

Comité scientifique spécialisé temporaire

Utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques

Experts : Catherine Artigou (Dermatologue, 75012 Paris), Anne-Sophie Ficheux (Université de Brest), Ronan Garlantézec (Université Rennes-1 et CHU de Rennes), Robert Garnier (Centre antipoison de Paris ; président du groupe de travail), Catherine Pecquet (Hôpital Tenon, APHP), Daniel Perdiz (Université Paris-Sud), Alain-Claude Roudot (Université de Brest)

Représentant l'Ansm : Hélène Duvignac, Patricia Gerbod, Brigitte Heuls, Thierry Thomas, Cécile Verdier

Auditions : Jean-Marc Giroux (Cosmed) ; contribution écrite de l'Institut national de la Consommation (INC)

Décembre 2017

Contenu

Création du CSST « Utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques ».....	3
Déroulement de l'expertise.....	3
Résultats.....	4
Auditions	4
Evaluation de l'Ansm (2012).....	5
Evaluation du SCCS (2016).....	8
Revue de la littérature.....	10
Effets sur la santé du phénoxyéthanol.....	10
Surveillance biologique des expositions.....	19
Evaluation de l'exposition des enfants de 3 ans ou moins au phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques	21
Le tableau 4 montre que l'exposition au phénoxyéthanol du fait des lingettes est presque pour moitié due à leur utilisation pour le nettoyage du siège.....	24
Synthèse et recommandations.....	25
Références.....	27
Annexe.....	32

Création du CSST « Utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques »

Par des courriers datés du 30 juillet et du 1^{er} septembre 2008, le Comité pour le développement durable en santé (C2DS) avait invité l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), dont les missions ont depuis été reprises par l'Agence nationale de sécurité des médicaments (Ansm), à évaluer la sécurité du phénoxyéthanol dans le cadre de la problématique des « substances toxiques » contenues dans les produits cosmétiques destinés aux bébés et distribués dans les maternités. Cette évaluation a abouti à la publication, en mai 2012, par l'Ansm, d'un rapport intitulé « *Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques* »[1], dans lequel les recommandations suivantes étaient formulées :

L'Ansm recommande pour les enfants de moins de 3 ans :

- *une non utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège et*
- *une restriction du phénoxyéthanol à la concentration de 0,4 % dans tous les autres types de produits (au lieu de 1 %, actuellement).*

L'Ansm a transmis ce rapport à la Commission européenne (CE), en septembre 2012. De 2013 à 2016, le Scientific committee on consumer safety (SCCS) de la CE a réévalué la sécurité du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques et son avis final publié en octobre 2016 [2], conclut à la sécurité du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques à la concentration maximale de 1 %. Il précise que la marge de sécurité (MoS) habituellement recommandée de 100 peut être réduite à 25 dans le cas du phénoxyéthanol, les données de toxicocinétique disponibles autorisant à s'exonérer du facteur d'incertitude de 4, utilisé par défaut pour prendre en compte la variabilité interspèces de la toxicocinétique.

Le 17 octobre 2016, la Fédération des entreprises de la beauté (Febea) a adressé à l'Ansm un courrier demandant le retrait des recommandations 2012, du site de l'Ansm, au motif qu'elles étaient en contradiction avec l'avis du SCCS. En octobre 2017, la Febea a déposé un recours gracieux contre le maintien de l'avis 2012 de l'Ansm sur le site internet de l'agence.

C'est dans ce contexte que l'Ansm a mis en place un CSST avec pour mission d'évaluer l'opportunité de maintenir des recommandations spécifiques à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants, notamment ceux de moins de 3 ans.

Déroulement de l'expertise

Après avoir auditionné, le 6 décembre 2017, les représentants de l'industrie cosmétique et les associations de consommateurs, le CSST a successivement :

- analysé les évaluations antérieurement conduites par l'Ansm (2012) et le SCCS (2016),
- examiné les données disponibles sur

- les effets sur la santé du phénoxyéthanol, y compris les relations dose-effet ou dose-réponse,
- les expositions au phénoxyéthanol de la population générale, en particulier celles résultant de l'utilisation de produits cosmétiques,
- identifié l'étude de référence et les effets critiques retenus pour la caractérisation des dangers,
- identifié une valeur de référence à utiliser comme point de départ (POD) pour le calcul des marges de sécurité (MoS),
- défini la MoS minimale à appliquer au POD,
- réalisé des évaluations de l'exposition des enfants de 0 à 3 ans au phénoxyéthanol dans des produits cosmétiques en utilisant les résultats d'une enquête de consommation nationale conduite auprès des parents de 1079 enfants [3-5] et pour différents niveaux de concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques (0,2 %, 0,3%, 0,4 % et 1 %),
- calculé les MoS correspondantes.

Résultats

Auditions

- 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, quand le phénoxyéthanol était le seul conservateur employé, il était généralement présent à une concentration comprise entre 0,6 et 0,8 %. Il ne serait pas utilisé à des concentrations supérieures à 0,8 %, à cause de la sensation d'irritation provoquée au-delà de ce seuil. En réponse aux questions des experts, M Giroux a indiqué ne pas avoir d'information sur les variations éventuelles de l'emploi du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques au cours des dernières décennies, non plus que sur les catégories de produits cosmétiques plus particulièrement concernées. Il a proposé d'interroger ses adhérents sur ces points, si le CSST le souhaitait.
- La Febea a décliné la proposition qui lui a été faite d'être entendue par le CSST
- L'Institut national de la consommation (INC) n'a pas souhaité être auditionné, mais a transmis un document (voir Annexe) de deux pages dans lequel il indique que, de son point de vue, « *la présence de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques dédiés aux enfants de moins de 3 ans ne se justifie pas et, à titre de précaution, devrait être absent des formules de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, des lingettes et jouets destinés à cette population* ». Dans le document transmis, ce positionnement n'est pas fondé sur une évaluation des risques sanitaires.
- L'Association « Que choisir ? » a indiqué ne pas pouvoir répondre à l'invitation qui lui a été faite d'être auditionnée par le CSST.

Evaluation de l'Ansm (2012)

L'évaluation des risques sanitaires sur laquelle se fondent les recommandations de l'Ansm [1] utilise une étude de toxicité subchronique (90 jours) conduite chez le rat et par voie orale [6]. Dans cette étude, des groupes de 10 à 15 animaux ont reçu 0, 40, 81, 164 ou 419 mg/kg pc/j de phénoxyéthanol dans leur alimentation, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines. Les effets observés en fin d'étude sont :

- une discrète (7-8 %) diminution du poids du foie aux deux plus fortes doses,
- une élévation discrète (333 U/L vs 299 U/L), mais statistiquement significative de l'activité de la phosphatase alcaline, à la plus forte dose, chez les mâles seulement ; l'activité des autres enzymes hépatiques n'était pas modifiée dans l'un ou l'autre sexe,
- une diminution de l'activité de la butyrylcholinestérase sérique à 40, 164 et 419 mg/kg pc/j (pas à 81 mg/kg pc/j), seulement chez les femelles et sans augmentation de l'effet avec la dose,
- une discrète (7 à 11 %) diminution de la cholestérolémie aux deux plus fortes doses, chez les femelles et seulement à la plus forte, chez les mâles,
- une discrète (4 %) diminution de la concentration sérique des protéines totales et des bêta-globulines, chez les mâles, respectivement à la plus forte et aux deux plus fortes doses,
- une discrète augmentation de la concentration sérique d'albumine à la plus forte dose et seulement chez les mâles,
- une discrète (4 à 10 %) diminution dose-dépendante du compte des plaquettes à toutes les doses et dans les deux sexes ; cet effet était régressif à l'arrêt du traitement,
- une augmentation du volume globulaire moyen (VGM), à la plus forte dose,
- une diminution des dépôts lipidiques dans le parenchyme hépatique chez les mâles et à la plus forte dose.

Sur la base de ces constatations, les auteurs de l'étude, suivis par les experts de l'Ansm (2012), ont considéré que les effets critiques du phénoxyéthanol étaient la modification de l'histologie hépatique (auteurs de l'étude), la modification de l'histologie hépatique et la baisse de la cholestérolémie (experts Ansm 2012) et ont retenu une dose maximale sans effet (NOEL selon les auteurs de l'étude et NOAEL selon les experts Ansm 2012) de 164 mg/kg pc/j.

Commentaires du CSST : Les effets critiques retenus par les experts de l'Ansm (2012), pour identifier le NOAEL, ne sont pas des effets adverses (par ailleurs, la diminution de la cholestérolémie était observable dès 164 mg/kg pc/j, chez les femelles). De même, les discrètes diminution du poids du foie et variations des protéines sériques, du compte des plaquettes et du VGM ne peuvent être considérées comme des effets indésirables. Les variations, non corrélées à la dose reçue, de l'activité de la cholinestérase sérique et l'augmentation de très faible amplitude de l'activité de la phosphatase alcaline, observée

seulement dans un groupe et chez les mâles ne sont pas interprétables comme des effets dus à l'exposition au phénoxyéthanol.

Au total, si cette étude devait être retenue, le NOEL ne serait pas identifiable (diminution dose-dépendante du compte des plaquettes, dès la plus faible dose) et le NOAEL serait de 419 mg/kg pc/j. Par ailleurs, cette étude (au demeurant conduite dans le respect des recommandations de l'OCDE et des bonnes pratiques de laboratoire) n'a pas fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique à comité de lecture, le rapport accessible ne présente pas toutes les données collectées et ni l'étude complète, ni le rapport qui en est issu n'ont été audités.

Pour calculer la MoS les experts de l'Ansm (2012) ont considéré que l'absorption digestive du phénoxyéthanol était complète et que son absorption cutanée était de 80 % pour les produits non rincés et de 40 % pour les produits rincés.

Commentaires du CSST : une étude *ex vivo*, utilisant la peau humaine et des cellules de Franz, indique une absorption de 37 ± 10 % et 34 ± 8 % du phénoxyéthanol à respectivement 1 % et 0,2 % dans des produits rincés ; les valeurs correspondantes pour les produits non rincés sont de 78 ± 7 % et 81 ± 10 % [8]. Les approximations proposées par l'Ansm (2012) semblent acceptables. A partir des mêmes données, le SCCS (2016) propose de retenir 47 % et 85 % pour le passage cutané des solutions à 1 % de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques, respectivement rincés et non rincés. Par ailleurs, les données de toxicocinétique disponibles chez le rat sont, de fait, en faveur d'une absorption digestive complète [2].

La MoS retenue pour l'évaluation des risques est de 100 (correspondant à un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte de la variabilité interespèces de la sensibilité aux effets toxiques et à un autre facteur de 10 pour la variabilité de la sensibilité aux effets toxiques dans l'espèce humaine).

