le calcul du MoS des substances dans un produit cosmétique fini [MoS=NOAEL/SED].

La concentration maximale de 1% a été retenue par le SCCP pour l'évaluation de l'exposition. Dans notre étude, les concentrations de phénoxyéthanol déterminées par HS-GC-MS ont été prises en compte, en utilisant les limites inférieures (0,257%) et supérieure (0,443%) de l'intervalle de confiance. Nous avons également intégré la concentration maximale de 1,163% pour l'évaluation.

Pour le pourcentage d'absorption, nous avons retenu celui utilisé par l'ANSM et la CSST, qui est de 80%.

Les tableaux suivants présentent les doses d'exposition systémique (SED) des crèmes cosmétiques chez l'adulte et l'enfant :

Tableau 108. Dose d'exposition systémique des crèmes cosmétiques chez l'adulte.

Type de crème		SED (mg/kg pc/jour)			
		SCCP	Notre étude		
			1%	1,163%	0,443% 0,257%
Hydratante	Visage	0,216	0,51	0,16	0,09
	Corps	1,04	0,99	0,38	0,22
Solaire	Corps	2,32	2,23	0,85	0,49

Tableau 109. Dose d'exposition systémique des crèmes cosmétiques chez l'enfant.

Type de crème		Poids (Kg)	SED (mg/kg pc/jour)			
			SCCP	Notre étude		
				1%	1,163%	0,443% 0,257%
Hydratante	Siège	SCCP	3,4	3,104		
			3	2,04	0,78	0,45
		Notre étude	9	0,68	0,26	0,15
			17	0,36	0,14	0,08
	Corps	SCCP	3,4	2,352		
			3	3,1	1,18	0,68
		Notre étude	9	1,03	0,4	0,23
			17	0,55	0,21	0,12
	Solaire	SCCP	3,4	4,7		
			3	6,2	2,36	1,37
		Notre étude	9	2,06	0,8	0,46
			17	1,1	0,42	0,24

II.4.3. Marge de sécurité

Pour la NOAEL, nous avons calculé la marge de sécurité en utilisant les deux NOAEL : 357mg/kg pc/j (CSST) et 164mg/kg pc/j (ANSM).

- Chez l'adulte

Tableau 110. Marges de sécurité des crèmes cosmétiques destinés aux adultes chez l'adulte.

Type de crème		NOAEL (mg/kg pc/j)	MoS			
			SCCP	Notre étude		
				1%	1,163%	0,443% 0,257%
Hydratante	Visage	164	759	322	1025	1822
		357	1652	700	2231	3966
	Corps	164	157	166	432	745
		357	343	361	940	1623
Solaire	Corps	164	71	73	193	335
		357	154	160	420	729

Pour les crèmes hydratantes pour le visage, la MoS étant bien >100 pour les différentes concentrations de phénoxyéthanol et pour les deux NOAEL, que ce soit dans les conditions de notre étude ou dans celles du SCCP. Concernant les crèmes pour le corps, les MoS sont plus faibles, mais toujours au-dessus du seuil de sécurité de 100.

Pour les crèmes solaires pour le corps, les concentrations les plus basses trouvées dans notre étude donnent une MoS>100. Cependant, aux concentrations élevées, un risque potentiel est observé, notamment avec la concentration maximale (1,163%).

- Chez l'enfant

Tableau 111. Marges de sécurité des crèmes cosmétiques destinés aux adultes chez l'adulte.

Type de crème	NOAEL (mg/kg pc/j)		Poids (Kg)	MoS						
				SCCP	Notre étude					
					1%	1,163%	0,443%	0,257%		
Hydratante	Siège	164	SCCP	3,4	53					
			Notre étude	3		80	210	364		
		9			241	631	1093			
		17			456	1171	2050			
		357	SCCP	3,4	115					
			Notre étude	3		175	458	793		
				9		525	1373	2380		
				17		992	2550	4462		
		Corps	164	SCCP	3,4	70				
				Notre étude	3		53	139	241	
					9		159	410	713	
					17		298	781	1367	
	357		SCCP	3,4	152					
			Notre étude	3		115	302	525		
				9		346	892	1552		
				17		649	1700	2975		
	Solaire		Corps	164	SCCP	3,4	35			
					Notre étude	3		26	69	120
						9		80	205	356
						17		149	390	683
		357		SCCP	3,4	76				
				Notre étude	3		58	151	261	
					9		173	446	776	
					17		324	850	1487	

Que ce soit pour les crèmes hydratantes pour le siège ou pour le corps, la MoS est plus basse pour les faibles poids (3kg), notamment avec la concentration maximale, tant dans les conditions de notre étude que dans celles du SCCP pour la NOAEL de 164 mg/kg pc/j. À mesure que le poids augmente (9kg et 17kg), la MoS devient beaucoup plus élevée. Concernant les crèmes solaires pour le corps, chez les enfants de 3kg, la MoS est basse pour les deux NOAEL. À 9 et 17kg, la MoS est plus acceptable, avec des valeurs allant de 80 à 1487 selon les concentrations.

II.5. EVALUATION DE L'IRRITATION OCULAIRE PAR LE TEST HET-CAM

II.5.1. Répartition selon la Mention "Éviter le Contact avec les Yeux"

Pour garantir la sécurité d'utilisation des produits cosmétiques, certains laboratoires incluent des conseils d'utilisation parmi les paramètres supplémentaires requis, tels que la mention "Eviter le contact avec les yeux".

Parmi les produits contenant du phénoxyéthanol, 60,7 % (n=17) portent la mention "évitiez le contact avec les yeux". Une association statistiquement significative a été observée entre la présence de phénoxyéthanol et cette instruction. L'odds ratio est de 2,885, indiquant que les produits contenant du phénoxyéthanol sont 2,88 fois plus susceptibles d'afficher cette mention par rapport à ceux qui n'en contiennent pas (Tableau 112).

Tableau 112. Relation entre présence de l'EGPhE et la mention «Évitez le contact avec les yeux»

	Évitez le contact avec les yeux		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)	OR	IC 95%
	Oui	Non				
EGPhE	Oui	17 (60,7%)	11 (39,3%)	28		
	Non	15 (34,9%)	28 (65,1%)	43		
Total		32 (45,1%)	39 (54,9%)	71	0,033	2,885 [1,078-7,718]

37,0% des crèmes hydratantes portent la mention «Éviter le contact avec les yeux» sur l'emballage, contre 60,0% des crèmes solaires. Les crèmes solaires sont donc plus susceptibles d'afficher cette mention par rapport aux crèmes hydratantes. Toutefois, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre le type de crème et la présence de cette mention ($p=0,082$) (Tableau 113).

Tableau 113. Relation entre le type de crème et la mention «Évitez le contact avec les yeux»

	Évitez le contact avec les yeux		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	Oui	Non		
Hydratante	17 (37,0%)	29 (63,0%)	46	
Solaire	15 (60,0%)	10 (40,0%)	25	
Total	32 (45,1%)	39 (54,9%)	71	0,082

Bien que les crèmes importées soient plus nombreuses à inclure la mention "Éviter le contact avec les yeux" (56,7% contre 36,6% pour les crèmes algérienne), cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,147$).

Tableau 114. Relation entre l'origine de crème et la mention «Évitez le contact avec les yeux»

Origine	Évitez le contact avec les yeux		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	Oui	Non		
Algérienne	15 (36,6%)	26 (63,4%)	41	
Importée	17 (56,7%)	13 (43,3%)	30	
Total	32 (45,1%)	39 (54,9%)	71	0,147

Il y a une variation entre les produits utilisés pour le visage, le corps, et les deux en ce qui concerne la présence de la mention "Éviter le contact avec les yeux". Toutefois, ces différences ne sont pas statistiquement significatives ($p=0,293$). Cela signifie que le type d'utilisation (visage, corps, ou les deux) n'influence pas de manière significative la probabilité qu'un produit porte cette mention sur l'emballage.

Tableau 115. Relation entre l'utilisation de crème et la mention «Évitez le contact avec les yeux»

Utilisation	Évitez le contact avec les yeux		Total	Valeur du p (Test Khi-deux)
	Oui	Non		
Visage	11 (36,7%)	19 (63,3%)	30	
Corps	6 (40,0%)	9 (60,0%)	15	
Visage + Corps	15 (57,7)	11 (42,3%)	26	
Total	32 (45,1%)	39 (54,9%)	71	0,293

71,4% des produits utilisés pour les enfants comportent la mention "Éviter le contact avec les yeux". Il existe une association statistiquement significative entre l'utilisation du produit pour un enfant et la présence de cette mention ($p=0,037$). Les produits destinés aux enfants sont environ 4 fois plus susceptibles d'inclure la mention "Éviter le contact avec les yeux" par rapport aux produits non destinés aux enfants (OR = 3,977).

Tableau 116. Relation entre l'utilisation de crème chez les enfants et la mention «Évitez le contact avec les yeux»

		Evitez le contact avec les yeux		Total	Valeur du <i>p</i> (Test de Fisher)	OR	IC 95%
		Oui	Non				
Enfant	Oui	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14			
	Non	22 (38,6%)	35 (61,4%)	57			
Total		32 (45,1%)	39 (54,9%)	71	0,037	3,977	[1,110-14,252]

II.5.2. Répartition selon l'apparition de l'irritation

Après avoir réalisé le test HET-CAM sur un total de 41 crèmes contenant du phénoxyéthanol à des concentrations supérieures à la limite de quantification ($>0,03\%$), 63,4% ($n=26$) n'ont montré aucune irritation, tandis que les 36,6% restants ($n=15$) ont présenté une réaction positive (Tableau 117). Ces produits ont montré des réactions positives au test HET-CAM, avec des degrés de gravité variables. Toutefois, tous ces produits ont présenté une réaction négative lors du test de Draize cutané.

Pour la coagulation, il a été remarqué qu'elle était présente dans tous les produits ayant présenté une réaction d'irritation positive sauf un seul produit. En revanche, l'hyperémie n'a été observée que dans 6 des produits montrant une irritation, avec une absence dans les 4 produits restants. De plus, une absence totale de symptômes d'hémorragie a été notée dans l'ensemble des produits testés.

Parmi les crèmes testées, 66,7% (n=10) ont été classées comme modérément irritantes, tandis que 26,7% (n=4) ont été classées comme irritantes, et un seul produit 6,6% (n=1) a été classé comme faiblement irritant.

Pour les crèmes hydratantes, 44,0% des produits, soit 11 crèmes, ont provoqué une réaction d'irritation positive. En revanche, pour les crèmes solaires, le nombre de produits provoquant une réaction positive est inférieur à celui des crèmes hydratantes (25,0%, soit 4 crèmes solaires) (Tableau 117).

Tableau 117. Réactions d'Irritation selon le Type de Produit.

Type de crème	Irritation		Total	Valeur du <i>p</i> (Test de Fisher)
	Oui	Non		
Hydratante	11 (44,0%)	14 (56,0%)	25	
Solaire	4 (25,0%)	12 (75,0%)	16	
Total	15 (36,6%)	26 (63,4%)	41	0,322

Parmi les crèmes destinées aux enfants, 4 (44,4%) ont provoqué une irritation, tandis que 5 (55,6%) n'ont pas provoqué d'irritation (Tableau 118).

Tableau 118. Réactions d'irritation dans les produits destinés aux enfants.

	Irritation		Total	Valeur du <i>p</i> (Test de Fisher)
	Oui	Non		
Enfant	Oui	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9
	Non	11 (34,4%)	21 (65,6%)	32
Total		15 (36,6%)	26 (63,4%)	41
				0,701

Parmi les 15 crèmes irritantes, 9 (60,0 %) indiquaient «Éviter le contact avec les yeux» dans les précautions d'utilisation.

Tableau 119. Réactions d'Irritation selon la présence de la mention «Evitez le contact avec les yeux».

		Evitez le contact avec les yeux		Total
		Oui	Non	
Irritation	Oui	9 (60,0%)	6 (40,0%)	15
	Non	10 (38,5%)	16 (61,5%)	26
Total		19 (46,3%)	22 (53,7%)	41

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les crèmes ayant provoqué une irritation et celles n'en ayant pas provoqué en ce qui concerne la concentration de phénoxyéthanol. Les deux groupes présentent des moyennes quasi identiques, suggérant que les irritations observées ne sont pas significativement liées aux concentrations de phénoxyéthanol dosées dans ces crèmes.

Tableau 120. Comparaison des concentrations moyennes d'EGPhE dans les crèmes irritantes et non irritantes.

Irritation	Concentration Moyenne d'EGPhE (%)	Valeur du <i>p</i> (Test Mann-Whitney)
Oui (n=15)	0,357±0,270	0,917
Non (n=26)	0,347±0,313	

CHAPITRE III. DISCUSSION

III.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Parmi les 114 crèmes cosmétiques recensées, 62,3% affichent un numéro d'autorisation, tandis que 37,7% n'en présentent pas. Il est intéressant de noter que presque toutes les crèmes sans numéro d'autorisation (97,7%) sont des produits importés. Pourtant, selon le décret exécutif n°10/114 du 18 avril 2010, les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle en Algérie sont soumis à une autorisation préalable pour leur fabrication, conditionnement ou importation, délivrée par la Direction de Wilaya de Commerce, sur la base d'un dossier complet [66]. Ce phénomène peut être expliqué par la demande croissante de la population pour des produits importés ayant une réputation de qualité, comme l'a révélé notre enquête précédente auprès de la population de Constantine. Face à cette demande, le marché s'adapte en fournissant des produits dits "cabas", souvent vendus sans respecter pleinement les réglementations locales. L'absence de conformité à ces réglementations soulève donc des préoccupations quant à la sécurité des consommateurs et à la légalité de ces produits sur le marché.

Les crèmes hydratantes constituent la majorité des crèmes recensées (64,8%), tandis que les crèmes solaires représentent 35,2%. Les crèmes destinées aux enfants comptent pour 19,7%, parmi lesquelles 42,9% sont hydratantes et 57,1% sont solaires. En ce qui concerne leur origine, 57,7% des crèmes cosmétiques sont d'origine algérienne (57,1% pour les crèmes destinées aux enfants), tandis que 42,3% sont importées (42,9% pour les crèmes destinées aux enfants), une grande partie provenant de France, suivie de la Turquie. La majorité des crèmes solaires (70,8%) sont proposées à un prix compris entre 1000 et 3000 DA, tandis que la majorité des crèmes hydratantes (83%) sont proposées à un prix <1000 DA.

Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés dans l'enquête auprès des consommateurs de la région, garantissant ainsi que l'échantillon analysé soit le plus représentatif possible des produits utilisés par la population de Constantine.

En décryptant les étiquettes des crèmes cosmétiques pour identifier la présence de deux éthers de glycol, à savoir le phénoxyéthanol et l'ethoxydiglycol, nous avons constaté que 39,4% des produits contenaient du phénoxyéthanol, avec une prévalence de 28,6% parmi les crèmes pour enfants. Cette présence est corroborée par plusieurs études internationales. Beene *et al.* ont révélé que 23,9% des produits cosmétiques courants commercialisés aux États-Unis contenaient du phénoxyéthanol [242]. Une étude suédoise menée par Yazar *et al.*, en 2010 a trouvé ce conservateur dans 39% des 204 produits analysés [243]. Selon Pastor *et al.*, ce

conservateur a été détecté plus fréquemment que d'autres dans tous les secteurs cosmétiques, avec une présence rapportée de 24,30% des cosmétiques vendus en Espagne [244]. Enfin, une étude réalisée à Lecce (Italie) par Panico *et al.* a indiqué que 60% des produits collectés contenaient des conservateurs, le phénoxyéthanol étant identifié dans 48,7% des cas [245]. L'ANSM a réalisé des contrôles sur les produits cosmétiques disponibles sur le marché français. Parmi les 130 produits contrôlés lors d'une enquête en 2002, 43 contenaient du phénoxyéthanol. Ils se répartissaient entre produits pour enfants (39 produits), dont 16 étaient des produits solaires, et produits pour adultes (4 produits) [140].

Nous avons trouvé un taux de présence de phénoxyéthanol plus importante dans les crèmes solaires (44,0%), tandis que ce taux est de 37,0% pour les crèmes hydratantes. Le phénoxyéthanol est couramment utilisé, seul ou en combinaison, dans de nombreux cosmétiques, en particulier dans les produits sans rinçage [150]. Une similitude a été observée entre notre étude et celle de Uter *et al.*, qui ont étudié, entre 2006 et 2009, la présence de phénoxyéthanol dans 4680 produits cosmétiques : 30,1% d'entre eux en contenaient, avec une prévalence plus marquée dans les produits solaires (54,6%), suivis des crèmes (41,9%). Ensuite, on retrouvait le maquillage, les shampoings, les produits capillaires, les gels douche et les savons (30,5%, 30,2%, 20,5%, 19,5% et 10,3% respectivement) [246].

En ce qui concerne l'origine, 46,7% des crèmes importées et 34,1% des crèmes algériennes renferment du phénoxyéthanol. De plus, les produits contenant ce conservateur sont plus fréquemment présents dans la tranche de prix supérieure (entre 1000 et 3000 DA), avec un taux de 53,6%. Par ailleurs, aucune corrélation statistiquement significative n'a été trouvée entre le type de crèmes, leur origine, leur prix et la présence de phénoxyéthanol.

L'absence d'éthoxydiglycol dans les crèmes examinées peut s'expliquer par son utilisation restreinte par rapport à d'autres ingrédients, comme le phénoxyéthanol. En France, la consommation annuelle d'éthoxydiglycol est de 35 tonnes, contre 280 tonnes pour le phénoxyéthanol [24]. De plus, l'éthoxydiglycol est souvent présent à des concentrations de 1 à 10% dans les produits cosmétiques [4].

III.2. VALIDATION ANALYTIQUE

Une méthode analytique a été mise au point et validée pour la détection simultanée de quatre EG dans des crèmes cosmétiques, en utilisant la chromatographie en phase gazeuse couplée à

la spectrométrie de masse avec injection en espace de tête (HS-GC-MS). Les échantillons ont été extraits à l'éthanol, puis soumis à un traitement par vortex et ultrasons avant d'être analysés par HS-GC-MS. En raison de la haute sensibilité, de la grande capacité de suppression des interférences et de la précision du GC-MS, nous avons utilisé cette technique dans notre étude pour quantifier quatre EG : deux interdits (EGDME et TEGDME) et deux réglementés (DEGEE et EGPhE) dans des crèmes cosmétiques hydratantes et solaires. Selon Huang *et al.*, cette méthode est simple et rapide, avec une sensibilité élevée et un bon taux de récupération, et pourrait servir de référence pour la détection de composés similaires dans les produits cosmétiques. Elle constitue également une alternative attrayante pour le dépistage rapide et sélectif des EG et de leurs acétates dans l'évaluation de la sécurité des échantillons cosmétiques [3].

Les méthodes couramment utilisées pour la détection des EG et de leurs acétates reposent sur la chromatographie en phase gazeuse (GC) [247], la GC couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) ou à la détection par ionisation de flamme (FID) [248–250], ainsi que la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) [251,252]. Cependant, ces méthodes ont principalement été appliquées à des échantillons environnementaux, des produits manufacturés tels que le cuir, les jouets, les textiles, et les matériaux de rénovation. Peu d'études ont été publiées concernant leur détection dans les produits cosmétiques [3].

Le mode *headspace* a été choisi en raison de la complexité des échantillons cosmétiques et pour éviter d'endommager le système d'injection à cause des ingrédients contenus dans ces produits. Selon Huang *et al.*, la présence d'interférences matricielles provenant des produits cosmétiques représente une limitation pour la quantification des EG à faible concentration. De plus, l'extraction des EG polaires à partir de solutions aqueuses est extrêmement difficile. Dans le cas de l'extraction liquide-liquide, les solvants utilisés pour l'extraction sont souvent inefficaces et peuvent interférer avec l'analyse des composés [250]. Cette méthode permet d'analyser les composés volatils présents dans l'espace au-dessus de l'échantillon, sans contact direct avec celui-ci, réduisant ainsi les risques de contamination et d'usure du matériel. Dans notre étude, un temps d'équilibre de 15 min a été adopté, similaire à celui utilisé dans l'étude de Yamini *et al.*, qui a déterminé la teneur en EGBE dans certains échantillons de peinture par extraction micro-solvant en espace de tête avec de l'alcool benzylique [253]. Selon Huang *et*

al., une extraction à 80 °C a permis d'obtenir la plus grande efficacité pour les six EG analysés avec un temps d'extraction de 20 min [250]. Ces conditions sont comparables à celles de notre étude, où l'équilibre a été atteint à une température de 85°C pendant 15 min.

Le mode *splitless* a été choisi lors des injections pour maximiser la sensibilité des composés cibles. Ce mode permet d'introduire l'intégralité de la phase gazeuse prélevée dans la colonne chromatographique, assurant ainsi une meilleure détection des analytes. Tokarczyk *et al.* et Pastor-Belda *et al.*, qui ont respectivement développé des méthodes de détermination des EG dans des produits de consommation et des produits de nettoyage par GC-MS, ont également travaillé en mode *splitless* [248,249].

Étant donné que les EG sont constitués d'unités glycol et d'éthers alkyle, des solvants polaires capables de solubiliser ces structures chimiques étaient nécessaires. Le méthanol et l'éthanol, en raison de leur polarité et de leur capacité à interagir efficacement avec ces composés, ont donc été testés pour évaluer les taux de récupération des analytes cibles. Dans notre étude, l'éthanol absolu a été retenu comme solvant d'extraction afin d'optimiser l'efficacité de l'extraction des quatre EG. En comparaison, dans l'étude de Huang *et al.*, un mélange méthanol/acétate d'éthyle (80 :20, v/v) a été utilisé pour l'extraction des échantillons [3].

Deux colonnes capillaires, à savoir la DB-Heavy Wax et la DMF HP-50, ont été testées. Les éthers de glycol, des composés polaires constitués d'unités répétées d'éthylène glycol, sont mieux séparés sur la colonne chromatographique DB-Heavy Wax, une colonne fortement polarisée à base de polyéthylène glycol (PEG). Cette colonne permet des interactions dipôle-dipôle et des liaisons hydrogène efficaces avec les éthers de glycol, améliorant ainsi leur rétention et leur séparation. Dans l'étude de Rahim *et al.*, deux colonnes capillaires relativement polaires, à savoir la SPB-35 et l'ATTM AQUAWAX, ont été testées. La colonne ATTM AQUAWAX, similaire à notre colonne choisie basée sur l'acide polyéthylène glycol-nitroteréphthalique, a été préférée car elle a offert une meilleure séparation de tous les analytes, en particulier le DEG et le DEGME [247].

Les analytes ont montré une linéarité dans une plage de concentrations comprise entre 25 et 200 µg/mL, avec des coefficients de détermination supérieurs à 0,995. Les limites de détection et de quantification ont été déterminées pour chaque analyte : pour l'EGDME, elles sont respectivement de 1,39 µg/mL et 4,00 µg/mL ; pour le DEGEE, de 3,70 µg/mL et 12,34 µg/mL ; pour le TEGDME, de 1,61 µg/mL et 5,38 µg/mL ; et enfin, pour l'EGPhE, de 4,79

µg/mL et 15,95 µg/mL. Les taux de récupération moyens étaient compris entre 96,72% et 100,40%. Les conditions de chromatographie et d'extraction ont été optimisées au cours des expériences. Les paramètres analytiques évalués incluaient la spécificité, la linéarité, la précision, la justesse, l'exactitude, ainsi que les limites de détection et de quantification.

Dans l'étude menée par Rahim *et al.*, qui aborde le développement d'une méthode analytique pour la détermination simultanée des arômes interdits, y compris le DEGME dans les aliments par GC-FID, les limites de détection et de quantification du DEGME, déterminées pour des échantillons solides, étaient respectivement de 2,01 µg/mL et 6,70 µg/mL [247].

Les récupérations étaient bonnes (>90%) pour tous les standards, avec des valeurs de RSD moyennes <5%. De plus, ces récupérations étaient comparables à celles rapportées par Huang *et al.*, où les taux de récupération moyens variaient entre 80,2% et 105,4% [3]. Selon Rahim *et al.*, les récupérations globales pour le DEGME variaient de 93,44% à 97,54% [247].

Une plage de dosage de 25 à 200 µg/mL (0,05 à 0,4%) a été choisie afin d'assurer une meilleure sensibilité à la détection des composés interdits, à savoir l'EGDME et le TEGDME. Concernant les composés réglementés (EGPhE et EGDEE), dont les limites sont fixées à 1% (500 µg/mL) et 1,5% (750 µg/mL) respectivement, le même intervalle de dosage a été retenu. Ce choix vise également à garantir une sensibilité accrue, car certains produits ne mentionnent pas ces composés sur leur étiquette. Une étude menée par Tokarczyk *et al.*, qui a validé une méthode de détermination des EG dans des produits de consommation par GC-MS, a sélectionné un intervalle de dosage de 0,1 à 200 µg/mL, comparable au nôtre [248]. Dans l'étude de Rahim *et al.*, un intervalle de dosage comparable à notre étude, soit de 25 à 500 mg/L, a également été sélectionné [247].

Pour assurer la précision et la fiabilité des analyses, une courbe d'étalonnage externe quotidienne a été privilégiée plutôt que l'étalonnage interne. L'étalonnage externe est préféré pour les analyses cosmétiques complexes en raison de ses avantages. Il assure un contrôle quotidien de la régularité des courbes d'étalonnage et permet de détecter et d'ajuster les variations instrumentales ou méthodologiques, garantissant ainsi des résultats fiables. Contrairement à l'étalonnage interne, qui corrige les erreurs de préparation, l'étalonnage externe offre un suivi direct de la performance du système d'analyse, améliorant la surveillance de la qualité. De plus, il simplifie l'analyse des échantillons complexes, où le choix d'un étalon interne adéquat est difficile, en évitant les interférences et les complications

associées. Enfin, il réduit le temps et les coûts d'analyse tout en maintenant une grande précision. Dans les études de Verdoni *et al.* et de Huang *et al.*, qui ont mis au point des méthodes d'identification et de quantification de substances interdites et/ou réglementées dans des formulations de produits cosmétiques par HPLC-MS et GC-MS respectivement, la méthode d'étalonnage externe a également été choisie [3,254].

Des paramètres de validation satisfaisants ont été obtenus, notamment la spécificité, la linéarité, la précision, la justesse et l'exactitude.

Les valeurs des RSD retrouvées ne dépassaient pas le 15% dans la totalité des procédures de validation effectuée. Le recouvrement moyen des méthodes analytiques était compris entre 100,34 et 102,09%.

III.3. DOSAGE DES EG DANS LES CREMES COSMETIQUES

Dans le cadre de notre étude, nous avons analysé quatre EG dans des crèmes hydratantes et solaires afin de vérifier leur conformité avec les exigences des annexes II et V du décret exécutif n° 10-114 du 18 avril 2010 de la réglementation algérienne [159]. De plus, selon l'Arrêté interministériel du 8 Rabie Ethani 1444 (correspondant au 2 novembre 2022), qui fixe les critères techniques pour les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, les fabricants et importateurs sont tenus de réaliser l'analyse de 14 substances (Annexe F), dont le phénoxyéthanol, dans les produits avant leur mise sur le marché [67]. Les dosages ont été effectués par HS-GC-SM sur 71 produits collectés dans des pharmacies et magasins spécialisés du marché constantinois.

La concentration en phénoxyéthanol dans ces 71 produits variait de 0,03% à 1,163%, avec 57,7% contenant du phénoxyéthanol à une concentration moyenne de $0,279 \pm 0,295\%$. Parmi les crèmes où le phénoxyéthanol n'a pas été quantifié, il a été détecté dans 36,7%. Ainsi, le phénoxyéthanol est présent dans 73,2% des crèmes.

54,3% des crèmes hydratantes et 64,0% des crèmes solaires contiennent des concentrations de phénoxyéthanol $> 0,03\%$. Cependant, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le type de produit et la concentration en phénoxyéthanol ($p > 0,05$). Il n'y a pas une différence significative entre les concentrations moyennes de phénoxyéthanol dans les deux types de crèmes ($p > 0,05$).

53,7% des échantillons de crèmes d'origine algérienne ont présenté des résultats positifs pour le phénoxyéthanol, tandis que 63,3% des échantillons de crèmes importées ont montré des résultats positifs pour cet ingrédient. Les crèmes algériennes présentent une concentration moyenne de phénoxyéthanol de 0,293%, légèrement supérieure à celle des crèmes importées, qui est de 0,257%. Par ailleurs, 64,3% des échantillons de crèmes cosmétiques pour enfants ont révélé la présence de phénoxyéthanol, avec une concentration moyenne de 0,179%, comparée à 0,306% pour les crèmes non destinées aux enfants. En ce qui concerne les produits en fonction de leur gamme de prix, 53,3% des produits à moins de 1000 DA contiennent plus de 0,03% de phénoxyéthanol, tandis que 64,3% des produits dont le prix est compris entre 1000 et 3000 DA en contiennent également plus de 0,03%. Cependant, aucune des différences observées en termes de présence ou de concentration de phénoxyéthanol en fonction de l'origine des produits, de leur utilisation pour les enfants ou de leur prix n'a révélé de relation statistiquement significative ($p > 0,05$).

Il existe une association statistiquement significative entre la mention de phénoxyéthanol sur l'emballage et sa présence à des concentrations $> 0,03\%$ dans les produits ($p < 0,05$), les produits mentionnant le phénoxyéthanol sur l'emballage ayant environ 2,4 fois plus de chances de contenir plus de 0,03% de phénoxyéthanol par rapport à ceux sans mention sur l'emballage démontre l'existence d'une tendance forte entre l'étiquetage et la composition réelle des produits. Cette association est essentielle pour les consommateurs qui se basent sur les informations figurant sur l'emballage pour évaluer la sécurité des produits. Cependant, des exceptions existent, comme dans le cas de 16 produits qui, bien qu'ils ne mentionnent pas le phénoxyéthanol sur l'emballage, ont révélé sa présence après dosage à un taux $> 0,03\%$. Parmi ces 16 crèmes cosmétiques, le terme "conservateur" est mentionné dans 50,0% de leur composition, sans précision du type de conservateur. Cela peut s'expliquer par le fait que le conservateur utilisé soit effectivement le phénoxyéthanol, mais que l'étiquetage n'ait pas été suffisamment détaillé pour le spécifier.

Parmi les trois crèmes cosmétiques indiquant la présence de phénoxyéthanol sur leur emballage et présentant une concentration $< LQ$, une crème contenait un taux compris entre 0,01% et 0,03%. En revanche, pour les deux autres crèmes, bien que la présence de phénoxyéthanol soit mentionnée sur l'emballage, aucune trace n'a été détectée lors du dosage. Cette incohérence entre l'étiquetage et les résultats d'analyse pourrait être due à plusieurs

facteurs : des erreurs d'étiquetage, des variations dans la production des lots, ou encore l'utilisation du conservateur à une concentration si faible qu'elle est en dessous du seuil de détection. Ce phénomène pose un problème de transparence pour les consommateurs qui se fient aux informations présentes sur les étiquettes pour évaluer la sécurité et la composition des produits qu'ils achètent. La réduction de l'utilisation de conservateurs dans les produits cosmétiques, notamment dans les crèmes pour enfants, est une tendance croissante. Cependant, il est crucial de maintenir un équilibre entre la réduction des concentrations de conservateurs pour minimiser les risques potentiels et le besoin d'assurer une protection antimicrobienne suffisante afin de garantir la qualité et la sécurité du produit. Le phénoxyéthanol, en tant que conservateur, joue un rôle important dans la prévention de la contamination par des micro-organismes. Si sa concentration est trop faible, son efficacité peut être compromise, ce qui pourrait entraîner une détérioration plus rapide du produit après son ouverture. L'ANSM en France attire également l'attention sur le fait que toute limitation ou modification de la concentration finale en phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques devra être compatible avec l'activité antibactérienne attendue pour un conservateur [140]. Les micro-organismes spécifiques dont il est particulièrement important de se protéger par un conservateur incluent *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger* et *Staphylococcus aureus*[255]. Le phénoxyéthanol possède une large gamme d'activités antimicrobiennes, mais son efficacité maximale est observée contre les organismes gram-négatifs. Il est particulièrement efficace contre *Pseudomonas aeruginosa* (concentration minimale inhibitrice [CMI] : 0,32%). À des concentrations plus élevées, il est efficace contre les organismes gram-positifs (CMI, *Staphylococcus aureus* : 0,85%) et les levures (CMI, *Candida albicans* : 0,54%). À 0,4% ou plus, il inhibe complètement la croissance de *Micrococcus luteus* [256]. Le phénoxyéthanol montre une efficacité antimicrobienne croissante avec l'augmentation de sa concentration [255,256]. De plus, le phénoxyéthanol est efficace en tant que conservateur à large spectre lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres conservateurs, tels que les parabènes [257]. Une conservation sans danger est nécessaire pour garantir la sécurité des produits et de leurs consommateurs, afin de prévenir la décomposition due à une prolifération microbienne ou à des changements chimiques indésirables [255].

Parmi les 27 crèmes où le phénoxyéthanol n'est pas mentionné sur les étiquettes et qui n'ont pas révélé de phénoxyéthanol quantifiable, celui-ci a été détecté dans 10 cas. Ce résultat soulève des préoccupations importantes concernant la transparence et l'exactitude des informations fournies aux consommateurs. En effet, la présence de phénoxyéthanol dans ces crèmes, malgré son absence de mention sur l'étiquette, pourrait indiquer des lacunes dans les processus d'étiquetage ou des variations dans les formulations des produits. Les consommateurs s'appuient sur les informations des étiquettes pour faire des choix éclairés concernant les produits qu'ils utilisent, en particulier ceux destinés à des populations vulnérables. Cela est d'autant plus préoccupant que notre enquête auprès des habitants de la région de Constantine révèle que la majorité des participants lit les étiquettes dans le but d'éviter des substances controversées, dont le phénoxyéthanol, cité par 13% des répondants. Ainsi, ces résultats montrent une divergence entre les attentes des consommateurs et la réalité de la composition des produits.

De plus, parmi les 10 crèmes cosmétiques où le phénoxyéthanol a été détecté sans être mentionné sur l'emballage, le terme «conservateur» apparaît dans 7 compositions, sans précision quant au type de conservateur utilisé. Cette absence de spécificité concernant les conservateurs employés peut entraîner une confusion chez les consommateurs, qui peuvent ne pas être en mesure de déterminer si les produits qu'ils achètent contiennent des ingrédients potentiellement problématiques, comme le phénoxyéthanol, ou d'autres conservateurs moins connus, mais qui pourraient également soulever des préoccupations en matière de sécurité. D'autant plus que l'INCI impose que tous les ingrédients soient listés par ordre décroissant d'importance pour les substances présentes à plus de 1%, et sans ordre d'importance pour les substances présentes à moins de 1%. Les parfums constituent le seul ingrédient que les fabricants peuvent mentionner sous les termes «PARFUM» ou «AROMA» afin de préserver le secret de fabrication [40]. Ces résultats soulignent la nécessité d'une réglementation plus stricte concernant l'étiquetage des produits cosmétiques et d'une meilleure communication sur les ingrédients utilisés, afin de garantir que les consommateurs puissent faire des choix informés et sécuritaires.

Les crèmes algériennes ont 6,5 fois plus de chances de comporter le terme "conservateur" sur l'étiquette comparativement aux crèmes importées. Parmi les crèmes algériennes, 31,7% affichent ce terme, contre 6,7% pour les crèmes importées. Ces crèmes algériennes présentent

souvent une composition imprécise, où les ingrédients sont classés par catégorie sans mention spécifique des molécules. Bien qu'une autorisation préalable soit requise, les règles d'étiquetage semblent mal appliquées, probablement en raison d'un contrôle juridique insuffisant. De plus, ces produits sont souvent vendus à des prix très bas, ce qui peut soulever des doutes sur leur qualité.

La majorité des produits contrôlés respectent la réglementation cosmétique, avec des concentrations de phénoxyéthanol variant de 0,03% à 0,991%, toutes inférieures à 1%. Deux crèmes, de production algérienne, dépassent cette limite avec des concentrations respectives de 1,041% et 1,163%. En ce qui concerne les 9 crèmes destinées aux enfants présentant un EGPhE quantifiable, toutes ont des concentrations $<0,4\%$, respectant ainsi le taux recommandé par l'ANSM en France. Bien que la majorité des produits analysés respectent les normes en vigueur concernant les concentrations de phénoxyéthanol, ces résultats mettent en évidence la nécessité d'une réglementation plus stricte sur l'étiquetage des produits cosmétiques. Une meilleure communication sur les ingrédients utilisés est essentielle pour garantir que les consommateurs puissent faire des choix informés et sécuritaires. Cela renforcerait la confiance dans les produits cosmétiques et assurerait une protection adéquate pour la santé des utilisateurs. Cela est d'autant plus crucial, car parmi les crèmes analysées, 26 contenaient du phénoxyéthanol, bien qu'il ne soit pas mentionné sur l'étiquette. Parmi celles-ci, 10 présentaient un taux supérieur à 0,01%, tandis que 16 dépassaient 0,03%, dont une avec une concentration supérieure à 1%. Ces résultats soulignent un manque de transparence qui pourrait potentiellement exposer les consommateurs à des risques. De plus, parmi les trois crèmes déclarant la présence de phénoxyéthanol sur leur emballage, seule l'une d'entre elles a révélé une concentration mesurable. Les échantillons 17 et 56, qui sont des crèmes hydratantes bio censées ne pas contenir de phénoxyéthanol, illustrent également cette incohérence : la crème 17, d'origine importée, ne contenait pas de phénoxyéthanol, tandis que la crème 56, d'origine algérienne, en contenait à hauteur de 1,041%. Ce cas montre bien l'importance de renforcer les exigences d'étiquetage pour garantir une information fiable et cohérente pour les consommateurs.

L'ANSM a réalisé en 2002 des contrôles sur les produits cosmétiques disponibles sur le marché français. Un dosage de phénoxyéthanol par HPLC a été effectué sur les 43 produits contenant ce composé sur l'étiquette. Aucun des produits contrôlés n'a présenté de non-

conformité à la réglementation cosmétique en vigueur. La concentration moyenne en phénoxyéthanol dans ces 43 produits était de $0,46\% \pm 0,21\%$, la majorité des produits ayant une concentration $>0,4\%$ (28 produits) [140]. M. Jean-Marc Giroux, représentant la Cosmed, a indiqué que les adhérents de son association respectaient les recommandations de l'ANSM (2012). Il a précisé que dans les produits cosmétiques destinés aux adultes et aux grands enfants, lorsque le phénoxyéthanol était le seul conservateur utilisé, il était généralement présent à une concentration comprise entre 0,6 et 0,8%. Il ne serait pas utilisé à des concentrations $>0,8\%$, en raison de la sensation d'irritation provoquée au-delà de ce seuil [150]. L'UFC a réalisé deux enquêtes : en avril 1998, une analyse de 11 crèmes hydratantes a montré que 7 contenaient de l'EGPhE à des concentrations allant de 0,2% à 0,8%[4].

Le principal métabolite du phénoxyéthanol est l'acide phénoxyacétique ; sa concentration peut être mesurée dans les urines pour évaluer l'exposition [150]. Les études portant sur l'acide phénoxyacétique révèlent une large détection de ce métabolite dans les urines de diverses populations. Dans l'étude pilote de la cohorte PELAGIE menée en Bretagne, 97% des 200 femmes enceintes présentaient des concentrations urinaires détectables, avec une moyenne géométrique de 0,58 mg/g créatinine. Dans un échantillon plus large de la même cohorte, l'acide phénoxyacétique était détecté chez 93% des 519 femmes enceintes, avec une médiane de 0,38 mg/L [22]. Une étude allemande, menée sur 44 personnes sans exposition professionnelle au phénoxyéthanol, a montré des niveaux quantifiables dans tous les cas, les femmes affichant des concentrations plus élevées que les hommes [23]. De même, une enquête dans le Nord-Pas-de-Calais sur 120 adultes a révélé une détection dans 86% des échantillons, avec une médiane de 0,70 mg/L [21]. Selon Jager et *al.*, le dosage du phénoxyéthanol et de ses métabolites dans le sang et les urines de 50 individus sans exposition professionnelle a révélé que le PhAA a été quantifié dans tous les échantillons analysés [258]. Les études révèlent une détection quasi généralisée de l'acide phénoxyacétique dans les urines de la population générale, avec des concentrations plus élevées chez les femmes. Le principal facteur influençant cette augmentation est l'utilisation de cosmétiques, notamment les soins corporels. Les données biométriques confirment que l'exposition aux produits cosmétiques est le seul déterminant identifié de ces niveaux accrus, ce qui explique la différence observée entre les sexes. Ces recherches ont permis de confirmer l'utilisation ubiquitaire du

phénoxyéthanol dans de nombreux types de produits cosmétiques, rincés ou non, à des concentrations proches de la limite maximale autorisée (c'est-à-dire 1%).

Le DEGEE a été détecté dans 42,3% des crèmes analysées (n=30) à des concentrations inférieures à la limite de quantification (0,025%), mais supérieures à la limite de détection (0,007%). Ces résultats sont cohérents avec l'étude menée par Nisse et *al.*, qui a évalué l'imprégnation aux EG dans la population française. Les métabolites du DEGEE, notamment l'EAA, ont été parmi les plus fréquemment quantifiés dans les échantillons d'urine des personnes ayant utilisé divers cosmétiques le jour ou la veille du recueil [21]. Cela suggère que, malgré des concentrations relativement faibles dans les crèmes, une exposition répétée aux produits contenant du DEGEE pourrait entraîner une absorption significative, justifiant ainsi une attention accrue aux effets cumulatifs.

Bien que les ingrédients utilisés dans les produits cosmétiques respectent des normes réglementaires, beaucoup de substances sont autorisées dans certaines limites, car elles deviennent toxiques à des concentrations plus élevées. Cependant, des facteurs tels que les effets à long terme et les réactions aiguës, comme les dermatites de contact ou les allergies, doivent également être considérés. En outre, l'exposition quotidienne à une large gamme de produits chimiques provenant de multiples sources peut entraîner ce que l'on appelle «l'effet cocktail», résultant de l'interaction synergique entre substances, ou «l'effet additif», lié à la répétition d'un même ingrédient dans différents produits [245]. Bien que les concentrations de DEGEE détectées soient faibles, leur présence fréquente dans divers produits de soins personnels pourrait représenter une exposition significative au fil du temps. Même si le DEGEE n'est pas classé comme dangereux, l'exposition répétée à de faibles doses pourrait augmenter les risques d'effets à long terme. Selon Panico et *al.*, il est nécessaire d'améliorer l'approche législative, car certaines substances chimiques, dont l'utilisation n'est pas totalement sans danger, sont encore autorisées, ce qui justifie l'application du principe de précaution. En parallèle, il est recommandé de renforcer les études de cytotoxicité pour évaluer l'innocuité des formulations *in vitro* et favoriser l'utilisation d'alternatives plus sûres aux composés potentiellement dangereux, actuellement employés pour assurer la stabilité et l'attractivité des produits [245].

