

Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques

Actualisé le 07/12/16

Le Comité Scientifique européen pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) a considéré, dans son avis final sur le phénoxyéthanol du 6 octobre 2016, que le phénoxyéthanol utilisé à 1% en tant que conservateur dans les produits cosmétiques est sûr pour la santé, quel que soit le groupe d'âge.

Scientific Committee on Consumer Safety: opinion on Phenoxyethanol. SCCS/1575/16 - Site de la Commission européenne

Actualisé le 12/12/19

En application de la décision N° 416798 du Conseil d'Etat du 4 décembre 2019, la recommandation de l'ANSM de ne plus utiliser le phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège des enfants de moins de 3 ans et de restreindre sa concentration à 0,4 % dans tous les autres types de produits destinés aux enfants de moins de 3 ans n'est plus en vigueur.

SYNTHESE

Par courriers en date du 30 juillet et du 1^{er} septembre 2008, le Comité pour le développement durable en santé (C2DS) a attiré l'attention de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps, dont les missions ont été reprises par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (Ansm) depuis le 1^{er} mai 2012) sur la toxicité de certaines substances entrant dans la composition d'échantillons de produits cosmétiques destinés aux bébés et distribués dans les maternités aux femmes en post-partum.

L'Ansm a rendu un premier rapport d'évaluation sur la majorité des substances incriminées par C2DS (cf. compte rendu de la commission de cosmétologie du 03 décembre 2009 disponible sur le site internet de l'Ansm¹) à l'exception du phénoxyéthanol et de la chlorhexidine.

En ce qui concerne le phénoxyéthanol, compte tenu des divergences de données fournies par la FEBEA par rapport aux données de la littérature (dont la fiche de l'INRS, 2008), la Commission de cosmétologie a jugé nécessaire d'actualiser l'évaluation du risque de cette substance.

Le présent rapport reprend l'intégralité des données disponibles permettant de mener une évaluation du risque pour l'homme.

Le phénoxyéthanol (CAS n° 122-99-6) est un éther aromatique utilisé dans divers produits dont les produits cosmétiques. En effet, le phénoxyéthanol est un agent conservateur inscrit à l'entrée 29, première partie de l'annexe VI de la directive cosmétique 76/768/CEE, fixant la liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques. La concentration maximale d'utilisation de cette substance en tant que conservateur dans les produits cosmétiques, est fixée à 1 %.

L'analyse des études toxicologiques disponibles permet de montrer que le phénoxyéthanol :

- est absorbé par voie orale et cutanée. Il est métabolisé, principalement par le foie, en acide phénoxyacétique et est éliminé essentiellement dans l'urine. Les valeurs d'absorption cutanée retenues à partir d'une étude *in vitro* pour l'évaluation du risque sont respectivement de 40 % et 80 % pour les produits rincés et non rincés ;
- présente une toxicité aiguë faible chez l'animal, il n'est ni irritant pour la peau ni sensibilisant, il provoque une irritation oculaire modérée à sévère ;
- ne présente pas de potentiel génotoxique ;
- n'est pas reprotoxique dans la plupart des études intégrées dans l'analyse critique dans ce rapport d'évaluation. Cependant, une étude (Heindel *et al.*, 1990) rapporte une baisse de poids fœtal correspondant à une diminution de 10 % (à partir de la dose de 2000 mg/kg pc./j.) par rapport au groupe témoin. Cette étude montre aussi une augmentation de la mortalité des petits de la génération F1 exposés à partir de la dose de 2000 mg/kg pc./j. Ces effets devraient être confirmés par d'autres études ;
- induit des effets systémiques, tels que l'hémato-toxicité et l'hépatotoxicité. En effet, le phénoxyéthanol provoque des effets hémolytiques se caractérisant par une hémolyse intra vasculaire avec anémie régénérative (augmentation du taux de réticulocytes). Les effets hépatotoxiques quant à eux se caractérisent par une augmentation sérique de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines, aspartate amino-transférase et lactate déshydrogénase ; une diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique et de la cholestérolémie (effet irréversible après 5 semaines) et des modifications histopathologiques. L'effet hémolytique est retrouvé dans plusieurs espèces (lapin et rat) cependant il apparaît à des doses supérieures à celles entraînant une toxicité hépatique chez le rat. Ainsi, l'effet critique retenu dans cette évaluation du risque est la toxicité hépatique, caractérisé par un changement histologique (diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique). Cet effet s'accompagne d'une diminution de la cholestérolémie. Les effets observés et retenus comme critiques ont été confirmés dans plusieurs études.