Commentaires du CSST : Le facteur d'incertitude de 10 retenu pour l'extrapolation à l'espèce humaine des données expérimentales collectées chez le rat est pessimiste. En effet, les données disponibles sont plutôt en faveur d'une moindre sensibilité de l'espèce humaine aux effets toxiques du phénoxyéthanol, en tout cas à ses effets hémolytiques qui sont ses effets toxiques les mieux documentés et ceux qui sont généralement considérés comme ses effets critiques :

- En effet, après administration unique ou répétée, par voie orale ou cutanée, chez le rat, la souris ou le lapin, l'effet systémique le plus constamment observé et celui survenant aux doses les plus faibles est une hémolyse [1,2,9-11].

- *In vitro*, le phénoxyéthanol est beaucoup plus hémolytique pour les hématies de lapin que son principal métabolite l'acide phénoxyacétique [7].

- *In vitro*, le phénoxyéthanol est beaucoup plus hémolysant pour les hématies de souris de rats et de lapins que pour les hématies humaines [12].

- *In vivo*, le phénoxyéthanol est plus fortement hémolysant chez le lapin que chez le rat [13].

- *In vitro*, le phénoxyéthanol est beaucoup plus rapidement métabolisé en acide phénoxyacétique par des homogénats de fraction S9 de foie humain que par les fractions S9 de foie d'autres espèces (par ordre décroissant d'activité métabolisante, les fractions S9 des différentes espèces testées pouvaient être classées comme suit : homme > rat > souris > lapin) [14].

- *In vivo*, le métabolisme du phénoxyéthanol est plus lent chez le lapin que chez le rat : le pic de concentration de l'acide phénoxyacétique est plus tardif et la fraction sérique non métabolisé nettement plus importante, dans la première espèce que dans la seconde [7, 15]. Considérées dans leur ensemble, ces données sont en faveur d'un effet hémolysant direct du phénoxyéthanol inchangé entraînant une sensibilité maximale du lapin à l'hémolyse induite, parce que c'est l'espèce dont les hématies sont les plus sensibles à cet effet hémolysant et aussi, parce que c'est celle qui métabolise le plus lentement le phénoxyéthanol. Pour des raisons inverses, l'espèce humaine serait la moins sensible de celles évaluées pour ces effets hémolysants.

Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence, en raison du faible nombre d'études disponibles, en particulier dans l'espèce humaine, tant pour ce qui concerne les effets toxiques du phénoxyéthanol que pour ce qui a trait à sa toxicocinétique et à son métabolisme. La quasi-absence de données toxicologiques chez l'homme incite même à la prudence sur la pertinence de l'effet critique généralement retenu (l'hémolyse).

L'exposition au phénoxyéthanol, du fait de l'utilisation de produits cosmétiques, a été calculée en faisant l'hypothèse d'expositions maximales à des produits cosmétiques non rincés, rincés et d'hygiène buccale contenant 1 % de phénoxyéthanol chez l'adulte et chez l'enfant de moins de 3 ans. Les doses d'exposition maximale aux différentes catégories de produits chez l'adulte étaient issues des *SCCP's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 6th revision, December 2006*. En l'absence de proposition du SCCP visant le jeune enfant, les experts de l'Ansm (2012) avaient interrogé la Febea et ce sont les propositions de cette dernière qui avaient été retenues, sans que leur fondement soit présenté. Pour chacune des deux catégories d'individus (adulte et enfant de moins de 3 ans) un poids corporel unique avait été utilisé pour les calculs : respectivement, 60 kg et 3,4 kg.

Commentaires du CSST : L'évaluation faite de l'exposition maximale au phénoxyéthanol, du fait de l'utilisation de produits cosmétiques contenant 1 % de ce conservateur, est extrêmement grossière : parce qu'elle utilise un poids corporel unique pour chacune des 2 catégories d'individus considérées (adultes et enfants de moins de 3 ans), mais aussi en raison de l'évaluation faite des expositions maximales aux produits cosmétiques qui ne considère qu'un nombre limité de types de produits rincés et non rincés et qui ne prend pas

en compte la variabilité de l'utilisation selon le genre et l'âge des individus ; chez l'enfant de moins de 3 ans, les quantités appliquées et les fréquences d'utilisation ne sont pas autrement justifiées que par le fait que ce sont celles indiquées par la Febea.

Evaluation du SCCS (2016)

L'étude retenue par le SCCS pour son évaluation des risques sanitaires associés à la présence de phénoxyéthanol, dans les produits cosmétiques, est une étude de toxicité subchronique, conduite par voie cutanée, chez le lapin [7]. Des groupes de 10 animaux ont reçu des doses de 0, 50, 150 ou 500 mg/kg pc/j, 5 jours par semaine et pendant 13 semaines. Le phénoxyéthanol était appliqué sur la peau rasée et sous pansement occlusif pendant 6 heures ; au retrait de l'occlusion, la peau rasée n'était ni lavée, ni essuyée et il n'était pas observé de phénoxyéthanol résiduel au site d'application. Les effets observés au terme de l'étude étaient :

- une élévation de l'activité de l'ALAT chez les mâles traités par 50 mg/kg pc/j, mais dans aucun des autres groupes ;
- une irritation locale chez les animaux recevant la plus forte dose.

Aucun autre effet clinique, biologique, ou histologique n'a été observé. Les auteurs de l'étude, suivis par les experts du SCCS (2016) ont considéré qu'aucun effet systémique imputable à l'exposition au phénoxyéthanol n'est survenu, même à la plus forte dose, ce qui permet de retenir cette dernière (500 mg/kg pc/j) comme NOAEL. Pour tenir compte de l'administration intermittente (5 jours par semaine), le SCCS recommande un ajustement temporel (x 5/7), ce qui le conduit à retenir un NOAEL de 357 mg/kg pc/j.

Commentaire du CSST : L'étude retenue par le SCCS (2016) a le double avantage, sur celle choisie par l'Ansm (2012), d'être une étude par voie cutanée (qui est aussi la voie d'exposition principale au phénoxyéthanol qui résulte de l'utilisation de produits cosmétiques) et d'utiliser le lapin qui est l'espèce la plus sensible à l'effet hémolysant du phénoxyéthanol, qu'en première intention (voir ci-après), on peut considérer comme son effet critique . Cette étude identifie une dose maximale sans effet (NOAEL) mais pas de dose minimale produisant des effets indésirables (LOAEL). Par ailleurs, la publication rapportant les résultats de cette étude [7] ne les présente que partiellement (seulement les résultats de la surveillance de l'hémogramme et seulement dans le groupe recevant la plus forte dose et dans le groupe témoin sont détaillés ; de tous les autres paramètres cliniques, biologiques ou anatomo-pathologiques dans tous les groupes traités, il est seulement indiqué qu'ils n'ont pas montré d'anomalie).

La MoS retenue par le SCCS (2016) pour l'évaluation des risques est de 25. Elle correspond à un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité de la sensibilité aux effets toxiques dans l'espèce humaine et d'un autre de 2,5 pour tenir compte de la variabilité interespèces de la sensibilité aux effets toxiques. Le facteur d'incertitude habituellement utilisé par défaut pour

l'extrapolation interespèces est de 10 ; il se décompose en un facteur de 4 pour la variabilité de la toxicocinétique d'une espèce à l'autre et d'un facteur de 2,5 pour la variabilité toxicodynamique (en l'occurrence de la sensibilité à l'effet hémolysant). Les experts du SCCS ont considéré qu'il y avait des arguments toxicocinétique suffisants en faveur d'une moindre sensibilité de l'espèce humaine (comparée à celle du lapin) à l'hémolyse induite par le phénoxyéthanol (qui est l'effet critique retenu dans l'étude de référence conduite chez le lapin et dans la majorité des études expérimentales) : parce que c'est le phénoxyéthanol inchangé qui semble principalement responsable de l'hémolyse et parce qu'il est plus rapidement transformé en acide phénoxyacétique dans l'espèce humaine que chez le lapin (voir ci-dessus). En conséquence, le SCCS recommande de réduire le facteur d'incertitude correspondant à la variabilité interespèces de la toxicocinétique de 4 à 1 et le facteur d'incertitude global à 25.

Commentaires du CSST : De fait, les données mécanistiques sont en faveur de la responsabilité du phénoxyéthanol inchangé dans la production de l'hémolyse et les données toxicocinétiques, en faveur d'un métabolisme plus rapide du phénoxyéthanol chez l'homme que chez le lapin. Cependant, les preuves expérimentales des deux propositions peuvent, au mieux, être considérées comme limitées (études *in vitro*, voir ci-dessus : Evaluation de l'Ansm 2012). Par ailleurs, le SCCS ne propose pas de réduire le facteur d'incertitude de 2,5 pour la prise en compte de la variabilité interespèces de la toxicodynamie, alors qu'il y a également des preuves limitées (une étude *in vitro* : voir ci-dessus : Evaluation de l'Ansm 2012) d'une moindre sensibilité des hématies humaines (comparées à celles du lapin) à l'effet hémolysant du phénoxyéthanol. Les données expérimentales disponibles justifient la réduction du facteur d'incertitude global rendant compte de la variabilité interespèces de la sensibilité à l'effet hémolysant de 10, mais à 5 ou 3 ; certainement pas à 1. Par ailleurs, le corpus de données sur la toxicité du phénoxyéthanol, considéré dans son ensemble, est très lacunaire : on ne dispose d'aucune étude de toxicité chronique par voie cutanée ; les données dans l'espèce humaine sont très peu nombreuses, en particulier celles issues d'études épidémiologiques ; la plupart des études expérimentales disponibles n'ont pas fait l'objet de publications dans des revues scientifiques à comité de lecture et on n'en connaît que des rapports incomplets élaborés par ou pour les industriels commercialisant le phénoxyéthanol, qui en sont les commanditaires et les financeurs. Cette insuffisance quantitative et qualitative du corpus de données disponibles justifierait l'emploi d'un facteur d'incertitude complémentaire.

L'exposition au phénoxyéthanol du fait de l'utilisation de produits cosmétiques a été calculée par le SCCS en faisant l'hypothèse d'expositions maximales à des produits cosmétiques non rincés, rincés et inhalés, contenant 1 % du conservateur chez l'adulte. Les doses d'exposition maximale aux différentes catégories de produits chez l'adulte étaient issues des « *SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 8th revision, 2012* ». Pour les enfants de moins de 3 ans des évaluations des expositions ont été faites en utilisant des scénarios avec des poids corporels de 7, 8 ou 9 kg

(tableaux 7 et 8 et pages 81-82 du rapport SCCS [2]). Le poids corporel retenu pour les évaluations chez l'adulte n'est pas précisé.

Commentaires du CSST : L'évaluation faite de l'exposition maximale au phénoxyéthanol, du fait de l'utilisation de produits cosmétiques contenant 1 % de ce conservateur, est extrêmement grossière en raison de :

- l'utilisation d'un poids corporel unique (adultes) ou d'une série réduite de poids corporels dans une fourchette étroite (7, 8 et 9 kg chez les enfants de moins de 3 ans, alors que dans cette tranche d'âge, le poids corporel peut varier de moins de 3 kg à plus de 15 kg),
- l'évaluation faite des expositions maximales aux produits cosmétiques qui ne considère qu'un nombre limité de types de produits et qui ne prend pas en compte la variabilité de l'utilisation selon le genre et l'âge des individus ; chez l'enfant de moins de 3 ans, les quantités appliquées et les fréquences d'utilisation retenues sont celles indiquées pour les adultes, ajustées sur la surface corporelle, ce qui est évidemment erroné.