La totalité des crèmes analysées s'est révélée exempte des EG interdits, à savoir l'EGDME et le TEGDME. Cependant, cette constatation contraste avec les résultats d'une étude d'Esteban,

qui a mesuré les niveaux d'imprégnation par EG chez les enfants et les adultes de la population française continentale. Dans cette étude, le PhAA et le MAA étaient les deux métabolites les plus fréquemment détectés, tant chez les adultes que chez les enfants. Il est important de noter que le MAA résulte du métabolisme d'EG interdits par l'Union européenne, considérés comme reprotoxiques (EGME, EGDME, DEGME, DEGDME et TEGDME) [10]. Bien que les crèmes que nous avons analysées ne contiennent pas d'EG interdits, il est possible que la population générale soit exposée à ces substances par d'autres produits cosmétiques ou de soins corporels. Le Règlement cosmétique européen fait partie des règlements cosmétiques les plus stricts au monde. De nombreux pays s'en servent comme modèle et calquent leur réglementation cosmétique sur le Règlement (CE) n°1223/2009. On s'en rend compte en comparant le nombre de substances interdites ou restreintes dans les produits cosmétiques commercialisés dans plusieurs zones. Les USA ont ainsi interdit ou restreint 30 substances dans les produits de soin. Au Canada, il s'agit de 600 substances, tandis qu'en Europe, on en retrouve plus de 1400 [31]. En comparaison, l'Algérie a interdit 1371 substances et en restreint 58. De plus, elle autorise 56 conservateurs, qui figurent sur une liste spécifique avec des restrictions.

III.4. EVALUATION DE RISQUE DE L'EXPOSITION AU PHENOXYETHANOL

Une évaluation des risques associés à l'exposition au phénoxyéthanol chez les adultes et les jeunes enfants de moins de 3 ans, en lien avec l'utilisation de crèmes cosmétiques, a été réalisée, car les trois autres EG (DEGEE, EGDME et TEGDME) n'ont pas été quantifiés dans notre échantillon d'étude. L'exposition au phénoxyéthanol a été évaluée en calculant la marge de sécurité (MoS) en fonction des valeurs définies par le SCCP et celles obtenues dans notre étude, dans laquelle le phénoxyéthanol a été quantifié dans 41 crèmes cosmétiques.

Pour les crèmes hydratantes pour le visage, les MoS calculées sont bien >100 , que ce soit pour les concentrations de phénoxyéthanol observées dans notre étude ou pour celles définies par le SCCP, suggérant une bonne sécurité d'utilisation. En revanche, pour les crèmes pour le corps, bien que les MoS restent au-dessus du seuil de sécurité de 100, elles sont plus faibles que celles observées pour les crèmes pour le visage, indiquant une marge de sécurité réduite.

Concernant les crèmes solaires pour le corps, les concentrations les plus basses trouvées dans notre étude donnent une $MoS > 100$, suggérant une sécurité d'utilisation adéquate. Cependant,

aux concentrations élevées, un risque potentiel est observé, notamment avec la concentration maximale de 1,163%.

Les jeunes enfants sont particulièrement sensibles à l'exposition chimique en raison de leur rapport surface-poids plus élevé, d'un métabolisme accéléré, et de systèmes organiques immatures [259]. Le phénoxyéthanol, présent dans les cosmétiques pour enfants, soulève ainsi des préoccupations de sécurité. Nos calculs montrent que pour les crèmes hydratantes destinées au siège et au corps, la MoS est plus basse pour les faibles poids (3 kg), notamment avec la concentration maximale, tant dans les conditions de notre étude que dans celles du SCCP pour la NOAEL de 164 mg/kg pc/j, ce qui suggère un risque potentiel pour les nourrissons. À mesure que le poids augmente (9 kg et 17 kg), la MoS augmente également, indiquant une meilleure protection pour les enfants plus âgés.

Pour les crèmes solaires pour le corps, chez les enfants de 3 kg, la MoS est basse pour les deux NOAEL, ce qui suggère un risque potentiel pour les nourrissons avec une faible marge de sécurité. En revanche, à 9 et 17 kg, la MoS devient plus acceptable, entre 80 et 1487 selon les concentrations.

Ces résultats montrent que, bien que les produits testés soient globalement sûrs pour les adultes et les enfants plus âgés, une vigilance particulière est nécessaire pour les nourrissons et les jeunes enfants, surtout en ce qui concerne l'utilisation de crèmes solaires. Heureusement, l'utilisation de ces produits étant principalement saisonnière, elle limite l'exposition continue et potentiellement risquée pendant toute l'année.

Les résultats de notre étude trouvent des similitudes avec l'évaluation réalisée par l'ANSM en 2012, qui recommande de réduire la CMA de phénoxyéthanol à 0,4% pour les produits destinés aux enfants de moins de trois ans, et d'éviter son usage dans les produits pour la zone des couches. Cette recommandation, basée sur une étude de toxicité subchronique menée chez le rat, repose sur l'observation d'effets sur l'histologie hépatique et une baisse de la cholestérolémie, avec un NOAEL fixé à 164 mg/kg par jour [140].

De plus, l'Afssaps en France a estimé l'exposition systémique au phénoxyéthanol à 108 mg/jour pour un individu de 60 kg, avec une MoS largement >100, ce qui selon leurs conclusions ne présente pas de risque pour la santé dans les conditions actuelles d'utilisation [24]. Ce résultat appuie la sécurité relative du phénoxyéthanol pour les adultes, bien qu'il faille rester prudent pour les jeunes enfants.

En 2016, le CSSC a calculé une MoS de 130 pour les adultes, mais des valeurs de 53 et 41 pour les enfants de ≤ 3 ans en prenant respectivement un poids corporel de 9 kg et 7 kg. Ces valeurs tiennent compte de l'exposition totale aux produits cosmétiques contenant du phénoxyéthanol. Bien que l'exposition des enfants soit potentiellement plus élevée, les marges calculées dans des scénarios pessimistes sont jugées suffisantes pour garantir leur sécurité. Le CSSC a également abaissé sa MoS minimale acceptable à 25 pour les enfants, justifiant que les données toxicocinétiques permettent de réduire le facteur d'incertitude inter espèces à 4. Cela rassure quant à l'utilisation du phénoxyéthanol chez les jeunes enfants dans des conditions contrôlées [147].

Enfin, l'ANSM, en 2017, a mis en place un CSST pour évaluer la pertinence de ses recommandations. Cette évaluation repose sur des études françaises menées entre 2013 et 2016 [150], analysant les habitudes de consommation cosmétique des enfants. Une enquête en ligne de 2013, basée sur un échantillon de 395 enfants, a collecté des données sur les types et la fréquence des produits utilisés [179]. Une étude en face à face en 2014-2015 auprès de 168 enfants a mesuré les quantités appliquées [260], et une enquête téléphonique de 2013-2014 sur 516 enfants a estimé le nombre de produits utilisés quotidiennement [261], offrant une vue d'ensemble de l'exposition des jeunes enfants. Les résultats montrent que la MoS devient < 100 dès que la concentration de phénoxyéthanol dépasse 0,2% pour les cinq produits testés, confirmant que le retrait du phénoxyéthanol des produits pour le siège pourrait considérablement améliorer la marge de sécurité [150].

Ces études ne prennent pas en compte l'exposition provenant de sources autres que les cosmétiques. Lorsque les produits cosmétiques ne sont pas la seule source d'exposition à un ingrédient, mais qu'une exposition majeure est causée par d'autres sources (par exemple, les produits de consommation, l'alimentation, l'environnement), le CSSC recommande de baser son évaluation quantitative des risques sur l'exposition globale [236].

Selon nos résultats, nous rejoignons l'avis de l'ANSM concernant la réduction de la concentration en phénoxyéthanol dans les produits destinés aux enfants et la suppression des produits cosmétiques contenant cette substance pour la zone du siège.

III.5. EVALUATION DE L'IRRITATION OCULAIRE

Les cosmétiques utilisés autour des yeux peuvent entrer en contact avec la conjonctive, ce qui peut entraîner des réactions en raison de la minceur de l'épithélium dans cette zone [42,236]. Le phénoxyéthanol est plus irritant pour les yeux que pour la peau, causant une irritation modérée et une légère opacité cornéenne chez le lapin [36]. L'ECHA le classe comme un irritant oculaire sévère [9], et il est répertorié dans la classification CLP comme un irritant oculaire de catégorie 1 (H319) [126]. Le test HET-CAM constitue une alternative pour évaluer le pouvoir irritant des produits cosmétiques sur le tissu oculaire et est candidat à remplacer le test de Draize oculaire. Ce dernier a été, et demeure encore, la seule méthode officiellement acceptée par les autorités compétentes (OCDE 405) [89,96]. Il est également à noter que la réglementation algérienne ne précise pas le type de test spécifique à utiliser pour l'évaluation de l'irritation cutanée ou oculaire des produits cosmétiques (Article 13 du Décret exécutif n° 10-114 du 3 Joumada El Oula 1431) (Annexe N) [66].

Pour garantir la sécurité d'utilisation de ces produits, certains laboratoires incluent des conseils d'utilisation parmi les paramètres supplémentaires requis, tels que la mention "éviter le contact avec les yeux."

60,7% des produits contenant du phénoxyéthanol portent la mention «évitez le contact avec les yeux» sur l'étiquette. Il existe une association statistiquement significative entre la présence de phénoxyéthanol et cette instruction. En effet, les produits contenant du phénoxyéthanol sont presque 3 fois plus susceptibles d'afficher cette mention par rapport aux produits sans cet ingrédient, ce qui souligne une préoccupation quant à l'effet potentiellement irritant du phénoxyéthanol sur le tissu oculaire. Cette indication préventive est mise en place par les fabricants pour limiter les risques d'irritation ou d'accidents lors de l'utilisation des produits cosmétiques contenant du phénoxyéthanol.

37,0% des crèmes hydratantes portent la mention «Éviter le contact avec les yeux» sur l'emballage, contre 60,0% des crèmes solaires. Cependant, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre le type de crème et la présence de cette mention ($p=0,082$). Les crèmes solaires sont donc plus susceptibles d'afficher cette instruction par rapport aux crèmes hydratantes, ce qui peut être expliqué par le type d'utilisation de ces produits. Les crèmes hydratantes sont principalement formulées pour apporter de l'hydratation et des soins quotidiens à la peau, ce qui pourrait expliquer pourquoi l'exposition involontaire aux yeux est

considérée comme moins risquée. En revanche, les crèmes solaires, souvent appliquées en plus grande quantité et à proximité des yeux, présentent un risque plus élevé. Bien que nos résultats n'aient pas montré de différence statistiquement significative selon l'usage des crèmes pour le visage, le corps ou les deux ($p > 0,05$). Un autre facteur peut également expliquer la différence dans l'étiquetage est la composition des produits. Les crèmes solaires contiennent plus fréquemment du phénoxyéthanol sur étiquette (64,8%) par rapport aux crèmes hydratantes (36,2%), comme le montrent les résultats obtenus dans la section précédente de l'étude. Cela pourrait expliquer pourquoi les crèmes solaires portent plus souvent la mention «Éviter le contact avec les yeux», car elles sont formulées avec des ingrédients qui nécessitent des précautions particulières.

La mention «Éviter le contact avec les yeux» apparaît dans 56,7% des crèmes importées, contre 36,6% des crèmes algériennes, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Cela suggère que, bien que les crèmes importées tendent à adopter une approche plus prudente en matière d'étiquetage, cette tendance n'est pas suffisamment marquée pour conclure à une différence réelle dans la perception du risque ou dans les pratiques de formulation entre les crèmes importées et algériennes.

71,4% des produits utilisés pour les enfants comportent la mention «Éviter le contact avec les yeux». Il existe une association statistiquement significative entre l'utilisation du produit pour un enfant et la présence de cette mention. Les produits destinés aux enfants sont environ quatre fois plus susceptibles d'inclure la mention «Éviter le contact avec les yeux» par rapport aux produits non destinés aux enfants. Les produits pour enfants, en particulier ceux destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants, sont souvent soumis à des normes de sécurité plus strictes en raison de la sensibilité accrue de leur peau et de leurs muqueuses, notamment au niveau des yeux. Cette attention particulière peut expliquer pourquoi ces produits affichent plus fréquemment cette mention. Les fabricants adoptent probablement des mesures préventives supplémentaires pour réduire tout risque d'irritation ou d'accident.

Les crèmes cosmétiques contenant du phénoxyéthanol ont été soumises à des tests supplémentaires pour évaluer l'irritation des échantillons. L'analyse des crèmes contenant du phénoxyéthanol à des concentrations supérieures à la limite de quantification ($> 0,03\%$) a été effectuée. L'évaluation de l'irritation oculaire a été réalisée selon la méthode officielle décrite

dans l'Annexe IV de l'Arrêté français du 29 novembre 1996 relatif aux méthodes d'analyse pour le contrôle des produits cosmétiques [239].

Sur un total de 41 crèmes, le test HET-CAM a révélé une réaction positive dans 15 de ces crèmes (36,6%). Parmi ces crèmes, 6,6% ont été classées comme faiblement irritantes, 66,7% comme modérément irritantes, et les 26,7% restantes comme franchement irritantes. De plus, ces crèmes ont également été évaluées par le test de Draize Cutanée, qui n'a révélé aucune irritation pour l'ensemble des produits testés. Ces produits sont conformes sur le plan cutané, ce qui constitue la principale exigence selon la législation algérienne (Article 13 du Décret exécutif n° 10-114 du 3 Joumada El Oula 1431). Cependant, ce résultat souligne la nécessité de prendre en considération l'irritation oculaire, notamment pour les produits susceptibles d'entrer en contact avec les yeux, comme c'est le cas pour notre population. Selon Steiling *et al.*, qui ont réalisé une étude comparative entre l'HET-CAM et le test Draize Oculaire, les résultats du test HET-CAM montrent une concordance élevée avec les données *in vivo* du test Draize, ce qui confère au test HET-CAM une fiabilité élevée dans la prédiction du potentiel d'irritation des produits cosmétiques [91].

D'après les tests effectués, 44,0% des crèmes hydratantes ont donné une réaction positive, totalisant 73,3% de l'ensemble des produits trouvés irritants. Nous notons ainsi une légère dominance des crèmes hydratantes par rapport aux crèmes solaires. Cela peut s'expliquer par le fait que les crèmes hydratantes ne sont pas uniquement destinées à être appliquées sur le visage, mais sur plusieurs parties du corps, ce qui pourrait inciter les fabricants à prendre moins de précautions ou à imposer moins de limites quant à l'utilisation de composants potentiellement irritants pour les yeux. Selon l'étude de Donahue *et al.*, la majorité (92%) des produits hydratants testés avaient des résultats négatifs. Cependant, il existait tout de même un certain nombre de ces produits (8%) qui ont donné une réaction irritante [262].

Concernant les crèmes solaires, une réaction négative a été observée dans la majorité des tests effectués, 75,0% de ces derniers ayant été classés comme non irritants. En revanche, les 25,0% restants, soit 4 produits, ont donné des réactions variées. Contrairement aux crèmes hydratantes, les crèmes solaires sont majoritairement destinées à être utilisées sur le visage et les mains, ce qui augmente la probabilité de contact accidentel avec les yeux. Cela peut signifier que lors de la formulation des préparations cosmétiques, les producteurs prennent davantage en considération les réglementations régissant l'usage des composants susceptibles

d'induire une irritation oculaire, ainsi que la mauvaise réputation des crèmes solaires et les risques associés à leur utilisation [125]. Cela peut expliquer une moindre présence d'irritation dans ce type de préparations par rapport aux crèmes hydratantes, malgré un échantillonnage équilibré.

Parmi les crèmes destinées aux enfants, 44,4 % ont provoqué une irritation, tandis que 55,6 % n'en ont pas provoqué. Cela indique qu'une proportion significative des produits destinés à une population vulnérable, comme les enfants, présente un risque potentiel d'irritation. Les formulations de ces crèmes doivent être spécifiquement adaptées aux besoins particuliers des enfants (pH neutre, absence de substances potentiellement irritantes). La conformité réglementaire, bien qu'importante, ne garantit pas toujours l'absence d'irritation, soulignant ainsi la nécessité de tests supplémentaires d'innocuité pour ces produits. Une vigilance accrue est essentielle dans le développement, la régulation et l'utilisation des crèmes destinées aux enfants.

Parmi les 15 crèmes classées comme irritantes, présentant des niveaux d'irritation faible, modéré ou élevé, 60,0% mentionnaient dans les précautions d'utilisation "éviter le contact avec les yeux". Parmi celles-ci, deux crèmes ne sont pas destinées à une application autour des yeux. Cependant, le risque de contact indirect entre les mains et les yeux après l'application reste présent, soulignant l'importance de cette mention pour informer les consommateurs des risques potentiels d'irritation oculaire, même en cas de contact accidentel avec les yeux.

Lors de l'analyse de la composition des produits ayant provoqué une réaction classée comme franchement irritante, caractérisée par l'apparition de coagulation et d'hyperémie dans les deux premières minutes suivant leur application, plusieurs composants ont été identifiés tel que : NaOH, PEG, 1,2-hexanediol, avobenzon, parfum et conservateurs. Cette composition riche en ingrédients potentiellement irritants pourrait expliquer le type de réaction observé. Il est plausible que l'association de plusieurs de ces substances, ou un "effet cocktail" d'irritants potentiels, soit responsable de cette réaction. Une étude réalisée en 2017 par Gaudriault et *al.* a d'ailleurs mis en évidence l'existence de cet effet cocktail en comparant les résultats des tests individuels de chaque ingrédient à ceux obtenus lorsque plusieurs étaient combinés. Les résultats ont montré que l'effet toxique était plus prononcé dans les associations que pour chacun des ingrédients testés individuellement [263]. Ces observations soulignent

l'importance d'évaluer non seulement les substances isolées, mais aussi leurs interactions potentielles dans les formulations cosmétiques.

Les résultats de notre étude montrent qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les concentrations de phénoxyéthanol dans les crèmes ayant provoqué une irritation et celles n'en ayant pas provoqué. Cela suggère que la présence de phénoxyéthanol, dans les limites réglementaires, n'est pas un facteur déterminant dans les irritations observées. Cette observation est cohérente avec le fait que 63,4% des produits contenant du phénoxyéthanol n'ont pas provoqué d'irritation, ce qui indique le respect par les fabricants des réglementations en vigueur. Ce cadre législatif limite la concentration de phénoxyéthanol à 1% dans les produits cosmétiques prêts à l'emploi pour garantir leur sécurité.

De plus, bien que le phénoxyéthanol soit classé en catégorie 1 (H318) en raison de son potentiel à causer des lésions oculaires graves s'il entre en contact avec les yeux, ces effets ne sont généralement observés qu'à des concentrations élevées. Le respect des concentrations autorisées dans les formulations cosmétiques réduit considérablement ce risque. Cette observation est appuyée par l'évaluation du Cosmetic Ingredient Review (CIR), qui a conclu en 2011 que le phénoxyéthanol est sûr à utiliser dans les pratiques industrielles actuelles, notamment à des concentrations inférieures à 1 % [264].

Ainsi, bien que le phénoxyéthanol puisse être associé à des effets indésirables à des concentrations élevées, les résultats de notre étude confirment que son utilisation réglementée dans les cosmétiques ne semble pas être directement liée aux irritations cutanées observées. Cela souligne l'importance de l'application stricte des normes réglementaires pour garantir la sécurité des consommateurs.

Limites de l'étude :

- L'échantillonnage non probabiliste, bien que structuré par quotas, ne permet pas une généralisation complète des résultats à l'ensemble du marché algérien des cosmétiques. L'absence d'une liste exhaustive des produits commercialisés rend difficile une sélection totalement aléatoire et objective.
- L'absence d'un échantillonnage aléatoire peut introduire un biais de sélection, influençant ainsi l'interprétation des résultats. Par conséquent, les tests statistiques utilisés, permettent d'examiner certaines associations, mais leur portée reste restreinte.

- Seules les crèmes enregistrées auprès de la Direction du Commerce ont été incluses dans l'analyse. L'étude n'a pas pris en compte les produits non conformes ou informels, bien que leur analyse aurait pu fournir des informations complémentaires sur les risques pour la santé publique. Cette décision a été prise pour assurer une traçabilité des échantillons, mais elle limite l'analyse de l'exposition réelle des consommateurs aux produits potentiellement non réglementés.
- L'étude repose sur un étalonnage externe pour la quantification des éthers de glycol, ce qui peut être moins précis que l'étalonnage interne en chromatographie gazeuse. Ce choix a été dicté par des contraintes expérimentales.
- L'étude étant menée sur des échantillons collectés uniquement dans la wilaya de Constantine, les résultats pourraient ne pas être représentatifs d'autres régions du pays.
- Les résultats pourraient être influencés par des différences dans les lots de fabrication, les conditions de stockage ou la durée de conservation des produits, qui n'ont pas été pris en compte dans l'analyse.

Contributions essentielles de ce travail :

- Première étude locale sur les EG dans les cosmétiques : À notre connaissance, cette recherche est la première étude menée à Constantine, voire en Algérie, sur la présence des EG dans les crèmes cosmétiques, mettant en lumière un sujet peu exploré dans la région.
- Approche analytique rigoureuse et méthodologie validée : Utilisation de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse par espace de tête (HS-CPG-SM), une technique reconnue pour sa précision dans l'analyse des contaminants chimiques.
- Lien entre exposition et impact potentiel sur la santé : Évaluation du risque d'exposition aux EG en intégrant des données épidémiologiques et toxicologiques.
- Analyse détaillée des pratiques de consommation et d'exposition
 - Prise en compte des habitudes d'achat et d'utilisation des cosmétiques par la population locale.
 - Étude des critères de sélection des crèmes par les consommateurs, incluant la lecture des étiquettes et la perception des ingrédients controversés.

- Enquête approfondie sur l'exposition professionnelle
 - Évaluation des connaissances des travailleurs de l'industrie cosmétique à Constantine concernant les risques liés aux substances chimiques utilisées.
 - Recueil d'informations précieuses pour une meilleure prévention et sensibilisation dans le milieu professionnel.
- Impact réglementaire et recommandations pour la sécurité des consommateurs
 - Identification de potentielles lacunes dans la réglementation et suggestion de mesures pour renforcer le contrôle des produits cosmétiques sur le marché.
 - Proposition d'améliorations dans l'étiquetage et la sensibilisation des consommateurs aux risques liés à certaines substances.
- Apport méthodologique pour les futures recherches : Mise en place d'une méthodologie qui pourrait servir de base pour d'autres études similaires dans la région ou à l'échelle nationale, tout en veillant à appliquer la réglementation algérienne qui exige le dosage du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Nous vivons à une époque où la population fait un usage constant des produits cosmétiques, ce qui nécessite des produits sûrs et contrôlés. La présence de substances toxiques dans ces produits rend leur utilisation dangereuse et pose un enjeu de santé publique. Face à la diversité des produits cosmétiques disponibles sur le marché algérien, notre étude se concentre sur les substances toxiques présentes dans les crèmes cosmétiques dont la consommation fréquente peut entraîner de nombreux effets indésirables sur la santé humaine. Les substances toxiques ciblées incluent quatre EG : l'EGPhE, le DEGEE, l'EGDME et le TEGDME. L'objectif de notre étude est d'évaluer la présence de ces EG en vérifiant leur conformité aux annexes II et V du décret exécutif n°10-114 du 18 avril 2010 du règlement algérien, dans les crèmes hydratantes et solaires commercialisées sur le marché de Constantine. Au total, 71 crèmes ont été collectées dans divers points de vente de la région de Constantine, et les dosages ont été réalisés par HS-GC-SM. Le phénoxyéthanol est présent dans 57,7% des 71 crèmes analysées, avec des concentrations variant de 0,03% à 1,163% et une moyenne de $0,279 \pm 0,295\%$. Les crèmes hydratantes en contiennent à 54,3%, contre 64,0% pour les crèmes solaires. Par ailleurs, 53,7% des crèmes algériennes et 63,3% des crèmes importées contiennent du phénoxyéthanol, avec une concentration moyenne légèrement plus élevée dans les produits algériens (0,293% contre 0,257%). De plus, 64,3% des crèmes pour enfants contiennent du phénoxyéthanol, avec une concentration moyenne de 0,179%, comparée à 0,306% pour les autres crèmes.

Une association significative entre la mention de phénoxyéthanol sur l'emballage des crèmes cosmétiques et sa présence à des concentrations $>0,03\%$ ($p < 0,05$). Les produits qui indiquent le phénoxyéthanol sur leur étiquette ont environ 2,4 fois plus de chances d'en contenir à cette concentration par rapport à ceux sans mention. Cependant, des incohérences subsistent, comme pour 16 crèmes sans indication de phénoxyéthanol qui en contiennent tout de même à plus de 0,03%. D'autres crèmes, bien que l'étiquetage indique la présence de phénoxyéthanol, n'en révèlent pas de traces significatives lors de l'analyse. Ces divergences soulèvent des inquiétudes quant à la précision de l'étiquetage, rendant difficile pour les consommateurs de faire des choix éclairés. Les crèmes algériennes affichent 6,5 fois plus souvent le terme "conservateur" sur leur emballage comparativement aux crèmes importées, bien que la mention du type de conservateur reste vague, créant une confusion chez les utilisateurs quant à la présence de phénoxyéthanol ou d'autres conservateurs potentiellement controversés. L'absence de clarté et le faible coût de ces produits suggèrent une qualité variable et mettent en lumière des lacunes dans la réglementation de l'étiquetage.

Conclusion Générale

Les analyses montrent que la majorité des produits testés respectent la réglementation cosmétique, avec des concentrations en dessous du seuil réglementaire de 1%. Parmi les crèmes pour enfants avec du phénoxyéthanol quantifiable, toutes sont conformes aux recommandations de l'ANSM France en affichant des concentrations $<0,4\%$. Bien que la majorité des produits analysés respectent la réglementation en vigueur concernant les concentrations de phénoxyéthanol, ces résultats soulignent la nécessité d'une réglementation plus stricte en matière d'étiquetage des produits cosmétiques.

Le DEGEE a été détecté dans 42,3% des crèmes analysées, à des concentrations comprises entre 0,007% et 0,025%. Bien que ces produits respectent les normes, l'exposition chronique à de faibles doses de substances comme le DEGEE pourrait accroître le risque d'effets à long terme. Aucune des crèmes analysées ne contient d'EG interdits, tels que l'EGDME et le TEGDME.

L'évaluation des risques liés au phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques a permis d'identifier des marges de sécurité (MoS) majoritairement supérieures au seuil de sécurité de 100 pour les crèmes hydratantes pour le visage et les crèmes solaires, sauf aux concentrations maximales où un risque potentiel est noté, notamment pour les crèmes pour le corps. Cependant, les résultats soulignent une préoccupation pour les jeunes enfants, particulièrement les nourrissons de faible poids (3 kg), chez qui les $MoS < 100$ indiquent un risque accru. Avec l'augmentation du poids, les marges de sécurité s'améliorent, signalant une protection plus efficace pour les enfants plus âgés. Ces observations rejoignent les recommandations de l'ANSM en France, qui a préconisé la suppression du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés à la zone du siège et la réduction de sa concentration dans les produits destinés aux enfants de moins de 3 ans.

À ce jour, aucune preuve scientifique ne démontre la toxicité du phénoxyéthanol. Bien que certaines études aient suscité des controverses, aucune n'a établi de lien clair entre l'utilisation de produits cosmétiques contenant ce composé et des risques tels que la perturbation endocrinienne, le cancer, la toxicité reproductive ou les effets mutagènes.

PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

1. **Alternatives de conservation :** Afin de minimiser les risques liés à l'utilisation de cosmétiques, des méthodes de conservation alternatives sans conservateurs synthétiques peuvent être envisagées. Cela inclut le contrôle de l'activité de l'eau et du pH, ainsi que l'utilisation d'emballages spécifiques ou de techniques de stérilisation. Les conservateurs

Conclusion Générale

synthétiques peuvent également être combinés avec d'autres ingrédients afin de réduire leur concentration et leurs effets potentiellement néfastes.

2. **Réévaluation des EG reprotoxiques** : L'exposition prolongée aux EG reprotoxiques a eu un impact notable sur la santé reproductive, bien que cette exposition ait diminué ces dernières années. Il serait pertinent de revoir la classification de certains éthers de glycol, comme le phénoxyéthanol, en particulier pour les enfants en bas âge, pour mieux protéger les groupes vulnérables.
3. **Étiologie professionnelle et domestique** : Les cliniciens doivent prendre en compte une éventuelle étiologie professionnelle ou domestique pour toute atteinte à la reproduction, en particulier en ce qui concerne les effets des EG reprotoxiques.
4. **Renforcement des contrôles réglementaires** : Il est crucial de renforcer les contrôles en Algérie sur la composition des produits cosmétiques, notamment en assurant l'application stricte de la réglementation sur le dosage du phénoxyéthanol, qui fait partie des substances à doser dans la législation algérienne. Cela nécessitera l'allocation de ressources suffisantes pour des contrôles fréquents et la mise en place de sanctions dissuasives en cas de fraude.
5. **Sensibilisation et information du public** : Une campagne de sensibilisation est essentielle pour informer le public sur les risques liés aux perturbateurs endocriniens. Une stratégie de prévention efficace doit reposer sur une information claire et accessible, permettant aux consommateurs de limiter leur exposition quotidienne à ces substances.
6. **Amélioration de l'étiquetage** : Il est nécessaire d'améliorer la lisibilité et la clarté des étiquettes des produits cosmétiques afin de fournir une meilleure compréhension des risques potentiels pour les consommateurs.
7. **Avertissements spécifiques pour les femmes enceintes** : En attendant une possible interdiction des perturbateurs endocriniens, il est recommandé de signaler la présence de ces substances dans les cosmétiques par l'ajout d'un logo d'avertissement destiné aux femmes enceintes. Cette mesure vise à protéger les femmes durant une période particulièrement vulnérable, la grossesse, où les risques liés à l'exposition à ces composés sont amplifiés.
8. **Mener des études de toxicité subchronique et chronique** afin de mieux comprendre les effets d'une exposition prolongée au phénoxyéthanol. Ces études devraient être réalisées à différentes doses, en tenant compte des concentrations généralement retrouvées dans les cosmétiques, et inclure des tests de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité reproductive.

Conclusion Générale

9. **Évaluer la concentration des EG dans des matrices biologiques** après exposition humaine aux produits cosmétiques, pour approfondir la compréhension des risques liés à ces substances.
10. **Élargir l'éventail des produits cosmétiques analysés**, en incluant d'autres types de produits que les crèmes, afin d'obtenir une vision plus globale de l'exposition aux éthers de glycol.
11. **Explorer l'impact des produits cosmétiques non enregistrés** auprès de la Direction du Commerce sur la santé publique, car cela pourrait présenter des risques pour la santé des consommateurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

1. Tillaut H, Garlantézec R, Warembourg C, Monfort C, Le Gléau F, Rouget F, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and visual contrast sensitivity in 6-year-old children in the PELAGIE mother-child cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2021; 231:113635.
2. INRS. Les éthers de glycol - Brochure - INRS [Internet]. Fiche solvants ED 4222 2011. 2021 [cité 25 avr 2021]. Disponible sur : <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204222>
3. Huang J, Li X, Xun Z, Du W, Guo X, Xian Y, et al. Simultaneous determination of glycol ethers and their acetates in cosmetics by gas chromatography with mass spectrometry. *J Sep Sci*. 2018 ;41 :2354-9.
4. Groupe d'experts du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Section des milieux de vie. Les éthers de glycol dans les produits de consommation et la santé : rapport d'avancement au Directeur Général de la Santé. France : Ministère de la Santé ; 2001 [Internet]. [Cité 24 avr 2021]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_ethers_de_glycol_dans_les_produits_de_consommation_et_la_sante_Acces_au_rapport.pdf
5. Simonet N. Evaluation et prévention des risques liés à l'utilisation de produits contenant des éthers de glycol [thèse]. Nancy : Université Henri Poincaré ; 2005.
6. Cordier S, Garnier R, Gazin V, Multigner L, Vasseur P. Éthers de glycol : nouvelles données toxicologiques. Rapport de recherche. Paris : INSERM ; 2006. 150 p. hal-01571651.
7. Goude É. Produits cosmétiques et perturbateurs endocriniens : quels impacts sur le développement du fœtus ? *Médecine humaine et pathologie*. 2019. dumas-02270902.
8. Mesko MF, Novo DLR, Costa VC, Henn AS, Flores EMM. Toxic and potentially toxic elements determination in cosmetics used for make-up: A critical review. *Anal Chim Acta*. 2020; 1098:1 26.
9. Wecef France. Cosmétiques : trop de substances problématiques - septembre 2021 [Internet]. [Cité 28 mars 2024]. Disponible sur : https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2021/10/Rapport_Cosmetiques-feminins_2021_pages.pdf
10. Santé publique France. Imprégnation de la population française par les éthers de glycol : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. 2019 [Cité 24 avr 2021]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-ethers-de-glycol-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
11. INSERM. Ethers de glycol : Quels risques pour la santé ? Collection Expertise collective INSERM. 1999.
12. Bartnik FG, Reddy AK, Klecak G, Zimmermann V, Hostynek JJ, Kunstler K. Percutaneous Absorption, Metabolism, and Hemolytic Activity of n-Butoxyethanol. *Toxicological Sciences*. 1987; 8:59-70.

Références Bibliographiques

13. Ahmed AE, Jacob S, Au WW. Quantitative Whole-Body Autoradiographic Disposition of Glycol Ether in Mice: Effect of Route of Administration. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1994; 22:266-76.
14. Ghanayem BI, Sullivan CA. Assessment of the haemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans. *Hum Exp Toxicol*. 1993; 12:305-11.
15. Bowden HC, Wilby OK, Botham CA, Adam PJ, Ross FW. Assessment of the toxic and potential teratogenic effects of four glycol ethers and two derivatives using the hydra regeneration assay and rat whole embryo culture. *Toxicology in Vitro*. 1995; 9:773-81.
16. Jones K, Dyne D, Cocker J, Wilson HK. A biological monitoring study of 1-methoxy-2-propanol: analytical method development and a human volunteer study. *Science of The Total Environment*. 1997 ;199 :23-30.
17. INERIS. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : DRC-15-136881-10158A. 2015.
18. Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers (author's transl). *Sangyo Igaku*. 1979 ;21 :29-35.
19. Journal Officiel de la République Algérienne N°26 du 21 avril 2010. Annexe II du Décret exécutif n°10-114. Liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. Réglementation. Ministère du Commerce Algérie ; 2021.
20. Journal Officiel de la République Algérienne N°26 du 21 avril 2010. Annexe III du Décret exécutif n°10-114. Liste des substances que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ne peuvent contenir en dehors des restrictions et conditions prévues. Réglementation. Ministère du Commerce Algérie ; 2021.
21. Nisse C, Labat L, Thomas J, Leroyer A. Caractérisation de l'exposition aux éthers de glycol d'un échantillon de population générale du Nord-Pas-de-Calais par biométrie urinaire. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2017 ;29 :418-40.
22. Garlantézec R, Warembourg C, Monfort C, Labat L, Pulkkinen J, Bonvallot N, et al. Urinary Glycol Ether Metabolites in Women and Time to Pregnancy: The PELAGIE Cohort. *Environ Health Perspect*. 2013;121:1167-73.
23. Fromme H, Nitschke L, Boehmer S, Kiranoglu M, Göen T, HBMnet. Exposure of German residents to ethylene and propylene glycol ethers in general and after cleaning scenarios. *Chemosphere*. 2013;90:2714-21.
24. Afsset. Les éthers de Glycol. Synthèse des connaissances sur les expositions de la population générale et professionnelle en France. Rapport. Saisine no 2003/016. Afsset ; 2008 [Internet]. [Cité 2 avr 2024]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/en/system/files/CHIM2003et0016Ra-3.pdf>

Références Bibliographiques

25. ANSM. Actualité - Concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques - Information actualisée [Internet]. ANSM. [Cité 13 juin 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques-information-actualisee>
26. Oumeish OY. The cultural and philosophical concepts of cosmetics in beauty and art through the medical history of mankind. *Clinics in Dermatology*. 2001; 19:375-86.
27. Elsner P, Maibach HI. *Cosmeceuticals: Drugs vs. Cosmetics*. CRC Press ; 2000.
28. Journal Officiel de la République Algérienne N°04 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997. Décret exécutif n° 97-37 définissant les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation et de commercialisation, sur le marché national, des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle [Internet]. Algérie : Ministère du Commerce; 1997. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.commerce.gov.dz/fr/reglementation/decret-executif-n-deg-97-37>
29. ANSM. Règlementation des produits cosmétiques [Internet]. ANSM. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/reglementation-des-produits-cosmetiques>
30. FDA. Is It a Cosmetic, a Drug, or Both? (Or Is It Soap?) [Internet]. Nutrition C for FS and A. 2022 [cité 5 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/it-cosmetic-drug-or-both-or-it-soap>
31. Moutier L. Les substances à risque dans les produits cosmétiques. *Sciences pharmaceutiques*. 2018. hal-03297578.
32. Couteau C, Coiffard L. Why are biocosmetics not better than the others? *Actualités Pharmaceutiques*. 2010 ;32-5.
33. Journal Officiel de la République Algérienne N°26 du 21 avril 2010. Annexe I du Décret exécutif n°10-114 du 3 Joumada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010, modifiant et complétant le décret exécutif n°97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 [Internet]. Ministère du Commerce Algérie. [Cité 24 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.commerce.gov.dz/fr/reglementation/decret-executif-n-deg-10-114>
34. ANSM. Liste des produits cosmétiques [Internet]. ANSM. [Cité 24 juill 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/liste-des-produits-cosmetiques>
35. Martini M-C. *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie*. 3e éd. Paris : Lavoisier; 2011.
36. Cohen Y, Gleitz C. Les conservateurs dans les produits cosmétiques : cas des parabènes et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétiques « biologiques » ? *Sciences pharmaceutiques*. 2009. dumas-01300549.
37. Poli F, Claudel J-P, Auffret N, Leccia M-T, Dréno B. Cosmétiques et médicaments topiques dans l'acné : où est la frontière ? *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2017;144:768-75.

Références Bibliographiques

- 38.** Ramiaramananana L-J. Amélioration des produits cosmétiques à base de bois de santal [mémoire de licence]. Antananarivo : Université d'Antananarivo, École Supérieure Polytechnique ; 2017. [Internet]. [Cité 11 sept 2023]. Disponible sur : http://biblio.univ-antananarivo.mg/pdfs/ramiaramanananaLilianeJ_ESPA_Lic_17.pdf
- 39.** Mekid R, Ghanes I. Formulation et caractérisation d'un produit cosmétique à base d'un extrait des cladodes d'*Opuntia ficus indica* de la région de Tissemsilt. Mémoire [master]. Tissemsilt : Université de Tissemsilt, Faculté des Sciences et de la Technologie ; 2021. [Internet]. [Cité 11 sept 2023]. Disponible sur : <https://univ-tissemsilt.dz/dspace/bitstream/handle/123456789/2343/MM572-024.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 40.** Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique, France. L'étiquetage de vos produits cosmétiques [Internet]. [Cité 25 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/letiquetage-de-vos-produits-cosmetiques>
- 41.** Chanteloube F. La réglementation cosmétique et ses adaptations aux matières premières cosmétiques. OCL. 2004; 11:407-10.
- 42.** Bocca B, Pino A, Alimonti A, Forte G. Toxic metals contained in cosmetics: A status report. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2014; 68:447-67.
- 43.** Loretz LJ, Api AM, Barraj LM, Burdick J, Dressler WE, Gettings SD, et al. Exposure data for cosmetic products: lipstick, body lotion, and face cream. Food and Chemical Toxicology. 2005; 43:279-91.
- 44.** Loretz L, Api AM, Barraj L, Burdick J, Davis DA, Dressler W, et al. Exposure data for personal care products: Hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant. Food and Chemical Toxicology. 2006; 44:2008-18.
- 45.** Barry BW. Mode of action of penetration enhancers in human skin. Journal of Controlled Release. 1987;6 :85-97.
- 46.** Marti-Mestres G. Promotion de l'absorption cutanée en cosmétologie : formulations et instruments. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie - FMC. 2022 ;2 :448-58.
- 47.** CNESST : Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail, Canada. Notions - Comment peut-on être exposé à un toxique [Internet]. [Cité 24 mai 2024]. Disponible sur : <https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/toxicologie/notions-toxicologie/Pages/03-comment-expose-toxique.aspx>
- 48.** Nohynek GJ, Antignac E, Re T, Toutain H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. Toxicology and Applied Pharmacology. 2010;243:239-59.
- 49.** Mulkey JP, Oehme FW. A review of thallium toxicity. Vet Hum Toxicol. 1993;35:445-53.

Références Bibliographiques

50. Horio T. The Induction Of Photocontact Sensitivity In Guinea Pigs Without Uvb Radiation. *Journal of Investigative Dermatology*. 1976;67:591-3.
51. Shelley WB, Hurley HJ. The allergic origin of zirconium deodorant granulomas. *Br J Dermatol*. 1958;70:75-101.
52. Laguna C, De La Cuadra J, Martín-González B, Zaragoza V, Martínez-Casimiro L, Alegre V. Allergic Contact Dermatitis to Cosmetics. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2009;100:53-60.
53. Wolf R, Wolf D, Tüzün B, Tüzün Y. Contact dermatitis to cosmetics. *Clin Dermatol*. 2001;19:502-15.
54. Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2009;60:70-8.
55. Biebl KA, Warshaw EM. Allergic Contact Dermatitis to Cosmetics. *Dermatologic Clinics*. 2006;24:215-32.
56. Travassos AR, Claes L, Boey L, Drieghe J, Goossens A. Non-fragrance allergens in specific cosmetic products. *Contact Dermatitis*. 2011;65:276-85.
57. González-Muñoz P, Conde-Salazar L, Vañó-Galván S. Dermatitis alérgica de contacto a cosméticos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105:822-32.
58. Avenel-Audran M, Dutartre H, Goossens A, Jeanmougin M, Comte C, Bernier C, et al. Octocrylene, an Emerging Photoallergen. *Arch Dermatol*. 2010;146.
59. Karlsson I, Vanden Broecke K, Mårtensson J, Goossens A, Börje A. Clinical and experimental studies of octocrylene's allergenic potency. *Contact Dermatitis*. 2011;64:343-52.
60. Bilal M, Iqbal HMN. An insight into toxicity and human-health-related adverse consequences of cosmeceuticals — A review. *Science of The Total Environment*. 2019;670:555-68.
61. Riou A. Les perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques. France: CLAUDE BERNARD - LYON 1; 2016.
62. Chaussinand L. Les perturbateurs endocriniens. DESS de cosmétologie. Université de Québec à Chicoutimi. Déc 2015. [Internet]. [Cité 24 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.uqac.ca/cosmetologie/wp-content/uploads/2016/04/Laetitia-chaussinand-Les-pertur-bateurs-endocriniens-.pdf>
63. INRS. Perturbateurs endocriniens. Cadre réglementaire - Risques [Internet]. [Cité 24 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/cadre-reglementaire.html>
64. Juhász MLW, Marmur ES. A review of selected chemical additives in cosmetic products: A review of selected chemical additives. *Dermatol Ther*. 2014;27:317-22.