¹ Compte rendu de la Commission de cosmétologie. Réunion du 03 décembre 2009. page 13-30.

En ligne : http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/26d5b1d757e031afd0779511d7ef5066.pdf

Ainsi, pour l'évaluation du risque, la dose sans effet néfaste observé (NOAEL) retenue, fondée sur la toxicité hépatique, est égale à 164 mg/kg pc./j.

L'évaluation du risque conduite par l'Ansm montre, sur la base des données d'absorption cutanée, de la NOAEL retenue et des données d'exposition en tant que conservateur à la concentration de 1 %, que les marges de sécurité :

- peuvent être considérées acceptables chez l'adulte ;
- ne sont pas suffisantes chez les enfants de moins de trois ans.

Ainsi, l'Ansm recommande pour **les enfants de moins de trois 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 attire également l'attention sur le fait que toute limitation et/ou modification de la concentration finale en phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques devra toutefois être compatible avec l'activité antimicrobienne attendue pour un conservateur.

SOMMAIRE

SYNTHESE	1
1. CONTEXTE	5
2. CADRE RÉGLEMENTAIRE ET UTILISATIONS	7
2.1. MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN OU VÉTÉRINAIRE.....	7
2.2. PRODUITS BIOCIDES.....	7
2.3. AUTRES USAGES.....	7
2.4. PRODUITS COSMÉTIQUES.....	8
3. CARACTÉRISATION PHYSICO-CHIMIQUE	8
3.1. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.....	9
4. CARACTÉRISATION DU DANGER	10
4.1. TOXICOCINÉTIQUE.....	11
4.1.1. Données in vitro.....	11
4.1.2. Données in vivo.....	12
4.2. TOXICITÉ AIGUË.....	13
4.3. TOLÉRANCE LOCALE.....	14
4.3.1. Irritation cutanée.....	14
4.3.2. Irritation oculaire.....	14
4.3.3. Sensibilisation.....	15
4.4. TOXICITÉ À DOSES RÉPÉTÉES.....	15
4.4.1. Toxicité subaiguë.....	15
4.4.2. Toxicité subchronique.....	16
4.4.3. Toxicité chronique.....	17
4.5. HÉMATOTOXICITÉ CHEZ L'ANIMAL.....	18
4.6. NEUROTOXICITÉ.....	18
4.7. GÉNOTOXICITÉ.....	19
4.7.1. Données in vitro.....	19
4.7.2. Données in vivo.....	19
4.8. CANCÉROGENÈSE.....	19
4.9. REPROTOXICITÉ.....	20
4.9.1. Effets sur les fonctions de reproduction chez l'animal.....	20
4.9.2. Effets sur le développement.....	20
4.9.3. Etudes sur deux générations.....	21
4.9.4. Activité oestrogénique.....	21
4.10. DONNÉES CHEZ L'HOMME.....	21
4.10.1. Données de tolérance chez l'Homme.....	21
4.10.2. Effets neurologiques.....	22
5. CONCLUSION SUR LE DANGER	23
5.1. RÉSUMÉ DES EFFETS OBSERVÉS ET CHOIX DE L'EFFET CRITIQUE.....	23
5.2. CHOIX DE LA NOAEL.....	24
6. CALCUL DE LA DOSE D'EXPOSITION SYSTÉMIQUE (SED)	25
6.1. DONNÉES DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION AU PHÉNOXYÉTHANOL.....	25
6.2. EXPOSITION VIA LES PRODUITS COSMÉTIQUES.....	25
6.2.1. Chez l'adulte.....	25
6.2.2. Chez l'enfant.....	27
7. CALCUL DES MARGES DE SÉCURITÉ	30
7.1. CHEZ L'ADULTE.....	30
7.2. CHEZ L'ENFANT.....	30
8. CONCLUSION GÉNÉRALE	32
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	34