Revue de la littérature

Effets sur la santé du phénoxyéthanol

La revue des données publiées réalisée par le CSST sur les effets sur la santé du phénoxyéthanol a été ciblée sur les effets locaux et sur les effets d'expositions répétées chez l'homme et chez l'animal, à l'exclusion de ceux résultant d'expositions aiguës ou subaiguës (< 90 jours) qui sont impropres à l'évaluation des risques résultant de l'exposition habituelle au phénoxyéthanol, du fait de sa présence dans des produits cosmétiques.

Effets locaux

Des tests d'irritation cutanée et oculaire, conduits chez le lapin, dans des études conformes aux recommandations OCDE ont montré que le phénoxyéthanol pur est faiblement irritant pour la peau et modérément irritant pour les yeux [16, 17].

Un test de maximisation conduit chez le cobaye est négatif : au vu des résultats de cette étude, le phénoxyéthanol n'est pas considéré comme une substance sensibilisante [18].

Il n'a pas été observé de signes locaux d'irritation ou d'allergie après l'application cutanée répétée d'une solution aqueuse à 2,2 % ou d'une crème à 2 % de phénoxyéthanol pour le traitement de plaies superficielles ou de brûlures cutanées [19,20]. De même, chez des volontaires sains, l'application sous pansement occlusif, pendant 24 heures, d'une solution de phénoxyéthanol à 2% dans de l'alcool éthylique à 20°, n'a pas produit d'irritation locale [21].

Les cas humains de réaction allergique imputable au phénoxyéthanol des cosmétiques ne sont globalement pas très fréquents. Il peut s'agir de réactions allergiques immédiates ou retardées.

Concernant les cas de réaction d'hypersensibilité immédiate, aux 4 cas déjà inclus dans le rapport de l'Ansm 2012 [22-25], s'ajoute un 5^{ème} cas publié depuis [26] : il s'agit dans tous

les cas d'urticaires de contact récidivantes, après application de divers cosmétiques, avec pour la dernière, une anaphylaxie grade 2, après application d'un lait corporel sur les membres et des explorations allergologiques positives pour le 2-phénoxyéthanol. Un 6^{ème} cas est rapporté par l'un des experts du CSST (C Pecquet, communication personnelle) : il s'agit d'un cas d'anaphylaxie grade 3 après enveloppement à base d'algues, le conservateur de la préparation était le phénoxyéthanol. Les tests cutanés à lecture immédiate (open/prick) étaient positifs avec l'enveloppement et avec le phénoxyéthanol (Chemotechnique 1 % vaseline). Pour toutes ces observations, il est impossible de préciser le mécanisme IgE-médié ou non des réactions observées, mais leur rareté, l'apparition immédiate après le contact et la sévérité des manifestations sont plus en faveur d'une réaction IgE médiée que d'un autre mécanisme.

Concernant les cas de dermatite suspectés de résulter d'une réaction d'hypersensibilité retardée. La sensibilisation au phénoxyéthanol est habituellement explorée par un test épicutané, à la concentration de 1% dans la vaseline. Cette préparation ne fait pas partie de la batterie standard européenne des tests épicutanés, aussi n'est-elle pas testée systématiquement.

- *Prévalence générale* : En Europe, la base de l'IVDK, qui regroupe les données de 56 départements de dermatologie en Suisse, Allemagne et Autriche, ne montre pas d'augmentation significative de la fréquence de sensibilisation chez des patients consultant pour suspicion d'allergie cosmétique, depuis 1990. Entre 1990 et 1994, 0,10% des tests au phénoxyéthanol étaient positifs ; entre 1996 et 2009, le pourcentage était de 0,24% et il était de 0 % entre 2006 et 2011 (avec cependant un test positif 1 + chez 3 patients sur 277, mais avec un doute sur la pertinence dans les 3 cas) [27]. Hors d'Europe, à Singapour, chez des patients testés pour suspicion d'allergie de contact entre 2006 et 2011, 0,34% avaient un test positif au phénoxyéthanol [28].
- *Prévalence dans des populations particulières* : Chez des patients avec ulcère de jambe, considérés à risque de sensibilisation du fait de l'effraction cutanée, une étude prospective française sur 309 cas a montré une fréquence de positivité du test au phénoxyéthanol de 0,3%, donc faible [29]. Chez l'enfant, une étude rétrospective anglaise chez 500 individus de moins de 16 ans, recensant les 23 allergènes les plus fréquents, n'a pas noté la présence du phénoxyéthanol [30]. Une étude italienne chez 321 enfants de moins de 3 ans a observé une seule positivité avec le mélange méthylidibromoglutaronitrile (MDGN)/2-phénoxyéthanol, mais l'on sait que le MDGN est, dans la très grande majorité des cas, le responsable de la sensibilisation au mélange [31].

Pourtant le phénoxyéthanol est très utilisé, seul ou en association dans de nombreux cosmétiques, surtout non rincés. Uter W et al. ont recherché, entre 2006 et 2009, la présence de phénoxyéthanol dans 4680 produits cosmétiques : 30,1% en contenaient, avec en premier lieu les produits solaires (54,6%), puis les crèmes (41,9%) ; venaient ensuite le maquillage (30,5%) et les shampoings (30,2%), les produits pour cheveux (20,5%), les gels douche (19,5%) et les savons (10,3%) [32].

Dans la série de Schnuch et al., le test épicutané au phénoxyéthanol n'était positif que chez 0,14 % des 4995 patients testés ; cela correspondait à 1,64 % des tests épicutanés positifs avec des conservateurs de produits cosmétiques, alors que le phénoxyéthanol était présent dans 29,6 % des 3541 produits cosmétiques impliqués [33].

Globalement, aux concentrations présentes dans les produits cosmétiques ($\leq 1\%$), le phénoxyéthanol n'est pas susceptible de produire une dermatite d'irritation ; bien que parfois responsable d'allergie de contact, les réactions immédiates sont rares et le phénoxyéthanol fait partie des conservateurs les mieux tolérés sur le plan de l'allergie retardée. Chez l'enfant, malgré le peu d'études disponibles, la tolérance semble également bonne.

Etudes épidémiologiques

Plusieurs résultats récents utilisant les données de la cohorte mère-enfant PELAGIE apportent des éléments nouveaux sur la relation entre l'exposition à l'EGPHE et des anomalies de la reproduction et du développement. Cette cohorte a été mise en place suite aux recommandations émises par l'expertise Collective de l'Inserm « *Ethers de Glycol : Quels risques pour la santé ?* » et qui soulignaient le besoin de développer des recherches, notamment épidémiologiques, pour mieux évaluer les dangers et les risques de ces substances [10].

La cohorte PELAGIE a inclus 3421 femmes enceintes, avant la 19^{ème} semaine d'aménorrhée, de 2002 à 2006, en population générale en Bretagne. A l'inclusion, les femmes répondaient à un auto-questionnaire qu'elles renvoyaient à l'unité coordonnant cette étude (Inserm U625 devenue depuis Inserm U1085), accompagné d'un échantillon d'urine (premières urines du matin). Les femmes étaient suivies jusqu'au terme de leur grossesse, l'état de santé de leurs enfants étant évalué à la naissance. Les enfants ont été suivis à 2, 4 et 6 ans. Un suivi à la puberté est actuellement en cours. A partir des urines recueillies (premier trimestre de grossesse, puis à 6 ans chez les enfants), des mesures de huit métabolites d'éthers de glycol (dont l'acide phénoxyacétique, métabolite principal du phénoxyéthanol) ont été effectués par GC/MS [34,35].

Des résultats ont été publiés concernant la description des niveaux urinaires des métabolites d'EG et l'étude de leurs déterminants ([35] et voir ci-dessous : *Surveillance biologique des expositions*), la relation entre ces métabolites et la survenue de malformations congénitales [34], le délai nécessaire à concevoir [36] et des scores de développement neurocognitifs des

enfants à l'âge de 6 ans [37]. Enfin une étude a mis en relation les concentrations urinaires d'acide phénoxyacétique et celles d'hormones stéroïdiennes dans le sang du cordon [38].

Aucune association n'a été observée entre les concentrations d'acide phénoxyacétique dans les urines et la survenue de malformations congénitales [34].

En revanche une association entre les niveaux urinaires croissants d'acide phénoxyacétique (n=519 femmes tirées aléatoirement dans la cohorte) et un allongement du délai nécessaire à concevoir a été observée [35] ; l'odds ratio (OR) de la fécondabilité était de 0,70 (IC 95 % : 0,52-0,95) quand les femmes du quatrième quartile de la distribution de la concentration urinaire d'acide phénoxyacétique ($\geq 1,38$ mg/L) étaient comparées à celles du premier quartile ($< 0,14$ mg/L).

De même, chez 204 enfants de 6 ans tirés au sort dans la cohorte, ceux dont les niveaux urinaires d'acide phénoxyacétique appartenaient au 3^{ème} tercile de la distribution ($> 0,781$ mg/L) avaient une diminution statistiquement significative des scores évaluant leur capacité de compréhension verbale (WISC-IC) quand on les comparait à ceux du premier tercile ($\leq 0,224$ mg/L) [37].

Enfin, pour 350 enfants tirés au sort dans la cohorte, la relation entre la concentration urinaire d'acide phénoxyacétique et les concentrations d'hormones stéroïdiennes dans le sang du cordon a été étudiée. On observait, uniquement chez les garçons, une association inverse entre les deux paramètres : la concentration sanguine de certaines hormones stéroïdiennes (17-alpha-hydroxypregnénolone, delta-5-androstènediol, dehydroépiandrosterone, testostérone totale) diminuait quand la concentration urinaire d'acide phénoxyacétique augmentait. Tandis que chez les filles on observait une augmentation des concentrations sanguines de SHBG et de 16-alpha-hydroxydéhydroépiandrosterone quand la concentration urinaire d'acide phénoxyacétique s'élevait [38].

Globalement, dans la cohorte PELAGIE, l'élévation de la concentration d'acide phénoxyacétique, principal métabolite urinaire du phénoxyéthanol, mesuré dans les urines des femmes enceintes recueillies en début de grossesse, a été associée à une allongement du délai nécessaire à concevoir, à des modifications des niveaux de plusieurs hormones stéroïdiennes dans le sang du cordon et à des modifications d'un score de compréhension verbale chez l'enfant à l'âge de 6 ans. Ces résultats sont rapportés, à notre connaissance, dans la littérature internationale pour la première fois et doivent être reproduits. Même s'il existe une plausibilité biologique aux résultats observés, on ne peut exclure qu'ils soient dus à une ou plusieurs autres substances chimiques dont les concentrations seraient fortement corrélées à l'exposition au phénoxyéthanol ou à l'excrétion urinaire de son métabolite l'acide phénoxyacétique. Un travail spécifique pour mieux identifier les sources d'exposition au phénoxyéthanol, ainsi que les co-expositions éventuelles est nécessaire. En l'état, ces données épidémiologiques ne peuvent être utilisées pour l'évaluation des risques associés à l'exposition au phénoxyéthanol.