Références Bibliographiques

- 65.** Ministère du Commerce et de la Promotion des Exportations. Centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage (C.A.C.Q.E) [Internet]. Ministère du Commerce, Algérie. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.commerce.gov.dz/fr/centre-algerien-du-controle-de-la-qualite-et-de-l-emballage-c-a-c-q-e>
- 66.** Journal Officiel de la République Algérienne N°26 du 21 avril 2010. Décret exécutif n° 10-114 du 3 Joumada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010 modifiant et complétant le décret exécutif n°97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 [Internet]. Ministère du Commerce Algérie. [Cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.commerce.gov.dz/fr/reglementation/decret-executif-n-deg-10-114>
- 67.** Journal Officiel de la République Algérienne N°7 du 8 Rabie Ethani 1444 correspondant au 2 novembre 2022. Portant adoption du règlement technique fixant les analyses, tests et essais portant sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle et sur les produits de consommation présentant un caractère de toxicité ou un risque particulier. [Internet]. Ministère du Commerce Algérie. 2023. [cité 5 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2023/F2023007.pdf>
- 68.** Journal Officiel de la République Algérienne N° 16. Arrêté interministériel du 21 Safar 1441 correspondant au 21 octobre 2019 portant règlement technique fixant les critères microbiologiques des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. [Internet]. Ministère du Commerce Algérie. [cité 30 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.commerce.gov.dz/fr/reglementation/recueil/-191>
- 69.** Journal Officiel de la République Algérienne N°52. Loi n° 04-08 du 27 Joumada Ethania 1425 correspondant au 14 août 2004 relative aux conditions d'exercice des activités commerciales. [Internet]. Réglementation | Ministère du Commerce Algérie. [cité 30 janv 2025]. Disponible sur: <https://commerce.gov.dz/fr/reglementation/loi-n-deg-04-08>
- 70.** Journal Officiel de la République Algérienne N° 28. Décret exécutif n° 12-203 du 14 Joumada Ethania 1433 correspondant au 6 mai 2012 relatif aux règles applicables en matière de sécurité des produits. [Internet]. Réglementation | Ministère du Commerce Algérie. [cité 30 janv 2025]. Disponible sur: <https://commerce.gov.dz/fr/reglementation/decret-executif-n-deg-12-203>
- 71.** Décret exécutif n° 2005-464 du 4 Dhou El Kaada 1426 correspondant au 6 décembre 2005 relatif à l'organisation et au fonctionnement de la normalisation, p. 3.J.O.R.A.N° 80 DU 11/12/2005 [Internet]. Guide juridique MTPT. [cité 30 janv 2025]. Disponible sur: <http://www.mtpt.gov.dz/wp-content/guidejuridique/Decretexecutifn2005-464du4DhouEl.html>
- 72.** Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast) (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L nov 30, 2009. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj/eng>
- 73.** ECHA. Comprendre le CLP [Internet]. [Cité 25 mai 2024]. Disponible sur : <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/understanding-clp>

Références Bibliographiques

- 74.** Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) [Internet]. 2013 [cité 25 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/substances-canc%C3%A9rog%C3%A8nes-mutag%C3%A8nes-et-toxiques-pour-la-reproduction-cmr>
- 75.** Tournier M. Applications mobiles et cosmétiques : enquête auprès des consommateurs et des équipes officinales. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03585519.
- 76.** Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires. La réglementation REACH [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach>
- 77.** ECHA. Plan d'action continu communautaire - ECHA [Internet]. [Cité 25 mai 2024]. Disponible sur : <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/evaluation/substance-evaluation/community-rolling-action-plan>
- 78.** Planchon. Les perturbateurs endocriniens dans les produits de santé. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01081489.
- 79.** FDA. Nutrition C for FS and A. Cosmetics & U.S. Law. FDA [Internet]. 2024 [cité 25 mai 2024] ; Disponible sur: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/cosmetics-us-law>
- 80.** Chen X, Sullivan DA, Sullivan AG, Kam WR, Liu Y. Toxicity of cosmetic preservatives on human ocular surface and adnexal cells. *Experimental Eye Research*. 2018;170:188-97.
- 81.** Nikitakis J, Sanzone J. Nomenclature of Ingredients. *Cosmetic Science and Technology*. Elsevier; 2017. p. 155 8.
- 82.** De Groot AC, Weijland JW. Conversion of common names of cosmetic allergens to the INCI nomenclature. *Contact Dermatitis*. 1997;37:145-50.
- 83.** Boyer IJ, Bergfeld WF, Heldreth B, Fiume MM, Gill LJ. The Cosmetic Ingredient Review Program—Expert Safety Assessments of Cosmetic Ingredients in an Open Forum. *Int J Toxicol*. 2017;36:5S-13S.
- 84.** Vigan M. Réglementation européenne des cosmétiques. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*. 2004;1:154-63.
- 85.** Corbett JF, Sharma RK, Dressler WE. *Cosmetic Toxicology*. In: *Toxicology*. Elsevier; 1999. p. 899 918.
- 86.** Dux A. La Cour de justice de l'Union européenne va-t-elle confirmer l'interprétation de la Commission européenne sur l'interdiction de l'expérimentation animale pour les produits cosmétiques en Europe ? *Newsletter FRANCOPIA*. Numéro 3. Novembre 2015 [cité 31 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/Newsletter_FRANCOPIA_3_novembre2015.pdf

Références Bibliographiques

87. Dutertre-Catella H, Phu-Lich N, Truhaut R, Dossou GK. Contribution a l'étude de la méthodologie d'évaluation de la toxicité cutanée. I. Toxicité percutanée—Tests d'irritation. Food and Cosmetics Toxicology. 1978;16:177-81.
88. OCDE. Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2015 [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-404-acute-dermal-irritation-corrosion_9789264242678-en
89. OCDE. Essai n° 405 : Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/fr/env/essai-n-405-effet-irritant-corrosif-aigu-sur-les-yeux-9789264185548-fr.htm>
90. Wilhelmus KR. The Draize Eye Test. Survey of Ophthalmology. 2001;45:493-515.
91. Steiling W, Bracher M, Courtellemont P, de Silva O. The HET-CAM, a Useful In Vitro Assay for Assessing the Eye Irritation Properties of Cosmetic Formulations and Ingredients. Toxicol In Vitro. 1999;13:375-84.
92. OCDE. Essai n° 406 : Sensibilisation de la peau [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2022 [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-406-sensibilisation-de-la-peau_9789264070677-fr
93. OECD. Essai n° 429 : Sensibilisation cutanée : Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2010 [cité 2 juin 2024]. Disponible sur : https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-429-sensibilisation-cutanee_9789264071117-fr
94. OECD. Essai n° 451 : Études de cancérogénèse [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2018 [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-451-etudes-de-cancerogenese_9789264071193-fr
95. Clark JM. The 3Rs in research: a contemporary approach to replacement, reduction and refinement. British Journal of Nutrition. 2018;120:S1-7.
96. Wang Q, Li X, Yang H, Cai Y, Wang Y, Wang Z, et al. In silico prediction of serious eye irritation or corrosion potential of chemicals. RSC Adv. 2017;7:6697-703.
97. Luepke NP, Kemper FH. The HET-CAM test: An alternative to the draize eye test. Food and Chemical Toxicology. 1986;24:495-6.
98. Wilson SL, Ahearne M, Hopkinson A. An overview of current techniques for ocular toxicity testing. Toxicology. 2015;327:32-46.
99. OCDE. Essai n° 437 : Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification des produits chimiques [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2023 [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-437-methode-d-essai-d-opacite-et-de-permeabilite-de-la-cornee-bovine-pour-l-identification-des-produits-chimiques-i-provoquant-des-lesions-oculaires-graves-ou-ii-ne-relevant-d-aucune-classification-pour-irritation-oculaire-ou-lesion-oculaire_9789264203853-fr

Références Bibliographiques

- 100.** OCDE. Essai n° 438 : Méthode d'essai sur œil de poulet isolé pour l'identification des produits chimiques [Internet]. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development; 2023 [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-438-methode-d-essai-sur-oeil-de-poulet-isole-pour-l-identification-des-produits-chimiques-i-provoquant-des-lesions-oculaires-graves-et-ii-ne-relevant-d-aucune-classification-pour-irritation-oculaire-ou-lesion-oculaire-grave_9789264203877-fr
- 101.** OCDE. Essai n° 460 : Méthode d'essai de diffusion de fluorescéine pour identifier les substances corrosives et fortement irritantes pour l'œil | fr | OCDE [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/fr/securitechimique/essai-n-460-methode-d-essai-de-diffusion-de-fluoresceine-pour-identifier-les-substances-corrosives-et-fortement-irritantes-9789264185692-fr.htm>
- 102.** OCDE. Essai n° 432 : Essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU [Internet]. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development; 2019 [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-432-essai-de-phototoxicite-in-vitro-3t3-nru_9789264071179-fr
- 103.** OCDE. Essai n° 439 : Irritation cutanée in vitro : essai sur épiderme humain reconstitué [Internet]. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development; 2021 [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-439-irritation-cutanee-in-vitro-essai-sur-epiderme-humain-reconstitue_9789264242999-fr
- 104.** Simon-Hettich B, Rothfuss A, Steger-Hartmann T. Use of computer-assisted prediction of toxic effects of chemical substances. *Toxicology*. 2006;224:156-62.
- 105.** Valerio LG. In silico toxicology models and databases as FDA Critical Path Initiative toolkits. *Hum Genomics*. 2011;5:200.
- 106.** Duplan H, Nocera T. Hydratation cutanée et produits hydratants. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2018;145:376-84.
- 107.** Lachachi k, Djelloul Bencherif F. Les cosmétiques : I - Les crèmes cosmétiques. Document. Mostaganem : Ministère du Commerce, Direction du Commerce de la Wilaya de Mostaganem: p. 15.
- 108.** Blank IH. Factors Which Influence the Water Content of the Stratum Corneum. *Journal of Investigative Dermatology*. 1952;18:433-40.
- 109.** Pott T. « Moisturizers » (Hydratants) & Cosmétique - Entre mythe, réalité et controverse. *MiDiFABs*. 2006;5:21-43.
- 110.** Held E. So moisturizers may cause trouble! *Int J Dermatology*. 2001;40:12-3.
- 111.** Clere N. Prévention et traitement de la sécheresse cutanée. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55:39-41.
- 112.** Martini M-C. Ingrédients actifs en cosmétologie. *EMC - Cosmétologie et dermatologie esthétique*. 2006;1:1-9.

Références Bibliographiques

- 113.** Lodén M. The clinical benefit of moisturizers. *Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:672-88.
- 114.** Kohl L, Blondeel A, Song M. Allergic Contact Dermatitis from Cosmetics. *Dermatology.* 2002;204:334-7.
- 115.** De Groot AC, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances: A clinical review. *Contact Dermatitis.* 1997;36:57-86.
- 116.** Mercader-García P, Pastor-Nieto MA, Gonzalez-Perez R, Cordoba-Guijarro S, Gimenez-Arnau AM, Ruiz-Gonzalez I, et al. Should methyldibromo glutaronitrile continue to be used in the European baseline Series? A REIDAC national cross-sectional study. *Contact Dermatitis.* 2021;85:572-7.
- 117.** Held S, Sveinsdóttir TS, A E Tove. Effect of Long-term Use of Moisturizer on Skin Hydration, Barrier Function and Susceptibility to Irritants. *Acta Dermato-Venereologica.* 1999;79:49-51.
- 118.** Hachem J-P, De Paepe K, Vanpee E, Kaufman L, Rogiers V, Roseeuw D. The effect of two moisturisers on skin barrier damage in allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2002;12:136-8.
- 119.** Wilhelm KP, Cua AB, Maibach HI. Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and casual sebum content. *Arch Dermatol.* 1991;127:1806-9.
- 120.** Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Research and Technology.* 2005;11:221-35.
- 121.** Gilchrest BA. A review of skin ageing and its medical therapy. *British Journal of Dermatology.* 1996;135:867-75.
- 122.** Van Der Molen RG, Hurks HMH, Out-Luiting C, Spies F, Van'T Noordende JM, Koerten HK, et al. Efficacy of micronized titanium dioxide-containing compounds in protection against UVB-induced immunosuppression in humans in vivo. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 1998;44:143-50.
- 123.** Talvas J, Vasson M-P. Photoprotection solaire interne et externe. *Pratiques en Nutrition : santé et alimentation.* 2018;14:36-41.
- 124.** Roelandts R. Rayonnement solaire. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 2007;134:7-8.
- 125.** Sander M, Sander M, Burbidge T, Beecker J. Efficacité et innocuité des écrans solaires pour la prévention du cancer de la peau. *CMAJ.* 2021;193:E348-54.
- 126.** Jouvencel P. Les crèmes solaires. *MiDiFABs.* 2005;4:65-75.
- 127.** Beani J-C. Produits de protection solaire : efficacité et risques. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 2012;139:261-72.

Références Bibliographiques

- 128.** Eskenazi M. Les produits de protection solaire de nouvelle génération. 2017;116.
- 129.** INRS. Les éthers de glycol - Fiche solvants ED 4222. 2011. [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204222>
- 130.** Cicoella A. Effets des éthers de glycol sur la reproduction. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2006;34:955-63.
- 131.** INERIS. 2-phénoxyéthanol (122-99-6) | PSC [Internet]. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: <https://substances.ineris.fr/substance/122-99-6>
- 132.** Etiemble J. Les éthers de glycol : une toxicité variable selon les composés. Chimie et santé publique. 2005;145:65-75.
- 133.** Cleenewerck M-B, Frimat P. Progrès en dermato-allergologie : Lille 2004. John Libbey Eurotext; 2004.
- 134.** Groupe d'experts du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Section des milieux de vie. Les éthers de glycol dans les produits de consommation et la santé : rapport d'avancement au Directeur Général de la Santé. France : Ministère de la Santé ; 2002. [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/files/rapport/pdf/034000013.pdf>
- 135.** Données technico-économiques sur les substances chimiques en France. Éthers de glycol. [Internet]. INERIS; 2015 p. 40. Report No.: DRC-15-136881-10158A. Disponible sur: <http://www.ineris.fr/substances/fr/>
- 136.** ChemAnalyst. Analyse du marché de l'éther de glycol : taille du marché de l'industrie, capacité de l'usine, production, efficacité opérationnelle, demande et offre, type, industries des utilisateurs finaux, canal de vente, demande régionale, part de l'entreprise, processus de fabrication, 2015-2032 [Internet]. ChemAnalyst. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur : <https://www.chemanalyst.com/industry-report/glycol-ether-market-1834>
- 137.** Multigner L, Catala M, Cordier S, Delaforge M, Fenaux P, Garnier R, et al. The INSERM expert review on glycol ethers: findings and recommendations. Toxicology Letters. 2005;156:29-37.
- 138.** Vincent R, Poirot P, Subra I, Rieger B, Cicoella A. Occupational exposure to organic solvents during paint stripping and painting operations in the aeronautical industry. Int Arch Occup Environ Health. 1994;65:377-80.
- 139.** Garnier R. Toxicité des éthers de glycol. Pathologie professionnelle et de l'environnement. 2020;30(12):47-58. doi:10.1016/S1877-7856(20)51248-8. EM-Consulte.
- 140.** ANSM. Évaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques. Saisine 2009BCT0058bis. France : ANSM; 2012. France; 2012 p. 41. Report No.: Saisine 2009BCT0058bis.
- 141.** INRS. 2-Phénoxyéthanol (FT 269) - Edition Janvier 2022. Généralités - Fiche toxicologique [Internet]. [cité 7 juin 2024]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_269

Références Bibliographiques

- 142.** Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th éd. London: Pharmaceutical press; 2009.
- 143.** Ziosi P, Tabanelli T, Fornasari G, Cocchi S, Cavani F, Righi P. Carbonates as reactants for the production of fine chemicals: the synthesis of 2-phenoxyethanol. *Catal Sci Technol*. 2014;4:4386-95.
- 144.** Dąbrowska-Maś E, Raś W, Ataman B, Smolak K, Pszeniczny A. Methods for manufacturing phenoxyethanol. WO2018189385A1. 2018.
- 145.** Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. *Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:15-24.
- 146.** Göen T, Eckert E, Hiller J, Jäger T, Bader M. O-187 Bioavailability and toxicokinetics of the common preservative 2-phenoxyethanol following dermal exposure in humans. *Occupational Medicine. Occupational Medicine*. 2024;74.
- 147.** Bernauer U, Bodin L, Celleno L, Chaudhry QM, Coenraads P-J, Dusinska M, et al. SCCS Opinion on Phenoxyethanol. 2016. hal-01493557. 2016.
- 148.** Eckert E, Jäger T, Hiller J, Leibold E, Bader M, Göen T. Biotransformation and toxicokinetics of 2-phenoxyethanol after oral exposure in humans: a volunteer study. *Arch Toxicol*. 2024;98:1771-80.
- 149.** ECETOC. The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man (Fourth Edition) Volume II - Substance Profiles. Technical Report No. 95. Bruxelles : ECETOC ; 2005. ISSN-0773-8072-95. [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-095-Vol-II.pdf>
- 150.** Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST). Utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques. Rapport [document]. France : ANSM ; 2017. p. 34.
- 151.** Djarane S. Cosmétique et grossesse : Évaluation de la perception des risques liés à l'utilisation des cosmétiques par la femme enceinte et sensibilisation interventionnelle. Mémoire de Master. Université de Lille, Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé – ILIS ; 2021. [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Mem_ILIS/2021/LILU_SMIS_2021_074.pdf
- 152.** ECHA. Opinion on the application for approval of the active substance: 2-Phenoxyethanol, Product type: 1. Helsinki, Finland, 2018. Report No.: ECHA/BPC/190/2018. [Internet]. [cité 13 juin 2024]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/documents/10162/13ad12c5-feeac686-2e0c-84722c8d287d>
- 153.** Picot C, Bouslama M, Collot-Fertey D, Henrotin JB, Labro MT, Larroque B, et al. Etat des connaissances sur les liens entre les troubles de la reproduction et l'exposition aux produits cosmétiques chez les professionnels de la coiffure et des soins de beauté. Approche épidémiologique et méta-analytique. [Rapport de recherche] Notes scientifiques et techniques de l'INRS NS 307, INRS. 2013, 93 p., ill., bibliogr. hal-01420627.

Références Bibliographiques

- 154.** Hartwig A, MAK Commission. 2-Phenoxyethanol [MAK Value Documentation, 2017]. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, éditeurs. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. 1re éd. Wiley; 2019. p. 73-116.
- 155.** Cordier S, Garlantézec R, Labat L, Rouget F, Monfort C, Bonvallet N, et al. Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. *Epidemiology*. 2012;23:806-12.
- 156.** CRAT. Les familles de PE ayant un effet suspecté sur la fertilité ou le développement fœtal, leur utilisation et les secteurs d'activités concernés | SISTEPACA [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.sistepaca.org/popup/perturbateurs-endocriniens-suspect>
- 157.** INRS. 2-Phénoxyéthanol. DEM 032. In : DEMETER. INRS, 2010 [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.html>
- 158.** Kimura K, Kameda Y, Yamamoto H, Nakada N, Tamura I, Miyazaki M, et al. Occurrence of preservatives and antimicrobials in Japanese rivers. *Chemosphere*. 2014;107:393-9.
- 159.** Journal Officiel de la République Algérienne N°26 du 21 avril 2010. Annexe V du Décret exécutif n°10-114. Liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. [Internet]. Réglementation | Ministère du Commerce Algérie. [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.commerce.gov.dz/fr/3-annexes-liees-aux-produits-cosmetiques>
- 160.** INRS. 2-(2-Éthoxyéthoxy)éthanol et son acétate (FT 255). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_255
- 161.** López-Sánchez M, Domínguez-Vidal A, Ayora-Cañada MJ, Molina-Díaz A. Assessment of dentifrice adulteration with diethylene glycol by means of ATR-FTIR spectroscopy and chemometrics. *Analytica Chimica Acta*. 2008;620:113-9.
- 162.** Afsset. Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail. Relatif aux recommandations de recherche à formuler sur la toxicité des éthers de glycol. Saisine Afsset n° 2003/016. [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2003et0016.pdf>
- 163.** INRS. Diméthoxyéthane (110-71-4) - Solvant [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/doc/solvant.html?refINRS=SOLVANT_110-71-4
- 164.** INRS. 1,2-bis(2-Méthoxyéthoxy)éthane (TEGDME). Fiche DEMETER - n° DEM 035. Demeter - Publications et outils [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.html>
- 165.** Larese Filon F, Fiorito A, Adami G, Barbieri P, Cocceani N, Bussani R, et al. Skin absorption in vitro of glycol ethers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72:480-4.

Références Bibliographiques

- 166.** Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E. Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health*. 1989;61:243-7.
- 167.** Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, et al. Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med*. 2007;64:467-73.
- 168.** Thulstrup AM, Bonde JP. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects. *Occup Med (Lond)*. 2006;56:532-43.
- 169.** Labat L, Humbert L, Dehon B, Multigner L, Garlantezec R, Nisse C, et al. Dosage des métabolites urinaires des éthers de glycol par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. *Ann Toxicol Anal*. 2008;20:227-32.
- 170.** Béranger R, Garlantezec R, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Rouget F, Trowbridge J, et al. Prenatal Exposure to Glycol Ethers and Neurocognitive Abilities in 6-Year-Old Children: The PELAGIE Cohort Study. *Environ Health Perspect*. 2017;125:684-90.
- 171.** Shih TS, Liou SH, Chen CY, Chou JS. Correlation between urinary 2-methoxy acetic acid and exposure of 2-methoxy ethanol. *Occup Environ Med*. 1999;56:674-8.
- 172.** Chang H-Y, Lin C-C, Shih T-S, Chan H, Chou J-S, Huang Y-S. Evaluation of the protective effectiveness of gloves from occupational exposure to 2-methoxyethanol using the biomarkers of 2-methoxyacetic acid levels in the urine and plasma. *Occup Environ Med*. 2004;61:697-702.
- 173.** Garnier R. Travail et infertilité masculine : éthers de glycol et autres expositions. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2009;70:208-10.
- 174.** ANSM. Evaluation du risque lié à l'utilisation du phenoxyethanol dans les produits cosmétiques. Saisine 2009BCT0058bis. 2012.
- 175.** Roudot A-C, Ficheux A-S. Données d'exposition aux cosmétiques dans la population française. *Progrès en Dermato-Allergologie*. 2019;18
- 176.** Lambert V. Sécurité des conservateurs dans les cosmétiques pour enfants. In : Exigences et restrictions de formulation d'un produit cosmétique destiné aux enfants de moins de trois ans. [Thèse de doctorat.]. Université Claude Bernard Lyon 1; 2015.
- 177.** Office National des Statistiques (ONS). Population résidente par âge, par sexe et par wilaya [Internet]. [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ons.dz/spip.php?rubrique43>
- 178.** Environmental Working Group (EWG). Survey finds use of personal care products up since 2004 – what that means for your health [Internet]. 2023 [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ewg.org/research/survey-finds-use-personal-care-products-2004-what-means-your-health>
- 179.** Ficheux AS, Wesolek N, Chevillotte G, Roudot AC. Consumption of cosmetic products by the French population. First part: frequency data. *Food Chem Toxicol*. 2015;78:159-69.

Références Bibliographiques

- 180.** Ramshida P, Manikandan K. Cosmetics Usage and Its Relation to Sex, Age and Marital Status. *International Journal of Social Science & Interdisciplinary Research*. 2014;3:46-55.
- 181.** Environmental Working Group (EWG). Exposures add up – Survey results [Internet]. 2004 [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ewg.org/news-insights/news/2004/12/exposures-add-survey-results>
- 182.** Douki T, Leccia M-T, Béani J-C, Mouret S, Cadet J, Favier A. Effets néfastes du rayonnement UVA solaire: de nouveaux indices dans l'ADN. *Med Sci (Paris)*. 2007;23:124-6.
- 183.** Statista Research Department. Principaux critères d'achat pour les produits d'hygiène et beauté Europe 2018 [Internet]. 2019 [cité 10 août 2024]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/975146/criteres-achat-produits-hygiene-et-beaute-europe/>
- 184.** Ministère de l'industrie et de la Production Pharmaceutique algérien. Développement industriel [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.industrie.gov.dz/fr/dev-indust/>
- 185.** Tejal P, Nishan D, Amisha J, Umesh G, Desai K, Bansal R. Cosmetics and health: Usage, perceptions and awareness. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2013;12.
- 186.** Brand Finance. Brand Finance Cosmetics 50: May 2021 - Preview. The annual report on the most valuable and strongest cosmetics brands [Internet]. Brandirectory; 2021 [cité le 10 août 2024]. Disponible à : <https://static.brandirectory.com/reports/brand-finance-cosmetics-50-2021-preview.pdf>
- 187.** Menard C, Girard D, Léon C, François B, Lamoureux P. Baromètre santé environnement Inpes 2007.
- 188.** Jacquy A. Évaluation des connaissances des femmes en âge de procréer sur les perturbateurs endocriniens. Thèse [doctorat]. Nice : Université de Nice-Sophia Antipolis, Faculté de Médecine ; 2016. [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01427239v1/document>
- 189.** Les parabènes vus par les consommateurs [Internet]. [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/articles,actus-59,les-parabenes-vus-par-les-consommateurs-3009>
- 190.** Coiffard L, Couteau C. Naissance d'une peur irraisonnée vis-à-vis des cosmétiques : la cosmétophobie. *La Peauologie - Revue de sciences sociales et humaines sur les peaux*, 2019, (Peau)lluant. Les toxiques à notre contact, 3, pp.13-24. fffhalshs-02504824v1f.
- 191.** Toklu HZ, Antigua A, Lewis V, Reynolds M, Jones J. Cosmetovigilance: A review of the current literature. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:1540-5.
- 192.** Ficheux A-S, Bernard A, Dornic N, Chevillotte G, Brenaut E, Misery L, et al. Consommation et exposition aux produits cosmétiques chez l'enfant de 0 à 3 ans. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2018;145:S249-50.

Références Bibliographiques

- 193.** Margot L. Le développement d'un produit dermo-cosmétique destiné au jeune enfant : enjeux industriels et officinaux. Sciences pharmaceutiques. 2015. ffdumas-01171784f.
- 194.** Borowski N, Couteau C, Coiffard LJM. Évaluation de la perception des produits cosmétiques par des mères de famille : enquête à la maternité de Nantes. La Revue Sage-Femme. 2011;10:59-66.
- 195.** Limbad S. Study of Women's Buying Behaviour as Regards Cosmetics in Surat Region, India. 2015;137-153.
- 196.** Kerbirio L. L'avenir des cosmétiques certifiés bio en France. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02044559
- 197.** Alshammari M, Aledaili S, Aldhaban R, Parveen N, Monerah C, Alshammari T. Awareness of use dermatological agents/cosmetics in preconception and early pregnancy that can cause fetal abnormalities in Hail Region, Saudi Arabia Medical Science ARTICLE ANALYSIS. Medical Science. 2020;24:4270-7.
- 198.** Organisation mondiale de la Santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023 [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2013 [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/95009>
- 199.** Ameen B. The Assessment of Chemical Hazards Among Industry Workers in Iraqi Kurdistan Region: A Cross-Sectional Study. 2022;
- 200.** Petruzzi D. Cosmetics industry - statistics & facts [Internet]. Statista. 2024 [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.statista.com/topics/3137/cosmetics-industry/>
- 201.** Balkhyour MA, Ahmad I, Rehan M. Assessment of personal protective equipment use and occupational exposures in small industries in Jeddah: Health implications for workers. Saudi Journal of Biological Sciences. 2019;26(4):653 659. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.06.011.
- 202.** FEBEA. Les chiffres clés du marché cosmétique [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur : <https://www.febea.fr/le-secteur-cosmetique/chiffres-cles-du-marche-cosmetique>.
- 203.** Insee. Emploi par activité – Tableaux de l'économie française [Internet]. 2020 [cité 31 août 2024]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277675?sommaire=4318291>.
- 204.** Vigoureux S. Evolution de l'activité professionnelle des femmes pendant la grossesse en France : Enquêtes nationales périnatales de 1972 à 2016. [Français]: Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE); 2018.
- 205.** Papadopoli R, Nobile CGA, Trovato A, Pileggi C, Pavia M. Chemical risk and safety awareness, perception, and practices among research laboratories workers in Italy. J Occup Med Toxicol. 2020;15:17.
- 206.** INRS. Évaluation du risque chimique dans les petites entreprises - Communiqué de presse [Internet]. 2012 [cité 2 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.inrs.fr/header/presse/cp-etude-ifop.html>.

Références Bibliographiques

- 207.** Memmi S., Rosankis E., Sandret N., Duprat P., Leonard M., Morand S., et al. Premiers résultats de l'enquête SUMER 2017 : comment ont évolué les expositions des salariés aux risques professionnels sur les vingt dernières années ? - Article de revue - INRS. 2019;26.
- 208.** Kersemaekers WM, Roeleveld N, Zielhuis GA. Reproductive disorders due to chemical exposure among hairdressers. *Scand J Work Environ Health*. 1995;21:325-34.
- 209.** Gouvernement du Canada, Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (CCHST). Hygiène du travail - Exposition cutanée [Internet]. 2024 [cité 3 sept 2024]. Disponible sur : https://www.cchst.ca/oshanswers/hsprograms/occ_hygiene/occ_dermal_exposure.html.
- 210.** Krüll G, Gianella P, Soccal PM, Pralong JA. Asthme professionnel. *Rev Med Suisse*. 2016;539:1972-5.
- 211.** Johnston GA, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Slack JA, Coulson IH, English JS, Bourke JF. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Feb;176(2):317-329. doi: 10.1111/bjd.15239. PMID: 28244094.
- 212.** Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (CCHST). Maladies et lésions - Dermatite de contact allergique [Internet]. Ottawa : CCHST ; [cité le 4 sept 2024]. Disponible sur : https://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/allergic_derm.pdf [Internet]. [Cité 4 sept 2024]. Disponible sur: https://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/allergic_derm.pdf
- 213.** European Agency for Safety and Health at Work. Rapport sur l'état des connaissances en matière de produits reprotoxiques. Bilbao (Espagne) : EU-OSHA ; 2008. 12 p. [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: https://osha.europa.eu/sites/default/files/summary_report_on_reproductive_toxicants_FR.pdf
- 214.** Items 186, 187. Hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. Urticaire, dermatites atopiques et de contact, conjonctivite allergique. In: Médecine légale - Médecine du travail. Elsevier Masson; 2022.
- 215.** Malo JL, Ghezze H, D'Aquino C, L'Archevêque J, Cartier A, Chan-Yeung M. Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:937-44.
- 216.** INRS. Cancers professionnels. Effets sur la santé - Risques - [Internet]. Paris : INRS ; [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/cancers-professionnels/effets-sante.html>
- 217.** République Algérienne Démocratique et Populaire, Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Sécurité Sociale. Loi n° 88-07 du 26 janvier 1988 relative à l'hygiène, à la sécurité et à la médecine du travail [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.mtess.gov.dz/fr/loi-n-88-07-du-26-janvier-1988-relative-a-lhygiene-a-la-securite-et-a-la-medecine-du-travail/>
- 218.** République Française, DARES. Quelle est l'évolution de la fréquence du suivi des salariés par les services de santé au travail ? [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://dares.travail-emploi.gouv.fr/publication/quelle-est-levolution-de-la-frequence-du-suivi-des-salaries-par-les-services-de-sante>

Références Bibliographiques

- 219.** Andrejiova M, Pinosova M, Badida M. Occupational Disease as the Bane of Workers' Lives: A Study of Its Incidence in Slovakia. Part 2. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:12990.
- 220.** Petit A, Dupas D, Harry P, Nicolas A, Roquelaure Y. Étude de la co-exposition aux contraintes physiques et aux produits chimiques neurotoxiques chez les salariés des Pays de la Loire. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2014;75:396-405.
- 221.** Anderson SE, Meade BJ. Potential Health Effects Associated with Dermal Exposure to Occupational Chemicals. *Environ Health Insights*. 2014;8:51-62.
- 222.** Ameille J, Guillemin M, Luce D, Straif K, Vincent R. Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé : rapport d'expertise réalisé à la demande de la Direction Générale du Travail destiné à la commission n° 4 du Conseil Supérieur de Prévention des Risques Professionnels [Internet]. 2006 sept. [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/files/rapport/pdf/064000865.pdf>
- 223.** Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (DARES). Maladies professionnelles reconnues : principalement des troubles musculo-squelettiques et des affections liées à l'amiante. *Dares Résultats*. 2016;(081) [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: https://dares.travail-emploi.gouv.fr/sites/default/files/pdf/2016-081.pdf?fbclid=IwAR3vo6LqejDptXfqrkI2v6GDu856qb0sFI_2InP384XcuEcqFUhNrL7n2nw
- 224.** Soutoul J-H. Les caractéristiques de la femme française au travail et les nouveaux problèmes gynécologiques posés en médecine d'entreprise. *Travailler*. 2009;22:79.
- 225.** Wong K, Chan AHS, Ngan SC. The Effect of Long Working Hours and Overtime on Occupational Health: A Meta-Analysis of Evidence from 1998 to 2018. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:2102.
- 226.** Office National des Statistiques (ONS). Collections Statistiques N° 172/2012 Série E : Statistiques Economiques N° 69 [Internet]. Alger : ONS; [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ons.dz/spip.php?rubrique339>
- 227.** Office National des Statistiques (ONS). Population résidante des ménages ordinaires et collectifs selon la wilaya de résidence et le sexe et le taux d'accroissement annuel moyen (1998-2008) : données du recensement général de la population et de l'habitat de 2008 [Internet]. Alger : ONS; [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ons.dz/spip.php?rubrique43>
- 228.** Ministère de l'Intérieur, des Collectivités Locales et de l'Aménagement du Territoire, Algérie. Données Démographiques et Emploi [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://interieur.gov.dz/Monographie/article_detail.php?lien=1568&wilaya=25
- 229.** Ministère du Commerce et de la Promotion des Exportations. Guide d'échantillonnage des produits industriels [Internet]. Algérie : Université de Souk Ahras ; 2022 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: https://www.univ-soukahras.dz/wpuploads/2022/08/02-Guide-e%CC%81chantillonnage-produits-industriels_Fiches.pdf
- 230.** Hubert Ph, Nguyen-Huu J-J, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004;36:579-86.

Références Bibliographiques

- 231.** Hubert Ph, Nguyen-Huu J-J, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2007;45:70-81.
- 232.** Hubert Ph, Nguyen-Huu J-J, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon P-A, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2007;45:82-96.
- 233.** Hubert Ph, Nguyen-Huu J-J, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon P-A, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: A SFSTP proposal. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2008;48:760-71.
- 234.** Abraham J. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. In: Tietje C, Brouder A, éditeurs. *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*. Brill | Nijhoff; 2010. p. 1041-53.
- 235.** Caporal-Gautier J, Nivet JM, Algranti P, Guilloteau M, Histe M, Lallier M, et al. Guide de validation analytique. Rapport d'une commission SFSTP. I : Méthodologie. *STP pharma prat*. 1992;2:205-26.
- 236.** SCCP. Notes of guidances for testing of cosmetic ingredients for the safety evaluation. 6th revision du 19 décembre 2006 [Internet]. Bruxelles : Commission Européenne; [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf
- 237.** Breslin WJ, Phillips JE, Lomax LG, Bartels MJ, Dittenber DA, Calhoun LL, et al. Hemolytic activity of ethylene glycol phenyl ether (EGPE) in rabbits. *Fundam Appl Toxicol*. 1991;17:466-81.
- 238.** Scortichini BH, Quast JF, Rao KS. Teratologic evaluation of 2-phenoxyethanol in New Zealand White rabbits following dermal exposure. *Fundam Appl Toxicol*. 1987;8:272-9.
- 239.** Légifrance. Arrêté du 5 avril 1971 relatif aux méthodes officielles d'analyse des cosmétiques et produits de beauté [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGISCTA000006126715>
- 240.** Al-Kinani AA, Zidan G, Elsaid N, Seyfoddin A, Alani AWG, Alany RG. Ophthalmic gels: Past, present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;126:113-26.
- 241.** Finkelstein MM, Verma DK. Exposure estimation in the presence of nondetectable values: another look. *AIHAJ*. 2001;62:195-8.
- 242.** Beene KM, Scheman A, Severson D, Reeder MJ. Prevalence of Preservatives Across All Product Types in the Contact Allergen Management Program. *Dermatitis*. 2017;28:81-7.
- 243.** Yazar K, Johnsson S, Lind M-L, Boman A, Lidén C. Preservatives and fragrances in selected consumer-available cosmetics and detergents. *Contact Dermatitis*. 2011;64:265-72.

Références Bibliographiques

- 244.** Pastor-Nieto MA, Alcántara-Nicolás F, Melgar-Molero V, Pérez-Mesonero R, Vergara-Sánchez A, Martín-Fuentes A, et al. Preservatives in Personal Hygiene and Cosmetic Products, Topical Medications, and Household Cleaners in Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:758-70.
- 245.** Panico A, Serio F, Bagordo F, Grassi T, Idolo A, DE Giorgi M, et al. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products. *J Prev Med Hyg.* 2019;60:E50-7.
- 246.** Uter W, Yazar K, Kratz E-M, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: II. Preservatives. *Contact Dermatitis.* 2014;70:219-26.
- 247.** Rahim AA, Saad B, Osman H, Hashim N, Yahya S, Talib KM. Simultaneous determination of diethylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether, coumarin and caffeine in food items by gas chromatography. *Food Chemistry.* 2011;126:1412-6.
- 248.** Tokarczyk R, Jiang Y, Poole G, Turle R. Validation of a gas chromatography–mass spectrometry isotope dilution method for the determination of 2-butoxyethanol and other common glycol ethers in consumer products. *Journal of Chromatography A.* 2010;1217:6964-70.
- 249.** Pastor-Belda M, Campillo N, Hernández-Córdoba M, Viñas P. Gas chromatography with mass spectrometry for the quantification of ethylene glycol ethers in different household cleaning products. *J Sep Sci.* 2016;39:2292-9.
- 250.** Huang C-T, Su Y-Y, Hsieh Y-Z. Optimization of the headspace solid-phase microextraction for determination of glycol ethers by orthogonal array designs. *J Chromatogr A.* 2002;977:9-16.
- 251.** Tran BN, Okoniewski R, Bucciferro A, Jansing R, Aldous KM. Determination of trace amounts of ethylene glycol and its analogs in water matrixes by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J AOAC Int.* 2014;97:232-7.
- 252.** Wei Y, Zhuo R, Jiang X. Separation of polyethylene glycols and maleimide-terminated polyethylene glycols by reversed-phase liquid chromatography under critical conditions. *Journal of Separation Science.* 2016;39:4305-13.
- 253.** Yamini Y, Hojjati M, Haji-Hosseini M, Shamsipur M. Headspace solvent microextraction A new method applied to the preconcentration of 2-butoxyethanol from aqueous solutions into a single microdrop. *Talanta.* 2004;62:265-70.
- 254.** Verdoni M, De Pomyers H, Gigmes D, Luis J, Migan N, Badirou EM, et al. Méthode d'identification et de quantification par CLHP/SM de substances interdites et/ou réglementées incorporées dans des formulations de produits cosmétiques « éclaircissants ». *Toxicologie Analytique et Clinique.* 2018;30:61-8.
- 255.** Coz CL. *Progrès en Dermato-Allergologie : Strasbourg 2010.* John Libbey Eurotext; 2010.
- 256.** Rao P, Krishna V. Antimicrobial efficacy of low-level cosmetic preservatives. 2014. Corpus ID: 98403135. *Medicine.*
- 257.** Final Report on the Safety Assessment of Phenoxyethanol. *Journal of the American College of Toxicology.* 1990;9:259-77.

Références Bibliographiques

- 258.** Jäger T, Eckert E, Leibold E, Bader M. A specific and sensitive GC-MS-MS method for the quantitative determination of 2-phenoxyethanol and selected metabolites in human blood and urine. *J Anal Toxicol.* 2024;48:419-28.
- 259.** Becker M, Edwards S, Massey RI. Toxic chemicals in toys and children's products: limitations of current responses and recommendations for government and industry. *Environ Sci Technol.* 2010;44:7986-91.
- 260.** Ficheux AS, Dornic N, Bernard A, Chevillotte G, Roudot AC. Probabilistic assessment of exposure to cosmetic products by French children aged 0-3 years. *Food Chem Toxicol.* 2016;94:85-92.
- 261.** Ficheux AS, Chevillotte G, Wesolek N, Morisset T, Dornic N, Bernard A, et al. Consumption of cosmetic products by the French population second part: Amount data. *Food Chem Toxicol.* 2016;90:130-41.
- 262.** Donahue DA, Kaufman LE, Avalos J, Simion FA, Cerven DR. Survey of ocular irritation predictive capacity using Chorioallantoic Membrane Vascular Assay (CAMVA) and Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test historical data for 319 personal care products over fourteen years. *Toxicol In Vitro.* 2011;25:563-72.
- 263.** Gaudriault P, Mazaud-Guittot S, Lavoué V, Coiffec I, Lesné L, Dejucq-Rainsford N, et al. Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants. *Environ Health Perspect.* 2017;125:087004.
- 264.** Andersen FA. Annual Review of Cosmetic Ingredient Safety Assessments: 2007-2010. *Int J Toxicol.* 2011;30:73S-127S.

ANNEXES

Annexe A. Liste indicative par catégorie de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle
(l'annexe 1 du décret exécutif n° 10-114 du 18 avril 2010).

6 Joumada El Oula 1431
21 avril 2010

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 26

7

- 13) les précautions particulières d'emploi du produit ;
14) le modèle et/ou la maquette de l'étiquetage du produit concerné ;
15) le nom, la fonction, et la qualification professionnelle de la ou des personnes physiques responsables de la fabrication, du conditionnement ou de l'importation et des contrôles de conformité ».

Art. 9. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, un *article 13 bis* rédigé comme suit :

« Art. 13. bis — L'autorisation préalable, visée à l'article 13 du présent décret, est délivrée par le ministre du commerce après avis de la commission scientifique et technique du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage ».