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : ESTIMATION DES QUANTITÉS DE PHÉNOXYÉTHANOL DANS LES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES .	7
TABLEAU 2 : RÉSULTATS DES CONTRÔLES DU PHÉNOXYÉTHANOL PAR HPLC, D'APRÈS AFSSAPS (2002).....	8
TABLEAU 3 : PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU PHÉNOXYÉTHANOL, D'APRÈS CIR (1990), OCDE (2004) ET INRS (2008).....	9
TABLEAU 4 : ABSORPTION CUTANÉE DU PHÉNOXYÉTHANOL À TRAVERS LA PEAU HUMAINE <i>IN VITRO</i> , D'APRÈS FIP (2002).....	12
TABLEAU 5 : DONNÉES DISPONIBLES RELATIVES À LA TOXICITÉ AIGUË DU PHÉNOXYÉTHANOL.....	13
TABLEAU 6 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DE GÉNOTOXICITÉ DU PHÉNOXYÉTHANOL.....	19
TABLEAU 7 : RÉSUMÉ DES NOAEL RETENUES DANS LES ÉTUDES PERTINENTES.....	23
TABLEAU 8 : QUANTITÉS MAXIMALES D'UTILISATIONS DANS LES DIFFÉRENTES CATÉGORIES DE PRODUITS.....	26

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : STRUCTURE CHIMIQUE DU PHÉNOXYÉTHANOL.....	9
FIGURE 2 : MÉTABOLISME DU PHÉNOXYÉTHANOL.....	11

1. Contexte

Par courrier en date du 30 juillet et du 1^{er} septembre 2008, le Comité pour le développement durable en santé (C2DS) a appelé l'attention de l'Ansm sur la toxicité de certaines substances, dont le phénoxyéthanol, entrant dans la composition d'échantillons de produits cosmétiques destinés aux bébés et distribués dans les maternités aux femmes en post-partum.

L'Ansm a donc procédé à une évaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans à partir des données d'exposition recueillies auprès de l'Industrie cosmétique.

L'évaluation du risque pour les produits destinés aux rougeurs du siège a conclu à une marge de sécurité insuffisante ne permettant pas de garantir la sécurité d'utilisation de ces produits.

Suite à cette évaluation, et en l'absence d'une expertise complète du phénoxyéthanol par des instances réglementaires internationales en tant que substance pouvant entrer dans la composition des produits cosmétiques, l'Ansm a jugé nécessaire d'actualiser son évaluation du risque et s'est autosaisie du dossier (Afssaps, 2009).

Le phénoxyéthanol fait partie de la famille des éthers de glycol. Les éthers de glycol 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.

Une expertise collective sur les éthers de glycol conduite par l'Inserm en 1999, portant sur l'évaluation des risques liés aux éthers de glycol, a souligné les effets néfastes de certains d'entre eux pour la santé. Un avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France (CSHPF) du 7 novembre 2002 a proposé l'interdiction de 7 éthers de glycol classés reprotoxiques de catégorie 2 (toxicité probable pour l'espèce humaine) dans la directive 67/548/CEE remplacée depuis par le règlement n°1272/2008. Parmi ces 7 éthers de glycol :

- l'éthylène glycol methyl ether (EGME, n°CAS 109-86-4) et son acétate (EGMEA n°CAS 110-49-6), l'éthylène glycol ethyl ether (EGEE, n°CAS 110-80-5) et son acétate (EGEEA, n°CAS 111-15-9), ont fait l'objet le 24 août 1999 d'une décision d'interdiction par l'Ansm (Journal Officiel (JO) du 1^{er} septembre 1999), et sont listés à l'Annexe II des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques de la directive relative aux produits cosmétiques 76/768/CEE modifiée, par la directive 2004/93/CE de la Commission du 21 septembre 2004 ;
- l'éthylène glycol dimethyl ether (EGDME, n°CAS 110-71-4), le diéthylène glycol diméthyl ether (DEGDME) et le triéthylène glycol diméthyl ether (TEGDME, n°CAS 112-49-2) ont fait l'objet d'une décision d'interdiction par l'Ansm en date du 5 mai 2003 (JO du 14 juin 2003), puis d'une nouvelle mesure en date du 17 septembre 2004 (JO du 17 octobre 2004), et sont listés à l'Annexe II des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques de la directive relative aux produits cosmétiques 76/768/CEE modifiée, par la directive 2005/80/CE de la Commission du 21 novembre 2005.