Etudes de toxicité à doses répétées

Hors les deux études de référence utilisées respectivement par l'Ansm (2012) et par le SCCS 2016, 12 autres études de toxicité à dose répétée sont disponibles : 9 par voie orale [7,39-46], 2 par voie cutanée [47,48] et 1 par inhalation [49].

Les études par voie orale sont : une étude de toxicité subaiguë de 10 jours par voie orale [7], une étude des effets sur le développement foetal pendant laquelle les rattes gestantes ont reçu du phénoxyéthanol du 6^{ème} au 19^{ème} jour de la gestation [43], 4 études de toxicité subchronique de 90 jours par voie orale [39-42], une étude de fertilité conduite sur deux générations [44] et 2 études de toxicité chronique (2 ans) par voie orale [45,46].

- L'étude de toxicité subaiguë (10 jours) [7] et l'étude des effets sur le développement [43] sont impropres, du fait de leurs durées trop brèves (et de l'absence d'effet sur le développement décelé par la seconde), à l'évaluation des risques résultant de l'exposition habituelle au phénoxyéthanol, du fait de sa présence dans des produits cosmétiques.
- Les 4 études supplémentaires de toxicité subchronique par voie orale sont résumées dans le tableau 1. On peut constater que l'étude de toxicité subchronique la plus pertinente pour identifier un NOAEL n'est pas celle d'Edwards (1997) [6] retenue par l'Ansm (2012)[1] : parce que dans cette étude, le NOAEL retenue par l'Ansm (2012) est , en fait, un NOEL et que le NOAEL est plutôt de 419 mg/kg pc/j. L'étude MHLW (2003), conduite chez le rat lui est préférable : elle est également méthodologiquement bien conduite et elle identifie véritablement un NOAEL, chez le rat mâle, de 369 mg/kg pc/j. Cependant, du fait de leur durée trop brève, ces études de toxicité subchronique, ne peuvent être retenues comme études de référence pour l'identification d'un NOAEL ou d'un LOAEL, s'il existe des études de toxicité chronique bien conduites, ce qui est le cas.
- Dans l'étude de fertilité conduite sur deux générations, chez des souris CD-1 [44], les mâles de la génération 0 ont reçu des doses de 0, 400, 2000 ou 4000 mg/kg pc/j de phénoxyéthanol, pendant 126 jours (et les femelles environ le double). Une diminution modérée de la prise de poids et une augmentation (également discrète) du poids relatif du foie ont été observés aux deux plus fortes doses dans les deux sexes, ce qui permet d'identifier des NOAEL de 400 mg/kg pc/j chez les mâles et de 950 mg/kg pc/j chez les femelles.
- Les deux études de toxicité chronique par voie orale ont été conduites chez le rat pour l'une [45] et chez la souris, pour l'autre [46] :
 - o Des rats F344 ont reçu des doses de 0, 124, 249, ou 510 mg/kg pc/j de phénoxyéthanol pour les mâles et de 0, 191, 380 ou 795 mg/kg pc/j pour les femelles, dans leur eau de boisson, pendant 104 semaines [45]. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs, quel qu'en soit le site et tous sites confondus, dans l'un ou l'autre sexe. A la plus forte dose, des augmentations du VGM, de la bilirubinémie et de l'azotémie et une

diminution de la triglycéridémie ont été notées, chez les femelles ; chez les mâles c'étaient une augmentation de l'activité de l'ALT, des diminutions des concentrations sériques des protéines totales et de la créatinine, ainsi qu'une hyperplasie de l'épithélium urothélial. Les NOAEL identifiés dans cette étude étaient donc de 249 mg/kg pc/j, chez les mâles et 380 mg/kg pc/j chez les femelles.

- Des souris B6D2F1 ont reçu, dans leur eau de boisson et pendant 104 semaines, des doses de 0, 468, 898 ou 1701 mg/kg pc/j de phénoxyéthanol, pour les mâles et 0, 586, 1072 ou 2058 mg/k pc/j pour les femelles [46]. Le traitement n'a entraîné une augmentation de l'incidence des tumeurs, quel qu'en soit le site ou tous sites confondus, dans aucun des groupes traités. Aucune altération histologique imputable au traitement n'a été identifiée. Aux deux plus fortes doses, il a été observé des diminutions des consommations d'eau et d'aliments, ainsi que du poids des animaux. Chez les mâles étaient, en outre, notées une diminution de la cholestérolémie et des phospholipides, de la triglycéridémie, du compte des leucocytes et de la kaliémie à la plus forte dose ; chez les femelles, des diminutions des activités des enzymes hépatiques (ALT, AST, LDH), de la calcémie et de la triglycéridémie, ainsi que des augmentations de l'activité des phosphatases alcalines, de la natrémie et de la chlorémie ont été notées à la plus forte dose. Sur la base des altérations des comportements alimentaires et de la diminution de la prise de poids, des NOAEL de 468 mg/kg pc/j chez les mâles et de 586 mg/kg pc/j chez les femelles.

Globalement, si une étude de toxicité à dose répétée par voie orale devait être retenue pour l'identification d'un NOAEL, ce serait certainement l'étude de toxicité chronique conduite chez le rat [45], parce qu'elle est méthodologiquement bien conduite, parce que c'est une étude dont la durée est adaptée à l'évaluation des risques sanitaires associés à une exposition habituelle au phénoxyéthanol du fait de l'emploi de produits cosmétiques et enfin parce que des deux études de toxicité chronique disponibles, c'est celle conduite chez le rat qui identifie le NOAEL le plus faible : 249 mg/kg pc/j, chez les mâles ; l'effet critique étant l'hyperplasie de l'épithélium urothélial.

Tableau 1 : Etudes de toxicité subchronique par voie orale

Référence	Espèce et conditions d'exposition	Effets observés	NOAEL	Commentaires
Bayer (2002) [39]	Rats Wistar Gavage 0, 34, 169 ou 697 mg/kg pc/j chez les mâles 0, 50, 234 et 939 mg/kg pc/j chez les femelles Pendant 90 jours	Aucun effet adverse (clinique, biologique, histologique) observé, selon les auteurs	Mâles : 697 mg/kg pc/j Femelles : 939 mg/kg pc/j	En fait, variations de faible amplitude mais statistiquement significatives observées dans l'un et/ou l'autre sexe à la plus forte dose sur plusieurs paramètres (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, volume globulaire moyen, comptes des leucocytes et des lymphocytes, ALAT, triglycérides, cholestérol, protéines et albumine plasmatiques, chlorémie, calcémie, concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes). Ces discrètes anomalies sont considérées comme non-significatives dans cette étude. Des anomalies semblables ont été prises en compte pour l'identification d'un LOAEL, dans l'étude Unilever [9] retenue comme étude de référence par l'Ansm (2012). Par ailleurs, les consommations d'eau et d'aliments, ainsi que la prise de poids ont décru dans tous les groupes d'animaux de cette étude) y compris les témoins, ce qui indique une probable infection. Ce problème justifie de ne pas retenir cette étude pour l'identification d'un NOAEL.
Edwards et al. (1987) [6]	Rats Wistar Dans l'alimentation 0, 40, 81, 164, 419 mg/kg pc/j Pendant 90 jours	Variations de faible amplitude mais statistiquement significatives dans l'un ou l'autre sexe à la plus forte ou aux deux plus fortes doses de divers paramètres (poids du foie, phosphatase alcaline, butyrylcholinestérase sérique, cholestérolémie, protéines	164 mg/kg pc/j (NOEL)	Certains des effets observés sont plutôt bénéfiques qu'indésirables (diminution de la cholestérolémie et des dépôts lipidiques hépatiques). Des variations semblables et de même amplitude sont considérées comme sans signification pathologique dans d'autres études. Certaines des anomalies prises en compte par

		totales, bêta-globulines, albumine, compte des plaquettes volume globulaire moyen, dépôts lipidiques dans le parenchyme hépatique).		les auteurs sont perceptibles aux deux plus fortes doses, mais elles ne sont prises en compte (par les auteurs et l'Ansm 2012) qu'à la plus forte Le NOAEL retenue par l'Ansm (2012) [1] n'en est pas un. Dans cette étude le NOAEL est plutôt de 419 mg/kg pc/j
Nipa Laboratories (1977) [40]	Rats Sprague-Dawley Gavage 0, 80, 400, 2000 mg/kg pc/j Pendant 90 jours	Dépression du système nerveux, central, diminution des prises alimentaires, hémolyse, lésions tubulaires rénales et plusieurs décès à la plus forte dose. Discrètes lésions tubulaires rénales chez les mâles à 400 mg/kg pc/j	80 mg/kg pc/j	Décès d'animaux dans tous les groupes font suspecter un phénomène intercurrent et/ou une médiocre gestion des animaux dans l'animalerie Concentration d'impuretés dans le phénoxyéthanol non précisée. Ces insuffisances justifient de ne pas retenir cette étude pour l'identification d'un NOAEL.
MHLW (2003) [41]	Rats F 344 Dans l'eau de boisson Males : 0, 96, 185, 369, 687 ou 1514 mg/kg pc/j Femelles : 0, 163, 313, 652, 1000, 1702 mg/kg pc/j Pendant 13 semaines	Hémolyse, élévation de l'azotémie et hyperplasie de l'épithélium urothélial aux 2 plus fortes doses dans les deux sexes	Mâles : 369 mg/kg pc/j Femelles : 652 mg/kg pc/j	Identification de NOAEL, mais c'est une étude de toxicité subchronique, de durée trop brève pour l'évaluation des risques associés à une exposition habituelle au phénoxyéthanol, du fait de l'emploi de cosmétiques.
MHLW (2003) [42]	Souris B6D2F1 Dans l'eau de boisson Males : 0, 182, 390, 765, 1178 ou 2135 mg/kg pc/j Femelles : 0, 236, 478, 948, 1514, 2483 mg/kg pc/j Pendant 13 semaines	Hémolyse à la plus forte dose, dans les deux sexes. Diminution de la cholestérolémie et des phospholipides aux 3 plus fortes doses, chez les mâles. Augmentation du poids des reins aux deux plus fortes doses dans les deux sexes.	Mâles : 390 mg/kg pc/j Femelles : 948 mg/kg pc/j	Le NOAEL retenu chez les mâles est plutôt un NOEL. Le NOAEL chez les mâles serait plutôt de 765 mg/kg pc/j Etude de toxicité subchronique, de durée trop brève pour l'évaluation des risques associés à une exposition habituelle au phénoxyéthanol, du fait de l'emploi de cosmétiques

Les études par voie cutanée, hors celle [7] retenue par le SCCS (2016) comme étude de référence [2], sont deux études des effets sur le développement conduites chez le lapin [47,48] par la même équipe.