Art. 10. — Les dispositions de l'article 14 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 14. — La demande d'autorisation préalable à la fabrication, au conditionnement, et à l'importation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle prévue par les dispositions du présent décret, est adressée, par voie postale ou déposée par l'intervenant concerné, à la direction de wilaya du commerce territorialement compétente.

La transmission de cette demande par voie postale doit se faire sous pli recommandé avec accusé de réception.

Dans le cas où cette demande est déposée directement, un récépissé de dépôt est délivré à l'intervenant.

Le récépissé de dépôt ou l'accusé de réception ne peuvent, en aucun cas, valoir autorisation préalable.

Les dossiers relatifs aux demandes d'autorisation préalable, prévues par les dispositions du présent décret, sont transmis, après vérification de leur recevabilité, par la direction de wilaya du commerce, à la commission scientifique et technique du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage, pour examen et avis ».

Art. 11. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, les *articles 14 bis* et *14 ter* rédigés comme suit :

« Art. 14. bis — Dans un délai de quarante-cinq (45) jours, à compter de la date de délivrance du récépissé de dépôt de la demande d'autorisation préalable, le ministre chargé du commerce notifie, selon le cas, à l'intervenant, soit :

— la décision d'autorisation préalable de fabrication, de conditionnement, d'importation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, ou

— la décision motivée du refus de l'autorisation préalable de fabrication, de conditionnement, d'importation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Le délai de quarante-cinq (45) jours peut être prorogé, en cas de nécessité, d'une nouvelle période n'excédant pas quinze (15) jours ».

« Art. 14. ter — Lorsque l'un des éléments pour lesquels l'autorisation préalable a été délivrée vient à faire défaut, une mise en demeure écrite est adressée par les services de la direction de wilaya du commerce territorialement compétente à l'intervenant concerné, l'invitant à se conformer aux dispositions de la législation et de la réglementation en vigueur, dans un délai d'un (1) mois à compter de la date de notification, faute de quoi, celle-ci lui est retirée dans les mêmes formes ».

Art. 12. — Les dispositions de l'article 17 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 17. — Toute modification apportée à la formule de fabrication doit faire l'objet d'une autorisation préalable délivrée dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus ».

Art. 13. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, un *article 18 bis* rédigé comme suit :

« Art. 18. bis — L'autorisation préalable, prévue à l'article 13 ci-dessus, doit être présentée lors de tout contrôle effectué par les agents de contrôle habilités par la loi, faute de quoi, l'intervenant concerné s'expose aux sanctions prévues par la législation et la réglementation en vigueur ».

Art. 14. — Le présent décret sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 3 Joumada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010.

Ahmed OUYAHIA

ANNEXE I

**LISTE INDICATIVE PAR CATEGORIE DE
PRODUITS COSMETIQUES ET D'HYGIENE
CORPORELLE**

- produits antirides ;
- produits permettant de blanchir la peau ;
- préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels...) ;
- produits de bronzage sans soleil ;
- produits de coiffage (lotions, laques et brillantines) ;
- crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau (les mains, le visage, les pieds...) ;
- dépilatoires ;

Annexe A. Liste indicative par catégorie de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle
(l'annexe 1 du décret exécutif n° 10-114 du 18 avril 2010).

8	JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 26	6 Joumada El Oula 1431 21 avril 2010
— déodorants et antisudoraux ; — produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes et huiles) ; — fonds de teint (liquides, pâtes et poudres) ; — masques de beauté, à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique ; — poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle et autres poudres similaires ; — produits de maquillage et de démaquillage du visage et des yeux ; — produits de mise en plis ; — produits de nettoyage (lotions, poudres, shampoings et après-shampoings) ; — produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation ; — parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ; — produits pour le rasage (savons, crèmes, mousses, lotions...) ; — produits de soins capillaires ; — produits pour les soins dentaires et buccaux ; — produits pour les soins intimes externes ; — produits pour les soins et le maquillage des ongles ; — produits solaires ; — teintures capillaires et décolorantes ; — produits destinés à être appliqués sur les lèvres ; — savons de toilette, de beauté, de parfumerie, déodorants ; — couches bébés et adultes ; — serviettes et tampons hygiéniques ; — lingettes et serviettes à démaquiller ; — mouchoirs en papiers parfumés et tout autre article similaire imbibé (humide, humidifié, trempé, humecté...) . -----★----- Décret exécutif n° 10-115 du 3 Joumada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010 relatif aux parcs des véhicules administratifs affectés aux services de l'Etat, des collectivités locales, des établissements publics à caractère administratif et aux institutions et organismes publics financés totalement sur le budget de l'Etat. ----- Le Premier ministre, Sur le rapport du ministre des finances ; Vu la Constitution, notamment ses articles 85-3° et 125 (alinéa 2) ; Vu la loi n° 84-17 du 7 juillet 1984, modifiée et complétée, relative aux lois de finances ; Vu la loi n° 90-21 du 15 août 1990, modifiée et complétée, relative à la comptabilité publique ;	Vu la loi n° 90-30 du 1er décembre 1990, modifiée et complétée, portant loi domaniale ; Vu la loi n° 01-14 du 29 Joumada El Oula 1422 correspondant au 19 août 2001, modifiée et complétée, relative à l'organisation, la sécurité et la police de la circulation routière ; Vu le décret n° 68-29 du 1er février 1968 relatif aux compétences en matière de responsabilité civile de l'Etat ; Vu le décret présidentiel n° 90-225 du 25 juillet 1990, modifié, fixant la liste des fonctions supérieures de l'Etat au titre de la Présidence de la République ; Vu le décret présidentiel n° 02-250 du 13 Joumada El Oula 1423 correspondant au 24 juillet 2002, modifié et complété, portant réglementation des marchés publics ; Vu le décret présidentiel n° 09-128 du 2 Joumada El Oula 1430 correspondant au 27 avril 2009 portant reconduction du Premier ministre dans ses fonctions ; Vu le décret présidentiel n° 09-129 du 2 Joumada El Oula 1430 correspondant au 27 avril 2009 portant reconduction dans leurs fonctions de membres du Gouvernement ; Vu le décret exécutif n° 90-226 du 25 juillet 1990, modifié, fixant les droits et obligations des travailleurs exerçant des fonctions supérieures de l'Etat ; Vu le décret exécutif n° 90-227 du 25 juillet 1990, modifié, fixant la liste des fonctions supérieures de l'Etat au titre de l'administration, des institutions et organismes publics ; Vu le décret exécutif n° 91-454 du 23 novembre 1991, modifié et complété, fixant les conditions et modalités d'administration et de gestion des biens du domaine privé et public de l'Etat ; Vu le décret exécutif n° 91-455 du 23 novembre 1991 relatif à l'inventaire des biens du domaine national ; Vu le décret exécutif n° 03-178 du 13 Safar 1424 correspondant au 15 avril 2003 fixant les conditions d'acquisition et d'utilisation de véhicule personnel pour les besoins de service ; Vu le décret exécutif n° 03-223 du 9 Rabie El Aouel 1424 correspondant au 10 juin 2003 relatif à l'organisation du contrôle technique des véhicules automobiles et les modalités de son exercice ; Après approbation du Président de la République ; Décète : Article. 1er. — Le présent décret a pour objet de définir les parcs des véhicules administratifs et de fixer les règles de leur constitution ainsi que les conditions d'acquisition, d'affectation, de gestion, d'utilisation, d'entretien et de réforme des véhicules administratifs relevant des services de l'Etat, des collectivités locales, des établissements publics à caractère administratif et des institutions et organismes publics financés totalement sur le budget de l'Etat.	

Produits pour la peau

- crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau;
- masques de beauté ;
- fonds de teint (liquides, pâtes, poudres) ;
- poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle ;
- préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels) ;
- produits solaires ;
- produits de bronzage sans soleil ;
- produits permettant de blanchir la peau ;
- produits antirides.
- produits pour le rasage (savons, mousses, lotions) ;
- produits de maquillage et démaquillage;
- produits destinés à être appliqués sur les lèvres ;

Produits d'hygiène

- savons de toilette, savons déodorants;
- produits d'hygiène dentaire et buccale ;
- produits d'hygiène intime externe ;
- déodorants et antiperspirants ;

Produits capillaires

- colorants capillaires;
- produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux ;
- produits de mise en plis ;
- produits de nettoyage pour cheveux (lotions, poudres, shampooings) ;
- produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles) ;
- produits de coiffage (lotions, laques, brillantines) ;

Autres

- parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;
- dépilatoires ;
- produits pour les soins et le maquillage des ongles ;

Annexe C. Principales substances répertoriées dans les séries E et P des éthers de glycol [125].

					Annexe VI du règlement CLP (règlement CE n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008)		
Abréviation	Número CAS	Número CE	Nom	Synonyme	Pictogramme(s)	Mention d'avertissement	Mention(s) de danger et mention additionnelle de danger
Dérivés de l'éthylène-glycol							
EGME	109-86-4	203-713-7	2-Méthoxyéthanol	Ether méthylique de l'éthylène-glycol		Danger	H226 ; H302 ; H312 ; H332 ; H360FD
EGMEA	110-49-6	203-772-9	Acétate de 2-méthoxyéthyle	Acétate de l'éther méthylique de l'éthylène-glycol		Danger	H302 ; H312 ; H332 ; H360FD
EGDME	110-71-4	203-794-9	1,2-Diméthoxyéthane	Ether diméthylique de l'éthylène-glycol		Danger	H225 ; H332 ; H360FD ; EUH019
EGEE	110-80-5	203-804-1	2-Ethoxyéthanol	Ether éthylique de l'éthylène-glycol		Danger	H226 ; H302 ; H331 ; H360FD
EGEEA	111-15-9	203-839-2	Acétate de 2-éthoxyéthyle	Acétate de l'éther éthylique de l'éthylène-glycol		Danger	H226 ; H302 ; H312 ; H332 ; H360FD
EGDEE	629-14-1	211-076-1	1,2-Diéthoxyéthane	Ether diéthylique de l'éthylène-glycol		Danger	H225 ; H319 ; H360DF ; EUH019
EGnPE	2807-30-9	220-548-6	2-Propoxyéthanol	Ether n-propylique de l'éthylène-glycol		Attention	H312 ; H319
EGnPEA	20706-25-6	-	Acétate de 2-propoxyéthyle	Acétate de l'éther n-propylique de l'éthylène-glycol			
EGiPE	109-59-1	203-685-6	2-Isopropoxyéthanol	Ether isopropylique de l'éthylène-glycol		Attention	H312 ; H319 ; H332
EGiPEA	91598-97-9	-	Acétate de 2-isopropoxyéthanol	Acétate de l'éther isopropylique de l'éthylène-glycol			
EGBE	111-76-2	203-905-0	2-Butoxyéthanol	Ether n-butylique de l'éthylène-glycol		Attention	H302 ; H315 ; H319 ; H332
EGBEA	112-07-2	203-933-3	Acétate de 2-butoxyéthyle	Acétate d'éther n-butylique de l'éthylène-glycol		Attention	H312 ; H332
EGtBE	7580-85-0	-	2-tert-Butoxyéthanol	Ether tert-butylique de l'éthylène-glycol			
EGHE	112-25-4	203-951-1	2-Hexyloxyéthanol	Ether n-hexylique de l'éthylène-glycol		Danger	H302 ; H312 ; H314
EG2HE	1559-35-9	216-323-7	2-(2-Ethylhexyloxy)éthanol	Ether 2-éthylhexylique de l'éthylène-glycol			
EGPhE	122-99-6	204-589-7	2-Phénoxyéthanol	Ether phénylique de l'éthylène-glycol		Danger	H302 ; H318 ; H335
EGDE	112-48-1	203-976-8	1,2-Dibutoxyéthane	Ether dibutylique de l'éthylène-glycol			
DEGME	111-77-3	203-906-6	2-(2-Méthoxyéthoxy)éthanol	Ether méthylique du diéthylène-glycol		Attention	H361d
DEGMEA	629-38-9	-	Acétate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle	Acétate de l'éther méthylique du diéthylène-glycol			
DEGDME	111-96-6	203-924-4	Oxyde de bis(2-méthoxyéthyle)	Ether diméthylique du diéthylène-glycol		Danger	H226 ; H360FD ; EUH019
DEGEE	111-90-0	203-919-7	2-(2-Ethoxyéthoxy)éthanol	Ether éthylique du diéthylène-glycol			
DEGEA	112-15-2	209-940-1	Acétate de 2-(2-éthoxyéthoxy)éthyle	Acétate d'éther éthylique du diéthylène-glycol			
DEGDEE	112-36-7	203-963-7	Oxyde de bis(2-éthoxyéthyle)	Ether diéthylique du diéthylène-glycol			
DEGPE	6881-94-3	229-985-7	2-(2-Propoxyéthoxy)éthanol	Ether propylique du diéthylène-glycol			
DEGBE	112-34-5	203-961-6	2-(2-Butoxyéthoxy)éthanol	Ether butylique du diéthylène-glycol		Attention	H319
DEGBEA	124-17-4	204-685-9	Acétate de 2-(2-butoxyéthoxy)éthyle	Acétate de l'éther butylique du diéthylène-glycol			
DEGHE	112-59-4	203-988-3	2-(2-Hexyloxyéthoxy)éthanol	Ether hexylique du diéthylène-glycol		Danger	H312 ; H318
TEGME	112-35-6	203-962-1	2-(2-(2-Méthoxyéthoxy)éthoxy)éthanol	Ether méthylique du triéthylène-glycol			
TEGMEA	3610-27-3	222-777-7	Acétate de 2-(2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy)éthyle	Acétate de l'éther méthylique du triéthylène-glycol			
TEGDME	112-49-2	203-977-3	1,2-Bis(2-méthoxyéthoxy)éthane	Ether diméthylique du triéthylène-glycol		Danger	H360DF ; EUH019
TEGEE	112-50-5	203-978-9	2-(2-(2-Ethoxyéthoxy)éthoxy)éthanol	Ether éthylique du triéthylène-glycol			
TEGEA	71648-22-1	275-750-7	Acétate de 2-(2-(2-éthoxyéthoxy)éthoxy)éthyle	Acétate de l'éther éthylique du triéthylène-glycol			
TEGBE	143-22-6	205-592-6	2-(2-(2-Butoxyéthoxy)éthoxy)éthanol	Ether butylique du triéthylène-glycol		Danger	H318
TEGBEA	3610-26-2	-	Acétate de 2-(2-(2-butoxyéthoxy)éthoxy)éthyle	Acétate de l'éther butylique du triéthylène-glycol			
TetraEGME	23783-42-8	245-883-5	3,6,9,12-Tétraoxotridécane-1-ol	Ether méthylique du tétraéthylène-glycol			
TetraEGBE	1559-34-8	216-322-1	3,6,9,12-Tétraoxahexadécane-1-ol	Ether butylique du tétraéthylène-glycol			

Annexe C. Principales substances répertoriées dans les séries E et P des éthers de glycol [125].

					Annexe VI du règlement CLP (règlement CE n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008)		
Abréviation	Número CAS	Número CE	Nom	Synonyme	Pictogramme(s)	Mention d'avertissement	Mention(s) de danger et mention additionnelle de danger
Dérivés du propylène-glycol							
2PG1ME	107-98-2	203-539-1	1-Méthoxypropan-2-ol	Ether 1-méthylque du 2-propylène-glycol		Attention	H226 ; H336
2PG1MEA	108-65-6	203-603-9	Acétate de 2-méthoxy-1-méthyléthyle	Acétate de l'éther 1-méthylque du 2-propylène-glycol		Attention	H226
1PG2ME	1589-47-5	216-455-5	2-Méthoxypropanol	Ether 2-méthylque du 1-propylène-glycol		Danger	H226 ; H315 ; H318 ; H335 ; H360D
1PG2MEA	70657-70-4	274-724-2	Acétate de 2-méthoxypropyle	Acétate de l'éther 2-méthylque du 1-propylène-glycol		Danger	H226 ; H335 ; H360D
PGDME	7778-85-0	404-630-0	1,2-Diméthoxypropane	Ether diméthylque du propylène-glycol		Danger	H225 ; EUH019
2PG1EE	1569-02-4	216-374-5	1-Ethoxypropan-2-ol	Ether 1-éthylque du 2-propylène-glycol		Attention	H226 ; H336
2PG1EEA	54839-24-6	259-370-9	Acétate de 2-éthoxy-1-méthyléthyle	Acétate de l'éther 1-éthylque du 2-propylène-glycol		Attention	H226 ; H336
1PG2EE	19089-47-5	242-806-7	2-Ethoxypropanol	Ether 2-éthylque du 1-propylène-glycol			
PGDEE	10221-57-5	412-180-1	1,2-Diéthoxypropane	Ether diéthylque du propylène-glycol		Danger	H225 ; EUH019
PGnPE	1569-01-3	216-372-4	1-Propoxypropan-2-ol	Ether n-propylque du propylène-glycol			
2PG1BE	5131-66-8	225-878-4	1-Butoxypropan-2-ol	Ether 1-n-butylque du 2-propylène-glycol		Attention	H315 ; H319
PGtBE	57018-52-7	406-180-0	1-tert-Butoxypropan-2-ol	Ether tert-butylque du propylène-glycol		Danger	H226 ; H318
2PG1PhE	770-35-4	212-222-7	1-Phénoxypropan-2-ol	Ether 1-phénylque du 2-propylène-glycol			
1PG2PhE	4169-04-4	224-027-4	2-Phénoxypropanol	Ether 2-phénylque du 1-propylène-glycol			
PGiPE	110-48-5	-	3-Isopropoxypropanol	Ether isopropylque du propylène-glycol			
DPGME	34590-94-8	252-104-2	1-(2-Méthoxy-1-méthyléthoxy)-2-propanol	Ether méthylque du dipropylène-glycol			
DPGMEA	88917-22-0	-	Acétate de 2-(2-méthoxy-1-méthyléthoxy)-1-méthyléthyle	Acétate de l'éther méthylque du dipropylène-glycol			
DPGDME	111109-77-4	404-640-5	Oxyde de bis(méthoxypropyle)	Ether diméthylque du dipropylène-glycol			
DPGEE	30025-38-8	405-820-6	1-(2-Ethoxypropoxy)propan-2-ol et 1-[(1-éthoxypropan-2-yl)oxy]propan-2-ol	Ether éthylque du dipropylène-glycol			
DPGnPE	29911-27-1	249-949-4	1-(1-Méthyl-2-propoxyéthoxy)propan-2-ol	Ether n-propylque du dipropylène-glycol			
DPGBE	24083-03-2	246-011-6	1-(2-Butoxypropoxy)propan-2-ol	Ether butylque du dipropylène-glycol		Attention	H302 ; H312
DPGnBE	29911-28-2	249-951-5	1-(1-Butoxy-2-propoxy)propan-2-ol	Ether n-butylque du dipropylène-glycol			
DPGtBE	132739-31-2	422-300-4	2-(1,1-Diméthyléthoxy)méthyléthoxypropan-2-ol	Ether tert-butylque du dipropylène-glycol			
TPGME	25498-49-1	247-054-4	(2-(2-Méthoxyméthyléthoxy)méthyléthoxy)propanol	Ether méthylque du tripropylène-glycol			
TPGnPE	96077-04-2	-	1(ou 2)-(Méthyl-2-(méthyl-2-propoxyéthoxy)éthoxy)propanol	Ether n-propylque du tripropylène-glycol			
TPGBE	55934-93-5	259-910-3	[(Butoxyméthyléthoxy)méthyléthoxy]propan-1-ol	Ether n-butylque du tripropylène-glycol			
H225 – Liquide et vapeurs très inflammables. H226 – Liquide et vapeurs inflammables. H302 – Nocif en cas d'ingestion. H312 – Nocif par contact cutané. H314 – Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux. H315 – Provoque une irritation cutanée. H318 – Provoque de graves lésions des yeux. H319 – Provoque une sévère irritation des yeux. H331 – Toxique par inhalation.				H332 – Nocif par inhalation. H335 – Peut irriter les voies respiratoires. H336 – Peut provoquer somnolence ou vertiges. H360D – Peut nuire au fœtus. H360Df – Peut nuire au fœtus - Susceptible de nuire à la fertilité. H360FD – Peut nuire à la fertilité - Peut nuire au fœtus. H361d – Susceptible de nuire au fœtus. EUH019 – Peut former des peroxydes explosifs.			
Remarque En l'absence d'une classification officielle (annexe VI du règlement CLP), il est de la responsabilité du metteur sur le marché de définir la classification et l'étiquetage de la substance concernée.							

Annexe D. Ethers de glycols classés toxiques pour la reproduction ou le développement [125].

Acronyme N°CAS	Nom	Classification et phrase de risque *	Date de classification (Directive)
EGEE 110-80-5	Ethylene glycol ethylether	Repr cat 2 – R60, R61	19 ^{ème} ATP, 1993 (Directive 93/72/CEE)
EGEEA 111-15-9	Ethylene glycol ethylether acetate	Repr cat 2 – R60, R61	19 ^{ème} ATP, 1993 (Directive 93/72/CEE)
EGME 109-86-4	Ethylene glycol methylether	Repr cat 2 – R60, R61	19 ^{ème} ATP, 1993 (Directive 93/72/CEE)
EGMEA 110-49-6	Ethylene glycol methylether acetate	Repr cat 2 – R60, R61	19 ^{ème} ATP, 1993 (Directive 93/72/CEE)
EGDME 110-71-4	Ethylene glycol dimethylether	Repr cat 2 – R60, R61	29 ^{ème} ATP, 2004 (Directive 2004/73/CE)
<i>EGDEE</i> <i>629-14-1</i>	<i>Ethylene glycol diethylether</i>	<i>Repr cat 2 – R60, R61</i>	30 ^{ème} ATP, adoptée le 16/02/07
DEGME 111-77-3	Diethylene glycol methylether	Repr cat 3 – R63	25 ^{ème} ATP, 1998 (Directive 98/98/CE)
DEGDME 111-96-6	Diethylene glycol dimethylether	Repr cat 2 – R60, R61	28 ^{ème} ATP, 2001 (Directive 2001/59/CE)
TEGDME 112-49-2	Triethylene glycol dimethylether	Repr cat 2 – R61 ; Repr cat 3 – R62	29 ^{ème} ATP, 2004 (Directive 2004/73/CE)
1PG2ME 1589-47-5	1-propylene glycol 2-methylether	Repr cat 2 – R60, R61	25 ^{ème} ATP, 1998 (Directive 98/98/CE)
1PG2MEA 70657-70-4	1-propylene glycol 2-methylether acetate	Repr cat 2 – R60, R61	25 ^{ème} ATP, 1998 (Directive 98/98/CE)

* Repr Cat2 et Cat3 : substances classées toxiques pour la reproduction ou le développement de catégorie 2 ou 3 ; R60 : peut altérer la fertilité ; R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ; R62 : risque possible d'altération de la fertilité ; R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

Annexe E. Tableau n° 84 des maladies professionnelles du régime général

Annexe 2 – Tableau n° 84 des maladies professionnelles du régime général

Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel : hydrocarbures liquides aliphatiques ou cycliques saturés ou insaturés et leurs mélanges ; hydrocarbures halogénés liquides ; dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques ; alcools ; glycols, éthers de glycol ; cétones ; aldéhydes ; éthers aliphatiques et cycliques, dont le tétrahydrofurane ; esters ; diméthylformamide et diméthylacétamide ; acétonitrile et propionitrile ; pyridine ; diméthylsulfone et diméthylsulfoxyde

Date de création : Décret du 22 juillet 1987

Dernière mise à jour : Décret du 25 mars 2007

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
- A -		- A -
Syndrome ébrieux ou narcotique pouvant aller jusqu'au coma. Dermites, conjonctivites irritatives. Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	7 jours 7 jours 15 jours	Préparation, emploi, manipulation des solvants.
- B -		- B -
Encéphalopathies caractérisées par des altérations des fonctions cognitives, constituées par au moins trois des six anomalies suivantes : - ralentissement psychomoteur ; - troubles de la dextérité, de la mémoire, de l'organisation visuospatiale, de fonctions exécutives, de l'attention, et ne s'aggravant pas après cessation de l'exposition au risque. Le diagnostic d'encéphalopathie toxique sera établi après exclusion des troubles cognitifs liés à la maladie alcoolique, par des tests psychométriques et confirmé par la répétition de ces tests au moins six mois plus tard et après au moins six mois sans exposition au risque.	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition d'au moins 10 ans).	Traitement des résines naturelles et synthétiques. Emploi de vernis, peintures, émaux, mastics, colles, laques. Production de caoutchouc naturel et synthétique Utilisation de solvants comme agents d'extraction, d'imprégnation, d'agglomération, de nettoyage, comme décapants, dissolvants ou diluants. Utilisation de solvants en temps que réactifs de laboratoire, dans les synthèses organiques, en pharmacie, dans les cosmétiques.

Annexe F. Analyses, tests et essais portant sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.
(Jo n° 7 du 14 Rajab 1444 5 février 2023)

14

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 07

14 Rajab 1444
5 février 2023

ANNEXE I

Analyses, tests et essais portant sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle

PRODUITS	DETERMINATIONS	N° CAS *	LIMITE ACCEPTABLE
Ensemble des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle			
Ensemble des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle	Ammoniaque	7664-41-7/ 1336-21-6	Max 6 %
	Hexachlorophène	70-30-4	Absence
	Tosylchloramide sodique totale (chloramine T)	127-65-1	Max 0,2 %
	Alcool benzylique	100-51-6	Max 1,0 %
	Hexamidine et ses sels	93856-83-8	Max 0,1 %
	Acide benzoïque	65-85-0	Max 0,5 %
	Acide sorbique	110-44-1/ 7492-55-9/ 7757-81-5/ 24634-61-5	Max 0,6 %
	Acide salicylique	69-72-7/ 824-35-1/ 18917-89-0/ 59866-70-5/ 54-21-7/ 578-36-9/ 2174-16-5	Max 2,0 % (sauf pour produit capillaire avec rinçage)
	Acide propionique	79-09-4/ 17496-08-1/ 4075-81-4/ 557-27-7/ 327-62-8/ 137-40-6	Max 2 %
	Phénoxy-2-éthanol	122-99-6	Max 1 %
	Chlorates	7775-09-9 (Sodium chlorate) 3811-04-9 (Potassium chlorate)	Max 3 %
	Formaldéhyde libre	50-00-0/ 30525-89-4	Max 0,2 % (sauf pour exigences spécifiques), concentrations exprimées en formaldéhyde libre
	Méthanol par rapport à l'éthanol ou au propanol-2	/	Max 5 % calculé en pourcentage des alcools éthylique et isopropylique
Métaux lourds (As, Pb, Cd, Hg, Ni, Cr, Sb)	/	Absence	
Produits capillaires			
L'ensemble des produits capillaires	Agents d'oxydation et peroxyde d'hydrogène	/	Max 12 % d'H ₂ O ₂ (40 volumes) présent ou dégagé
	Peroxyde de baryum	/	/
Shampoings	pH	/	de 5,5 à 7,5 pour adultes de 6,5 à 7,5 pour bébés
	Matière active	/	NA 8288

Enquête dans le cadre d'une Thèse

Questionnaire

Utilisation des Produits cosmétiques contenant des Ethers de Glycol

Dans le but de connaître les habitudes d'utilisation des produits cosmétiques contenant des éthers de glycol, nous allons mener une enquête en utilisant le questionnaire ci-joint, adressé aux habitants de la wilaya de Constantine. Nous vous serions reconnaissants de bien vouloir consacrer quelques minutes de votre temps pour remplir ce questionnaire, en cochant la réponse qui vous convient le mieux.

Veuillez noter que le questionnaire sera anonyme et que les informations recueillies seront utilisées à des fins pédagogiques.

Volet personnel

1- Sexe

- ☐ Femme
- ☐ Homme

2- Vous vous situez dans quelle tranche d'âge ?

- ☐ Entre 18 - 20 ans
- ☐ Entre 21 – 35 ans
- ☐ Entre 36 – 45 ans
- ☐ Plus de 45 ans

3- Quel est votre poids actuel ?Kg

4- Quel est votre statut professionnel ?

- ☐ Employé(e)
- ☐ Ouvrier(e)
- ☐ Etudiant (e)
- ☐ Sans emploi
- ☐ Autre.....

5- Quelle est votre situation familiale ?

- ☐ Célibataire
- ☐ Marié(e)
- Si mariée :**
- ☐ Enceinte
- ☐ Projet de grossesse

Si oui, suivi pour infertilité :

- ☐ Oui
- ☐ Non

- ☐ Enfant

Si oui, problème de santé des enfants.....

Volet produit

1- Quel(s) type(s) de produit(s) cosmétique(s) pourrai(ent) vous intéresser ?

- ☐ Produits pour la peau (crèmes, masques, sérum, lait, gommage, maquillage...)
- ☐ Produits d'hygiène (savons, produits dentaires, shampoing, démaquillants, ...)
- ☐ Produits capillaires (colorants, produits de coiffage,...)

- ☐ Parfum, eaux de toilettes...

- ☐ Autre.....

2- Quel(s) type(s) de produit(s) pour la peau utilisez-vous ? (Choix multiples)

- ☐ Maquillage (fond de teint, mascara, rouge à lèvres, vernis à ongles...)
- ☐ Crèmes cosmétiques
- ☐ Autre

3- Quel(s) type(s) de crème(s) utilisez-vous ? (Choix multiples)

- ☐ Crèmes hydratantes
- ☐ Crèmes désodorisantes
- ☐ Crèmes antirides
- ☐ Crèmes anticellulite
- ☐ Crèmes solaires
- ☐ Crèmes fond de teint
- ☐ Crèmes dépilatoires
- ☐ Crèmes antiperspirantes
- ☐ Autre :

4- Quelle est la fréquence d'utilisation de votre crème ?

- ☐ Chaque jour (1 à 2 fois/jour)
- ☐ 3 fois/semaine
- ☐ 1 fois/semaine
- ☐ Rarement (1 fois/mois)

5- Ou achetez –vous vos produits cosmétiques ?

- ☐ En pharmacie
- ☐ En parapharmacie
- ☐ En magasin spécialisé en produits cosmétiques
- ☐ En institut de beauté
- ☐ En supermarché
- ☐ Par internet
- ☐ Autre :

6- Quel(s) est (sont) le(s) critère(s) le(s) plus important(s) dans le choix de votre produit cosmétique : (choix multiples)

- ☐ Le prix
- ☐ La marque
- ☐ La composition
- ☐ Le packaging
- ☐ L'efficacité
- ☐ Produit bio
- ☐ Autre :

7- Utilisez-vous des marques cosmétiques (choix multiples)

- ☐ Importés
Le(s)quelle(s).....
- ☐ Locale
Le(s)quelle(s).....

8- Quel est votre budget mensuel moyen pour l'achat de vos produits cosmétiques ?

- ☐ Moins de 1000 DA
- ☐ Entre 1000-5000 DA
- ☐ Plus de 5000 DA

9- Lisez-vous les étiquettes des produits cosmétiques avant de les acheter ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

10- Si oui, Quelle(s) substance(s) évitez-vous dans vos produits cosmétiques ?

- ☐ Les conservateurs (parabène, phénoxyéthanol,....)
- ☐ Les antioxydants BHA (bytolate d'hydroxynasole) et BHT (butylhydroxytoluène)
- ☐ Les tensioactifs (Sodium lauryl sulfate, ammonium lauryl sulfate)
- ☐ Parfum (butylphenyl, methylpropional)
- ☐ Les colorants
- ☐ Filtre UV (dioxyde de titane, benzophénone, ethylhexyl methoxycinnamate)
- ☐ Huiles minérales et hydrocarbures.
- ☐ Solvant (Ethoxydiglycol,...)
- ☐ Autre :

11- Quel conservateur évitez-vous dans vos produits cosmétiques ?

- ☐ Acide sorbique
- ☐ Parabènes
- ☐ Thiazolinone
- ☐ Phénoxyéthanol
- ☐ Autre :

12- Connaissez-vous les perturbateurs endocriniens (PE)?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, risques des PE :

- ☐ Infertilité
- ☐ Cancers
- ☐ Malformations congénitales
- ☐ Autres :

13- Avez-vous déjà eu un (des) effet(s) toxique(s) à cause d'un produit cosmétique ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, indiquez-le(s) quel(s) ?

- ☐ Irritation et corrosion cutanée ou oculaire
- ☐ Dermatite
- ☐ Photosensibilisation
- ☐ Perturbation endocrine (perturbation du cycle menstruel, acné, syndrome des ovaires polykystiques, troubles thyroïdiens...)
- ☐ Reprotoxicité et tératogénicité
- ☐ Cancérogénicité
- ☐ Autre :

14- Que faites-vous dans ce cas ?

- ☐ Consultation d'un médecin spécialisé
- ☐ Un conseil du pharmacien
- ☐ Un conseil de du vendeur de boutique
- ☐ Jeter le produit
- ☐ Astuces de grand-mère
- ☐ Autre.....

C'est fini ! ...

Merci de votre participation

On rappelle encore que ce questionnaire est anonyme

Enquête dans le cadre d'une Thèse

Questionnaire

Produits cosmétiques utilisés chez les enfants contenant du Phénoxyéthanol

Dans le but d'évaluer l'utilisation des produits cosmétiques chez les enfants de moins de 3 ans et la connaissance du phénoxyéthanol par les mamans, nous allons mener une enquête à l'aide de ce questionnaire proposé aux mamans.

Nous vous demandons de bien vouloir consacrer quelques minutes de votre temps pour remplir ce questionnaire en cochant la réponse qui vous convient le mieux. Cela nous permettra de déterminer le produit cosmétique le plus utilisé par cette tranche d'âge.

Le questionnaire est anonyme, et les informations recueillies seront utilisées dans un cadre pédagogique.

Volet personnel

1- Vous vous situez dans quelle tranche d'âge ?

- ☐ 18-30 ans
- ☐ 30-40 ans
- ☐ Plus de 40 ans

2- Vous avez quel niveau éducatif ?

- ☐ Préscolaire
- ☐ Primaire
- ☐ Moyen
- ☐ Secondaire
- ☐ Universitaire
- ☐ Autre

3- Quelle est votre catégorie socio-professionnelle ?

- ☐ Employé
- ☐ Sans Emploi
- ☐ Etudiant
- ☐ Autre

4- Quel est le poids approximatif de votre enfant ? Kg

- ☐ Laits hydratants / nettoyant
- ☐ Shampoing
- ☐ Gel et crème de douche
- ☐ Huiles de bains et massage
- ☐ Talc
- ☐ Eau parfumée
- ☐ Autre :

4- Quelle est la fréquence d'utilisation de la crème hydratante ?

- ☐ Chaque jour (1 à 2 fois/j)
- ☐ 3 fois par semaine
- ☐ 1 fois par semaine
- ☐ Rarement

5- Quelle est la fréquence d'utilisation de la crème solaire ?

- ☐ Chaque jour (1 à 2 fois/j)
- ☐ 3 fois par semaine
- ☐ 1 fois par semaine
- ☐ Rarement

6- Lieu d'achat de vos produits :

- ☐ Pharmacie
- ☐ Parapharmacie
- ☐ Magasin spécialisé en produits cosmétiques
- ☐ Supermarché
- ☐ Internet
- ☐ Autres.....

7- Utilisez-vous des marques cosmétiques (choix multiples)

- ☐ Importée
Le(s)quelle(s).....
- ☐ Locale
Le(s)quelle(s).....

8- Lisez-vous les étiquette (ingrédients) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Volet produit

1- A partir de quel mois / âge vous les avez utilisés ?

- ☐ 0-12 mois
- ☐ Une année – 3 ans

2- Quel critère d'importance vous ait nécessaire dans le choix du produit cosmétique ?

- ☐ Marque
- ☐ Prix
- ☐ Ingrédients
- ☐ Packaging
- ☐ Efficacité
- ☐ Autre

3- Quels produits parmi ci-dessous utilisez-vous pour vos enfants ?

- ☐ Crèmes solaires
- ☐ Crèmes hydratantes
- ☐ Lingettes

9- Avez-vous une idée sur les substances à éviter ?

- ☐ Oui
Lesquelles ?
- ☐ Non

10- Avez-vous une idée sur la dangerosité possible de ces produits sur votre enfant ?

- ☐ Oui
Laquelle ?
- ☐ Non

11- Avez-vous une idée sur le phénoxyéthanol ?

- ☐ Oui
Laquelle ?
- ☐ Non

12- Vos enfants, ont-ils déjà eu des effets indésirables suite à l'utilisation des produits cosmétiques ?

- ☐ Oui
Lesquels ?
☐ Picotements
☐ Démangeaisons
☐ Allergies
☐ Urticaire
☐ Eczéma
☐ Autre.....
- ☐ Non

13- Comment les aviez-vous traités ?

- ☐ Astuce grand-mère
☐ Consultation médicale
☐ Avis du pharmacien
☐ Se débarrasser du le produit
☐ Autre
Développez :

14- Avez-vous essayé de diminuer l'utilisation de ces produits pour vos enfants ?

- ☐ Oui
☐ Non

15- Avez-vous remplacé ces produits synthétiques par d'autres ?

- ☐ Oui
Lesquels ?
- ☐ Non

C'est fini ! ...

Merci de votre participation

On rappelle encore que ce questionnaire est anonyme

Enquête dans le cadre d'une Thèse
Questionnaire
Exposition professionnelle aux substances chimiques

Dans le but de connaître l'exposition professionnelle aux substances chimiques utilisées dans l'industrie cosmétique, nous allons mener une enquête en utilisant ce questionnaire adressé aux responsables et au personnel.

Nous souhaitons prendre quelques minutes de votre temps pour le consacrer au remplissage de ce questionnaire, en cochant la réponse qui vous sera le plus convenable. Le questionnaire sera anonyme et les informations recueillies seront utilisées dans un cadre pédagogique.

Ce questionnaire contient deux volets : industriel rempli par le responsable d'administration et l'autre par le personnel.

I. INDUSTRIE

1) Quel le nombre de personnel dans votre industrie ?

2) Quel type de produits cosmétiques produisez-vous ?

- ☐ Produits pour la peau (crèmes, démaquillant, maquillage...)
- ☐ Produits capillaires (Shampooing, coloration capillaire...)
- ☐ Produits d'hygiène
- ☐ Parfums et déodorants
- ☐ Autres :

3) Parmi ces substances lesquelles sont contenues dans vos produits ?

- ☐ Aluminium
- ☐ Dioxyde de titane
- ☐ Formaldéhyde
- ☐ Isothiazolinone
- ☐ Parabène
- ☐ Phénoxyéthanol
- ☐ Silice cristalline
- ☐ Toluène
- ☐ Autre.....

4) Quels sont les moyens de protection fournis par l'industrie ?

- ☐ Gants
- ☐ Masques
- ☐ Lunettes
- ☐ Combinaisons
- ☐ Chaussures
- ☐ Autres :

II. PERSONNEL

1) Êtes-vous ?

- ☐ Femme
- ☐ Homme

2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- ☐ Moins de 25 ans
- ☐ De 25 ans à 34 ans
- ☐ De 35 ans à 49 ans
- ☐ 50 ans et plus

3) Quelle est votre situation familiale ?

- ☐ Célibataire
- ☐ Marié(e)

Si mariée :

Etes-vous enceinte ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

4) Avez-vous des enfants ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, le nombre d'enfants

4) Quel est votre poste au niveau de l'industrie ?

- ☐ Préparateur
- ☐ Technicien en contrôle qualité
- ☐ Agent de stockage
- ☐ Autres

5) Depuis quand occupez-vous ce poste ?

- ☐ Moins de 2 ans
- ☐ Entre 2 ans et 5 ans
- ☐ Plus de 5 ans

6) Rythme de travail :

- ☐ 1 jour par semaine
- ☐ 5 jours par semaine
- ☐ Plus de 5 jours par semaine

7) À quelle fréquence êtes-vous exposés aux produits cosmétiques ?

- ☐ Inférieure à 4h par jour
- ☐ Entre 4 heures et 8 heures par jour
- ☐ Supérieure à 8h par jour

8) Pensez-vous qu'un produit cosmétique peut contenir des substances toxiques ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

9) Si oui, indiquez-le(s) plus connue(s) pour vous :

- ☐ Aluminium
- ☐ Dioxyde de titane
- ☐ Formaldéhyde
- ☐ Isothiazolinone
- ☐ Parabène
- ☐ Phénoxyéthanol
- ☐ Silice cristalline
- ☐ Toluène
- ☐ Autres :

10) Utilisez-vous ces substances au sein de votre industrie :

- ☐ Oui
- ☐ Non

11) Si oui, lequel(s) :

- ☐ Aluminium
- ☐ Dioxyde de titane
- ☐ Formaldéhyde
- ☐ Isothiazolinone
- ☐ Parabène
- ☐ Phénoxyéthanol
- ☐ Silice cristalline
- ☐ Toluène
- ☐ Autres :

12) Êtes-vous exposé à ces substances dans votre poste de travail ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

13) Si oui, laquelle(s) ?

14) Utilisez-vous des moyens de protections lors l'exposition à ces substances ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

15) Avez-vous déjà eu des effets au cours de l'exposition à ces substances ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

16) Si oui, quels sont les principaux signes cliniques observés ?

- ☐ Allergie (eczéma, urticaire...)
- ☐ Irritation cutanée / Irritation oculaire
- ☐ Des effets respiratoires (asthme, bronchite, rhinite...)
- ☐ Effets neurologique (maux de tête, fatigue, perturbation du sommeil, étourdissement)
- ☐ Effet sur la reproduction et le développement (avortement, tératogénicité...)
- ☐ Perturbation endocrinienne (perturbation du cycle menstruel, acné, ...)
- ☐ Cancérogénicité
- ☐ Autres :

17) Avez-vous eu des difficultés à concevoir un enfant après un an d'essais ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

18) Si oui, avez-vous consulté un spécialiste ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

19) Quel est le délai d'apparition de ces signes depuis le début du travail ?

- ☐ Quelques semaines
- ☐ Quelques mois
- ☐ Quelques années

20) Avez-vous déjà effectué des consultations médicales par la médecine du travail ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

21) Si oui :

- À quelle périodicité ?

- ☐ Chaque mois
- ☐ Chaque année
- ☐ Autres :

- Précisez la conduite à tenir du médecin

- ☐ Analyses biologiques
 - ☐ Oui
 - ☐ Non

Si oui, laquelle(s) :

- ☐ Bilan biochimique
- ☐ Bilan hormonal
- ☐ Autre :

Résultat :

- ☐ Normal
- ☐ Perturbé

- ☐ Imagerie médicale (radio, échographie...)
- ☐ Consultation chez un médecin spécialiste
- ☐ Autres :

Merci pour votre participation !



REFERENCE MATERIAL CERTIFICATE

ISO 17034

Reference Material

This certificate is designed in accordance with ISO 17034 and ISO Guide 31. This reference material (RM) was designed, produced and verified in accordance with ISO/IEC 17025, ISO 17034 and a registered quality management system ISO 9001.

Product Name

1,2-Dimethoxyethane

Product Code

DRE-C12721900

Lot Number

G1268688

CAS No.