L'Ansm a saisi dès 2001 la commission de cosmétologie en vue de procéder à la réévaluation du risque lié à l'utilisation des éthers de glycol dans les produits cosmétiques afin de définir les marges de sécurité et éventuellement de restreindre les conditions d'utilisation de ces composés. En particulier, les 4 éthers de glycol de la série E (dérivés de l'éthylène glycol) utilisés dans les produits cosmétiques, jugés plus dangereux que ceux de la série P (dérivés du propylène glycol), ont été évalués en premier lieu. Sur la base des données toxicologiques disponibles et après avis de la commission de cosmétologie du 12 mai 2005, le Directeur général de l'Ansm a pris le 23 novembre 2005 une décision de police sanitaire² visant à réglementer sur le territoire français trois éthers de glycol : l'EGBE, le DEGBE et le DEGEE, publiée au JO du 15 décembre 2005. Concernant le phénoxyéthanol, la réglementation appliquée dans les conditions d'utilisation n'a pas été remise en cause. Toutefois dans le cadre de la saisine citée en préambule, l'Ansm a procédé à l'évaluation du phénoxyéthanol dans les produits destinés aux enfants de moins de 3 ans.

En vue de l'évaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques,

² www.afssaps.fr : rubrique sécurité sanitaire & vigilances/décisions de police sanitaire

diverses études ont été analysées de manière à établir le profil toxicologique, retenir une NOAEL pertinente pour l'évaluation du risque et par là même calculer la marge de sécurité.

Les principales données examinées proviennent de la littérature internationale dont les publications sont soumises à l'évaluation par un comité de lecture ainsi que de rapports fournis par l'industrie.

Les recherches ont été effectuées dans les bases de données suivantes : *Toxicology Data Network* (TOXNET) ; *National Toxicology Program* (NTP), programme qui regroupe les activités en toxicologie du *National Institute of Health / National Institute of Environmental Health Sciences* (NIH/NIEHS), du *Center for Disease Control and prevention / National Institute for Occupational Safety and Health* (CDC/NIOSH), et de la *Food and Drug Administration / National Center for Toxicological Research* (FDA/NCTR) ; *European Chemical Bureau* (ECB/IUCLID) ; *International Programme on Chemical Safety* (IPCS) ; *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OCDE) ; *Hazardous Substances Data Bank* (HSDB) ; *Environmental Protection Agency* (US-EPA)...

Un certain nombre de rapports toxicologiques complets sur le phénoxyéthanol ont été publiés : ECETOC (ECETOC, 2005) ; *Patty's toxicology* (Boatman et Knaak, 2001), *Cosmetic Ingredient Review* (CIR, 1990), BIBRA (1988) et OECD (2004).

Ce rapport fait suite aux divers travaux réalisés et procède à l'analyse des données toxicologiques récentes sur le phénoxyéthanol produites depuis. Il s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du premier trimestre 2010. Environ 100 documents (articles et rapports d'expertise) ont constitué la base documentaire de cette évaluation du risque.

2. Cadre réglementaire et utilisations

Le phénoxyéthanol est utilisé dans plusieurs domaines, notamment dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique et des biocides. 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 (Kabara, 1984 cité dans CIR, 1990). À des concentrations plus élevées, il semble efficace contre les germes Gram positif, et les levures (Hall, 1981 cité dans CIR, 1990).

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 (Fitzgerald *et al.*, 1992). 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.

Le phénoxyéthanol possède par ailleurs un effet inhibiteur direct sur la synthèse de l'ADN et l'ARN plutôt qu'un effet indirect sur les substrats ou précurseurs métaboliques de l'adénine triphosphate (ATP) (Gilbert *et al.*, 1980 cité dans CIR, 1990).

2.1. MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN OU VÉTÉRINAIRE

Le phénoxyéthanol est utilisé comme conservateur dans une trentaine de spécialités pharmaceutiques ; il est utilisé dans les vaccins ainsi que dans des médicaments administrés par voie cutanée ou rectale (antisporadique topique, antalgique topique, antiseptique topique, médicaments cicatrisant des plaies, préparation anti-acnéique, etc.). Les quantités totales de phénoxyéthanol mises en vente sur le marché français et destinées à entrer dans la composition de spécialités pharmaceutiques sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 1 : Estimation des quantités de phénoxyéthanol dans les spécialités pharmaceutiques

Type d'éthers de glycol	Quantités en éthers de glycol utilisées dans les spécialités pharmaceutiques par type de voie d'administration*			
	Médicaments administrés par voie orale	Médicaments administrés par voie parentérale	Médicaments administrés par voie locale	Total
EGPhE (Phénoxyéthanol)	0	16 kg	799 kg	815 kg

* Estimation des quantités mises sur le marché basée sur la déclaration des chiffres de ventes en officine et à l'hôpital pour l'année 2005 par les titulaires de l'AMM des spécialités pharmaceutiques contenant de l'EGPhE dans leur formule.