- Dans la première [47], les femelles gestantes ont été traitées du 6^{ème} au 19^{ème} jour de la gestation par 0, 300, 600 ou 1000 mg/kg pc/j de phénoxyéthanol, sous pansement occlusif maintenu 24h/24. Le traitement n'a pas induit d'effet sur le développement. A la plus forte dose, il a été observé une perte de poids chez les mères et à toutes les doses des signes d'irritation au point d'application. Un NOAEL de 600 mg/kg pc/j, peut être retenue pour les mères.
- Dans la seconde étude [48], les femelles étaient traitées de la même façon et par les mêmes doses de 0, 300, 600 ou 1000 mg/kg pc /j, du 6^{ème} au 18^{ème} jour de la gestation. Aucun effet tératogène, embryotoxique ou foetotoxique n'a été observé. Des signes d'hémolyse étaient présents chez les mères aux deux plus fortes doses. Le NOAEL chez les mères était de 300 mg/kg pc/j.

Les résultats de ces deux études sont cohérents avec ceux de l'étude de Breslin et al. [7], retenue comme étude de référence par le SCCS (2016) [2]. Les NOAEL et/ou LOAEL identifiés dans les études de Scortichini et al [48] et Breslin et al [7] sont voisins : dans la première, ils sont de 300 et 600 mg/kg pc/j et dans la seconde, le NOAEL est de 357 mg/kg pc/j, après ajustement temporel. L'étude de Breslin et al. a l'avantage sur celle de Scortichini et al. d'être une étude conduite sur 90 jours au lieu de 13. L'étude de Breslin et al. [7] peut donc être, comme le propose le SCCS, retenue comme l'étude de référence pour l'identification du NOAEL par voie cutanée, qui après ajustement temporel est de 357 mg/kg pc/j.

L'étude par voie respiratoire est une étude de toxicité subaiguë (10 jours), à des concentrations de 40-1000 mg/m³. Elle a essentiellement montré des signes d'irritation des voies respiratoires [49]. La voie d'exposition et la durée de l'étude sont inadaptées à l'évaluation des risques associés à l'utilisation de produits cosmétiques contenant du phénoxyéthanol.

In fine, deux études de référence et les deux NOAEL correspondants sont utilisables pour l'évaluation des risques associés à l'emploi de produits cosmétiques contenant du phénoxyéthanol :

- une étude de toxicité chronique (2 ans) par voie orale chez le rat, qui établit un NOAEL de 249 mg/kg pc/j [45],
- une étude de toxicité subchronique, par voie cutanée chez le lapin, qui identifie un NOAEL de 357 mg/kg pc/j [7].

La première a l'avantage sur la seconde d'avoir une durée plus adaptée à l'évaluation d'un risque chronique, tel que celui associé à l'emploi de produits cosmétiques. Cependant la voie d'administration utilisée dans la seconde, conforme à la voie d'exposition très prédominante

aux produits cosmétiques, lui confère un important avantage. En effet, les études expérimentales disponibles indiquent que :

- a) l'effet critique du phénoxyéthanol est son effet hémolysant,
- b) l'hémolyse est due au produit inchangé, plutôt qu'à son principal métabolite, l'acide phénoxyacétique [7],
- c) en cas d'administration orale, on observe un important effet de premier passage hépatique : le phénoxyéthanol est presque complètement oxydé avant son passage systémique ; la biodisponibilité du produit inchangé est beaucoup plus importante par voie cutanée [15,50,51].

En conséquence,

- ***l'étude de référence*** à retenir pour l'évaluation des risques associés à l'exposition au phénoxyéthanol résultant de l'utilisation de produits cosmétiques, est celle de Breslin et al [7], également retenue par le SCCS (2016) [2] et ***le NOAEL par voie cutanée*** utilisable pour l'évaluation des risques est de 357 mg/kg pc/j.

- concernant ***la MoS***,

- les données relatives à la toxicité du phénoxyéthanol dans l'espèce humaine ne permettent pas de réduire le facteur d'incertitude de 10, prenant en compte la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets toxiques ;

- les données relatives, d'une part à la rapidité et à l'amplitude de la biotransformation du phénoxyéthanol chez le lapin et dans l'espèce humaine, d'autre part à la sensibilité des hématies à l'effet hémolysant dans les deux espèces autorisent à réduire le facteur d'incertitude de 10 pour la prise en compte de la variabilité interespèces. Une réduction d'un facteur 10 (facteur d'incertitude de 1 au lieu de 10) ne semble pas justifiée, parce que l'évaluation de variation interespèces de la sensibilité aux effets du phénoxyéthanol ne se base que sur deux études, toutes deux, in vitro. Une réduction au tiers est proposée.

- l'incertitude résultant du choix d'une étude de toxicité subchronique au lieu d'une étude de toxicité chronique pour l'identification du NOAEL utilisé doit être prise en compte dans la MoS utilisée pour l'évaluation du risque : un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 est proposé.

In fine, la MoS applicable au NOAEL devrait être de $10 \times 10/3 \times 3 = 100$.

Surveillance biologique des expositions

Le principal métabolite du phénoxyéthanol est l'acide phénoxyacétique ; sa concentration peut être mesurée dans les urines pour évaluer l'exposition. L'exposition au phénoxyéthanol est la principale source de l'acide phénoxyacétique. Ce dernier est présent en faible concentration dans la noix de coco et il peut être utilisé comme parfum alimentaire (il a une odeur sucrée et un goût de miel) à des concentrations de 0,4 à 6 mg/kg, dans des pâtisseries, des glaces, des boissons (alcoolisées ou non) et des confiseries [52] ; les interférences qui résultent de ces possibles apports alimentaires semblent faibles.

L'acide phénoxyacétique a été mesuré dans les urines de 13 nourrissons de sexe masculin dont la peau était désinfectée par une solution aqueuse à 23 % de phénoxyéthanol et 0,1 % d'octénidine, pendant les 7 premiers jours de vie. Sa concentration était inférieure à 2 mg/L [53].

Dans une étude conduite en Allemagne, dans une cohorte de 379 travailleurs de l'imprimerie, sans exposition professionnelle au phénoxyéthanol, la médiane et le 95^{ème} percentile de la concentration urinaire d'acide phénoxyacétique étaient respectivement de 0,3 et 6,3 mg/L (< 0,1-150mg/L). L'utilisation de cosmétiques était associée à une nette augmentation de la concentration urinaire d'acide phénoxyacétique. L'emploi de produits pour la protection de la peau au poste de travail avait de ce point de vue, une plus forte influence que celui de cosmétiques au domicile [54].

Dans une cohorte de 109 employés masculins de la ville de Paris, prélevés en 2001-2002, les concentrations urinaires d'acide phénoxyacétique étaient comprises entre < 0,05 mg/L et 2,66 mg/l (médiane inférieure au seuil de détection) [55].

Dans l'étude pilote de la cohorte PELAGIE, conduite chez 200 femmes enceintes de la population générale, en Bretagne, les concentrations urinaires d'acide phénoxyacétique étaient détectables chez 97 % des participantes à l'étude et comprises entre < 0,05 mg/g créatinine et 73,9 mg/g créatinine, avec une moyenne géométrique de 0,58 mg/g créatinine [59]. *In fine*, dans un échantillon de 519 des 3421 femmes enceintes de la cohorte PELAGIE, sélectionnées de façon aléatoire, l'acide phénoxyacétique était détecté (LOD = 0,05mg/L) dans 93% des prélèvements urinaires avec une valeur médiane de 0,38 mg/L (25^{ème} percentile : 0,4mg/L – 75^{ème} percentile : 1,38 mg/L – maximum 36 mg/L) [36].

Dans une étude allemande, l'acide phénoxyacétique a été mesuré dans les urines de 44 personnes (31 femmes et 13 hommes), sans exposition professionnelle au phénoxyéthanol. Il était quantifiable ($\geq 0,01$ mg/L) dans tous les cas et sa concentration était comprise entre 0,02 et 79,1 mg/g créatinine, avec une médiane de 1,33 mg/g créatinine ; elle était plus élevée chez les femmes que chez les hommes [57].

Dans une étude conduite dans un échantillon représentatif de la population générale adulte âgée de 20 à 59 ans et habitant le Nord-Pas-de-Calais, l'acide phénoxyacétique a été mesuré dans les urines de 120 personnes. Il était quantifiable ($\geq 0,05$ mg/L) chez 86 % des participants. Sa concentration maximale était de 80 mg/L, sa médiane, sa moyenne géométrique et son 95^{ème} percentile étaient respectivement de 0,70 mg/L, 1,38 mg/L et 16,92 mg/L [61]. La concentration urinaire d'acide phénoxyacétique était plus élevée chez les femmes que chez les hommes. L'utilisation de cosmétiques, en particulier, celle de soins pour le corps, de soins pour le visage, de crèmes pour les mains ou pour les pieds était le seul facteur de variation (d'augmentation) identifiable [58].

Considérées dans leur ensemble, les données biométriologiques sont cohérentes : l'acide phénoxyacétique est détectable dans les urines de la presque totalité de la population

générale, avec des médianes ou des moyennes géométriques des concentrations généralement comprises entre 0,5 et 1,5 mg/L (ou mg/g créatinine), des concentrations maximales de plusieurs dizaines de mg/L (ou mg/g créatinine). Les concentrations urinaires d'acide phénoxyacétique sont, en règle, plus élevées chez les femmes que chez les hommes et le seul déterminant identifié de leur augmentation est l'utilisation de cosmétiques.

Evaluation de l'exposition des enfants de 3 ans ou moins au phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques

L'évaluation de l'exposition aux produits cosmétiques est basée sur les résultats d'une étude nationale réalisée entre 2013 et 2016, [3-5]. Dans le cadre de cette étude, différentes enquêtes ont été conduites afin de déterminer les habitudes de consommation des produits cosmétiques par la population Française. Des données de consommation ont été générées pour les enfants de 0 à 3 ans :

- *Enquête de fréquence* : cette enquête internet a été conduite en 2013 sur un échantillon de 395 enfants, représentatif de la population française. En effet, des quotas ont été attribués sur le parent répondant au questionnaire en fonction du sexe, de l'âge, de la catégorie socio-professionnelle, du mode de cohabitation, de la taille d'agglomération et de la région d'habitation (quotas INSEE).
- Des données concernant les types de produits cosmétiques utilisés, la fréquence d'utilisation et le poids corporel des enfants ont également été récoltées.
- *Enquête sur les quantités par utilisation* : cette enquête en face à face, conduite en 2014-2015, a permis de déterminer la quantité de produit cosmétique utilisée par application. Elle a été réalisée dans des crèches et en laboratoire et a concerné 168 enfants issues de 4 villes françaises (Brest, Paris, Toulouse et Nancy). Les parents renseignaient sur un questionnaire papier les types de produits cosmétiques qu'ils utilisaient habituellement à la maison pour leur enfant. Puis, ils mettaient dans leur main (ou sur un coton, sur un gant de toilette... comme à leur habitude) la quantité correspondant à une utilisation. La quantité de produit par utilisation a été mesurée par pesée du produit avant et après utilisation.
- *Enquête sur le nombre de produits utilisés la veille (rappel de 24 heures)* : cette enquête téléphonique réalisée durant 1 année (2013-2014) a permis de déterminer le nombre de produits cosmétiques utilisés la veille par les parents pour leur enfant. Des quotas ont été attribués aux parents afin de former un échantillon représentatif de la population française (quotas INSEE, cf. ci-dessus). Des données concernant le nombre de produits utilisés quotidiennement ont ainsi été récoltées pour 516 enfants de 0-3 ans.