110-71-4

Format

Neat

Mol. Weight

90.12

Expiry Date

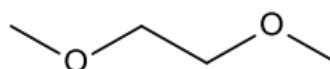
22 May 2029

Mol. Formula

C₄H₁₀O₂

Storage Temp

20°C ± 4°C



CERTIFIED

Purity
99.60% (g/g)

CERTIFIED

Expanded Uncertainty (U)
0.71% (g/g)

Uncertainty

The certified value(s) and uncertainty(ies) are determined in accordance with ISO 17034 with an 95% confidence level (k=2). Uncertainty is based on the Total Combined Uncertainty, including uncertainties of characterisation, homogeneity and stability testing. Stability values are based on real evidence opposed to simulation.

The producer certifies that this reference material meets the specification stated in this certificate until the expiry date, provided it is stored unopened at the recommended temperature herein. Product warranties for this reference material are set out in the terms and conditions of purchase.

CERTIFIED BY	CERTIFIED ON		
L. Messerschmid	22 May 2023		RM Release



REFERENCE MATERIAL CERTIFICATE

ISO 17034

Reference Material

This certificate is designed in accordance with ISO 17034 and ISO Guide 31. This reference material (RM) was designed, produced and verified in accordance with ISO/IEC 17025, ISO 17034 and a registered quality management system ISO 9001.

Product Name

Diethylene glycol-monoethyl ether

Product Code

DRE-CA12606200

Lot Number

G1409239

CAS No.

111-90-0

Format

Neat

Mol. Weight

134.17

Expiry Date

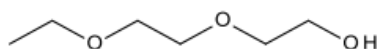
13 Oct 2029

Mol. Formula

C₆H₁₄O₃

Storage Temp

20°C ± 4°C



CERTIFIED

Purity
98.86% (g/g)

CERTIFIED

Expanded Uncertainty (U)
1.91% (g/g)

Uncertainty

The certified value(s) and uncertainty(ies) are determined in accordance with ISO 17034 with an 95% confidence level (k=2). Uncertainty is based on the Total Combined Uncertainty, including uncertainties of characterisation, homogeneity and stability testing. Stability values are based on real evidence opposed to simulation.

The producer certifies that this reference material meets the specification stated in this certificate until the expiry date, provided it is stored unopened at the recommended temperature herein. Product warranties for this reference material are set out in the terms and conditions of purchase.

CERTIFIED BY	CERTIFIED ON		
N. Müller	13 Oct 2023		RM Release



REFERENCE MATERIAL CERTIFICATE

ISO 17034

Reference Material

This certificate is designed in accordance with ISO 17034 and ISO Guide 31. This reference material (RM) was designed, produced and verified in accordance with ISO/IEC 17025, ISO 17034 and a registered quality management system ISO 9001.

Product Name

Triethylene glycol dimethyl ether

Product Code

DRE-C17834020

Lot Number

G1357425

CAS No.

112-49-2

Format

Neat

Mol. Weight

178.23

Expiry Date

04 Jul 2026

Mol. Formula

C₈H₁₈O₄

Storage Temp

20°C ± 4°C



CERTIFIED

Purity
98.79% (g/g)

CERTIFIED

Expanded Uncertainty (U)
0.30% (g/g)

Uncertainty

The certified value(s) and uncertainty(ies) are determined in accordance with ISO 17034 with an 95% confidence level (k=2). Uncertainty is based on the Total Combined Uncertainty, including uncertainties of characterisation, homogeneity and stability testing. Stability values are based on real evidence opposed to simulation.

The producer certifies that this reference material meets the specification stated in this certificate until the expiry date, provided it is stored unopened at the recommended temperature herein. Product warranties for this reference material are set out in the terms and conditions of purchase.

CERTIFIED BY	CERTIFIED ON		
L. Messerschmid	04 Jul 2023		RM Release



REFERENCE MATERIAL CERTIFICATE

ISO 17034

Reference Material

This certificate is designed in accordance with ISO 17034 and ISO Guide 31. This reference material (RM) was designed, produced and verified in accordance with ISO/IEC 17025, ISO 17034 and a registered quality management system ISO 9001.

Product Name

Ethylene glycol-monophenyl ether

Product Code
DRE-C13328300

Lot Number
G1045605

CAS No.
122-99-6

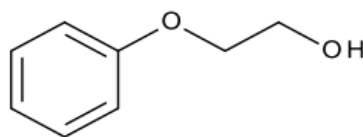
Format
Neat

Mol. Weight
138.16

Expiry Date
29 Nov 2025

Mol. Formula
 $C_8H_{10}O_2$

Storage Temp
 $20^{\circ}C \pm 4^{\circ}C$



CERTIFIED

Purity
99.83% (g/g)

CERTIFIED

Expanded Uncertainty (U)
0.30% (g/g)

Uncertainty

The certified value(s) and uncertainty(ies) are determined in accordance with ISO 17034 with an 95% confidence level ($k=2$). Uncertainty is based on the Total Combined Uncertainty, including uncertainties of characterisation, homogeneity and stability testing. Stability values are based on real evidence opposed to simulation.

The producer certifies that this reference material meets the specification stated in this certificate until the expiry date, provided it is stored unopened at the recommended temperature herein. Product warranties for this reference material are set out in the terms and conditions of purchase.

CERTIFIED BY	CERTIFIED ON		RM Release
D. Schmid	29 Nov 2019		

1. Spécificité

Aucune trace des quatre EG n'a été détectée dans le chromatogramme de la crème blanche. Cette absence a été confirmée par une analyse par GC-MS en mode SCAN et SIM, qui n'a révélé aucune molécule contenant un des ions d'identification des quatre EG analysés (EGDME, DEGEE, TEGDME et EGPhE) aux temps de rétention respectifs de 4,03, 10,08, 10,77 et 14,94 min.

2. Fonction de réponse (courbe d'étalonnage)

La fonction de réponse a été déterminée en analysant cinq niveaux de concentrations différents pour chaque éther de glycol (25, 50, 100, 150 et 200 µg/mL).

Les résultats sont représentés dans le tableau 121.

Tableau 121. Fonction de réponse des quatre EG dans l'intervalle de dosage

Concentration (µg/mL)	Aire de pic(µv*sec)			
	EGDME	DEGEE	TEGDME	EGPhE
25	678,5	186	812	685,5
50	1326	646	1238	1248
100	2367	1176	2596	2327
150	3424	1875	3763	3209,5
200	4756	2530	4703	4287

Les figures 32, 33, 34 et 35 illustrent les courbes de calibration pour les quatre EG dans l'intervalle de 25 à 200 µg/mL.

Les quatre courbes de calibration des EG obtenues ont été jugées linéaires, avec des coefficients de détermination (R^2) et des coefficients de corrélation (r) compris entre 0,9958 et 0,9993, indiquant une forte corrélation positive entre la concentration des EG et l'aire du pic. Le tableau 122 résume les différents critères de ces courbes.

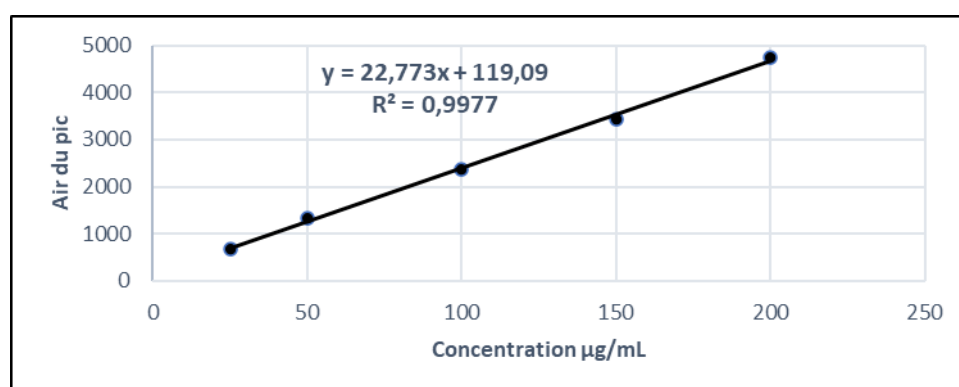


Figure 32. Courbe d'étalonnage de l'EGDME

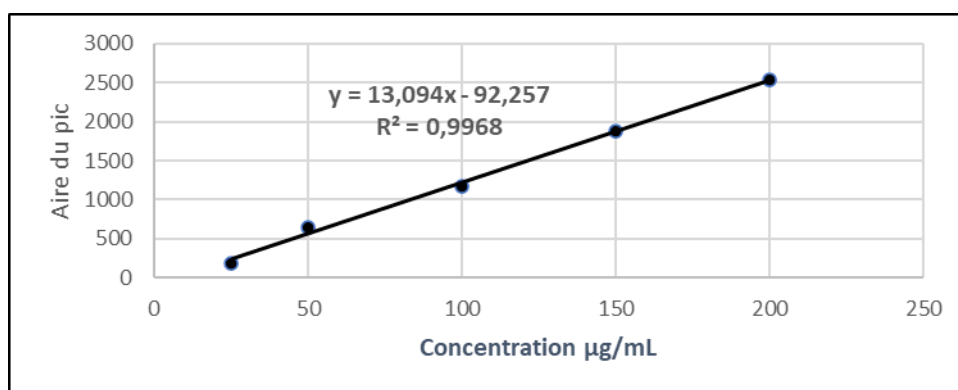


Figure 33. Courbe d'étalonnage de DEGEE.

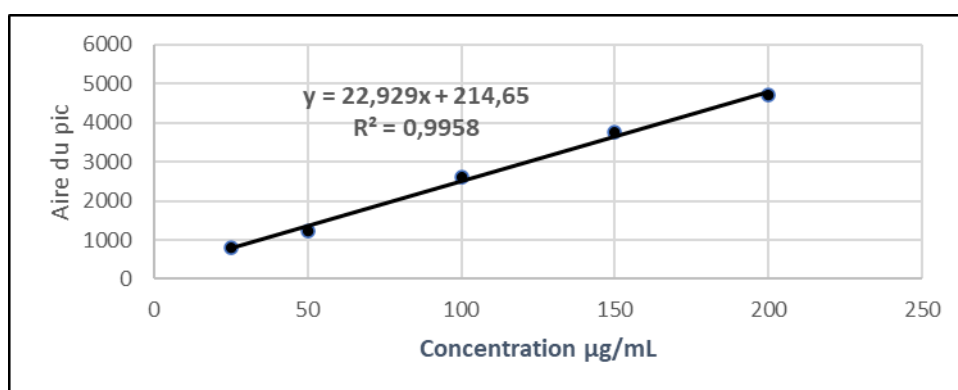


Figure 34. Courbe d'étalonnage de TEGDME.

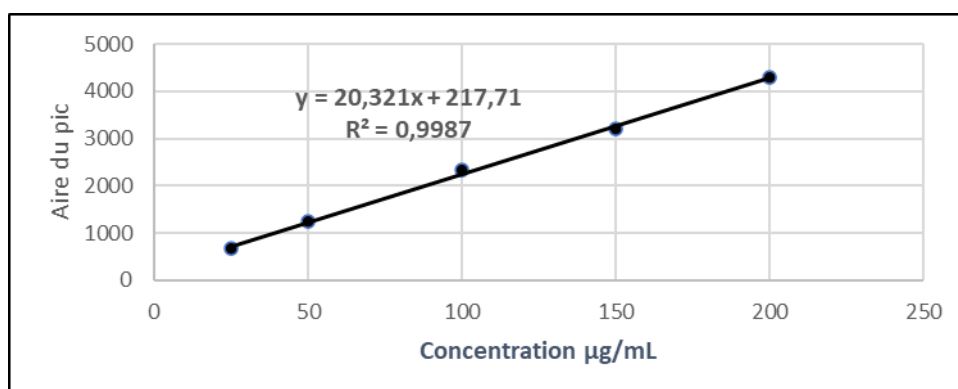


Figure 35. Courbe d'étalonnage de l'EGPhE.

Tableau 122. Critères des quatre courbes d'étalonnage

Critère	Description			
	EGDME	DEGEE	TEGDME	EGPhE
R²	0,9977	0,9968	0,9958	0,9987
r	0,9988	0,9984	0,9979	0,9993
Eq	$y = 22,773x + 119,09$	$y = 13,094x - 92,257$	$y = 22,929x + 214,65$	$y = 20,321x + 217,71$
a	22,773	13,094	22,929	20,321
b	119,09	(-92,257)	214,65	217,71

R² : Coefficient de détermination

r : Coefficient de corrélation

Eq : Equation

a : Pente

b : Ordonnée à l'origine

3. Courbes des trois jours de validation

3.1. Premier Jour

Le tableau 123 présente les résultats des courbes d'étalonnage de l'**EGDME** ainsi que de la courbe moyenne obtenus le premier jour.

Tableau 123. Courbe d'étalonnage de l'EGDME du premier jour

Concentration (µg/mL)	Aires de pic(µv*sec)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	692	678	685
50	1209	1205	1207
100	2441	2235	2338
150	3440	3700	3570
200	4736	4622	4679

Les figures 36, 37 et 38 présentent les courbes d'étalonnage de l'**EGDME** et la courbe moyenne obtenues le premier jour de validation.

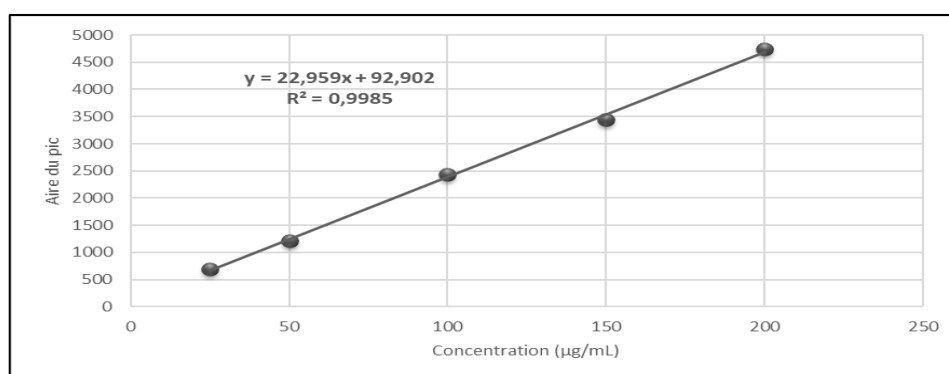


Figure 36. Courbe d'étalonnage (1) de l'EGDME du premier jour.

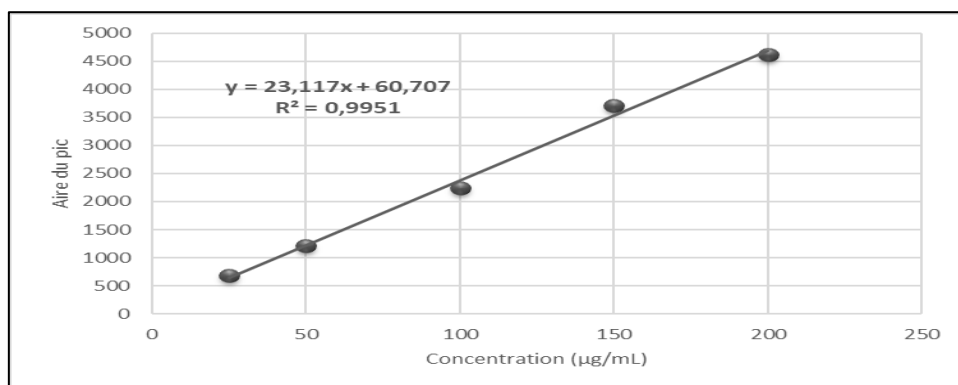


Figure 37. Courbe d'étalonnage (2) de l'EGDME du premier jour.

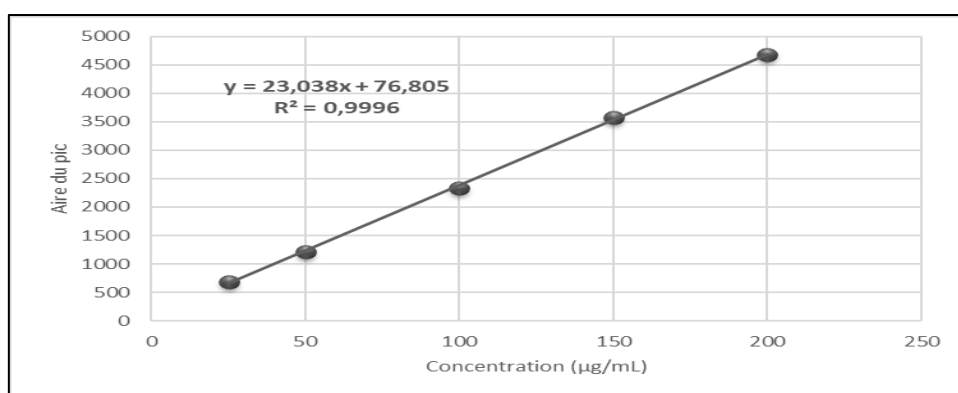


Figure 38. Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGDME du premier jour

Le tableau 124 présente les résultats des courbes d'étalonnage de **DEGEE** ainsi que de la courbe moyenne obtenus le premier jour.

Tableau 124. Courbe d'étalonnage de DEGEE du premier jour

Concentration (µg/mL)	Aires de pic (µv*sec)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	293	300	296,5
50	647	662	654,5
100	1327	1268	1297,5
150	1887	2036	1961,5
200	2444	2982	2713

Les figures 39, 40 et 41 présentent les courbes d'étalonnage de **DEGEE** et la courbe moyenne obtenues le premier jour de validation.

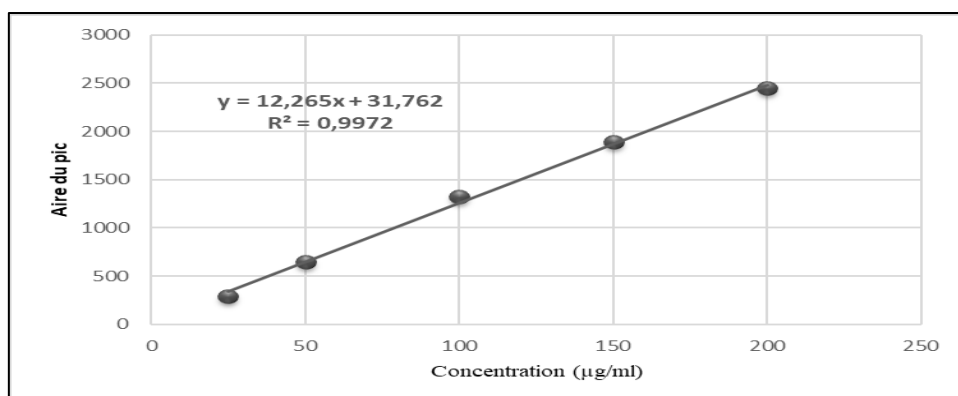


Figure 39. Courbe d'étalonnage (1) de DEGEE du premier jour.

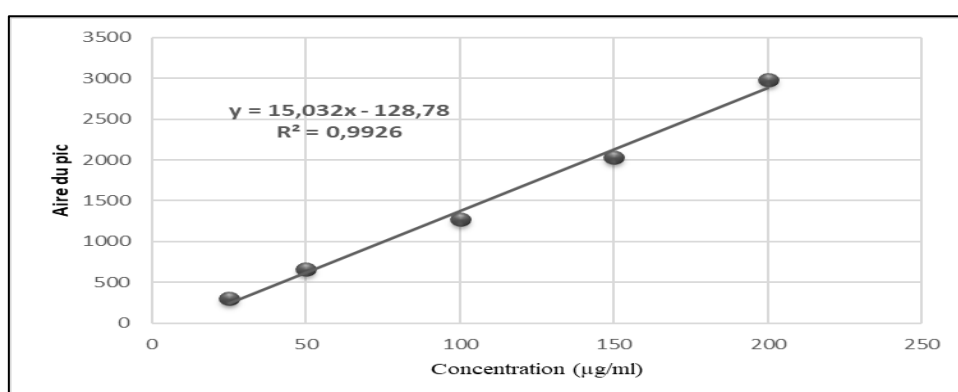


Figure 40. Courbe d'étalonnage (2) de DEGEE du premier jour.

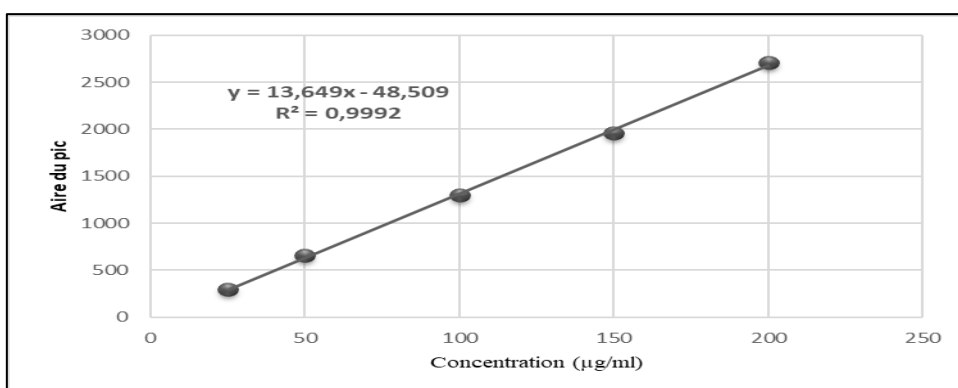


Figure 41. Courbe d'étalonnage moyenne de DEGEE du premier jour.

Le tableau 125 présente les résultats des courbes d'étalonnage de **TEGDME** ainsi que de la courbe moyenne obtenus le premier jour.

Tableau 125. Courbe d'étalonnage de TEGDME du premier jour

Concentration (µg/mL)	Aires de pic (µv*sec)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	590	526	558
50	1179	1419	1299
100	2310	2653	2481,5
150	3562	3858	3710
200	4458	4966	4712

Les figures 42, 43 et 44 présentent les courbes d'étalonnage de **TEGDME** et la courbe moyenne obtenues le premier jour de validation.

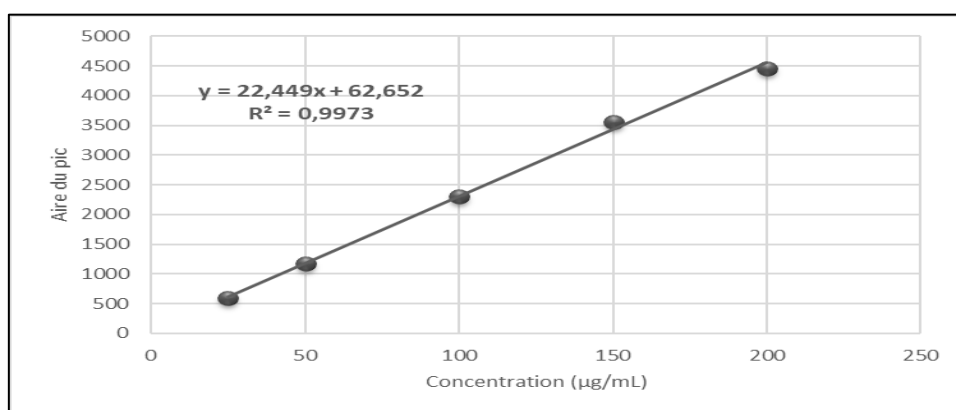


Figure 42. Courbe d'étalonnage (1) de TEGME du premier jour

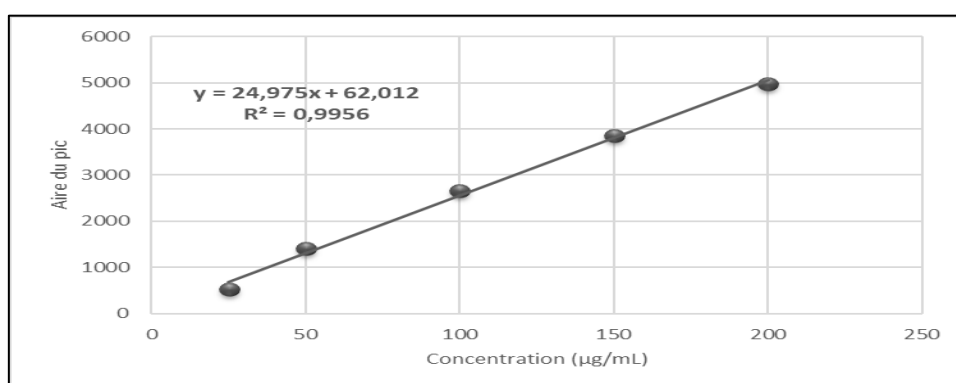


Figure 43. Courbe d'étalonnage (2) de TEGDME du premier jour

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

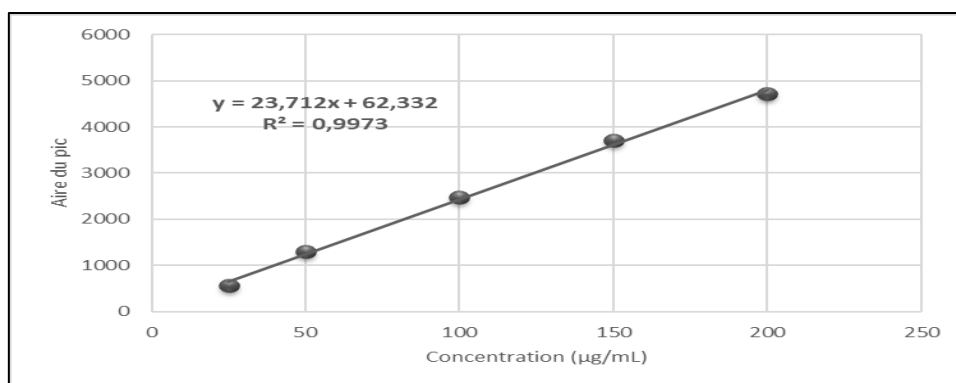


Figure 44. Courbe d'étalonnage moyenne de TEGDME du premier jour

Tableau 126 présente les résultats des courbes d'étalonnage de l'EGPhE ainsi que de la courbe moyenne obtenus le premier jour.

Tableau 126. Courbe d'étalonnage de l'EGPhE du premier jour

Concentration (µg/mL)	Aires de pic (µv*sec)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	431	991	711
50	1230	1610	1420
100	2251	2457	2354
150	3275	3177	3226
200	4204	4064	4134

Les figures 45, 46 et 47 présentent les courbes d'étalonnage de l'EGPhE et la courbe moyenne obtenues le premier jour de validation.

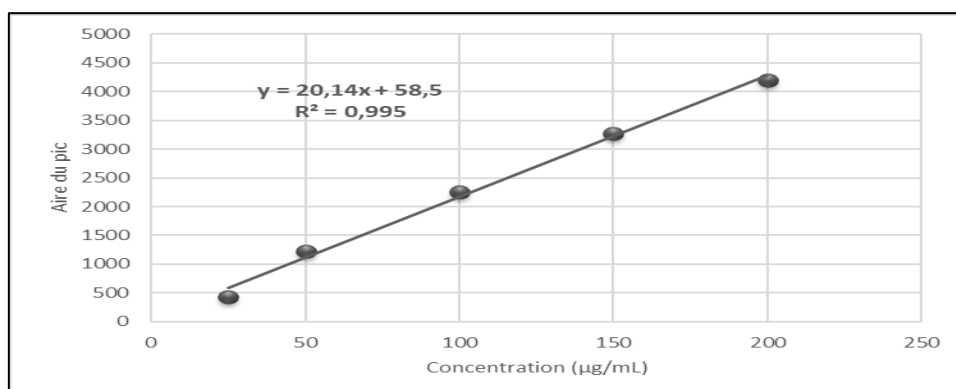


Figure 45. Courbe d'étalonnage (1) de l'EGPhE du premier jour.

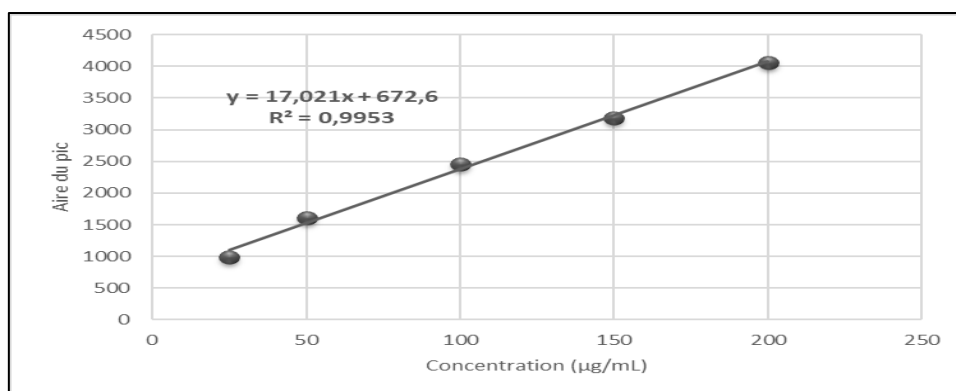


Figure 46. Courbe d'étalonnage (2) de l'EGPhE du premier jour.

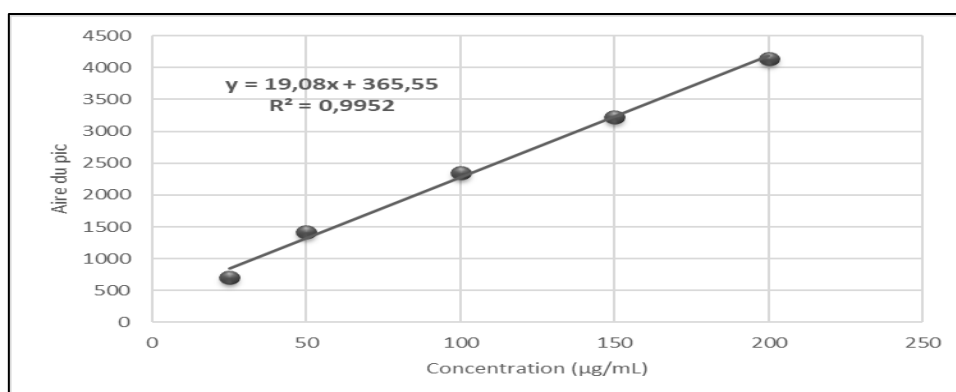


Figure 47. Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGPhE du premier jour

3.2. Deuxième Jour

Le tableau 127 présente les résultats des courbes d'étalonnage de l'EGDME ainsi que de la courbe moyenne obtenus le deuxième jour.

Tableau 127. Courbe d'étalonnage de l'EGDME du deuxième jour

Concentration (µg/mL)	Aires de pic(µv*sec)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	671	662	666,5
50	1191	1437	1314
100	2355	2355	2355
150	3412	3412	3412
200	4744	4744	4744

Les figures 48, 49 et 50 présentent les courbes d'étalonnage de l'EGDME et la courbe moyenne obtenues le deuxième jour de validation.

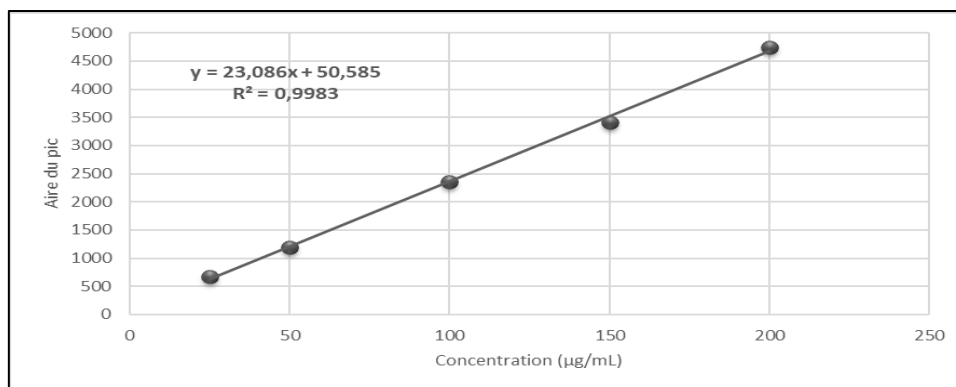


Figure 48. Courbe d'étalonnage (1) de l'EGDME du deuxième jour.

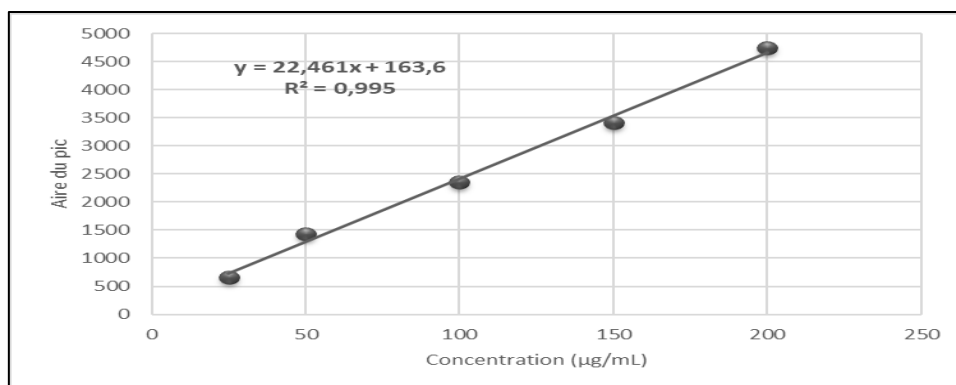


Figure 49. Courbe d'étalonnage (2) de l'EGDME du deuxième jour

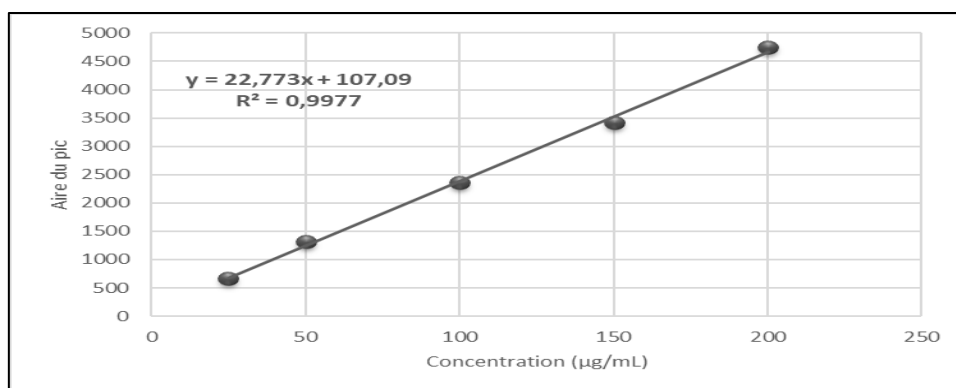


Figure 50. Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGDME du deuxième jour

Le tableau 128 présente les résultats des courbes d'étalonnage de **DEGEE** ainsi que de la courbe moyenne obtenus le deuxième jour.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Tableau 128. Courbe d'étalonnage de DEGEE du deuxième jour

Concentration (µg/mL)	Aires de pic(µv*sec)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	197	174	185,5
50	448	571	509,5
100	1020	1332	1176
150	1696	2054	1875
200	2378	2697	2537,5

Les figures 51, 52 et 53 présentent les courbes d'étalonnage de **DEGEE** et la courbe moyenne obtenues le deuxième jour de validation.

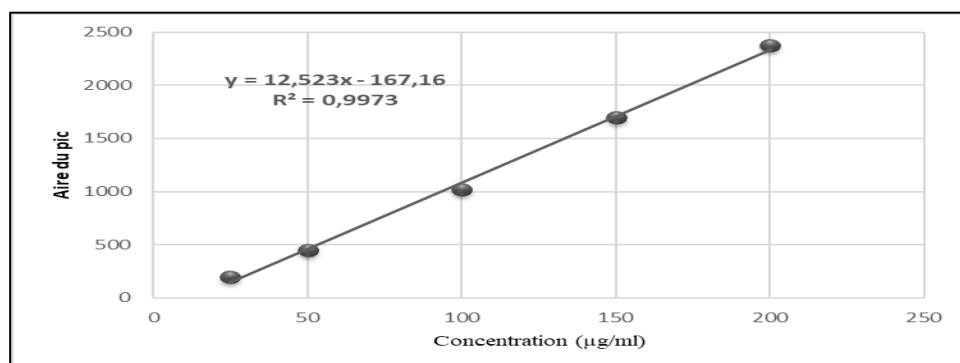


Figure 51. Courbe d'étalonnage (1) de DEGEE du deuxième jour

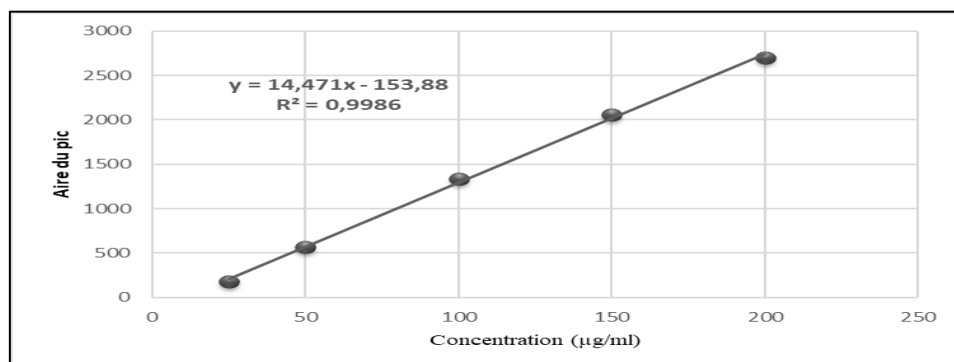


Figure 52. Courbe d'étalonnage (2) de DEGEE du deuxième jour.

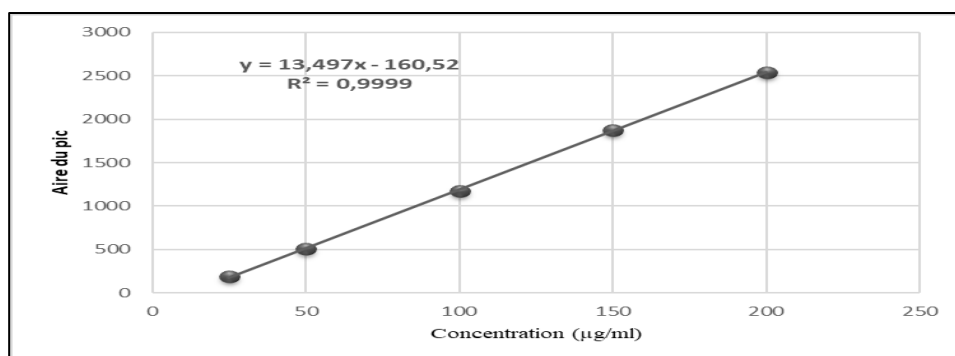


Figure 53. Courbe d'étalonnage moyenne de DEGEE du deuxième jour

Le tableau 129 présente les résultats des courbes d'étalonnage de **TEGDME** ainsi que de la courbe moyenne obtenus le deuxième jour.

Tableau 129. Courbe d'étalonnage de TEGDME du deuxième jour

Concentration (µg/mL)	Aires de pic (µv*sec)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	904	700	802
50	1419	1103	1261
100	2607	2550	2578,5
150	3893	3609	3751
200	4898	5087	4992,5

Les figures 54, 55 et 56 présentent les courbes d'étalonnage de TEGDME et la courbe moyenne obtenues le deuxième jour de validation.

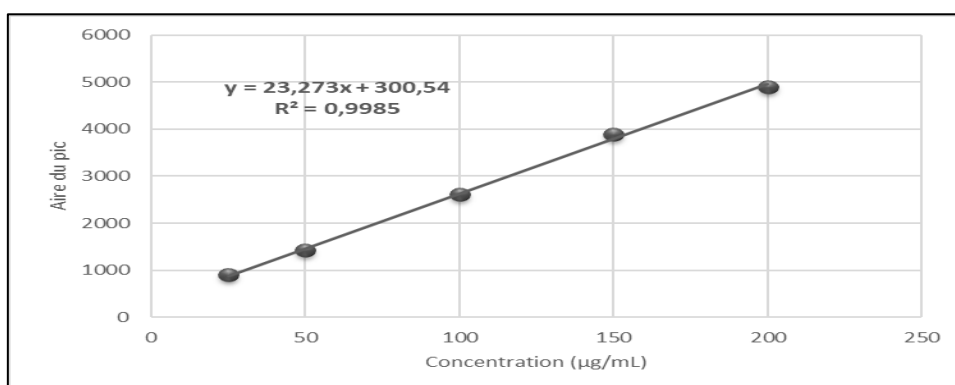


Figure 54. Courbe d'étalonnage (1) de TEGDME du deuxième jour.

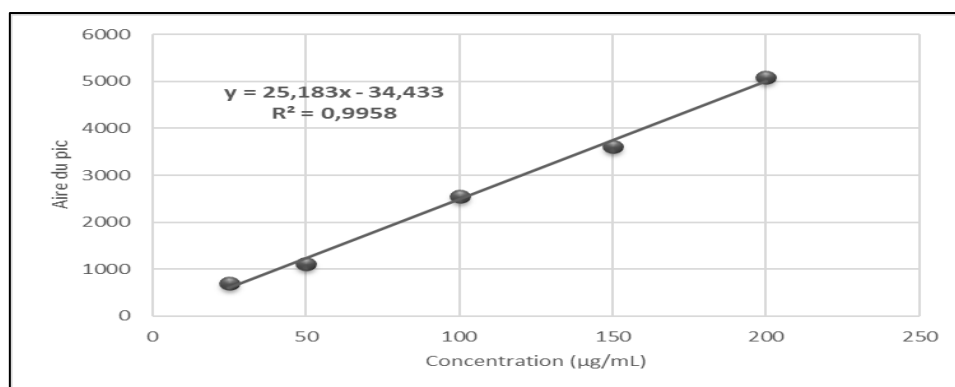


Figure 55. Courbe d'étalonnage (2) de TEGDME du deuxième jour.

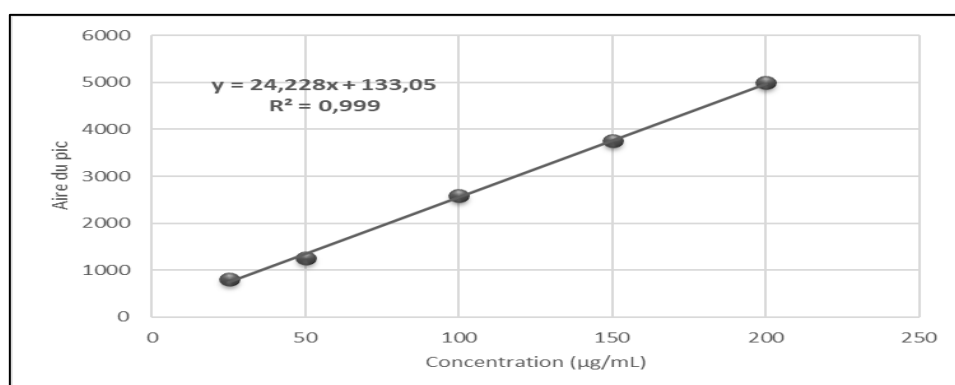


Figure 56. Courbe d'étalonnage moyenne de TEGDME du deuxième jour.