2.2. PRODUITS BIOCIDES

Le phénoxyéthanol peut être utilisé comme substance active biocide (Règlement (CE) N° 1451/2007)³ entrant dans la composition de :

- produits d'entretien ménagers et industriels (produits de nettoyage, désinfectants...);
- liquides pour systèmes de refroidissement ;
- produits pour l'industrie textile ;
- agent de conservation à court et long terme pour le stockage de tissus animaux comme un substitut du formaldéhyde.

2.3. AUTRES USAGES

Le phénoxyéthanol possède de nombreuses autres applications :

- solvant pour peintures, vernis, laques, encres d'imprimerie, résines, colorants ;
- intermédiaire de synthèse ;

³ Règlement (CE) No 1451/2007 de la commission du 4 décembre 2007 concernant la seconde phase du programme de travail de dix ans visé à l'article 16, paragraphe 2, de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits biocides

- fixateur de parfum ;
- anesthésique pour les poissons.

2.4. PRODUITS COSMÉTIQUES

Le phénoxyéthanol est utilisé en tant que conservateur dans les produits cosmétiques. Il est à ce titre soumis à la réglementation européenne relative aux produits cosmétiques (directive 76/768/CEE modifiée⁴, annexe VI, entrée 29) qui limite sa concentration maximale d'utilisation à 1 % dans les produits cosmétiques. Le phénoxyéthanol est l'un des conservateurs les plus utilisés dans l'industrie cosmétique seul ou en association avec d'autres conservateurs (Afssaps, 2009) et ce, depuis de nombreuses années.

L'Ansm a réalisé des contrôles sur les produits cosmétiques disponibles sur le marché national. Parmi les 130 produits contrôlés lors d'une enquête en 2002, la moitié contenaient du phénoxyéthanol (Afssaps, 2002). Compte tenu de cette proportion importante, une enquête a été mise en œuvre par les laboratoires de contrôle de l'Ansm en 2002 afin de doser cet éther de glycol dans différentes catégories de produits cosmétiques et vérifier ainsi sa conformité à l'annexe VI de la Directive 76/768/CEE. Les dosages ont été réalisés par HPLC sur 43 produits dont l'étiquetage mentionnait la présence du phénoxyéthanol et prélevés sur le marché français dans divers réseaux de distribution (grande distribution, distribution spécialisée, pharmacie, grossiste répartiteur...). Ils se répartissaient entre produits pour enfants (39 produits) : produits solaires (16 produits), shampoings (15 produits), laits de toilette (8 produits) et produits pour adultes (4 produits) : émulsions corporelles (2 produits), gels corporels (1 produit) et savons (1 produit).

Les éléments mentionnés sur l'étiquetage faisaient apparaître que 19 types de conservateurs (actuellement toujours utilisés) entraient dans la composition de ces 43 produits et que le nombre de conservateurs par produit variait de 1 (4 produits) à 8 (1 produits), la majorité des produits contenant 2, 5 ou 6 agents conservateurs. L'association la plus fréquemment rencontrée est le phénoxyéthanol et les parabènes (méthyl- éthyl- propyl- et/ou butyl-parabène) (33 produits), mais d'autres associations sont également possibles (phénoxyéthanol et sodium benzoate ou méthyldibromoglutaronitrile...). Aucun des produits contrôlés n'a présenté de non-conformité à la réglementation cosmétique en vigueur. La concentration moyenne en phénoxyéthanol dosée dans ces 43 produits était de 0,46 % ± 0,21 %, la majorité des produits ayant une concentration en phénoxyéthanol supérieure à 0,4 % (28 produits) (cf. tableau 3).

Tableau 2 : Résultats des contrôles du phénoxyéthanol par HPLC, d'après Afssaps (2002)

Concentration du phénoxyéthanol dosée dans les 43 produits analysés	Produits rincés	Produits destinés à rester sur la peau ou dont le mode d'emploi n'est pas précisé
≤ 0,4 %	8	7
0,4 % à 0,6 %	8	10
≥ 0,6 %	2	8
Total	18	25

Cette enquête a permis de confirmer l'utilisation ubiquitaire du phénoxyéthanol dans de nombreux types de produits cosmétiques, rincés ou non, et ce, à une concentration proche de la limite maximale autorisée (à savoir 1 %). Ces résultats sont confirmés par la campagne d'inspection des produits destinés aux enfants réalisée par l'Ansm 2009 (Afssaps, 2009). En conséquence, l'exposition humaine doit être déterminée sur la base des scénarios d'exposition aux agents conservateurs tels que décrits dans les recommandations du SCCS (2006), c'est-à-dire en considérant que tous les produits cosmétiques utilisés dans une journée peuvent contenir du phénoxyéthanol à 1 %.