L'échantillon, est ainsi composé de 1079 enfants âgés de 0 à 3 ans.

Choix des produits étudiés :

Les résultats de l'enquête téléphonique ont montré que les parents utilisaient quotidiennement 5 produits cosmétiques en moyenne pour leur enfant de 0-3 ans, avec une valeur médiane égale à 5 produits et une valeur P90 égale à 8 produits.

Ainsi, pour les calculs d'exposition, 5 produits cosmétiques largement utilisés par les parents ont été considérés : les lingettes (77 % d'utilisateurs), les nettoyeurs pour les cheveux et le corps (39 % d'utilisateurs), les laits hydratants pour le corps (31 % d'utilisateurs), les eaux lavantes pour le siège (29 % d'utilisateurs) et les crèmes pour le siège (26 % d'utilisateurs).

Méthodes de calcul :

1 Exposition au phénoxyéthanol par type de produit

L'exposition a tout d'abord été calculée pour chacun des 5 produits cosmétiques. La méthode probabiliste a été utilisée, c'est-à-dire que les données de fréquence, de quantité et de poids corporel ont été ajustées à des distributions. Une convolution entre les différentes distributions a ensuite été effectuée selon la méthode Monte-Carlo et les préconisations de l'US EPA (2001) [59]. Une distribution de probabilités a ainsi été obtenue, de laquelle les valeurs d'exposition P90 et P95 ont été extraites.

Cas des lingettes :

Les lingettes peuvent être utilisées sur une ou plusieurs parties du corps (Tableau 2).

Tableau 2 : Fréquences d'utilisation des lingettes chez les enfants de 3 ans ou moins [4].

	Visage	Corps	Siège	Mains	Total
Utilisateurs (%)	48	23	64	25	77
Effectifs (n)	190	89	254	100	305

Pour cette raison, les informations de « fréquence d'utilisation » et de « nombre de lingettes par utilisation » ont été récoltées pour différentes surfaces que sont le visage, le corps, le siège et les mains. L'exposition a dans un premier temps été calculée pour ces différentes parties du corps d'après la formule suivante : $(F \times Q \times T \times NB)/PC$ où :

- F est la fréquence d'utilisation par jour
- Q la quantité d'imprégnât présente dans la lingette (valeurs expérimentales)
- T le pourcentage de l'imprégnât susceptible d'être transféré à la peau (valeurs expérimentales)
- NB le nombre de lingette utilisé à chaque opération PC poids corporel

Dans un second temps, l'exposition a été calculée pour le corps entier. Pour cela, une distribution de type binomiale a été employée afin de prendre en compte les habitudes des consommateurs (lingettes utilisées pour les fesses uniquement, lingettes utilisées pour le

visage et les mains...) en utilisant toutes les combinaisons possibles. L'équation correspondante est présentée ci-dessous :

$$Exposition\ corps\ entier\ (mg/kg\ pc/jour) = \sum (E\ i \times Bin.\ i)$$

E i : Exposition par partie du corps, où i = visage, corps, siège ou mains

Bin. i = binomiale i = (1 ; utilisateurs pour la partie du corps parmi les utilisateurs de lingettes)

Les valeurs d'exposition au phénoxyéthanol (P90 et P95) sont présentées pour chacun des 5 produits cosmétiques étudiés (tableau 3). Les résultats montrent que l'exposition au phénoxyéthanol est principalement due à la consommation de lingettes, puis à la consommation de produits spécifiques au siège (eau lavante et crème).

Tableau 3 : Exposition au phénoxyéthanol pour les 5 types de produits cosmétiques utilisés chez les enfants de 3 ans ou moins, selon les préconisations SCCS (1%) et ANSM (0.4%)

	P90 (mg/kg pc/j)	P95 (mg/kg pc/j)
Nettoyant 2 en 1 cheveux et corps		
Phénoxyéthanol 1 %	0,069	0,098
Phénoxyéthanol 0,4 %	0,028	0,039
Lait hydratant Corps		
Phénoxyéthanol 1 %	6,170	9,090
Phénoxyéthanol 0,4 %	2,468	3,636
Eau lavante siège (non rincé)		
Phénoxyéthanol 1 %	8,770	13,510
Phénoxyéthanol 0,4 %	3,509	5,404
Crème siège (non rincé)		
Phénoxyéthanol 1 %	8,330	14,340
Phénoxyéthanol 0,4 %	3,532	5,730
Lingettes (toutes parties corporelles)		
Phénoxyéthanol 1 %	11,168	14,520
Phénoxyéthanol 0,4 %	4,445	5,931

Le tableau 4 montre que l'exposition au phénoxyéthanol du fait des lingettes est presque pour moitié due à leur utilisation pour le nettoyage du siège.

Tableau 4 : Exposition au phénoxyéthanol par les lingettes en fonction de la zone d'utilisation (visage, corps, siège ou mains), selon les préconisations SCCS (1%) et ANSM (0.4%)

	P90 (mg/kg pc/j)	P95 (mg/kg pc/j)
Lingettes visage		
Phénoxyéthanol 1 %	3,241	4,342
Phénoxyéthanol 0,4 %	1,296	1,737
Lingettes corps		
Phénoxyéthanol 1 %	3,896	5,930
Phénoxyéthanol 0,4 %	1,558	2,372
Lingettes siège		
Phénoxyéthanol 1 %	8,885	12,053
Phénoxyéthanol 0,4 %	3,509	4,821
Lingettes mains		
Phénoxyéthanol 1 %	3,925	5,420
Phénoxyéthanol 0,4 %	1,570	2,169

2 Exposition agrégée au phénoxyéthanol

L'exposition agrégée aux produits cosmétiques contenant du phénoxyéthanol (1 %, 0,4 %, 0,3 % et 0,2 %) a été calculée en appliquant l'équation suivante :

$$\text{Exposition agrégée} = \sum (E_i \times B_{in,i})$$

où E_i est l'exposition par produit et $B_{in,i}$ la binomiale i (1 ; utilisateurs du produit dans la population générale)

Tableau 5 : Exposition agrégée des enfants de 3 ans ou moins au phénoxyéthanol par les produits cosmétiques

Expositions	P90 (mg/kg/j)	MoS P90	P95 (mg/kg/j)	MoS P95
5 produits dont 2 spécifiques du siège*				
Phénoxyéthanol 1 %	15,1	24	20	18
Phénoxyéthanol 0,4 %	6,0	59	8,0	45
Phénoxyéthanol 0,3%	4,6	78	6,2	58
Phénoxyéthanol 0,2%	3,0	117	4,1	87
3 produits dont 0 spécifiques du siège*				
Phénoxyéthanol 1 %	11,1	32	14,7	24
Phénoxyéthanol 0,4 %	4,4	81	5,9	60
Phénoxyéthanol 0,3%	3,3	108	4,5	80
Phénoxyéthanol 0,2%	2,3	155	3,1	116

* nettoyant 2 en 1 cheveux et corps + lait hydratant + eau lavante pour le siège + crème pour le siège + lingettes

** nettoyant 2 en 1 cheveux et corps + lait hydratant + lingettes

Le tableau 5 présente les résultats d'exposition agrégée pour les 5 produits (nettoyant 2 en 1 cheveux et corps + lait hydratant + eau lavante pour le siège + crème pour le siège + lingettes) et pour 3 produits (les mêmes sans l'eau lavante et la crème dont l'utilisation est spécifique au siège, mais toujours avec les lingettes pouvant être utilisées pour le nettoyage du siège). Les calculs ont été effectués pour 4 concentrations possibles de phénoxyéthanol (1 %, 0,4%, 0,3 % et 0,2 %). Les résultats obtenus ont été comparés à la NOAEL retenue de 357 mg/kg pc/j (voir ci-dessus), pour le calcul des MoS correspondantes. On observe que la MoS évaluée est inférieure à 100 pour la somme des 5 produits cosmétiques, dès que la concentration de phénoxyéthanol dépasse 0,2 % (référence P90). Quand on se limite à 3 produits (nettoyant 2 en 1 cheveux et corps, lait hydratant et lingettes), la MoS de 100 est dépassée quand la concentration de phénoxyéthanol est supérieure à 0,3 %.

Les lingettes représentant une part importante de l'exposition totale au phénoxyéthanol *via* les produits cosmétiques (Tableau 3), les calculs d'exposition agrégée ont également été faits dans l'hypothèse où les lingettes ne contenaient pas de phénoxyéthanol. Le tableau 6 en présente les résultats. Ceux-ci montrent que :

- le retrait du phénoxyéthanol des lingettes permettrait d'avoir une MoS supérieure à 100 pour une concentration en phénoxyéthanol allant jusqu'à 0,4 %
- le retrait du phénoxyéthanol des lingettes et des produits spécifiques au siège permettrait d'avoir une MoS supérieure à 100 pour une concentration en phénoxyéthanol allant jusqu'à 1 %.

Tableau 6 : Exposition agrégée des enfants de 3 ans ou moins au phénoxyéthanol par les produits cosmétiques, avec une absence de phénoxyéthanol dans les lingettes

Expositions	P90 (mg/kg/j)	MoS P90	P95 (mg/kg/j)	MoS P95
4 produits dont 2 spécifiques du siège*				
Phénoxyéthanol 1 %	7,7	47	12,2	29
Phénoxyéthanol 0,4 %	3,1	117	4,9	73
Phénoxyéthanol 0,3%	2,3	156	3,7	97
Phénoxyéthanol 0,2%	1,5	233	2,4	146
2 produits dont 0 spécifiques du siège*				
Phénoxyéthanol 1 %	2,3	155	4,5	80
Phénoxyéthanol 0,4 %	0,9	387	1,8	201
Phénoxyéthanol 0,3%	0,7	517	1,3	267
Phénoxyéthanol 0,2%	0,5	774	0,9	401

* nettoyant 2 en 1 cheveux et corps + lait hydratant + eau lavante pour le siège + crème pour le siège

** nettoyant 2 en 1 cheveux et corps + lait hydratant

Synthèse et recommandations

1 - L'étude de référence pour l'identification d'un point de départ pour l'évaluation des risques associés à l'exposition au phénoxyéthanol résultant de l'utilisation de produits cosmétiques, est celle de Breslin et al [7], également retenue par le SCCS (2016) [2] et le NOAEL par voie cutanée utilisable pour l'évaluation des risques est de 357 mg/kg pc/j.

2- Le facteur d'incertitude global à appliquer à ce NOAEL pour la comparaison avec les marges de sécurité (MoS) calculées est de 100. Il se décompose en : a) un facteur de 10 pour la variabilité interindividuelle, dans l'espèce humaine, de la sensibilité aux effets toxiques du phénoxyéthanol ; b) un facteur de 10/3 pour l'extrapolation interespèces (du lapin à l'homme) ; c) d'un facteur de 3 supplémentaire, pour prendre en compte l'incertitude résultant du choix d'une étude de toxicité subchronique au lieu d'une étude de toxicité chronique pour l'identification du NOAEL.