Le tableau 130 présente les résultats des courbes d'étalonnage de l'**EGPhE** ainsi que de la courbe moyenne obtenus le deuxième jour.

Tableau 130. Courbe d'étalonnage de l'**EGPhE** du deuxième jour

Concentration (µg/mL)	Aires de pic (µv*sec)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	733	662	697,5
50	1163	1337	1250
100	2105	2567	2336
150	2972	3451	3211,5
200	3826	4772	4299

Les figures 57, 58 et 59 présentent les courbes d'étalonnage de l'**EGPhE** et la courbe moyenne obtenues le deuxième jour de validation.

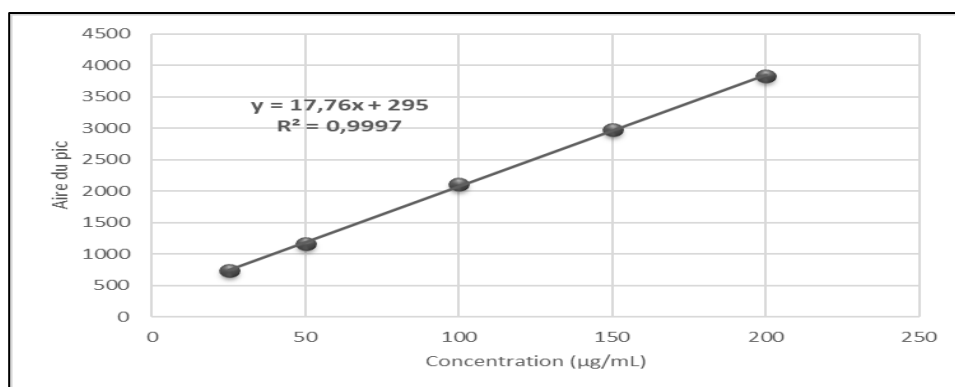


Figure 57. Courbe d'étalonnage (1) de l'EGPhE du deuxième jour.

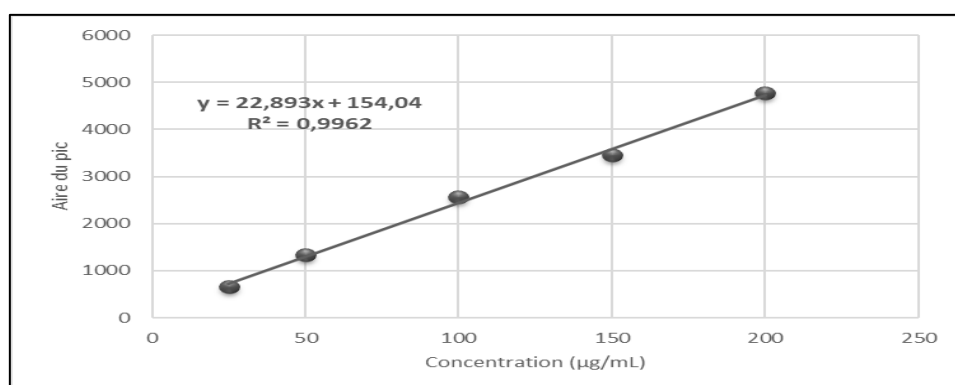


Figure 58. Courbe d'étalonnage (2) de l'EGPhE du deuxième jour

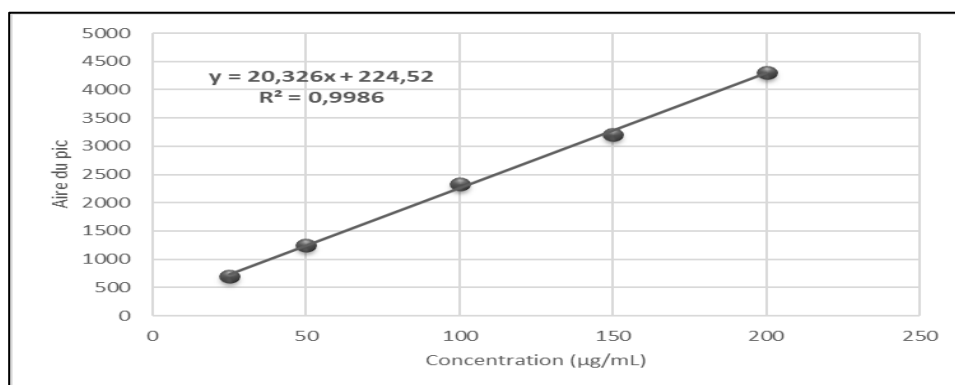


Figure 59. Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGPhE du deuxième jour

3.3. Troisième Jour

Le tableau 131 présente les résultats des courbes d'étalonnage de l'EGDME ainsi que de la courbe moyenne obtenus le troisième jour.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Tableau 131. Courbe d'étalonnage de l'EGDME du troisième jour

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Aires de pic ($\mu\text{v}\cdot\text{sec}$)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	665	673	669
50	1102	1144	1123
100	2316	2362	2339
150	3339	3485	3412
200	4619	4955	4787

Les figures 60, 61 et 62 présentent les courbes d'étalonnage de l'EGDME et la courbe moyenne obtenues le troisième jour de validation.

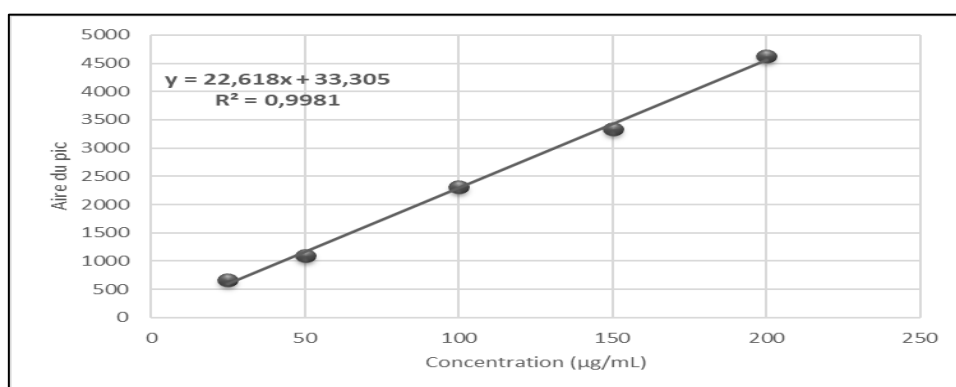


Figure 60. Courbe d'étalonnage (1) de l'EGDME du troisième jour.

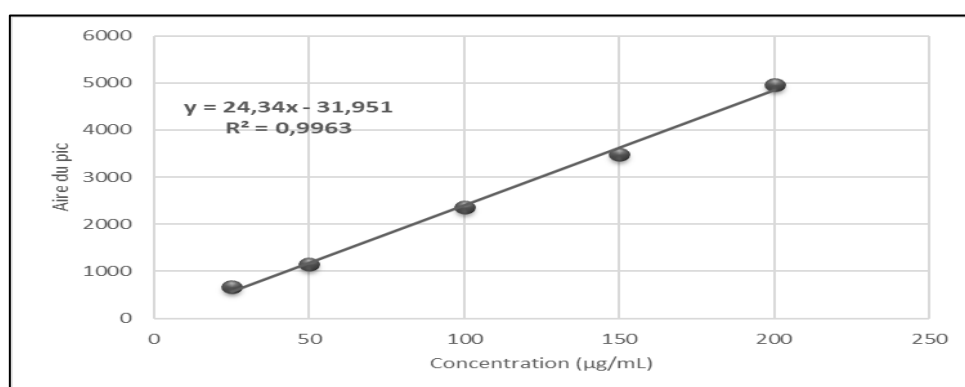


Figure 61. Courbe d'étalonnage (2) de l'EGDME du troisième jour.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

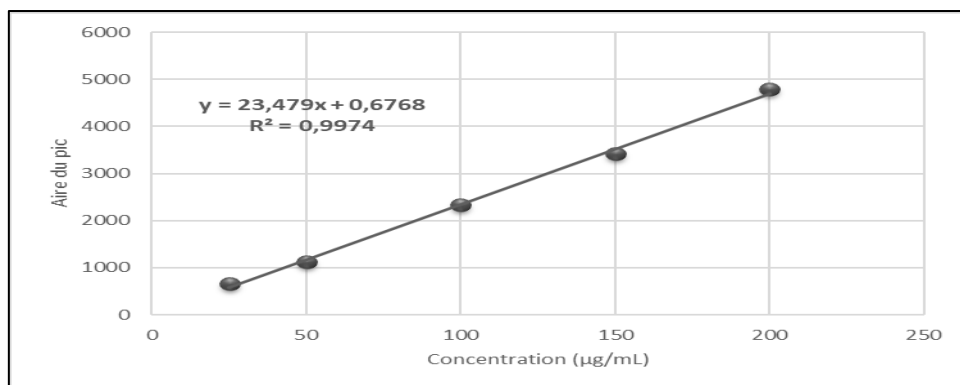


Figure 62. Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGDME du troisième jour.

Le tableau 132 présente les résultats des courbes d'étalonnage de **DEGEE** ainsi que de la courbe moyenne obtenus le troisième jour.

Tableau 132. Courbe d'étalonnage de DEGEE du troisième jour

Concentration (µg/mL)	Aires de pic(µv*sec)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	331	224	277,5
50	610	456	533
100	1309	1309	1309
150	1996	1996	1996
200	2590	2590	2590

Les figures 63, 64 et 65 présentent les courbes d'étalonnage de DEGEE et la courbe moyenne obtenues le troisième jour de validation.

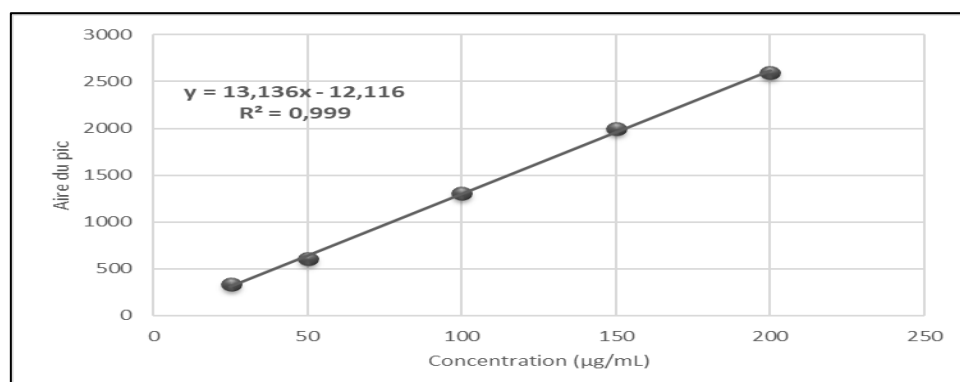


Figure 63. Courbe d'étalonnage (1) de DEGEE du troisième jour.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

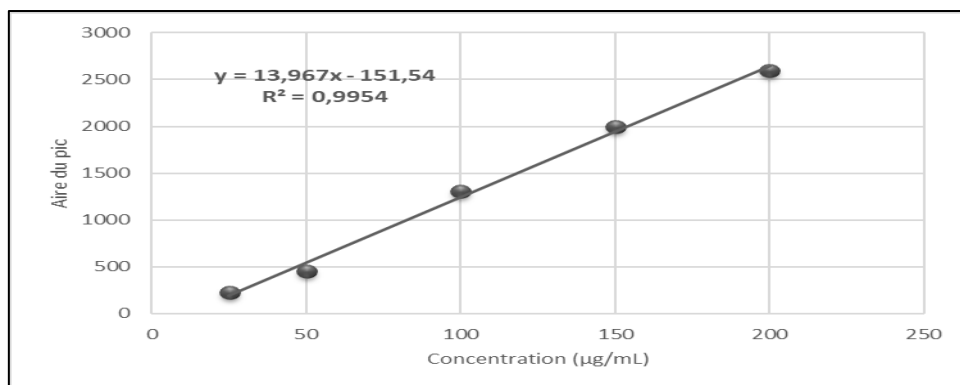


Figure 64. Courbe d'étalonnage (2) de DEGEE du troisième jour.

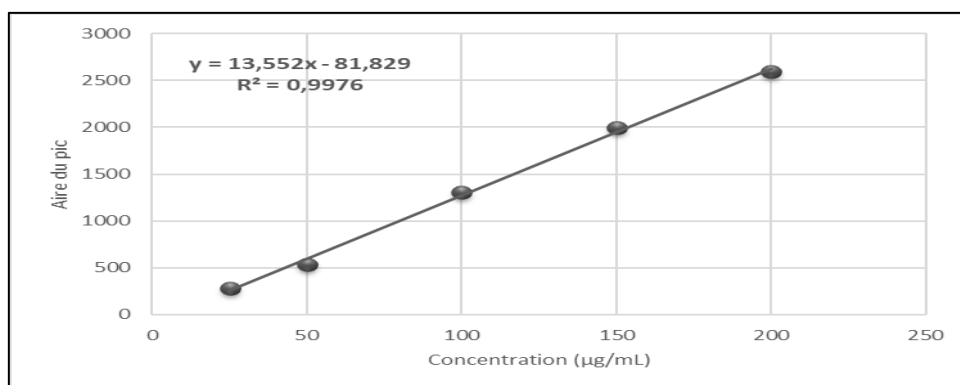


Figure 65. Courbe d'étalonnage moyenne de DEGEE du troisième jour.

Le tableau 133 présente les résultats des courbes d'étalonnage de **TEGDME** ainsi que de la courbe moyenne obtenus le troisième jour.

Tableau 133. Courbe d'étalonnage de TEGDME du troisième jour

Concentration (µg/mL)	Aires de pic(µv*sec)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	397	569	483
50	1161	1362	1261,5
100	2497	2517	2507
150	3806	3928	3867
200	4798	4873	4835,5

Les figures 66, 67 et 68 présentent les courbes d'étalonnage de TEGDME et la courbe moyenne obtenues le troisième jour de validation.

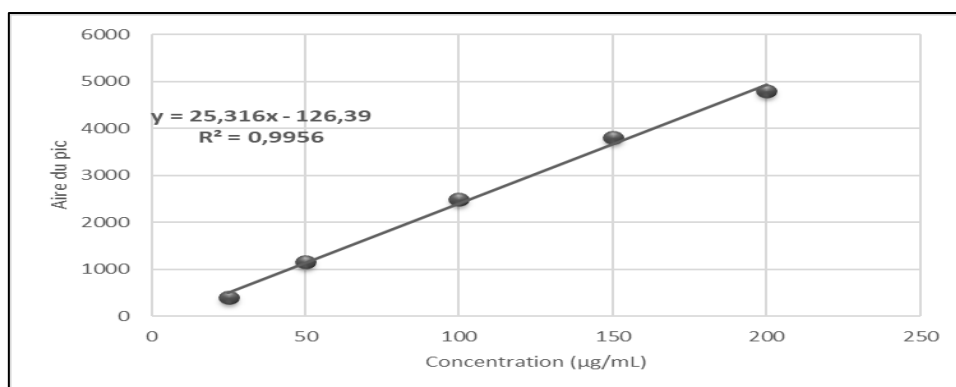


Figure 66. Courbe d'étalonnage (1) de TEGDME du troisième jour.

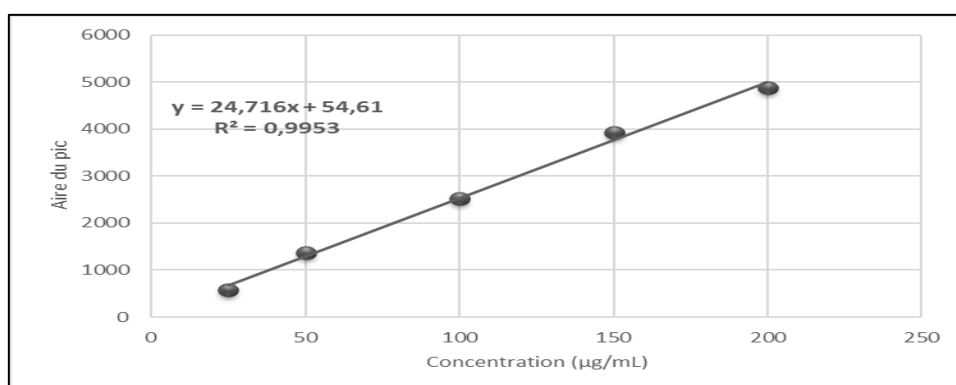


Figure 67. Courbe d'étalonnage (2) de TEGDME du troisième jour

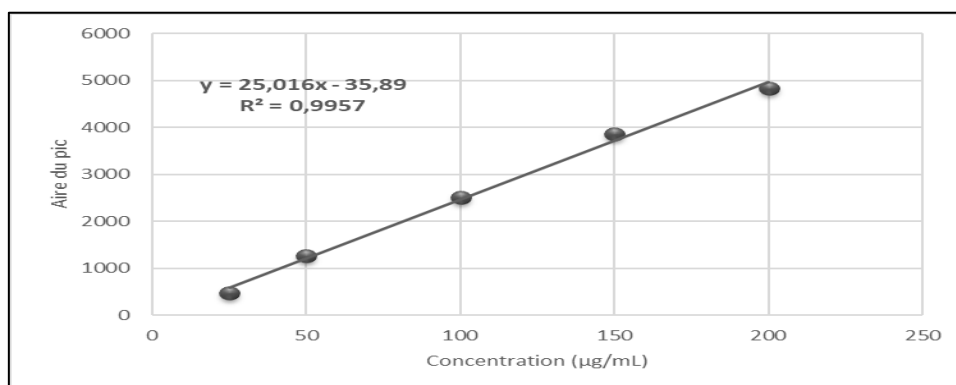


Figure 68. Courbe d'étalonnage moyenne de TEGDME du troisième jour

Le tableau 134 présente les résultats des courbes d'étalonnage de l'**EGPhE** ainsi que de la courbe moyenne obtenus le troisième jour.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Tableau 134. Courbe d'étalonnage de l'EGPhE du troisième jour

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Aires de pic($\mu\text{v}\cdot\text{sec}$)		
	Courbe (1)	Courbe (2)	Courbe moyenne
25	588	852	720
50	995	1187	1091
100	2133	2243	2188
150	3398	3141	3269,5
200	4409	3855	4132

Les figures 69, 70 et 71 présentent les courbes d'étalonnage de l'EGPhE et la courbe moyenne obtenues le troisième jour de validation.

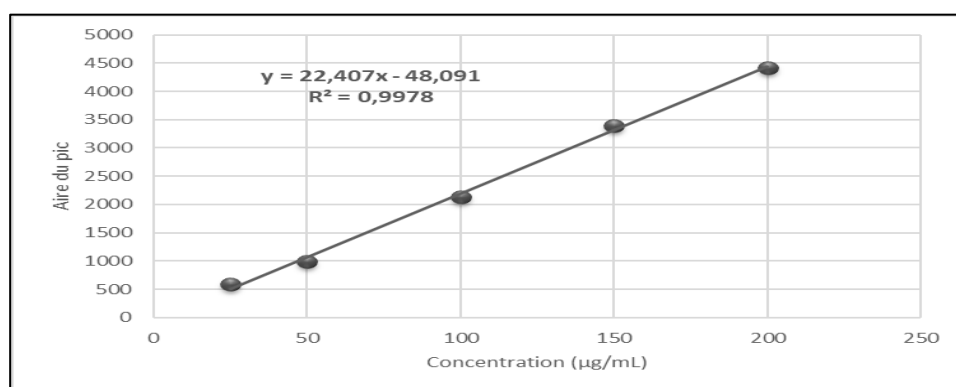


Figure 69. Courbe d'étalonnage (1) de l'EGPhE du troisième jour

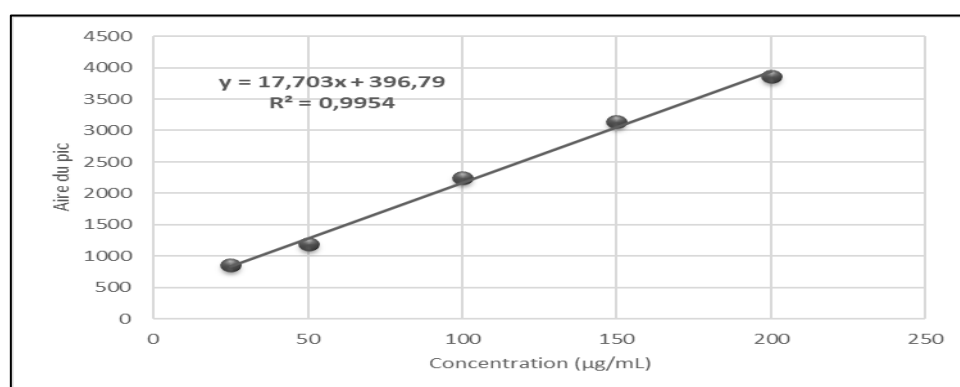


Figure 70. Courbe d'étalonnage (2) de l'EGPhE du troisième jour.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

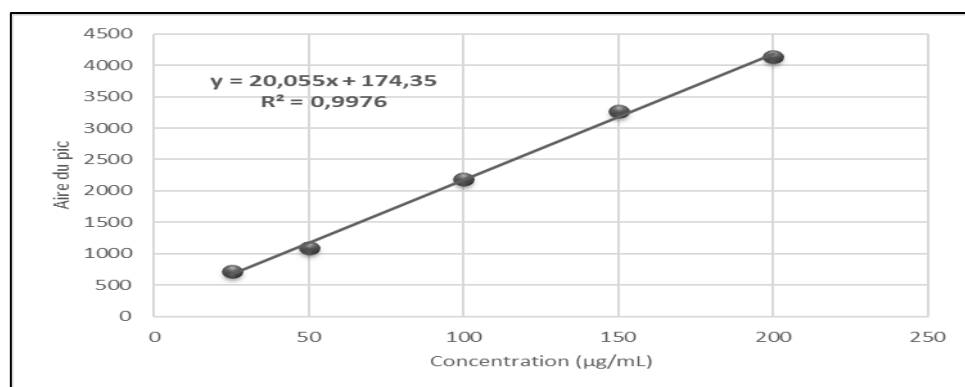


Figure 71. Courbe d'étalonnage moyenne de l'EGPhE du troisième jour

Pour les quatre EG et sur les trois jours de validation, la méthode était linéaire avec des coefficients de corrélation $>0,995$.

3.4. Comparaison des trois courbes d'étalonnage

Le tableau 135 récapitule les résultats de trois jours de validation de l'EGDME.

Tableau 135. Courbes d'étalonnage des trois jours de validation de l'EGDME
(Equation de la courbe, Pentas, Coefficients de Corrélation et Coefficients de Détermination)

EGDME			
	Premier jour	Deuxième jour	Troisième jour
Eq	$y = 23,038x + 76,805$	$y = 22,773x + 107,09$	$y = 23,497x + 0,6768$
R²	0,9996	0,9977	0,9974
r	0,9998	0,9988	0,9987
a	23,038	22,773	23,497
b	76,805	107,09	0,6768

Eq : Equation de la courbe
R² : Coefficient de détermination
r : Coefficient de corrélation
a : Pente
b : Ordonnée à l'origine

La figure 72 rassemble les trois courbes d'étalonnage de l'EGDME.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

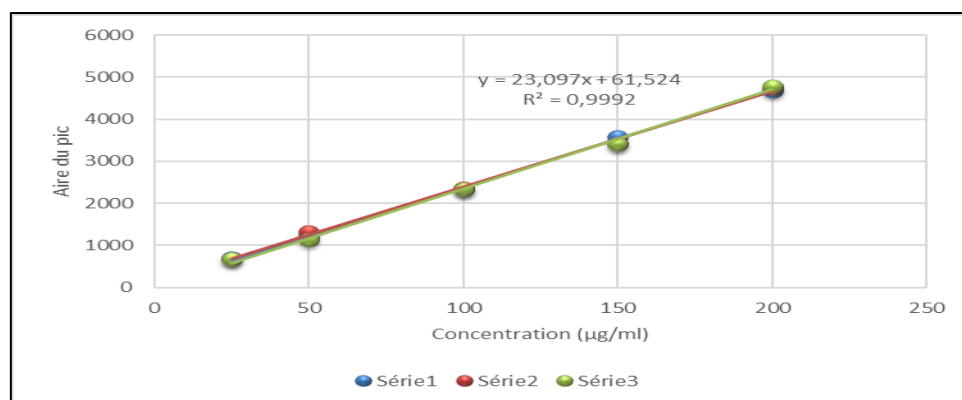


Figure 72. Courbes d'étalonnage des trois jours de l'EGDME.

Le tableau 136 récapitule les résultats de trois jours de validation de **DEGEE**.

Tableau 136. Courbes d'étalonnage des trois jours de validation de DEGEE.

(Equation de la courbe, Pentes, Coefficients de Corrélation et Coefficients de Détermination)

DEGEE			
	Premier jour	Deuxième jour	Troisième jour
Eq	$y = 13,649x - 48,509$	$y = 13,497x - 160,52$	$y = 13,522x - 81,829$
R²	0,9992	0,9999	0,9976
r	0,9996	0,9999	0,9988
a	13,649	13,497	13,522
b	(-48,509)	(-160,52)	(-81,829)

Eq : Equation de la courbe
R² : Coefficient de détermination
r : Coefficient de corrélation
a : Pente
b : Ordonnée à l'origine

La figure 73 rassemble les trois courbes d'étalonnage de DEGEE.

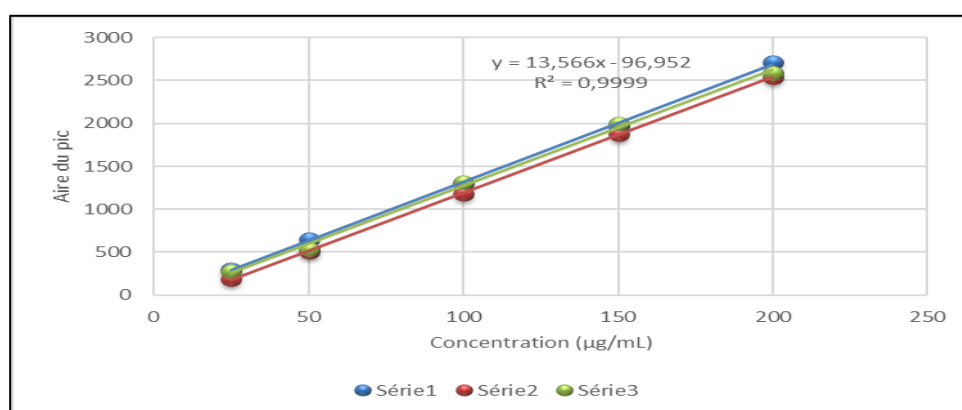


Figure 73. Courbes d'étalonnage des trois jours de DEGEE.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Le tableau 137 récapitule les résultats de trois jours de validation de **TEGDME**.

Tableau 137. Courbes d'étalonnage des trois jours de validation de TEGDME
(Equation de la courbe, Pentas, Coefficients de Corrélation et Coefficients de Détermination)

TEGDME			
	Premier jour	Deuxième jour	Troisième jour
Eq	$y = 23,712x + 62,332$	$y = 24,228x + 133,05$	$y = 25,016x - 35,89$
R²	0,9973	0,999	0,9957
r	0,9986	0,9995	0,9978
a	23,712	24,228	25,016
b	62,332	133,05	(-35,89)

Eq : Equation de la courbe
R² : Coefficient de détermination
r : Coefficient de corrélation
a : Pente
b : Ordonnée à l'origine

La figure 74 rassemble les trois courbes d'étalonnage de TEGDME.

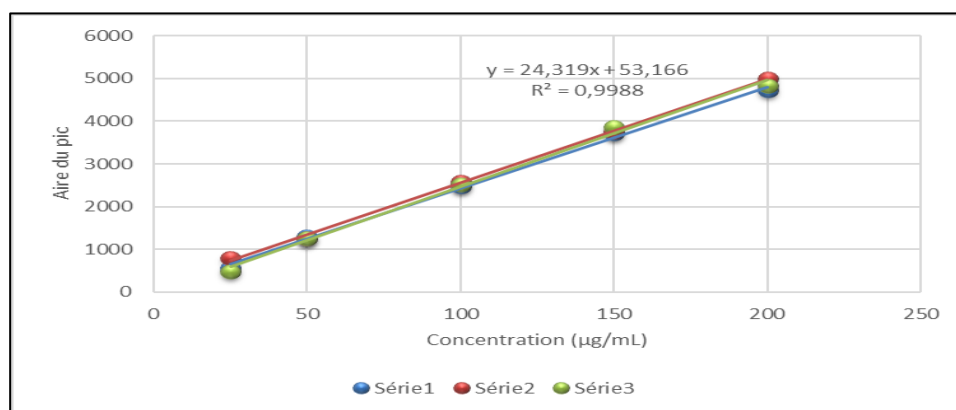


Figure 74. Courbes d'étalonnage des trois jours de TEGDME.

Le tableau 138 récapitule les résultats de trois jours de validation de l'**EGPhE**.

Tableau 138. Courbes d'étalonnage des trois jours de validation de l'EGPhE
(Equation de la courbe, Pentes, Coefficients de Corrélation et Coefficients de Détermination)

EGPhE			
	Premier jour	Deuxième jour	Troisième jour
Eq	$y = 19,08x + 365,55$	$y = 20,326x + 224,52$	$y = 20,055x + 174,35$
R ²	0,9952	0,9986	0,9976
r	0,9976	0,9993	0,9988
a	19,08	20,326	20,055
b	365,55	224,52	174,35

Eq : Equation de la courbe
R² : Coefficient de détermination
r : Coefficient de corrélation
a : Pente
b : Ordonnée à l'origine

La figure 75 rassemble les trois courbes d'étalonnage de l'EGPhE.

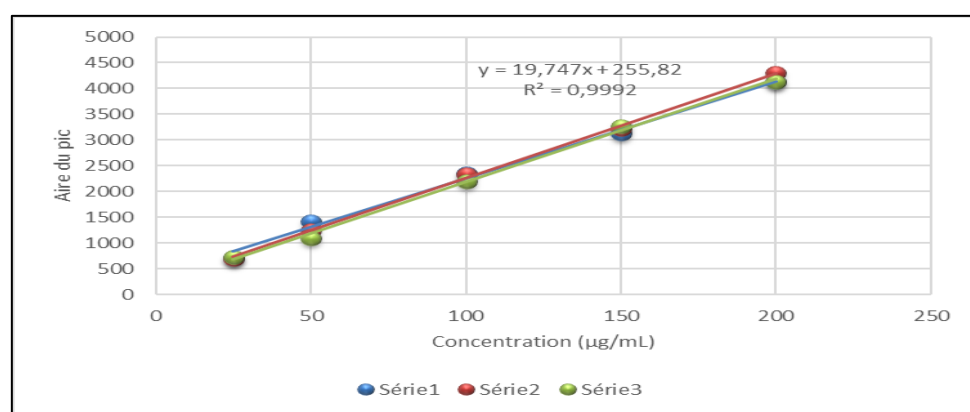


Figure 75. Courbes d'étalonnage des trois jours de l'EGPhE.

4. Linéarité

Le tableau 139 présente les concentrations calculées des standards de validation de l'EGDME sur les trois jours de validation.

Tableau 139. Concentrations calculées des standards de validation de l'EGDME des trois jours de validation.

C introduites (µg/mL)	Concentration calculées (µg/mL)		
	J1	J2	J3
25	26,724	25,366	27,680
	25,395	23,626	27,785
	26,031	24,477	28,145
100	102,626	97,959	100,265
	98,354	101,402	97,391
	100,364	98,292	102,084
150	145,995	152,083	145,285
	150,819	155,097	149,265
	145,355	148,571	146,506

La figure 76 représente la courbe de linéarité, avec la concentration introduite en fonction de la concentration calculée, de l'EGDME :

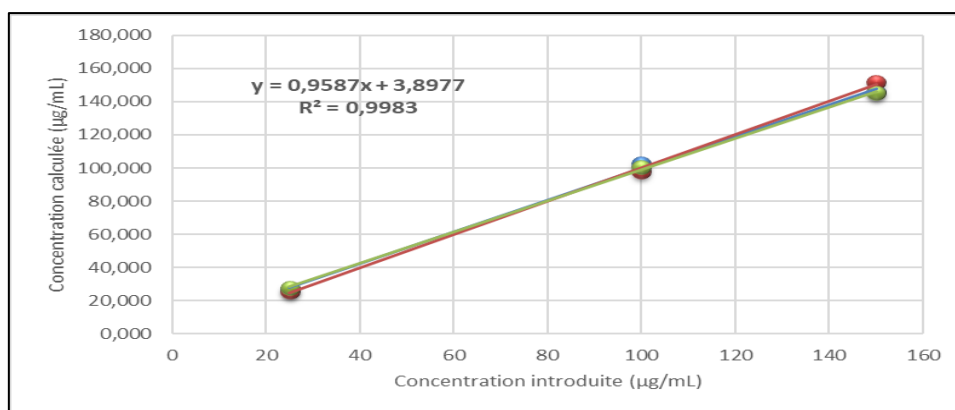


Figure 76. Courbe de linéarité de l'EGDME.

Le tableau 140 présente les concentrations calculées des standards de validation de **DEGEE** sur les trois jours de validation.

Tableau 140. Concentrations calculées des standards de validation de DEGEE des trois jours de validation.

C introduites (µg/mL)	Concentration calculées (µg/mL)		
	J1	J2	J3
25	24,260	28,165	27,958
	23,605	27,515	25,550
	24,728	26,933	25,150
100	100,788	98,436	103,454
	101,169	101,440	104,249
	98,946	103,321	98,571
150	149,105	151,627	153,335
	149,610	152,377	151,303
	154,188	150,813	153,396

La figure 77 représente la courbe de linéarité, avec la concentration introduite en fonction de la concentration calculée, de DEGEE :

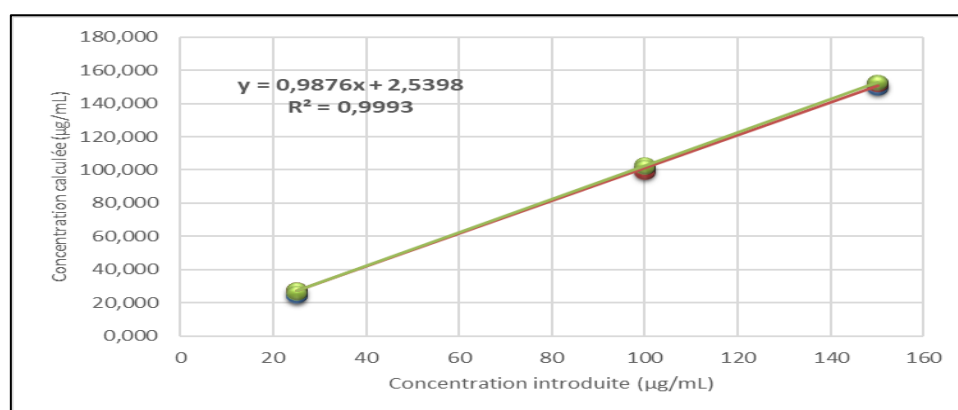


Figure 77. Courbe de linéarité de DEGEE.

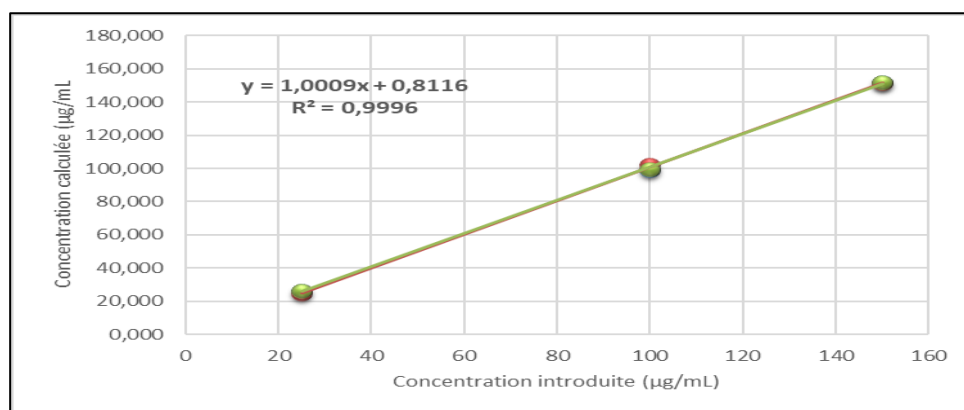
Le tableau 141 présente les concentrations calculées des standards de validation de **TEGDME** sur les trois jours de validation.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Tableau 141. Concentrations calculées des standards de validation de TEGDME des trois jours de validation.

C introduites (µg/mL)	Concentration calculées (µg/mL)		
	J1	J2	J3
25	26,465	24,823	26,420
	24,247	24,579	25,450
	24,573	25,671	26,304
100	99,013	102,120	99,440
	103,080	103,320	103,354
	103,773	102,359	101,815
150	151,806	151,067	151,828
	152,812	149,198	149,668
	151,386	149,907	151,344

La figure 78 représente la courbe de linéarité, avec la concentration introduite en fonction de la concentration calculée, de TEGDME :



Le tableau 142 présente les concentrations calculées des standards de validation de l'EGPhE sur les trois jours de validation.

Tableau 142. Concentrations calculées des standards de validation de l'EGPhE des trois jours de validation.

C introduites (µg/mL)	Concentration calculées (µg/mL)		
	J1	J2	J3
25	24,414	24,997	25,603
	25,645	24,678	24,294
	25,338	24,327	24,166
100	102,991	98,598	102,643
	103,623	101,032	103,127
	102,487	98,863	102,900
150	150,034	149,947	148,014
	151,249	150,345	149,653
	151,491	149,143	148,574

Les figures 79 représentent les courbes de linéarité, avec la concentration introduite en fonction de la concentration calculée, de l'EGPhE :

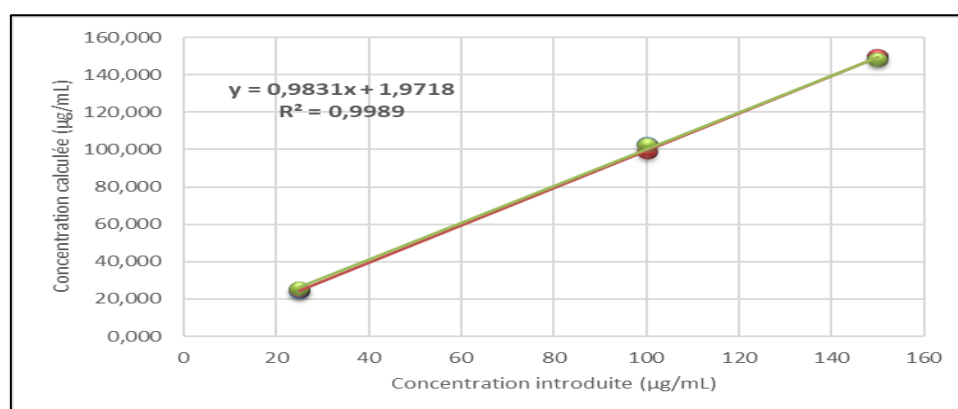


Figure 79. Courbe de linéarité de l'EGPhE.

Une bonne linéarité a été obtenue dans notre domaine de dosage (25 à 200 µg/mL) pour les quatre éthers de glycol.

5. Exactitude

5.1. Justesse

A. Recouvrement et recouvrement moyen

Les données utilisées pour les calculs de recouvrement sur les trois jours de validation pour les quatre EG sont résumées dans le tableau 143.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Tableau 143. Calcul des recouvrements

EG	Xi (µg/mL)	C. calculée (µg/mL)			µi (µg/mL)	R (%) i	Limite d'acceptation
		J1	J2	J3			
EGDME	25	26,724	25,366	27,680	26,14	104,55	[85-115] %
		25,395	23,626	27,785			
		26,031	24,477	28,145			
	100	102,626	97,959	100,265	99,86	99,86	
		98,354	101,402	97,391			
		100,364	98,292	102,084			
	150	145,995	152,083	145,285	148,78	99,18	
		150,819	155,097	149,265			
		145,355	148,571	146,506			
	Recouvrement moyen					101,20	
DEGEE	25	24,260	28,165	27,958	25,98	103,94	
		23,605	27,515	25,550			
		24,728	26,933	25,150			
	100	100,788	98,436	103,454	101,15	101,15	
		101,169	101,440	104,249			
		98,946	103,321	98,571			
	150	149,105	151,627	153,335	151,75	101,17	
		149,610	152,377	151,303			
		154,188	150,813	153,396			
	Recouvrement moyen					102,09	
TEGDME	25	26,465	24,823	26,420	25,40	101,61	
		24,247	24,579	25,450			
		24,573	25,671	26,304			
	100	99,013	102,120	99,440	102,10	102,10	
		103,080	103,320	103,354			
		103,773	102,359	101,815			
	150	151,806	151,067	151,828	151,11	100,74	
		152,812	149,198	149,668			
		151,386	149,907	151,344			
	Recouvrement moyen					101,48	
EGPhE	25	24,414	24,997	25,603	24,83	99,32	
		25,645	24,678	24,294			
		25,338	24,327	24,166			
	100	102,991	98,598	102,643	101,81	101,81	
		103,623	101,032	103,127			
		102,487	98,863	102,900			
	150	150,034	149,947	148,014	149,83	99,89	
		151,249	150,345	149,653			
		151,491	149,143	148,574			
	Recouvrement moyen					100,34	

Il est constaté que le recouvrement est conforme aux exigences de validation des procédures analytiques, avec toutes les valeurs individuelles respectant les limites fixées [85-115] %.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

B. Biais absolu et biais relatif

Les données utilisées pour les calculs de biais sur les trois jours de validation pour les quatre EG sont résumées dans le tableau 144.