3. Caractérisation physico-chimique

⁴ Directive 76/768/CEE du Conseil, du 27 juillet 1976, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques

Le phénoxyéthanol est un dérivé de l'éthylène glycol qui appartient à la famille des éthers de glycol. Il possède un noyau benzénique et une fonction alcool (cf. figure 1).

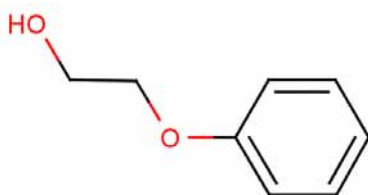


Figure 1 : Structure chimique du phénoxyéthanol

3.1. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les caractéristiques physico-chimiques du phénoxyéthanol sont très différentes des éthers de glycol interdits tels que le méthoxyéthanol, l'éthoxyéthanol et leurs acétates. Ces derniers sont en effet des solvants volatils alors que le phénoxyéthanol est un liquide huileux non volatil.

Le tableau 1 présente les principales caractéristiques physico-chimiques du phénoxyéthanol.

Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques du phénoxyéthanol, d'après CIR (1990), OCDE (2004) et INRS (2008)

Nom INCI	Phenoxyethanol
Nom IUPAC	2-phenoxyethanol
Synonymes	Phenoxytolarosol, phenoxytol, 1-hydroxy-2-phenoxyethane, ethylene glycol phenylether, EGPhE, ether monophylique de l'ethylene glycol, (2-hydroxyethoxy) benzène, ether de phenyle et du 2-hydroxyethyle, DOWANOL [®] EPH Glycol Ether
N° CAS	122-99-6
N° EINECS	204-589-7
Formule moléculaire	C ₈ H ₁₀ O ₂
Formule développée	C ₆ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂ -OH
Masse molaire (g/mol)	138,16
Point de fusion	14 °C
Point d'ébullition	245 °C
Densité relative	1,1094 g/cm ³ à 20 °C
Densité de vapeur (air = 1)	4,8
Pressions de vapeur	0,01-0,04 hPa à 20 °C 1 hPa à 76,32 °C 5 hPa à 102,4 °C
Indice d'évaporation (acétate de n-butyle = 1)	0,001
Indice de réfraction	1,1535-1,539 à 25 °C
Point d'éclair (coupelle fermée)	121-127 °C
Température d'auto-inflammation	535 °C
Limites d'inflammabilité (% en volume dans l'air)	
- Limite inférieure	1,4 %
- Limite supérieure	9,0 %
Coefficient de partage (log Pow)	1,13-1,16
octanol/eau	
isopropyl palmitate/eau	2,9
huile d'arachide/eau	2,6
huile minérale/eau	0,3
pH	6,3-6,6 (solution à 2,5 % de phénoxyéthanol)
Constante de la loi de Henry	1,55 x 10 ⁻⁸ atm·m ³ /mole à 25 °C

Le phénoxyéthanol est légèrement visqueux, incolore et de faible odeur aromatique. Par ailleurs, le phénoxyéthanol présente une bonne solubilité aqueuse (2,7 g/100 ml à 20°C) ; la phase aqueuse étant seule sujette à la contamination microbienne. Il est 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 (CIR, 1990). Par ailleurs, 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.

Le phénoxyéthanol est un produit stable dans les conditions normales de température et de pression ainsi qu'en en présence d'acides et de bases. Il peut réagir vivement avec les oxydants forts, avec risque d'incendie et d'explosion. Après combustion, il engendre des produits tels que des oxydes de carbone.

Les réactions chimiques du phénoxyéthanol sont essentiellement celles d'un alcool. Oxydé, il forme un aldéhyde et un acide carboxylique. Après une condensation, il engendre des esters ou des éthers, et en présence d'acides forts, la liaison éther peut être hydrolysée.

Hormis des réactions de substitution sur le cycle aromatique, le phénoxyéthanol se comporte comme une chaîne aliphatique (Kabara, 1984 cité dans CIR, 1990).