3- L'évaluation de l'exposition potentielle des enfants de 3 ans ou moins a été réalisée en utilisant les résultats d'une étude de consommation nationale de produits cosmétiques, conduite en 2013-2015, sur plus d'un millier d'enfants formant un échantillon représentatif de la population générale des enfants de cette tranche d'âge. Cette enquête a permis d'identifier les principaux produits utilisés, de caractériser la fréquence de leur emploi et les quantités appliquées, ainsi que le poids corporel des consommateurs. L'exposition au phénoxyéthanol a ensuite été estimée pour des concentrations du conservateur dans les produits cosmétiques de 1 %, 0,4 %, 0,3 % et 0,2 %.

Les résultats du calcul de l'exposition agrégée mettent en lumière 4 scénarios possibles permettant de garder une marge de sécurité supérieure à 100.

- Phénoxyéthanol à 1 % si absence de phénoxyéthanol dans les lingettes (toutes parties du corps confondues) et dans les produits spécifiques au siège
- Phénoxyéthanol à 0,4 % si absence de phénoxyéthanol dans les lingettes (toutes parties du corps confondues)
- Phénoxyéthanol à 0,3 % si absence de phénoxyéthanol dans les produits spécifiques au siège
- Phénoxyéthanol à 0,2 % tous types de produits cosmétiques confondus

Les expositions aux produits cosmétiques des enfants de 0 à 3 ans étant très majoritairement le fait des lingettes et des produits de traitement du siège, la non-utilisation du phénoxyéthanol dans ces types de produits cosmétiques est recommandé.

4 - La recommandation par l'Ansm de non-utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège doit être maintenue. Il est souhaitable de l'élargir aux lingettes qui sont très habituellement utilisées aussi pour nettoyer le siège des jeunes enfants. Dans tous les autres produits cosmétiques destinés aux enfants de 3 ans ou moins, la concentration maximale de phénoxyéthanol pourrait rester de 1 %.

5 - La même équipe qui a conduit l'évaluation de l'exposition des enfants de 0 à 3 ans aux produits cosmétiques a réalisé la même opération pour les autres tranches d'âge de la population française. Il est recommandé d'utiliser ces données pour faire le calcul de l'exposition des enfants plus âgés, des adolescents et des adultes, en prenant aussi en compte le sexe des individus : l'âge et le sexe sont de forts déterminants de la consommation de produits cosmétiques qui est très diversifiée au sein de la population

générale. La poursuite de l'emploi d'un modèle unique de consommation, tel que recommandé par le SCCS est inadaptée.

6 – La disponibilité d'un modèle PBPK [60] et de données biométriologiques multiples et cohérentes, indiquant une exposition au phénoxyéthanol de la quasi-totalité de la population avec des médianes ou des moyennes géométriques de l'excrétion urinaire d'acide phénoxyacétique de l'ordre de 0,5 à 1,5 mg/L, des 95^{èmes} percentiles de 5 à 20 mg/L et des concentrations maximales de plusieurs dizaines de mg/L, invitent aussi à faire le calcul des doses d'exposition cutanées externes correspondant à ces excrétions, pour déterminer en retour, si l'exposition au phénoxyéthanol indiquée par la surveillance biométriologique est toxicologiquement acceptable.

7 – Aux niveaux d'exposition observés en population générale, dans la cohorte PELAGIE, l'élévation de la concentration d'acide phénoxyacétique mesuré dans les urines des femmes enceintes recueillies en début de grossesse, a été associée à une allongement du délai nécessaire à concevoir, à modifications du niveaux de plusieurs hormones stéroïdiennes dans le sang du cordon et à des modifications d'un score de compréhension verbale. Il s'agit cependant à notre connaissance des seules études existantes. Ces résultats doivent donc être confirmés. La veille bibliographique doit être maintenue et la production de nouvelles études épidémiologiques recherchant une association entre l'exposition au phénoxyéthanol et/ou l'excrétion urinaire d'acide phénoxyacétique, d'une part et des anomalies de la reproduction et du développement doivent être encouragée. Si les effets rapportés dans la cohorte PELAGIE et leur association causale à l'exposition au phénoxyéthanol étaient confirmés, ce sont eux qui devraient être utilisés pour l'évaluation quantitative des risques associés à la présence de ce conservateur dans les produits cosmétiques.

Références

- 1- Ansm. Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques. Ansm, St-Denis, 2012: 41 p.
- 2- SCCS. Opinion on phenoxyethanol. European Commission. Health and food safety directorate, Luxembourg 2016: 102 p.
- 3- 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: 159-169.
- 4- Ficheux AS, Dornic N, Bernard A, Chevillotte G, Roudot AC. Probabilistic assessment of exposure to cosmetic products by French children ages 0-3 years. Food Chem Toxicol 2016; 94: 85-92.
- 5- Ficheux AS, Chevillotte G, Wesolek N, Morisset T, Dornic N, Bernard A, Bertho A, Romanet A, Leroy L, Mercat AC, Creusot T, Simon F, Roudot AC. Consumption of cosmetic products by the French population. Second part: Amount data. Food Chem Toxicol 2016; 90: 130-141.

- 6- Edwards KB, McCormick SG, Williams TC, Wishart OT, Robinson JA, Topham SE, Marlow KV, Harwood E, Ollive SM, Richer PR. Phenoxyethanol: 13-week subacute toxicity study in rats with a 5-week recovery phase. Unilever, Bedford, 2002: 16p.
- 7- Breslin WJ, Phillips JE, Lomax LG, Bartels MJ, Dittenber DA, Calhoun LL, Miller RR. Hemolytic activity of ethylene glycol phenyl ether (EGPE) in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 17: 466-481.
- 8- Vincent CM, Marty JP. 2-Phenoxyethanol. In vitro percutaneous absorption through human skin. Podesta-Marty International pour Fédération des industries de la parfumerie, 2002 in [1] et [2] opus cités.
- 9- Scognamiglio J, Jones L, Letizia CS, Api AM. Fragrance material review on 2-phenoxyethanol. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: S244-S255.
- 10- Catala M, Cordier S, Delaforge M, Fenaux P, Garnier R, , Multigner L, Rico-Lattes I, Vasseur P. Ethers de glycol : quels risques pour la santé. Expertise collective Inserm, Paris 2006: 348 p.
- 11- Cordier S, Garnier R, Gazin V, Multigner L, Vasseur P. Ethers de glycol : nouvelles données toxicologiques. Expertise collective Inserm, Paris 2006: 147 p.
- 12- BASF. In vitro haemolysis of 2-phenoxyethanol in different species. BASF & The Dow Chemical Company. 2007 in [2] opus cite
- 13- Breslin WJ, Bartels MJ, Phillips JE, Dittenber DA, Lomax LG, Calhoun LL, Miller RR. 2-Phenoxyethanol: Hemolytic investigations in rabbits and rats. The Dow chemical Company. 1986, In [2] opus cité.
- 14- Dow Chemical Company. 2-Phenoxyethanol: species comparison of the in vitro metabolism of 2-phenoxyethanol in liver S9 homogenate of female mice, female rats, female rabbits and female human donors. The Dow chemical Company. 2006. In [2] opus cité.
- 15- Howes D. Absorption and metabolism of 2-phenoxyethanol in rat and man. Unilever, 1989. In [2] opus cité.
- 16- BASF. 2-Phenoxyethanol: Skin irritation in rabbits. Ludwigshafen, 1983. In [2,13,14, opus cités]
- 17- BASF. 2-Phenoxyethanol: Eye irritation in rabbits. Ludwigshafen, 1983. In [2,13,14, opus cités]
- 18- BASF. PE: Maximization test in Guinea pigs. Ludwigshafen, 2002. In [2,13,14, opus cités]
- 19- Gough J, Berry H, Still BM. Phenoxetol in the treatment of Pyocyanea infections. *Lancet* 1944; 2: 196-198.
- 20- Lawrence JC, Cason JS, Kidson A. Evaluation of phenoxetol-chlorhexidine cream as a prophylactic antibacterial agent in burns. *Lancet* 1982; 1: 1037-1040.
- 21- Lee E, An S, Dogwon C, Moon S, Chang I. Comparison of objective and sensory skin irritations of several cosmetic preservatives. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 131-136.
- 22- Bohn S, Bircher AJ. Phenoxyethanol induced urticaria. *Allergy* 2001; 56: 922-923

- 23- Hernandez B, Ortiz-Frutos FJ, Garcia M, Palencia S, Garcia MC, Iglesias L. Contact urticaria from 2-phenoxyethanol. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 54.
- 24- Birnie AJ, English JS. 2-Phenoxyethanol-induced urticaria. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 349
- 25- Lujan D, Hernandez- Machin B, Penate Y, Borrego L. Contact urticaria due to phenoxyethanol in an aftershave. *Dermatitis* 2009; 20: E-10.
- 26- Nunez Orjales R J. 2-Phenoxyethanol-induced contact urticaria and anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 354-355.
- 27- Dinkloh A, Worm M, Geier J, Schnuch A, Wollenberg A. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK (2006-2011). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1071-1081.
- 28- Cheng S, Leow YH, Goh CL, Goon A. Contact sensitivity to preservatives in Singapore: frequency of sensitization to 11 common preservatives 2006-2011. *Dermatitis* 2013; 24: 50-59.
- 29- Valois A, Waton J, Avenel-Audran M Truchetet F, Collet E, Raison-Peyron N, Cuny JF, Bethune B, Schmutz JL, Barbaud A. Contact sensitization to modern dressings: a multicentre study on 354 patients with chronic leg ulcers. *Contact Dermatitis* 2014; 72: 90-96.
- 30- Smith VM, Clark SM, Wilkinson M. Allergic contact dermatitis in children: trends in allergens, 10 years on. A retrospective study of 500 children tested between 2005 and 2014 in one UK center. *Contact Dermatitis* 2015; 74: 37-47.
- 31- Belloni A, Romano I, Peserico A, Eichenfiel LF. Contact sensitization in very young children. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 772-779.
- 32- Uter W, Yazar k, Kratz EM, Mildau G, Liden C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products : II. Preservatives. *Contact Dermatitis* 2013; 70: 219-226.
- 33- Schnuch A, Mildau G, Kratz EM, Uter W. Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products. *Contact Dermatitis* 2011, 65: 167-174.
- 34- Cordier S, Garlantézec R, Labat L, Rouget F, Monfort C, Bonvallot N, Roig B, Pulkkinen J, Chevrier C, Multigner L. Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2012; 23: 806-812.
- 35- Garlantézec R, Multigner L, Labat L, Bonvallot N, Pulkkinen J, Dananché B, Monfort C, Rouget F, Cordier S. Urinary biomarkers of exposure to glycol ethers and chlorinated solvents during pregnancy: determinants of exposure and comparison with indirect methods of exposure assessment. *Occup Environ Med* 2012; 69:62-70.
- 36- Garlantezec R, Warembourg C, Monfort C, Labat L, Pulkkinen J, Bonvallot N, Multigner L, Chevrier C, Cordier S. Urinary Glycol Ether Metabolites in Women and Time to Pregnancy: The PELAGIE Cohort. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1167-1173.
- 37- Beranger R, Garlantezec R, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Rouget F, Trowbridge J, Warembourg C, Monfort C, Le Gleau F, Jourdin M, Multigner L, Cordier S, Chevrier C.