Tableau 144. Biais absolu et biais relatif des quatre EG

	Xi (µg/mL)	Concentration calculée (µg/mL)			µi (µg/mL)	Bi (µg/mL)	B(%) i	Limite d'acceptation
		J1	J2	J3				
EGDME	25	26,724	25,366	27,680	26,14	1,14	4,55	< 15%
		25,395	23,626	27,785				
		26,031	24,477	28,145				
	100	102,626	97,959	100,265	99,86	-0,14	-0,14	
		98,354	101,402	97,391				
		100,364	98,292	102,084				
	150	145,995	152,083	145,285	148,78	-1,22	-0,82	
		150,819	155,097	149,265				
		145,355	148,571	146,506				
	Biais relatif Moyen							
DEGEE	25	24,260	28,165	27,958	25,98	0,98	3,94	< 15%
		23,605	27,515	25,550				
		24,728	26,933	25,150				
	100	100,788	98,436	103,454	101,15	1,15	1,15	
		101,169	101,440	104,249				
		98,946	103,321	98,571				
	150	149,105	151,627	153,335	151,75	1,75	1,17	
		149,610	152,377	151,303				
		154,188	150,813	153,396				
	Biais relatif Moyen							
TEGDME	25	26,465	24,823	26,420	25,40	0,40	1,61	< 15%
		24,247	24,579	25,450				
		24,573	25,671	26,304				
	100	99,013	102,120	99,440	102,10	2,10	2,10	
		103,080	103,320	103,354				
		103,773	102,359	101,815				
	150	151,806	151,067	151,828	151,11	1,11	0,74	
		152,812	149,198	149,668				
		151,386	149,907	151,344				
	Biais relatif Moyen							
EGPhE	25	24,414	24,997	25,603	24,83	-0,17	-0,68	< 15%
		25,645	24,678	24,294				
		25,338	24,327	24,166				
	100	102,991	98,598	102,643	101,81	1,81	1,81	
		103,623	101,032	103,127				
		102,487	98,863	102,900				
	150	150,034	149,947	148,014	149,83	-0,17	-0,11	
		151,249	150,345	149,653				
		151,491	149,143	148,574				
	Biais relatif Moyen							

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Le biais moyen est <15% pour les quatre éthers de glycol, ce qui est largement acceptable. Après calcul du recouvrement et du biais, nous pouvons conclure que la technique est **juste**.

5.2. Fidélité – Précision

Les données utilisées pour les calculs de fidélité sur les trois jours de validation des quatre EG sont résumées dans le tableau 145.

Tableau 145. Estimation de la fidélité des trois courbes d'étalonnage : écarts types et CV.

EG	Xi (µg/mL)	C calculée (µg/mL)			µi (µg/mL)	σ _{R,i}	σ _{FI,i}	CV _{R,i} i%	CV _{FI,i} i%	Limite d'acceptation
		J1	J2	J3						
EGDME	25	26,72	25,36	27,68	26,14	0,59	1,67	2,27	6,39	< 20%
		25,39	23,62	27,78						
		26,03	24,47	28,14						
	100	102,62	97,95	100,26	99,86	2,13	1,68	2,14	1,68	< 15%
		98,35	101,40	97,39						
		100,36	98,29	102,08						
	150	145,99	152,08	145,28	148,78	2,76	4,18	1,86	2,81	
		150,81	155,09	149,26						
		145,35	148,57	146,50						
	Moyenne								2,09	3,63
DEGEE	25	24,26	28,16	27,95	25,98	0,90	1,71	3,46	6,58	< 20%
		23,60	27,51	25,55						
		24,72	26,93	25,15						
	100	100,78	98,43	103,45	101,15	2,24	1,78	2,22	1,76	< 15%
		101,16	101,44	104,24						
		98,94	103,32	98,57						
	150	149,10	151,62	153,33	151,75	1,59	1,65	1,05	1,09	
		149,61	152,37	151,30						
		154,18	150,81	153,39						
	Moyenne								2,24	3,14
TEGDME	25	26,46	24,82	26,42	25,40	0,77	0,87	3,02	3,41	< 20%
		24,24	24,57	25,45						
		24,57	25,67	26,30						
	100	99,01	102,12	99,44	102,10	1,73	1,74	1,69	1,70	< 15%
		103,08	103,32	103,35						
		103,77	102,35	101,81						
	150	151,80	151,06	151,82	151,11	0,94	1,14	0,62	0,75	
		152,81	149,19	149,66						
		151,38	149,90	151,34						
	Moyenne								1,78	1,96
EGPhE	25	24,41	24,99	25,60	24,83	0,59	0,52	2,38	2,11	< 20%
		25,64	24,67	24,29						
		25,33	24,32	24,16						
	100	102,99	98,59	102,64	101,81	0,72	1,73	0,70	1,70	< 15%
		103,62	101,03	103,12						
		102,48	98,86	102,90						
	150	150,03	149,94	148,01	149,83	0,74	1,10	0,50	0,73	
		151,24	150,34	149,65						
		151,49	149,14	148,57						
	Moyenne								1,19	1,52

σ_R : écart type de la répétabilité (variations intra-jour) ;

σ_{FI} : écart type de la fidélité intermédiaire (variations inter-jour).

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Le coefficient de répétabilité et le coefficient de la fidélité intermédiaire des quatre EG sont conformes aux limites fixées (< 15%).

5.3. Profil d'exactitude (SFSTP 2006)

Les données du profil d'exactitude de l'EGDME sont synthétisées dans le tableau 146.

Tableau 146. Critères de validation de l'EGDME.

Critères de validation	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Concentration moyenne introduite	25,000	100,000	150,000
Concentration moyenne calculée	26,137	99,860	148,775
Biais absolu	1,137	-0,140	-1,225
Biais relatif (%)	4,55%	-0,14%	-0,82%
Recouvrement (%)	104,55%	99,86%	99,18%
Ecart type de répétabilité	0,59	2,13	2,76
Ecart type de précision intermédiaire	1,67	1,68	4,18
RSD de répétabilité (%)	2,27%	2,14%	1,86%
RSD de précision intermédiaire (%)	6,39%	1,68%	2,81%
Limite de tolérance 85% inférieure	24,057	97,847	145,191
Limite de tolérance 85% supérieure	28,216	101,872	152,359
Limite de tolérance 85% inférieure (%)	-3,77%	-2,15%	-3,21%
Limite de tolérance 85% supérieure (%)	12,87%	1,87%	1,57%

Le profil d'exactitude de la technique de dosage de l'EGDME est présenté dans la figure 80.

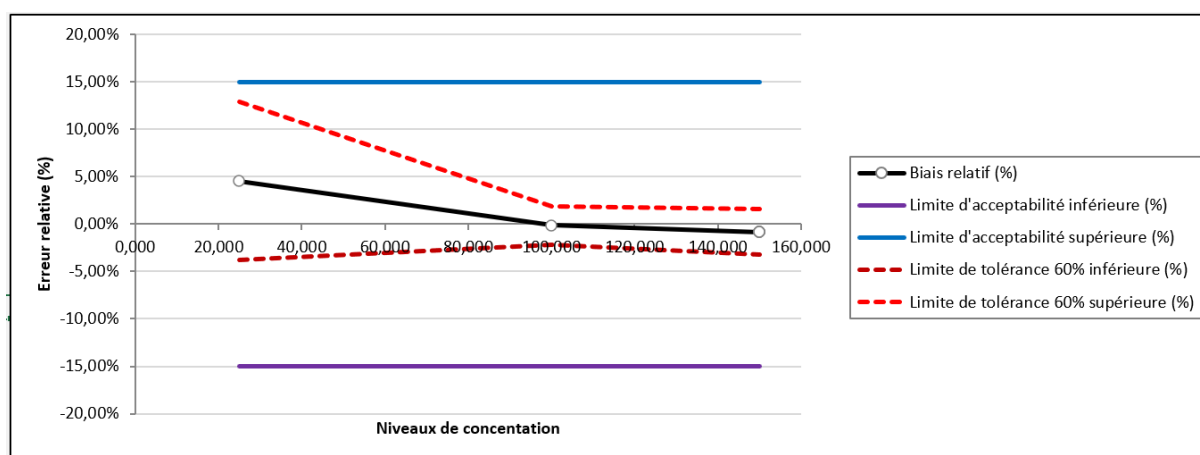


Figure 80. Profil d'exactitude de la technique de dosage de l'EGDME

Les intervalles de tolérance de tous les standards de validation sont inclus dans les limites $\pm 15\%$, la méthode peut être considérée comme **exacte**, pour un intervalle de concentration allant de 25 à 200 $\mu\text{g/mL}$.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Les données du profil d'exactitude de **DEGEE** sont synthétisées dans le tableau 147.

Tableau 147. Critères de validation de DEGEE.

Critères de validation	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Concentration moyenne introduite	25,000	100,000	150,000
Concentration moyenne calculée	25,985	101,153	151,750
Biais absolu	0,985	1,153	1,750
Biais relatif (%)	3,94%	1,15%	1,17%
Recouvrement (%)	103,94%	101,15%	101,17%
Ecart type de répétabilité	0,90	2,24	1,59
Ecart type de précision intermédiaire	1,71	1,78	1,65
RSD de répétabilité (%)	3,46%	2,22%	1,05%
RSD de précision intermédiaire (%)	6,58%	1,76%	1,09%
Limite de tolérance 85% inférieure	23,922	98,921	150,047
Limite de tolérance 85% supérieure	28,047	103,384	153,454
Limite de tolérance 85% inférieure (%)	-4,31%	-1,08%	0,03%
Limite de tolérance 85% supérieure (%)	12,19%	3,38%	2,30%

Le profil d'exactitude de la technique de dosage de DEGEE est présenté dans la figure 81.

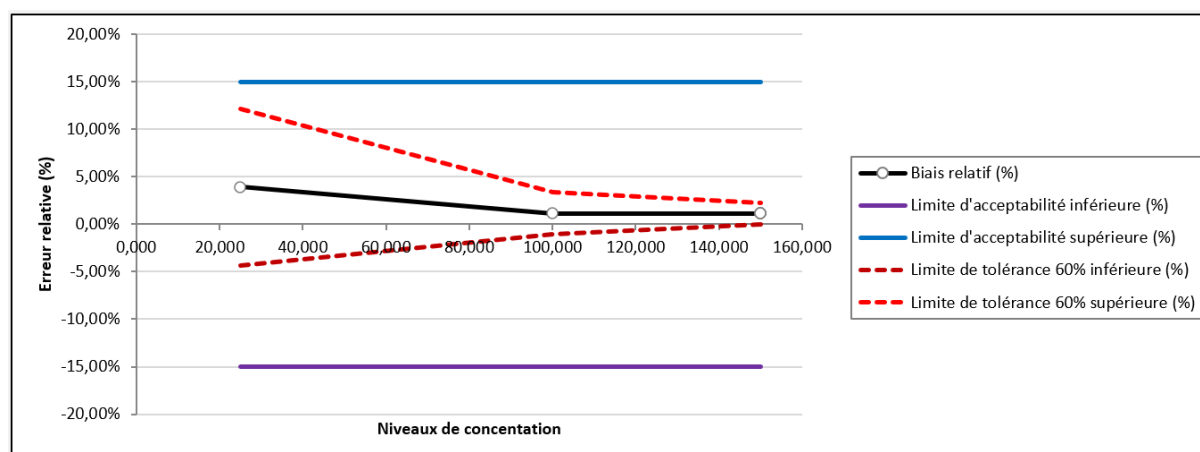


Figure 81. Profil d'exactitude de la technique de dosage de DEGEE

Les intervalles de tolérance de tous les standards de validation sont inclus dans les limites $\pm 15\%$, la méthode peut être considérée comme **exacte**, pour un intervalle de concentration allant de 25 à 200 $\mu\text{g/mL}$.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Les données du profil d'exactitude de **TEGDME** sont synthétisées dans le tableau 148.

Tableau 148. Critères de validation de TEGDME.

Critères de validation	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Concentration moyenne introduite	25,000	100,000	150,000
Concentration moyenne calculée	25,401	102,103	151,114
Biais absolu	0,401	2,103	1,114
Biais relatif (%)	1,61%	2,10%	0,74%
Recouvrement (%)	101,61%	102,10%	100,74%
Ecart type de répétabilité	0,77	1,73	0,94
Ecart type de précision intermédiaire	0,87	1,74	1,14
RSD de répétabilité (%)	3,02%	1,69%	0,62%
RSD de précision intermédiaire (%)	3,41%	1,70%	0,75%
Limite de tolérance 85% inférieure	24,581	100,313	150,013
Limite de tolérance 85% supérieure	26,221	103,894	152,215
Limite de tolérance 85% inférieure (%)	-1,67%	0,31%	0,01%
Limite de tolérance 85% supérieure (%)	4,89%	3,89%	1,48%

Le profil d'exactitude de la technique de dosage de TEGDME est présenté dans la figure 82.

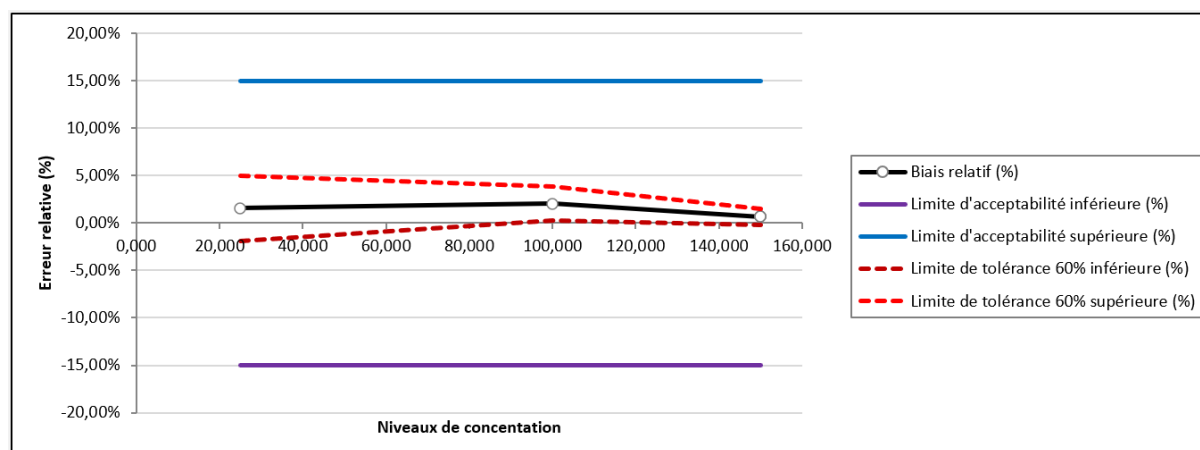


Figure 82. Profil d'exactitude de la technique de dosage de TEGDME

Les intervalles de tolérance de tous les standards de validation sont inclus dans les limites $\pm 15\%$, la méthode peut être considérée comme **exacte**, pour un intervalle de concentration allant de 25 à 200 $\mu\text{g/mL}$.

ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

Les données du profil d'exactitude de l'**EGPhE** sont synthétisées dans le tableau 149.

Tableau 149. Critères de validation de l'EGPhE.

Critères de validation	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Concentration moyenne introduite	25,000	100,000	150,000
Concentration moyenne calculée	24,984	101,807	149,828
Biais absolu	-0,016	1,807	-0,172
Biais relatif (%)	-0,06%	1,81%	-0,11%
Recouvrement (%)	99,94%	101,81%	99,89%
Ecart type de répétabilité	0,59	0,72	0,74
Ecart type de précision intermédiaire	0,52	1,73	1,10
RSD de répétabilité (%)	2,38%	0,70%	0,50%
RSD de précision intermédiaire (%)	2,11%	1,70%	0,73%
Limite de tolérance 85% inférieure	24,330	99,346	148,478
Limite de tolérance 85% supérieure	25,638	104,268	151,177
Limite de tolérance 85% inférieure (%)	-2,68%	-0,65%	-1,01%
Limite de tolérance 85% supérieure (%)	2,55%	4,27%	0,78%

Le profil d'exactitude de la technique de dosage de l'EGPhE est présenté dans la figure 83.

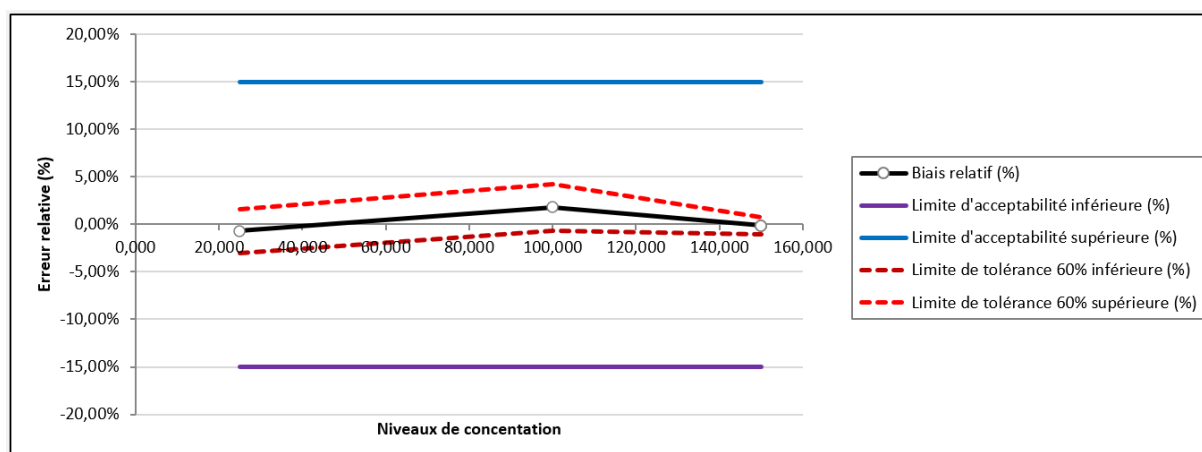


Figure 83. Profil d'exactitude de la technique de dosage de l'EGPhE

Les intervalles de tolérance de tous les standards de validation sont inclus dans les limites $\pm 15\%$, la méthode peut être considérée comme **exacte**, pour un intervalle de concentration allant de 25 à 200 $\mu\text{g/mL}$.

6. Limite de détection et Limite de quantification

Pour la détermination des limites de quantification et de détection, un facteur de risque de 10 a été multiplié par l'écart-type des blancs pour la LQ, et un facteur de 3 pour la LD, calculé à partir de 10 mesures d'un blanc. Le tableau 150 présente les résultats des essais blancs, ainsi

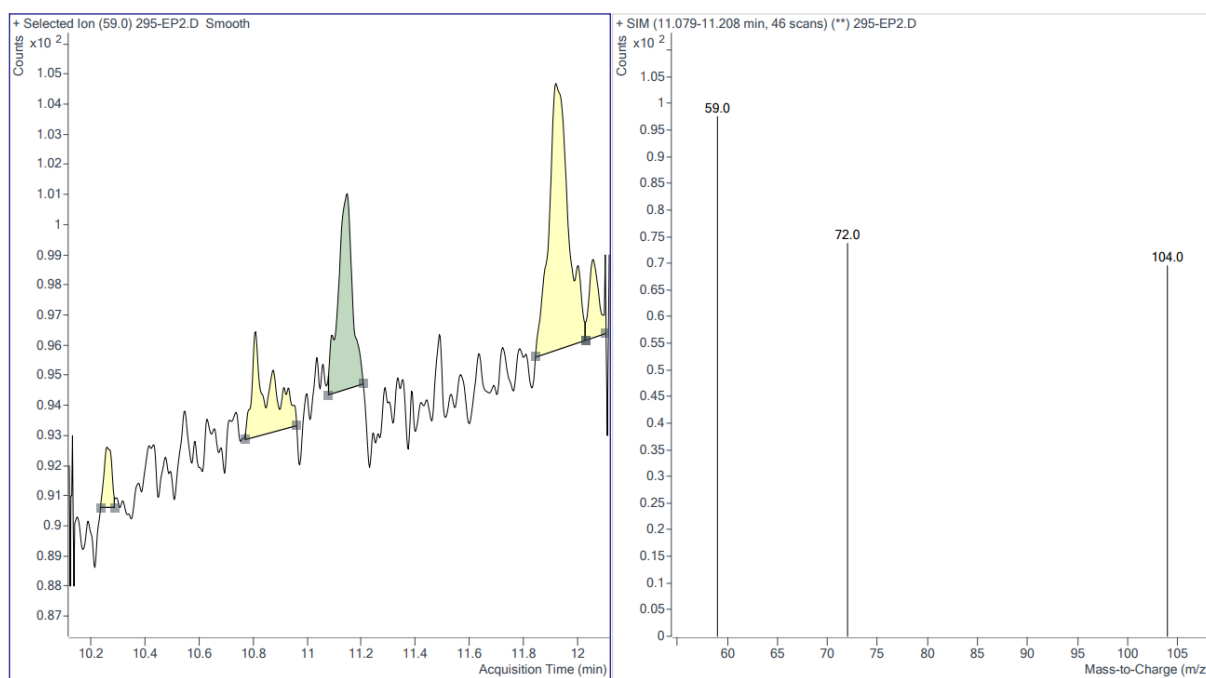
ANNEXE K. Validation de la méthode de dosage des quatre EG (DEGEE, EGDME, TEGDME et EGPhE) par CPG-SM

que les valeurs correspondantes de l'écart-type, de la LD et de la LQ pour chaque éther de glycol (EGDME, DEGEE, TEGDME, EGPhE).

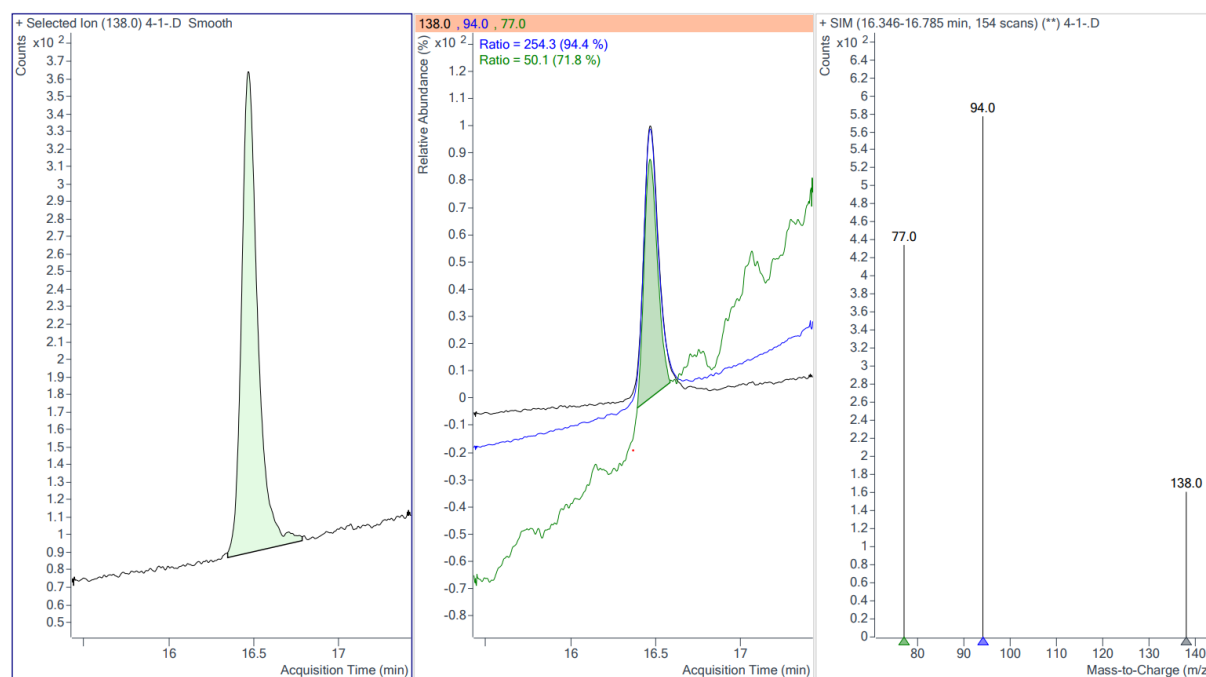
Tableau 150. Limites de détection et de quantification des éthers de glycol

Essai blanc		Concentration (µg/mL)			
		EGDME	DEGEE	TEGDME	EGPhE
1		1,91	-1,705	-0,799	-7,902
2		1,705	-0,372	-1,840	-9,338
3		2,24	-0,078	-1,872	-8,416
4		2,281	0,557	-1,590	-11,814
5		2,524	1,182	-0,498	-7,907
6		2,791	-1,874	-0,877	-9,084
7		2,712	-2,435	-1,213	-8,416
8		2,803	-0,978	-1,294	-11,510
9		2,46	-1,156	-0,575	-8,568
10		1,474	-2,412	-1,872	-11,740
Ecart-type Blanc		0,463	1,234	0,538	1,595
LD	µg/mL	1,39	3,703	1,614	4,786
	%	0,003	0,007	0,003	0,010
LQ	µg/mL	4,63	12,34	5,38	15,95
	%	0,010	0,025	0,011	0,032

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

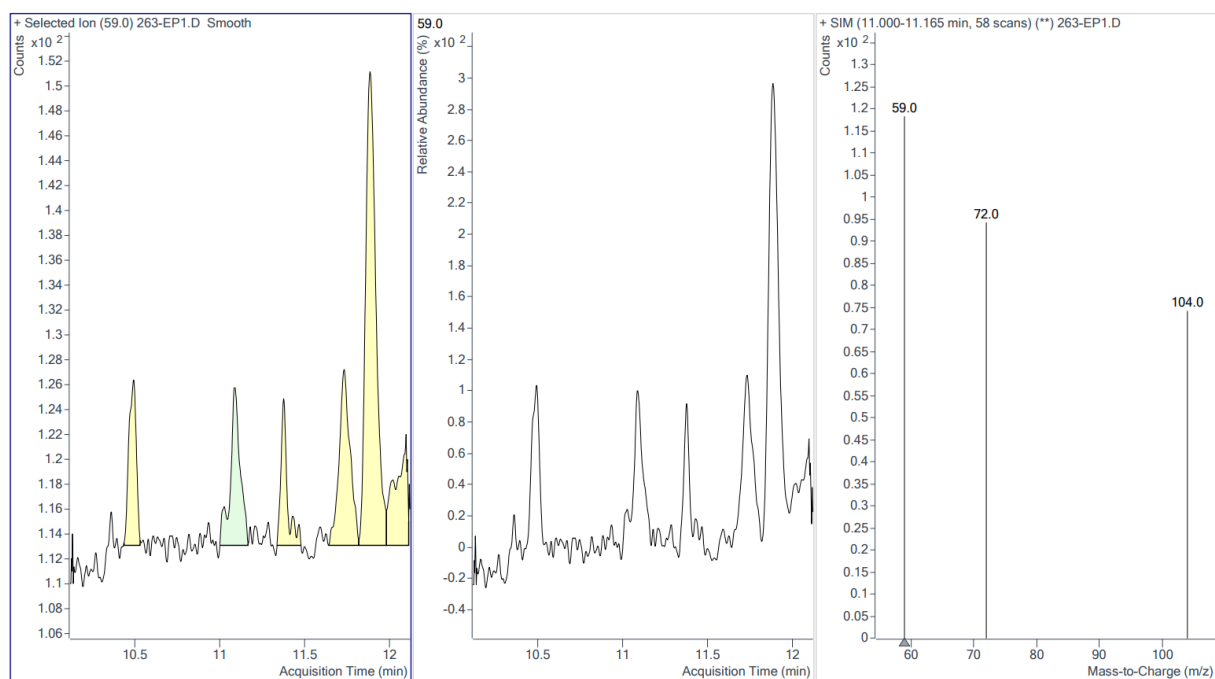


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 3.

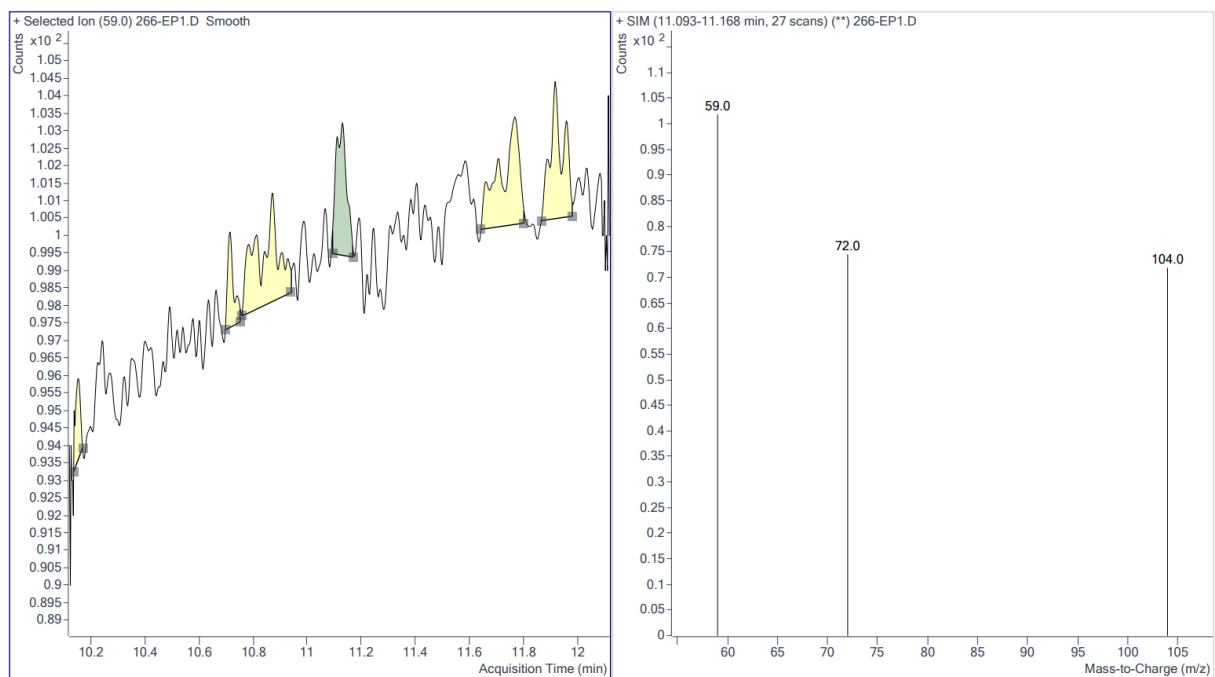


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 4.

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

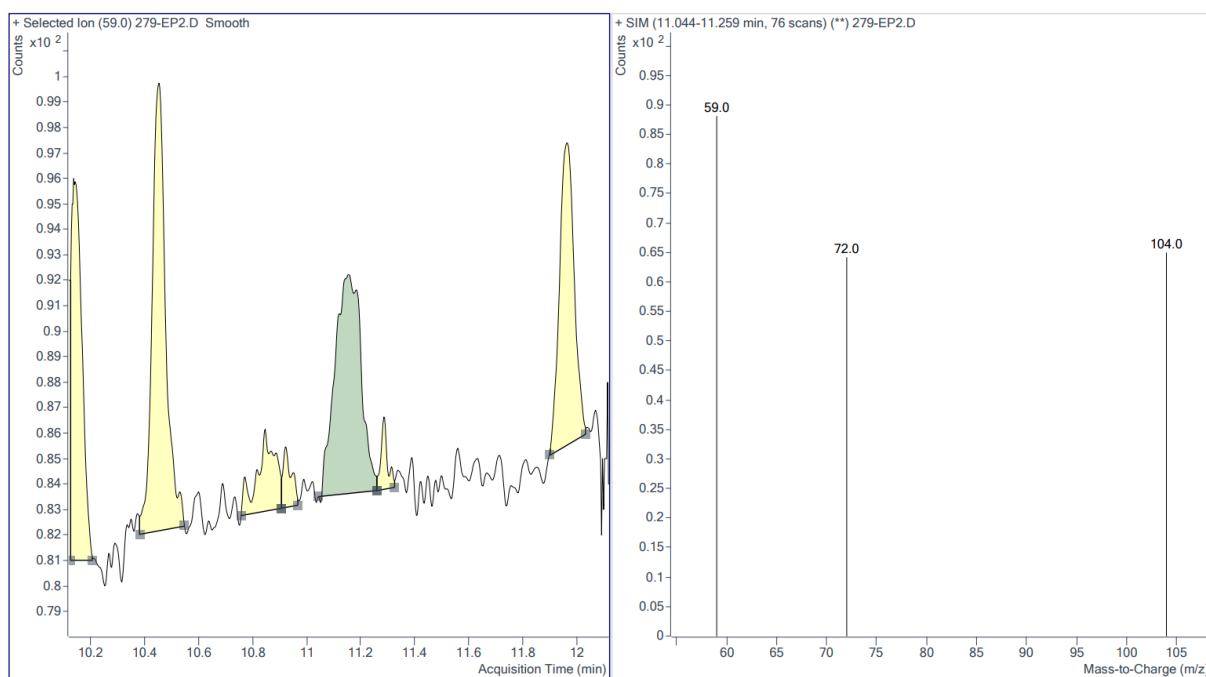


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 23.

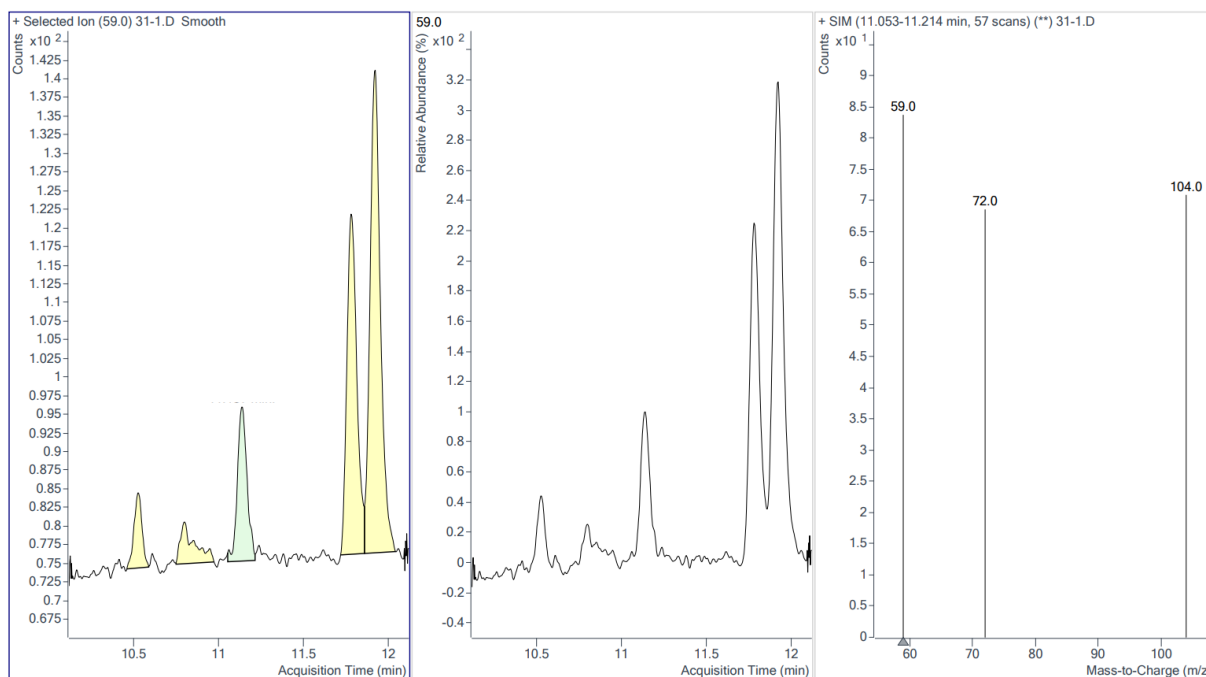


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 26.

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

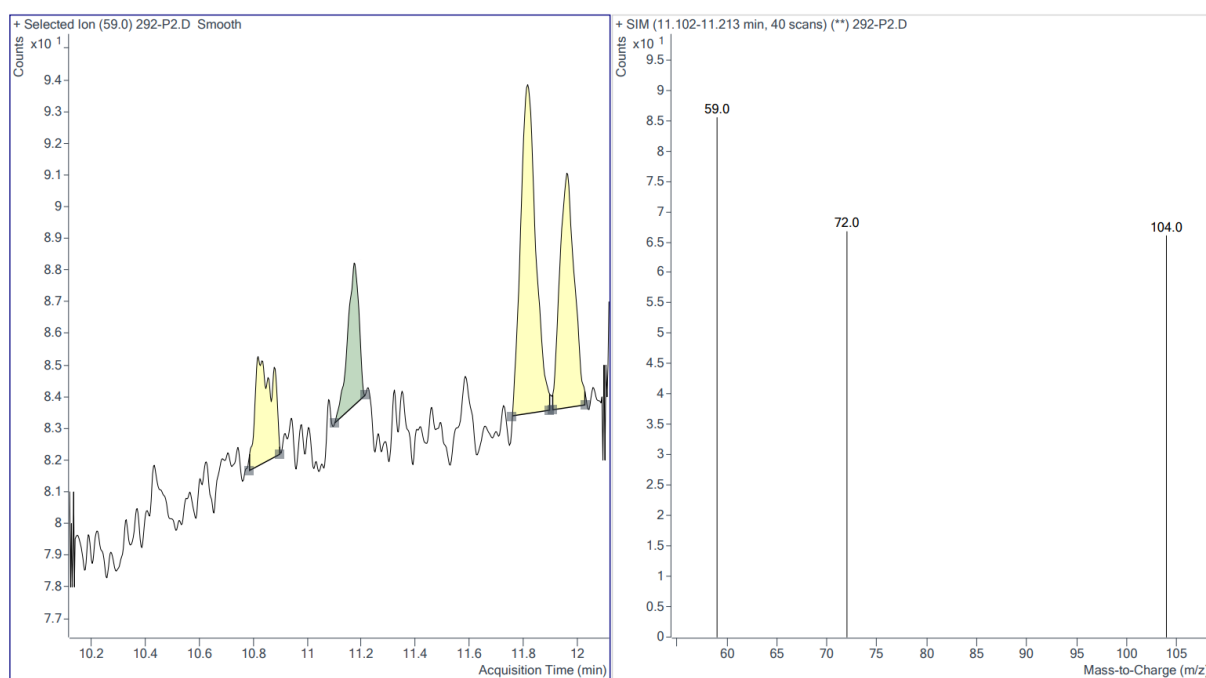


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 28.

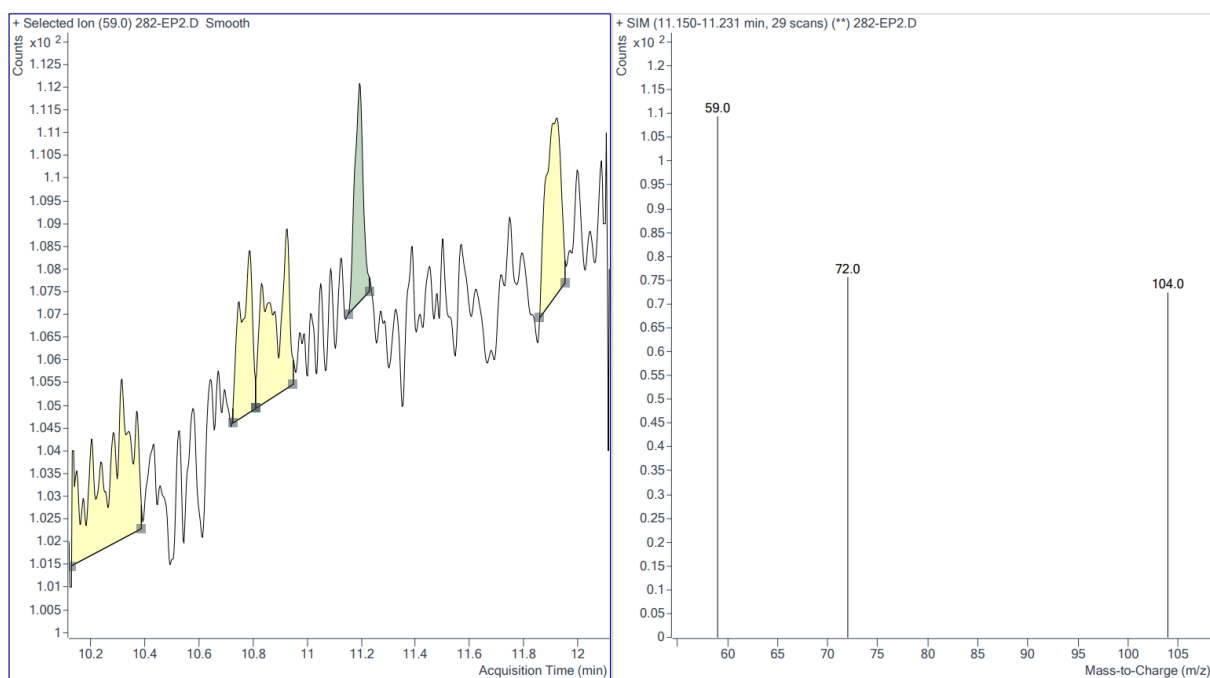


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 31.

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

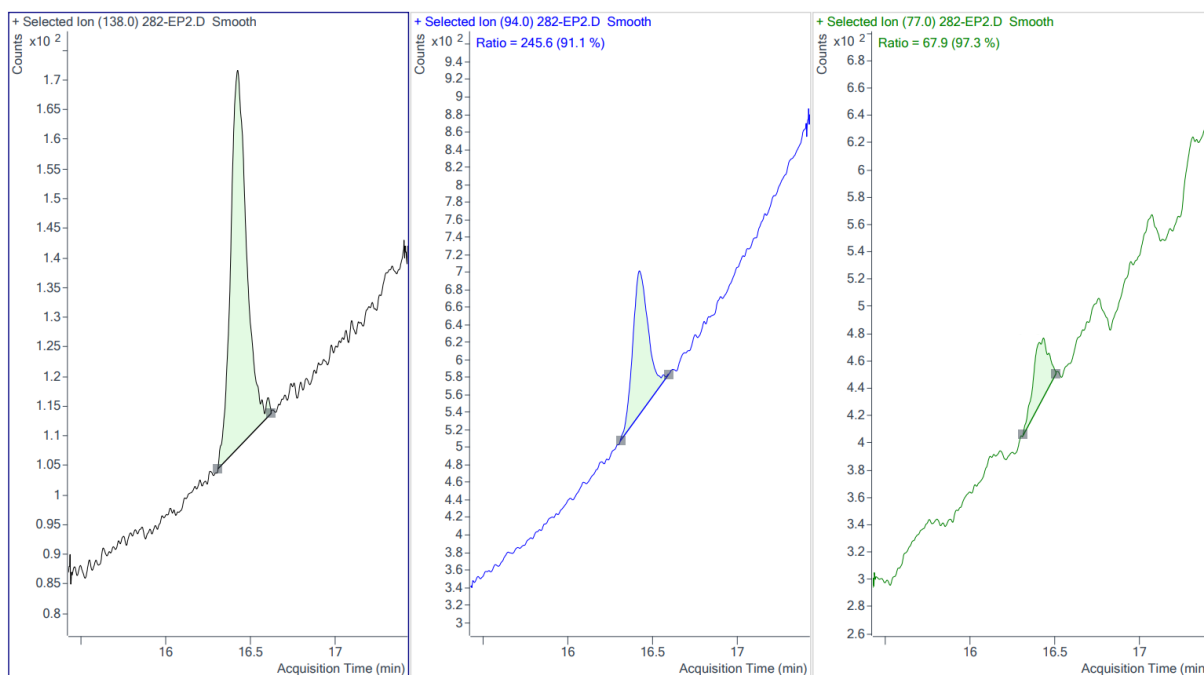


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 33.