4. Caractérisation du danger

4.1. TOXICOCINÉTIQUE

Les études toxicocinétique du phénoxyéthanol ont été menées chez l'animal et l'homme ainsi qu'*in vitro*. Le phénoxyéthanol est absorbé par voie orale et cutanée. Il est métabolisé, principalement par le foie, par la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) puis de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) en acide phénoxyacétique suivant une réaction d'oxydation de la fonction alcool primaire (*cf.* figure 2). Le phénoxyéthanol est éliminé essentiellement dans l'urine sous forme non-conjuguée. Les deux composés urinaires majeurs sont l'acide phénoxyacétique (> 75 %) et le phénoxyéthanol ; deux composés mineurs non identifiés ont également été trouvés dans l'urine.

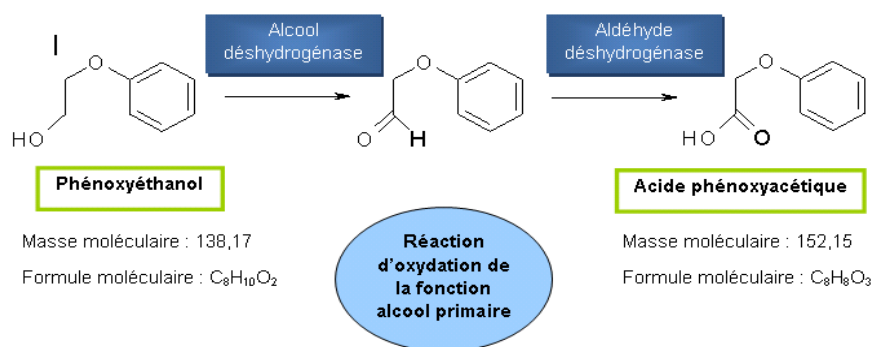


Figure 2 : Métabolisme du phénoxyéthanol

4.1.1. Données *in vitro*

4.1.1.1. Modèle de peau animale

L'absorption cutanée du phénoxyéthanol dans du méthanol a été évaluée *in vitro* sur peau de rat dermatomée, en conditions non occlusives. Le taux de pénétration variait de 43 (cellule de diffusion à flux continu contenant un milieu de culture) à 64 % (cellule de diffusion statique contenant une solution aqueuse d'éthanol) 24 heures après application. En conditions non occlusives, 32,4 à 51 % du phénoxyéthanol s'évapore. L'occlusion réduit l'évaporation et augmente l'absorption totale (85 et 94 %, respectivement).

Sur le plan qualitatif, le métabolisme cutané du premier passage du phénoxyéthanol en acide phénoxyacétique n'a pas été détecté lors de son passage à travers la peau dans le système de diffusion à flux continu (Roper *et al.*, 1997).

La peau (fraction post-mitochondrial de la peau) métabolise le phénoxyéthanol en acide phénoxyacétique à 5 % du taux de métabolisation par le foie. Le métabolisme par la fraction post-mitochondrial est inhibé par 1 mM de pyrazole, suggérant l'implication de l'ADH. Bien que la peau contienne des enzymes (ADH) qui ont la capacité de métabolisation du phénoxyéthanol, localisées dans la couche basale de l'épiderme, du fait de ses propriétés physico-chimiques, la pénétration est rapide réduisant le métabolisme cutané du 1^{er} passage (Lockley *et al.*, 2005). La comparaison de la perméabilité du phénoxyéthanol avec celle d'autres éthoxylates (dodecyl decaéthoxylate et dodecyl monoéthoxylate montrent en effet l'influence des propriétés physico-chimiques (Roper *et al.*, 1998).

4.1.1.2. Modèle de peau humaine

L'absorption cutanée du phénoxyéthanol dans du méthanol à travers la peau humaine, sans occlusion, a été testée *in vitro* avec une cellule de diffusion à flux continu. Le phénoxyéthanol a été appliqué sur la peau dans 10 ml de méthanol. Le fluide récepteur a été collecté uniquement après 6 heures. La peau humaine reste viable plus longtemps dans un système à flux continu, mais en raison de la quantité limitée de peau humaine de chaque donneur, seul le profil d'absorption précoce a été déterminé. Ainsi, environ 60 % (59,3 ± 7 %) de la substance a été absorbée dans les 6 heures (Roper *et al.*, 1997).