- Prenatal Exposure to Glycol Ethers and Neurocognitive Abilities in 6-Year-Old Children: The PELAGIE Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 684-690.
- 38- Warembourg C, Binter AC, Giton F, Fiet J, Labat L, Monfort C, Chevrier C, Multigner L, Cordier S, Garlantézec R. Prenatal exposure to glycol ethers and sex steroid hormones at birth (Soumis).
- 39- Bayer. Phenoxyethanol study of subchronic oral toxicity in rats (13 weeks feeding study with 4 weeks recovery period). Bayer, Wuppertal, 2002.
- 40- Nipa Laboratories. Phenoxetol: toxicity in oral administration to rats for thirteen weeks. Nipa Laboratories & The Dow Chemical Company, 1977.
- 41- MHLW. Japan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association Drinking Water 13-Week Study of 2-Phenoxyethanol in F344 Rats. Study No. 459. MHLW, 2003
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm
- 42- MHLW. Japan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association Drinking Water 13-Week Study of 2-Phenoxyethanol in B6D2F1 Mice. Study No. 460. MHLW, 2003
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm
- 43- Schneider S. Report Phenoxyethanol prenatal developmental toxicity study in Wistar rats oral administration (gavage). BASF, 2006.
- 44- Heindel JJ, Gulati DK, Russell VS, Reel JR, Lawton AD, Lamb JC.. Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1990; 15:683-696.
- 45- MHLW. Japan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 2-Phenoxyethanol in F344 Rats. Study No. 0497. MHLW, 2007
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm
- 46- MHLW (2007b) Japan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 2-Phenoxyethanol in B6D2F1 Mice. Study No. 0498. MHLW, 2007.
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm
- 47- Dow Chemical U.S.A. 2-Phenoxyethanol: Dermal teratology study in rabbits. Unpublished report of The Dow Chemical Company, 1984.
- 48- Scortichini BH, Quast JF, Rao KS. Teratologic evaluation of 2-phenoxyethanol in New Zealand rabbits following dermal exposures. *Fundam and Appl Toxicol* 1987; 8:272-279.
- 49- Ma-Hock L et al. Phenoxyethanol – Subacute 14-day inhalation study in Wistar rats – liquid aerosol exposure. BASF.
- 50- Fabian E, Landsiedel R. ¹⁴C-Protectol® PE (phenoxyethanol) – Study on the biokinetics in rats. BASF SE, Ludwigshafen/Rhein, Germany, 2007.
- 51- Hafemann C, Racker T. The metabolism of ¹⁴C-phenoxyethanol (CAS No. 122-99-6) in rats. BASF AG Agricultural Center, Limburgerhof, Germany, 2007.

- 52- Burdock GA (ed). Fenaroli's handbook of flavors ingredients. 3rd edition, CRC Press, Boca Raton, 1995.
- 53- Bühler C, Bahr S, Siebert J, Wettstein R, Geffers C, and Obladen M. Use of 2% 2-phenoxyethanol and 0.1% octenidine as antiseptic in premature newborn infants of 23-26 weeks gestation. *J Hospital Infection* 2002; 51: 305-307.
- 54- Göen, T., Dewes, P., Aretz, J., Lakemeyer. Internal exposure of the general population to phenoxyethanol. *Int J Hyg Environ Health* 2001; 204: 277.
- 55- Multigner, L, Ben Brik, E, Arnaud, I, Haguenoer, JM, Jouannet, P, Auger, J, Eustache, F. Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med* 2007; 64: 467-473.
- 56- Labat, L, Humbert, L, Dehon, B, Multigner, L, Garlantézec, R, Nisse, C, Lhermitte, M. Determination of urinary metabolites of glycol ethers by gas chromatography mass spectrometry. *Ann Toxicol Anal* 2008; 20: 227-232.
- 57- Fromme, H, Nitschke L, Boehmer S, Kiranoglu M, Göen T. Exposure of German residents to ethylene and propylene glycol ethers in general and after cleaning scenarios. *Chemosphere* 2013; 90: 2714-2721.
- 58- 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. *Toxicol Anal Clin* 2017; 29 : 418-440.
- 59- US EPA. Using probabilistic analysis in human health assessment. (chapter 3) US EPA (Ed.) Process for conducting probabilistic risk assessment. Washington, USA. 2001.
- 60- Troutman JA, Rick DL, Stuard SB, Fisher J, Bartels MJ. Development of a physiologically-based pharmacokinetic model of 2-phenoxyethanol and its metabolite phenoxyacetic acid in rats and humans to address toxicokinetic uncertainty in risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015; 73: 530-543.

Annexe



le 5 décembre 2017

Contribution de l'Institut National de la Consommation à l'ANSM

Objet : réunion d'experts de l'ANSM sur le phénoxyéthanol du 6 décembre 2017.

L'INC est un établissement public à caractère industriel et commercial (EPIC), rattaché au Ministère de l'Economie, des Finances, de l'Action et des comptes publics, né en 1966. Il édite le magazine *60 Millions de Consommateurs*, les sites www.conso.net, www.60millions-mag.com, www.jeconsommeresponsable.fr et produit les émissions télévisées CONSOMAG.

L'INC participe à l'amélioration et à la sécurité des produits et des services, il alerte les citoyens, stigmatise les dérives et les insuffisances de certains produits ou services. Grâce à ses campagnes d'information il sensibilise de nouveaux publics, communique auprès des consommateurs fragiles et en difficulté et intensifie ses actions d'éducation à la consommation. Il forme les représentants des consommateurs, accompagne les associations dans leurs missions et valorise leurs actions.

Dans le cadre de ses missions, l'INC regroupe, produit, analyse et diffuse des informations, études, enquêtes et essais comparatifs de produits et de services. C'est ainsi que très régulièrement, l'INC réalise des essais et des études en particulier sur des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. Certains de ces travaux sont réalisés plus particulièrement sur des produits destinés aux très jeunes enfants, notamment ceux de moins de 3 ans (exemples « produits d'hygiène et de soin pour bébés », publication 60 millions de consommateurs de Novembre 2014, et « Des maquillages et des masques à faire peur », publication 60 millions de consommateurs de Novembre 2016). D'autres études sont actuellement en cours pour une publication début 2018.

Lors de ces enquêtes et études comparatives, l'expertise de la composition des produits étudiés est un des critères essentiels d'évaluation de la qualité globale de ces produits de consommation très courante, au même titre que les critères de performances cosmétiques ou encore d'étiquetage. Pour formuler un avis sur la composition des produits, l'INC se fonde sur la composition qualitative déclarée sur les étiquetages de produits. Parfois, l'INC mène des investigations plus poussées en procédant à des analyses de certains ingrédients. Cela a été le cas du phénoxyéthanol dans les études mentionnées ci-dessus. Les taux effectifs de phénoxyéthanol sont ainsi évalués en regard des LMR, mais également de façon comparative.

L'objectif des essais comparatifs est d'informer les consommateurs, en mettant l'accent sur les produits les plus vertueux, voire en étant un lanceur d'alerte afin de jouer pleinement son rôle en termes de protection des consommateurs. Par cette technique l'INC contribue à l'amélioration de la qualité des produits. Le signalement de tout ingrédient à risques potentiels s'inscrit dans cette démarche.

Notre expérience technique sur les produits, mais également notre interface avec les citoyens (25 millions de visiteurs sur le site « 60 millions », 134000 messages et 210000 membres de la communauté forum, 3,5 millions de téléspectateurs pour chacun des 120 programmes télévisés Consomag...) nous amènent à prendre en considération les attentes de plus en plus exigeantes des citoyens sur la composition des produits de consommation (produits cosmétiques, mais aussi de santé, alimentaires ou ménagers).

Aujourd'hui, du point de vue de l'INC, la recommandation en France de l'ANSM sur le phénoxyéthanol dans les produits destinés aux très jeunes enfants de moins de 3 ans se doit d'être maintenue, malgré la plus récente position européenne.

En effet, l'INC se doit de prendre en considération le principe de précaution pour renforcer la sécurité des consommateurs. Ceci est d'autant plus nécessaire que cette population pédiatrique est particulièrement fragile.

- Au travers de nos différentes études, lorsque nous évaluons comparativement des produits cosmétiques d'un même segment, nous constatons que certains produits dénués de phénoxyéthanol se révèlent tout aussi performants sur les autres critères attendus, y compris de performance cosmétique ou d'hygiène corporelle, comparativement à ceux qui contiennent du phénoxyéthanol. Contrairement à une idée parfois véhiculée, les conservateurs utilisés en substitution du phénoxyéthanol peuvent être dénués de risque. Le phénoxyéthanol n'est donc pas indispensable.
- Le marché des produits de consommation qui sont susceptibles de contenir cet ingrédient s'est considérablement développé ces dernières années (l'exemple de l'accroissement des ventes de lingettes pour bébés imprégnées de lotion est indiscutable),
- Certains marchés se sont progressivement mis en place et se développent à présent de façon significative comme les produits de maquillage pour petites filles qui ne sont plus vendus comme des accessoires de déguisements (à usage très occasionnel), mais comme des accessoires de mode (pour un usage régulier). Le phénoxyéthanol est omniprésent dans certaines palettes de maquillage pour petites filles dans des produits à appliquer sur les yeux, les joues, les lèvres, donc avec un risque significatif d'ingestion...
- Certains fabricants et distributeurs de produits pour très jeunes enfants, se positionnent parfois sur le secteur des jouets bien qu'en apparence il s'agisse de produits destinés à être en contact avec la peau de l'enfant, or l'étiquetage des ingrédients n'est pas aussi complet que la catégorie des produits cosmétiques.
- Les vendeurs des produits contenant du phénoxyéthanol ne mettent jamais en garde les parents sur un risque d'utilisation de ces produits, et les modes d'emploi des produits, quand ils existent...ne contiennent jamais de mises en garde sur les risques d'une utilisation répétée et prolongée, même lorsque les produits s'utilisent sans être rincés.

Au final, les très jeunes enfants sont exposés à un risque croissant d'exposition au phénoxyéthanol, alors que cet ingrédient n'est pas techniquement nécessaire.

L'INC rappelle que cet accroissement du risque de cette population pédiatrique se surajoute aux données scientifiques établies (notamment un rapport de la surface cutanée par rapport au poids du nourrisson de 2 à 3 fois plus élevé que l'adulte, une plus faible capacité de détoxification de l'organisme, et une peau particulièrement fine qui favorise le passage transdermique).

Du point de vue de l'INC, la présence de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques dédiés aux enfants de moins de 3 ans ne se justifie pas et, à titre de précaution, devrait être absent des formules de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, des lingettes et jouets destinés à cette population.