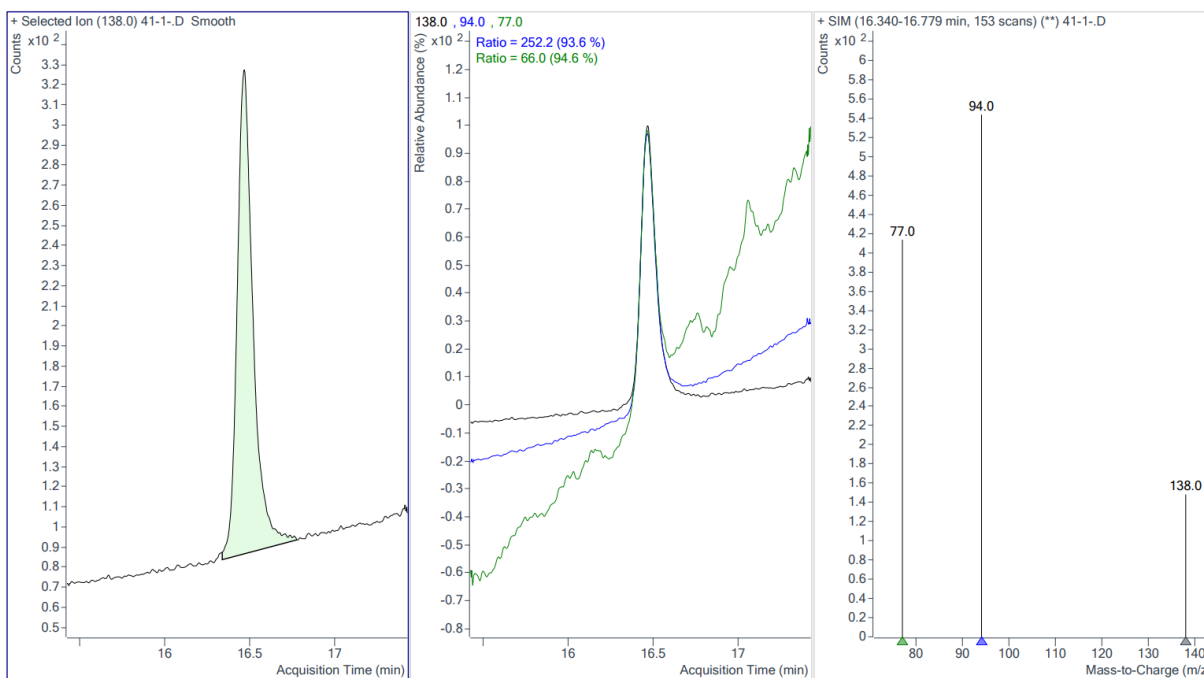


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 34.

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

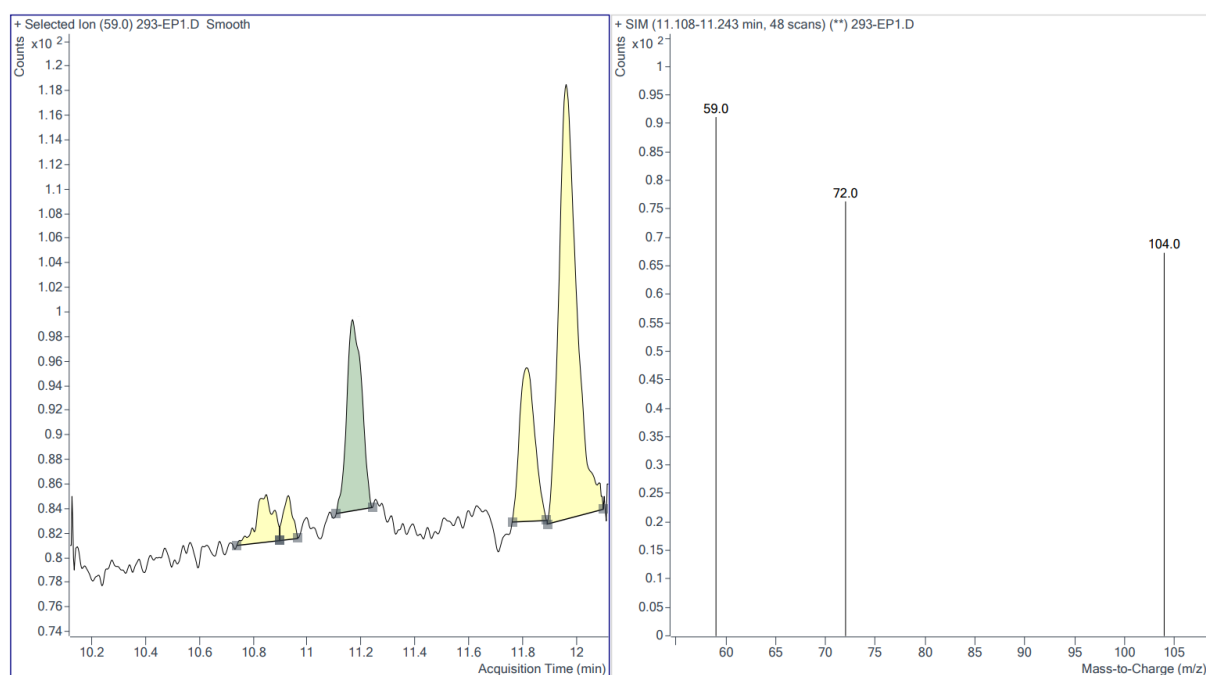


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 34.

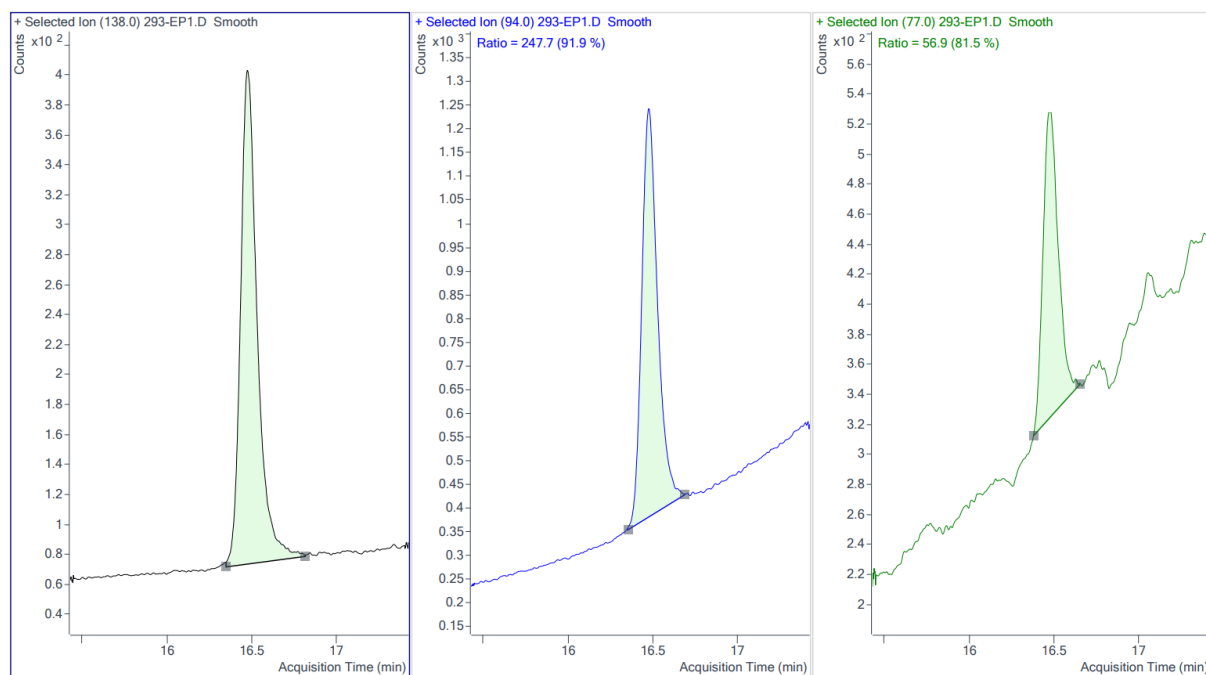


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 41.

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

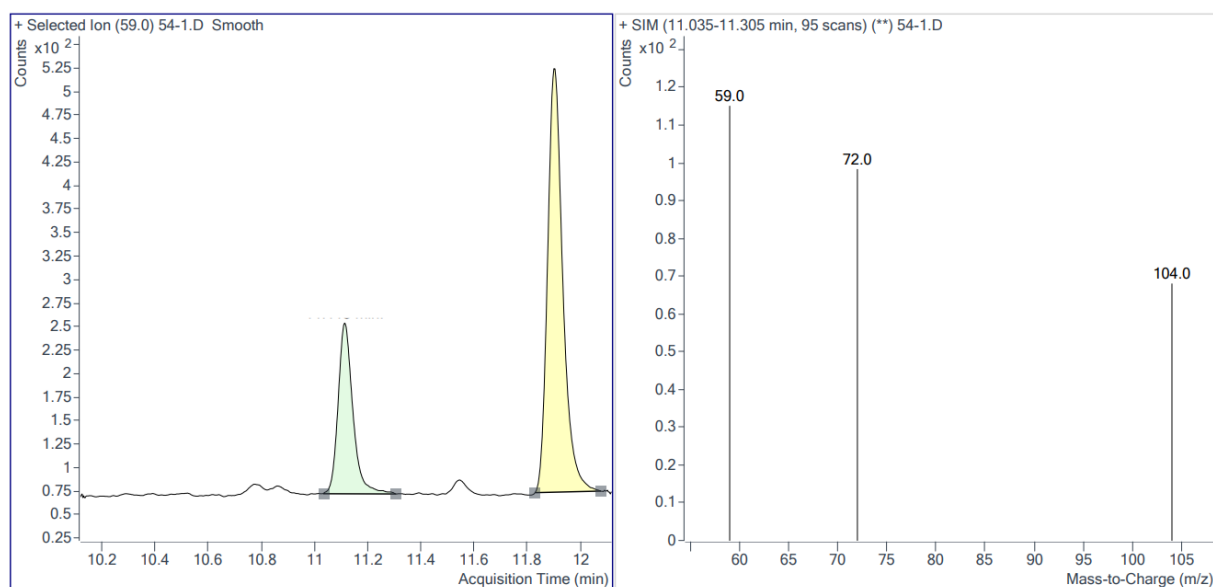


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 51.

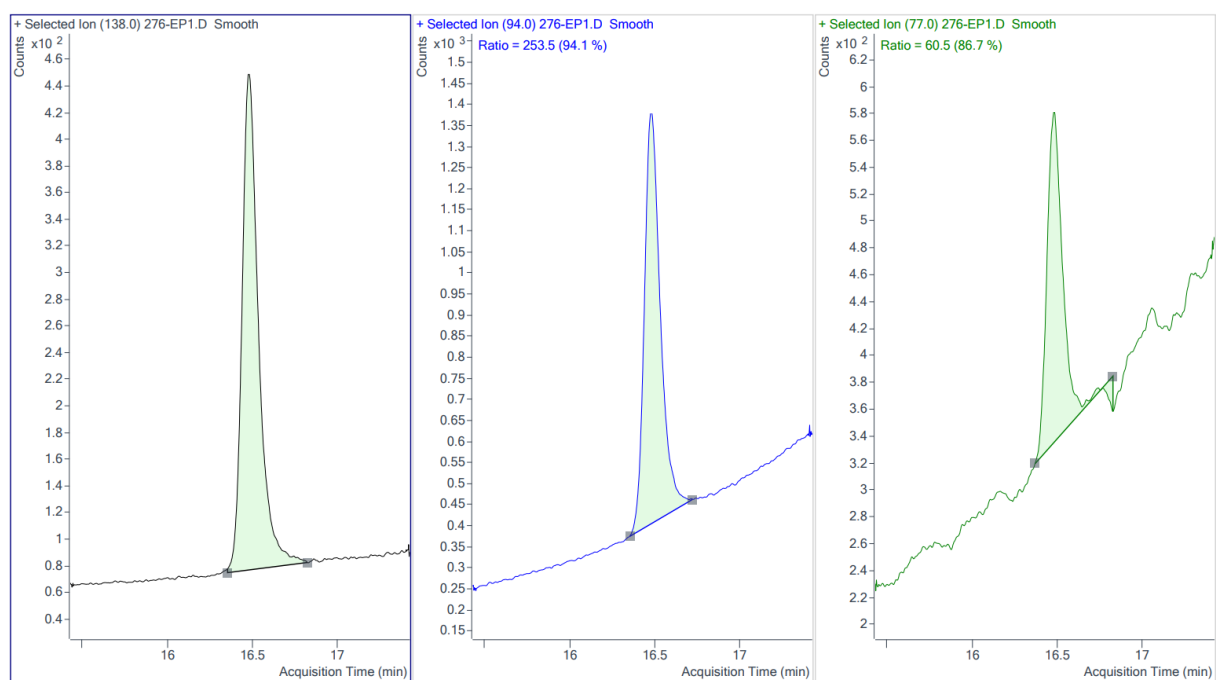


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 51.

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

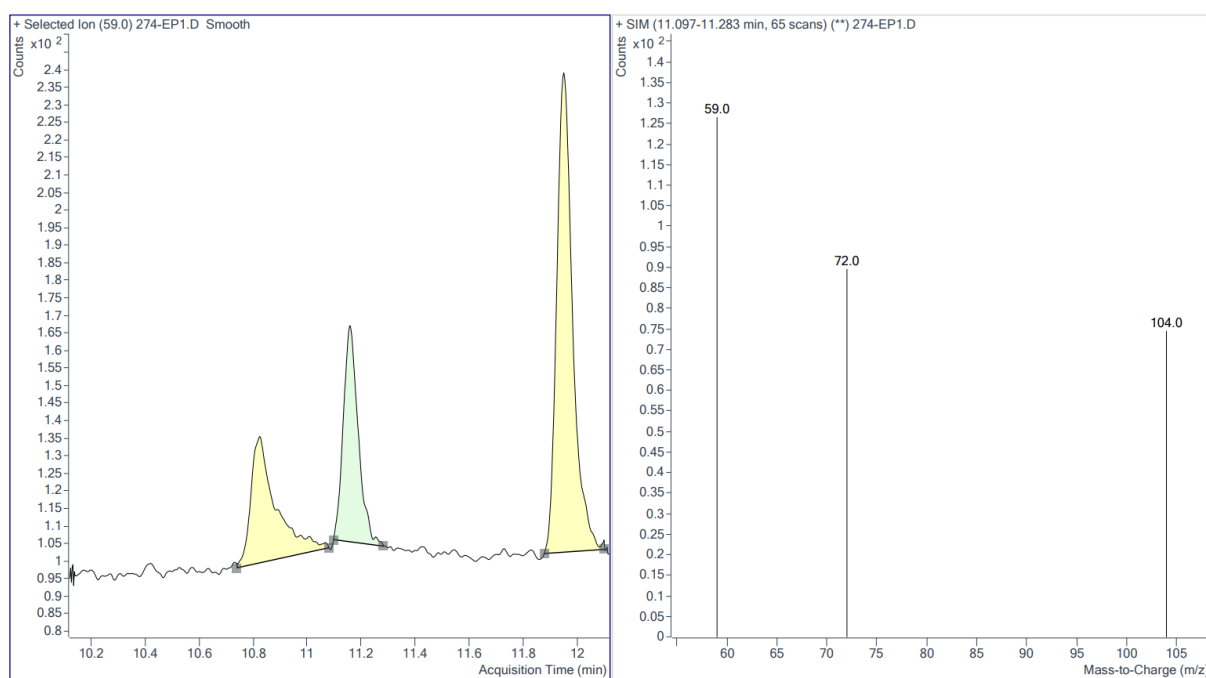


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 54.

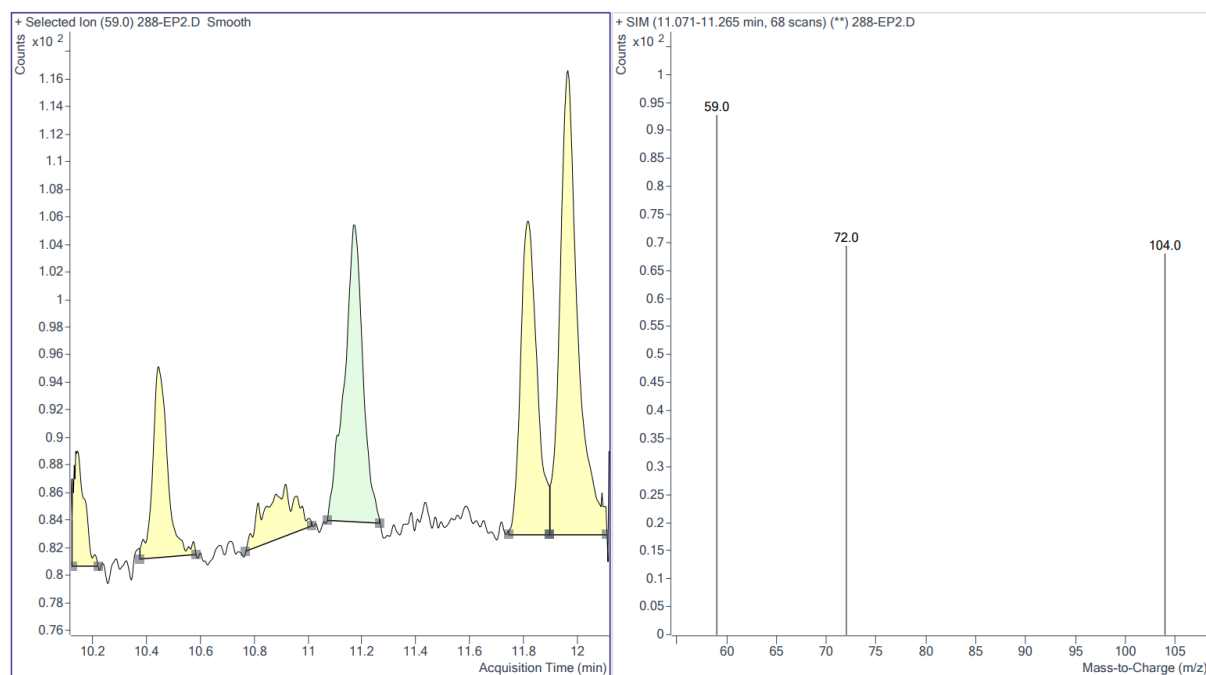


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 54.

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

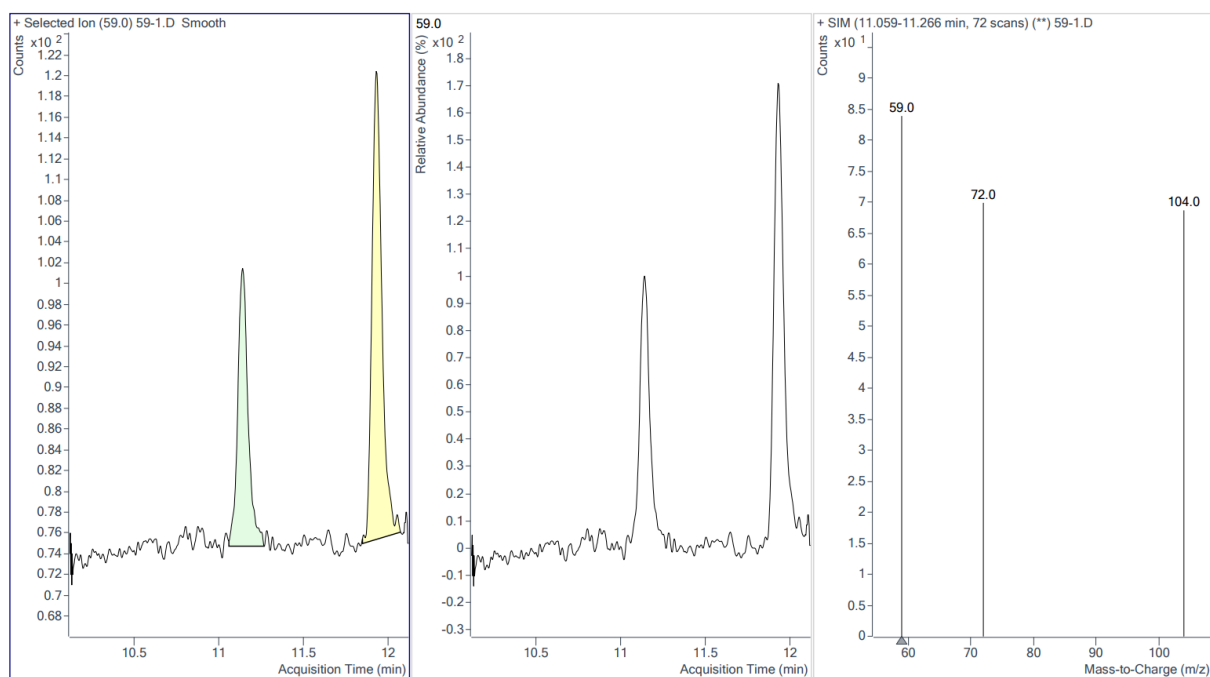


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 56.

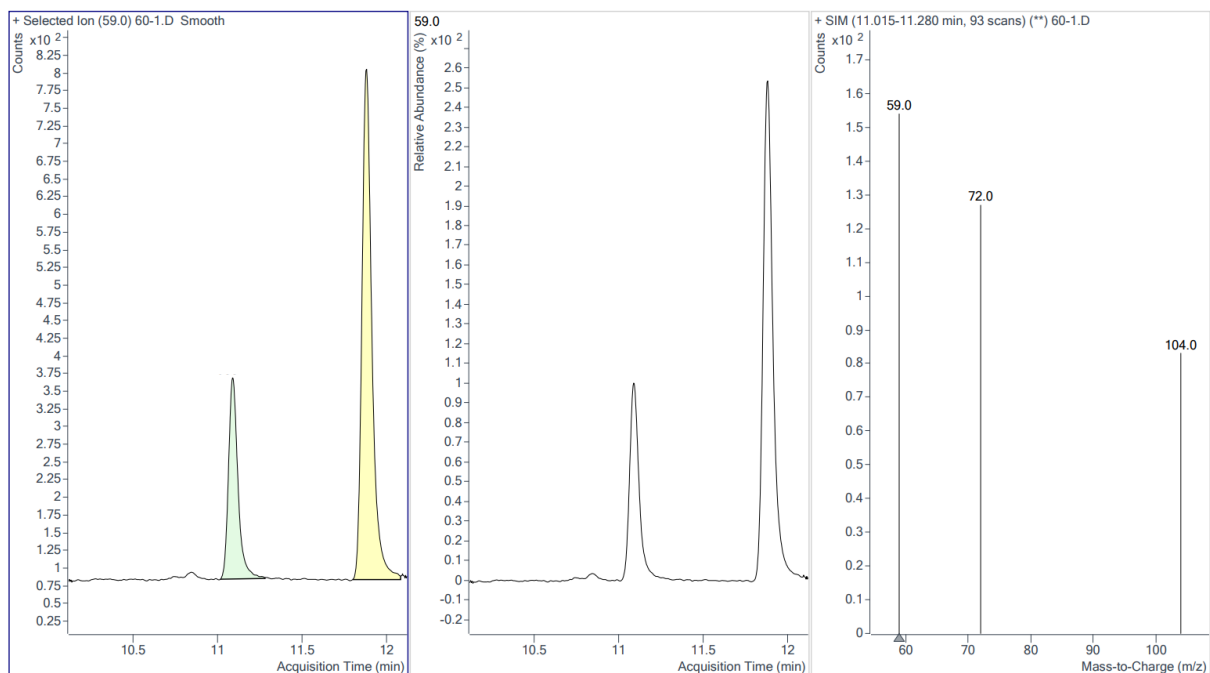


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 58.

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

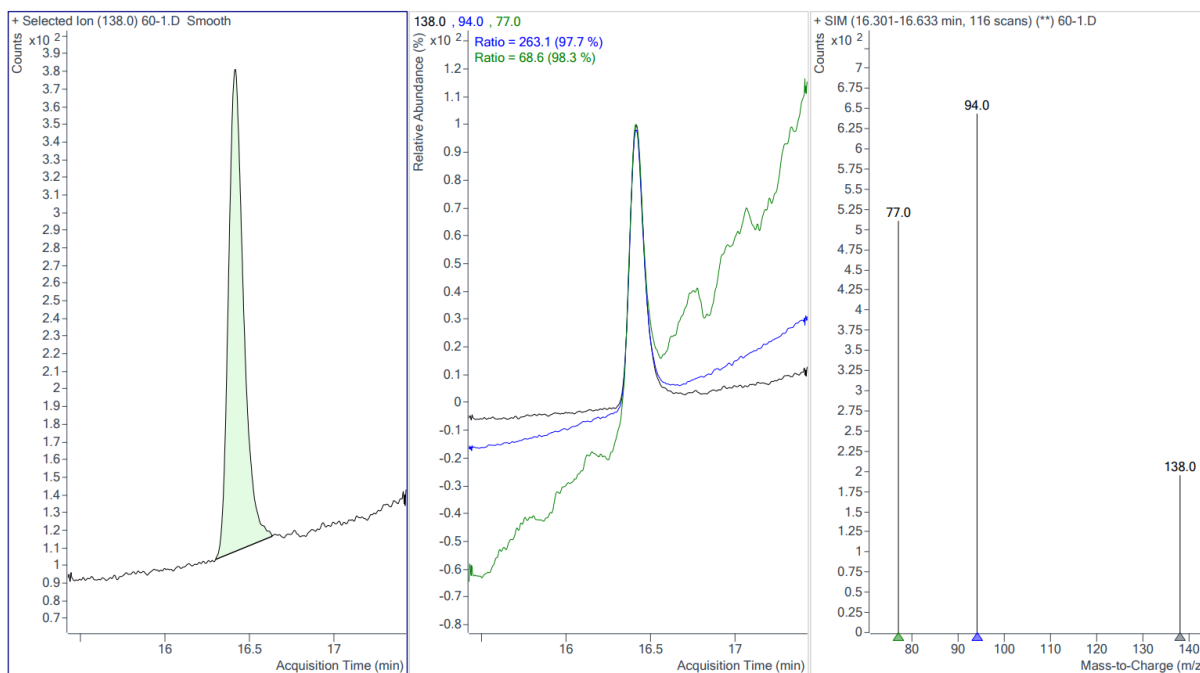


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 59.

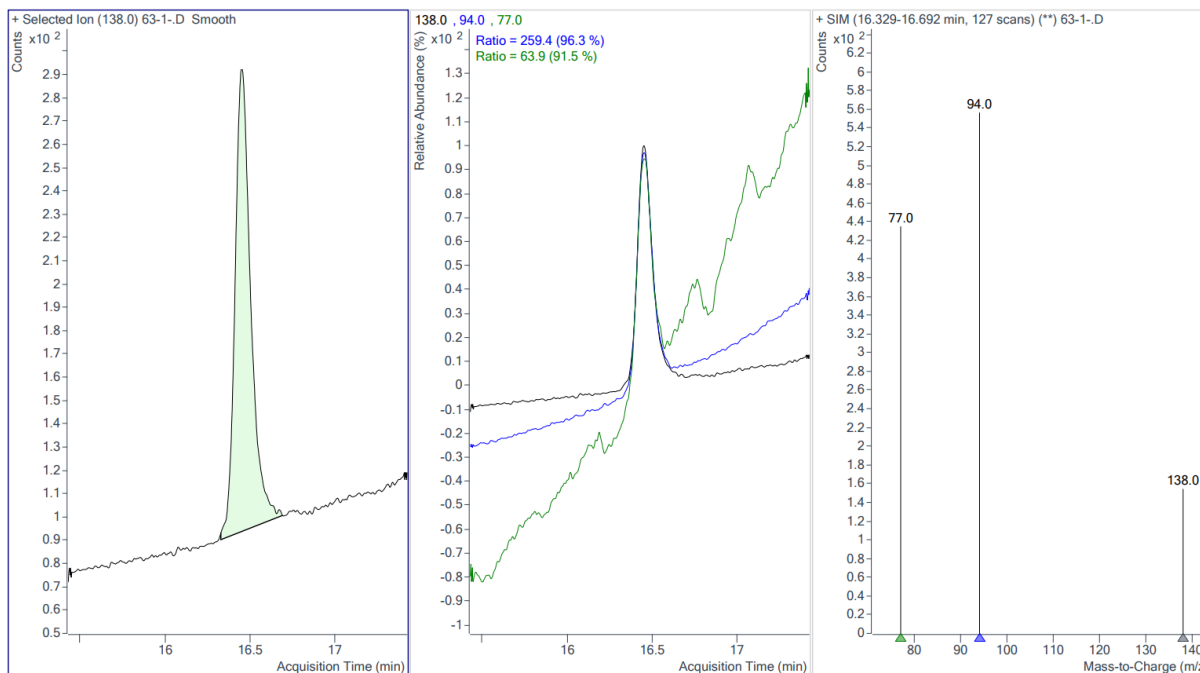


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 60.

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

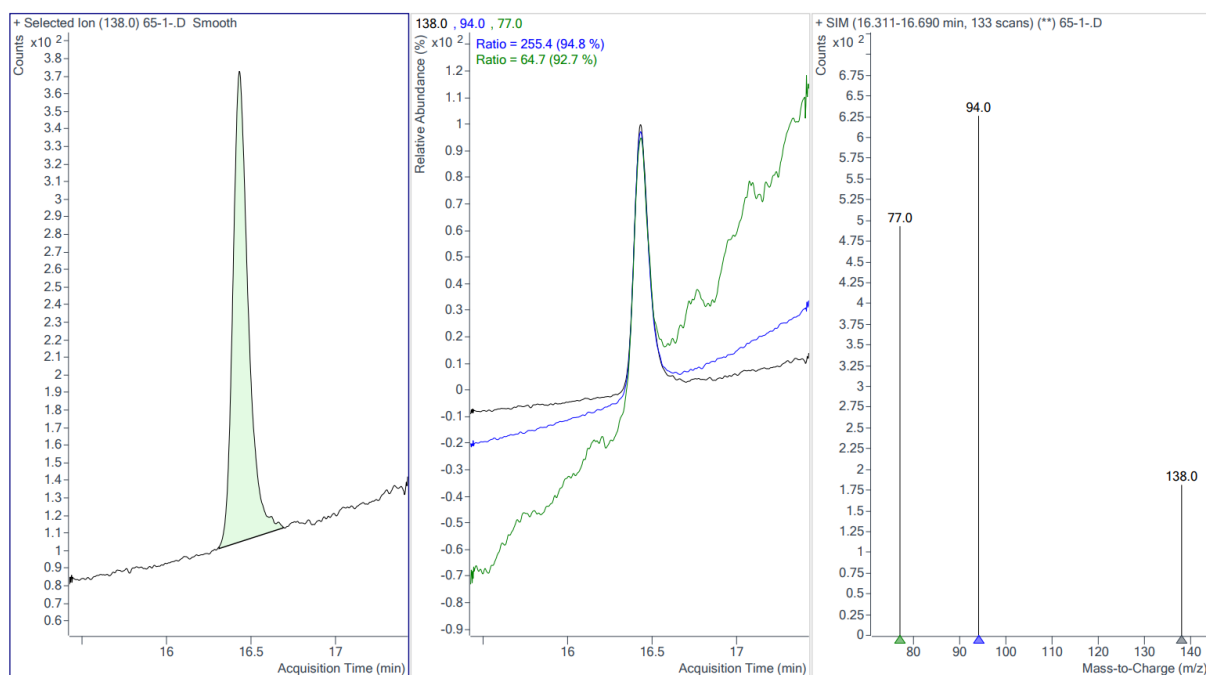


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 60.

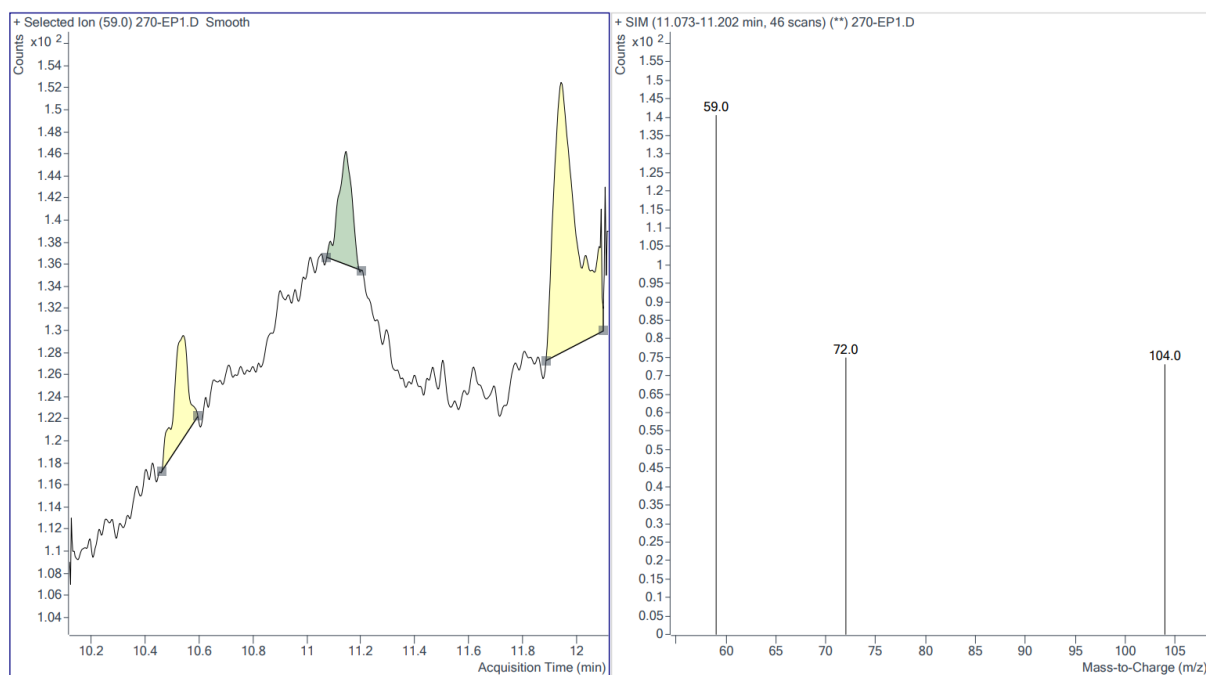


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 63.

ANNEXE L. Chromatogrammes des échantillons ayant révélé la présence de DEGEE et d'EGPhE.

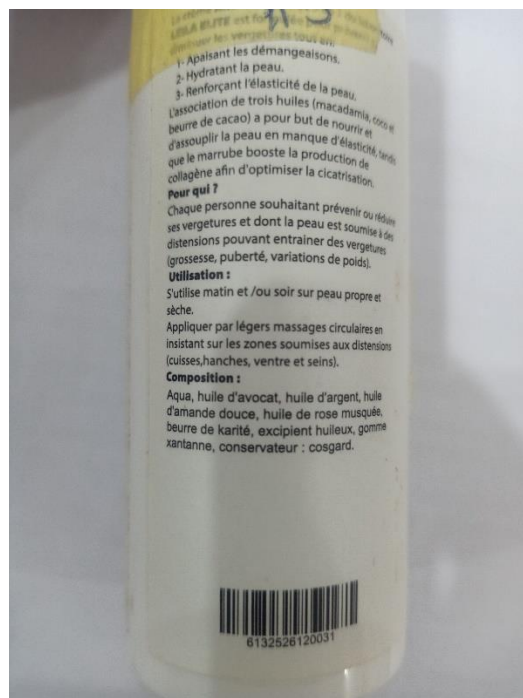
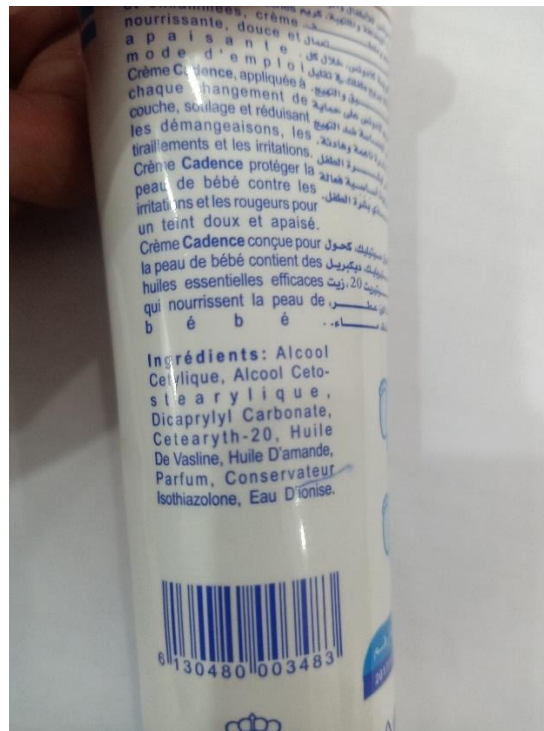


Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 65.



Chromatogramme et spectre de masse de l'échantillon 66.

ANNEXE M. Exemples d'échantillons mentionnant le terme «Conservateur» dans leurs compositions.



6	JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 26	6 Joumada El Oula 1431 21 avril 2010
	Vu le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 définissant les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation et de commercialisation sur le marché national des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ; Vu le décret exécutif n° 05-467 du 8 Dhou El Kaada 1426 correspondant au 10 décembre 2005 fixant les conditions et les modalités de contrôle aux frontières de la conformité des produits importés ; Après approbation du Président de la République ; Décète : Article 1er. — Le présent décret a pour objet de modifier et de compléter les dispositions du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé. Art. 2. — Les dispositions de l'article 3 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit : « Art. 3. — Sont considérés comme produits cosmétiques et produits l'hygiène corporelle, tels que définis à l'article 2 ci-dessus, les produits figurant à l'annexe I du présent décret ». Art. 3. — Les dispositions de l'article 5 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit : « Art. 5. — La liste des substances dont l'utilisation est prohibée dans la composition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle figure en annexe II de l'original du présent décret ». Art. 4. — Les dispositions de l'article 6 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit : « Art. 6. — La liste des substances, que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ne peuvent contenir que dans le respect des restrictions, figure en annexe III de l'original du présent décret ». Art. 5. — Les dispositions de l'article 7 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit : « Art. 7. — La liste des colorants, que peuvent contenir les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, figure en annexe IV de l'original du présent décret ». Art. 6. — Les dispositions de l'article 8 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit : « Art. 8. — La liste des agents conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle figure en annexe V de l'original du présent décret.	La liste des filtres ultraviolets, que peuvent contenir les produits cosmétiques, figure en annexe VI de l'original du présent décret. » Art. 7. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 susvisé, un <i>article 8 bis</i> rédigé comme suit : « Art. 8 bis. — Les copies des annexes II, III, IV, V, VI, jointes à l'original du présent décret, sont disponibles au niveau des directions régionales du commerce, des directions de wilayas du commerce, du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage et des chambres de commerce et d'industrie ». Art. 8. — Les dispositions de l'article 13 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit : « Art. 13. — Les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle sont soumis à une autorisation préalable à leur fabrication, conditionnement ou importation, délivrée sur la base d'un dossier adressé aux services de la direction de wilaya du commerce territorialement compétente et comprenant les éléments suivants : 1) une copie légalisée de l'extrait du registre de commerce du fabricant, du conditionneur ou de l'importateur du produit ; 2) une copie légalisée de l'identifiant fiscal ; 3) une copie légalisée des statuts de la société ; 4) une copie légalisée de l'attestation de dépôt des comptes sociaux auprès du centre national du registre du commerce ; 5) un extrait de rôle apuré ; 6) une copie légalisée de l'attestation de mise à jour avec la CNAS et / ou la CASNOS ; 7) la dénomination et la désignation du produit en conformité avec l'annexe n° I prévue à l'article 3 du présent décret ; 8) l'usage et le mode d'emploi du produit ; 9) l'indication de la composition qualitative du produit ainsi que la qualité analytique des matières premières. Les substances chimiques doivent être désignées par leur dénomination usuelle et leur dénomination scientifique, lorsqu'elle existe, ou par leur dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé. Les substances d'origine végétale ou animale doivent être désignées par leur dénomination usuelle et accompagnées de l'indication de leur mode d'obtention ; 10) les résultats des analyses et des tests effectués sur les matières premières et les produits finis ; 11) les résultats des essais effectués et méthodes utilisées en ce qui concerne, notamment, le degré de toxicité cutanée, transcutanée ou muqueuse ; 12) le mode d'identification des lots de fabrication ;

Nom et Prénom : MECHERI Imane

Titre : Ethers de glycol dans les crèmes cosmétiques

Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat En Sciences Médicales
En Toxicologie

Résumé

Introduction :

La présence d'éthers de glycol (EG) dans les produits cosmétiques, en particulier les crèmes hydratantes et solaires, constitue un risque potentiel pour la santé, notamment en raison de leur application sans rinçage. Cette étude vise à évaluer la présence de quatre EG (EGPhE, DEGEE, EGDME et TEGDME) et à vérifier leur conformité avec la réglementation.

Matériel et méthodes :

Une étude descriptive transversale analytique a été menée sur 71 crèmes collectées dans divers points de vente à Constantine. Les analyses ont été effectuées par HS-GC-MS, une méthode validée pour quantifier les quatre EG. Les marges de sécurité (MoS) ont été calculées pour estimer les risques liés à l'exposition au phénoxyéthanol.

Résultats :

Le phénoxyéthanol a été détecté dans 57,7% des crèmes, avec des concentrations allant de 0,03% à 1,163% (moyenne : $0,279 \pm 0,295\%$). Sa présence est presque similaire dans les crèmes hydratantes (54,3%) et solaires (64,0%), ainsi que dans les produits algériens (53,7%) et importés (63,3%). Les crèmes pour enfants en contiennent à 64,3%, avec une concentration moyenne de 0,179%. Une association significative a été observée entre la mention de phénoxyéthanol sur l'étiquette et sa présence à des concentrations $>0,03\%$ ($p < 0,05$). Cependant, des incohérences d'étiquetage ont été relevées. La majorité des crèmes ne dépassent pas le seuil réglementaire de 1%, et les crèmes pour enfants respectent les recommandations de l'ANSM en France ($<0,4\%$). Le DEGEE a été détecté dans 42,3% des échantillons à des concentrations comprises entre 0,007% et 0,025%, bien qu'il ne soit pas mentionné sur l'étiquette. Aucun des éthers de glycol interdits n'a été détecté. Les calculs des MoS ont mis en évidence un risque accru pour les nourrissons de faible poids, soulignant l'importance d'un contrôle rigoureux des concentrations de phénoxyéthanol.

Conclusion :

Les résultats de notre étude appuient la nécessité d'un étiquetage plus précis et d'une réglementation stricte pour limiter l'exposition des populations vulnérables, en particulier les nourrissons.

Mots clés : Crème cosmétique, EGDME, DEGEE, TEGDME, EGPhE, Constantine, marge de sécurité, HS-GC-SM.

Directeur de thèse : DJAFER Rachid – Université Annaba

Année Universitaire : 2024-2025