L'absorption et la distribution cutanée du phénoxyéthanol sur peau humaine dermatomée ont été étudiées *in vitro* à l'aide d'une cellule de diffusion. Deux types de formulations ont été préparées avec du phénoxyéthanol radiomarqué : un gel nettoyant (produit rincé) et une lotion pour le corps (produit

non rincé), chacune à deux concentrations : 0,2 % et 1 %. Le gel est laissé au contact de la peau pendant 30 minutes puis la surface de la peau a été rincée et la cinétique de diffusion a été mesurée dans le liquide récepteur sur une période de 24 heures.

La seconde formulation, la lotion pour le corps, est laissée au contact de la peau pendant 24 heures, la cinétique de diffusion a été mesurée dans le liquide récepteur sur une période de 24 heures. A la fin de cette période, la surface de la peau a été rincée et l'excès de produit éliminé. Dans les deux cas, les quantités de phénoxyéthanol retrouvées dans les différents compartiments de la peau (couche cornée, épiderme, derme) ont été analysées.

Les résultats (cf. tableau 4) montrent que pour :

- le gel nettoyant (produit rincé), la quantité de phénoxyéthanol retrouvée dans le liquide récepteur est d'environ 40 % (34 % pour le gel à 0,2 % et 37 % pour le gel à 1 %) ;
- la lotion pour le corps, la quantité de phénoxyéthanol retrouvée dans le liquide récepteur est d'environ 80 % (81 % pour la lotion à 0,2 % et 78 % pour la lotion à 1 %).

Tableau 4 : Absorption cutanée du phénoxyéthanol à travers la peau humaine *in vitro*, d'après FIP (2002)

	Produit rincé (gel nettoyant) 30 minutes de contact		Produit non rincé (lotion pour le corps) 24 heures de contact	
	Formulation avec phénoxyéthanol		Formulation avec phénoxyéthanol	
	0,2 %	1 %	0,2 %	1 %
Excès	66 %	63 %	9 %	12 %
Epiderme (E)	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,2 %
Derme (D)	0,2 %	0,2 %	0,5 %	0,4 %
Liquide récepteur (LR)	33,7 %	36,7 %	80,4 %	77,2 %
Absorption (E + D + LR)	34 %	37 %	81 %	78 %

Ainsi, le phénoxyéthanol pénètre facilement à travers la barrière cutanée. En outre, l'examen de la cinétique d'absorption montre une pénétration précoce et rapide. Que le produit soit rincé ou non, l'absorption est quasi totale au premier point de prélèvement 3 heures après l'application. Dans tous les cas, la fraction conservée dans l'épiderme et le derme est très faible (< à 1 %) (FIP, 2002).

Pour les formulations rincées, le SCCS considère généralement qu'il est raisonnable de tenir compte pour l'absorption d'un coefficient de 10 %. Cependant, la rapide pénétration par voie percutanée du phénoxyéthanol utilisé dans les produits rincés, comme indiqué dans cette étude et qui correspond à environ à la moitié de la quantité absorbée du produit non-rincé, plaide pour la prise en considération plutôt des données expérimentales. Ainsi, les valeurs d'absorption retenues pour l'évaluation du risque sont respectivement de 40 % et 80 % pour les produits rincés et non rincés.

4.1.2. Données *in vivo*

4.1.2.1. Chez l'animal

Après administration par voie orale de 800 mg/kg pc. de phénoxyéthanol radiomarqué à des lapins New Zealand White (NZW), le phénoxyéthanol est principalement excrété dans l'urine. Le principal métabolite urinaire et sanguin est l'acide phénoxyacétique. Ce métabolite est retrouvé dans le sang du lapin 1 heure après l'exposition et persiste pendant 25 heures alors que la substance mère n'est plus décelable après 3 heures. Le pic de concentration d'acide phénoxyacétique (1452 µg/ml) a lieu 3 heures après l'administration (Breslin *et al.*, 1991).

Chez le rat Wistar Colworth, des doses de 16, 27 et 160 mg/kg pc. de phénoxyéthanol radiomarqué au carbone 14 (¹⁴C) ont été administrées par gavage dans une solution aqueuse. Le phénoxyéthanol est éliminé en 24 heures à 91-94 % dans l'urine, à 0,8-1,3 % dans les fèces et à 1,3-2,2 % dans l'air expiré ; dans la carcasse, il reste entre 1,1 et 1,3 % de la dose administrée. L'élimination urinaire diminue avec la dose et l'élimination fécale augmente. L'absorption intestinale est rapide : dès 3 heures, 60 à 70 % de la dose sont excrétés dans l'urine.

Après exposition cutanée du phénoxyéthanol dans de l'éthanol, l'élimination est d'environ 75 % pour les mâles et 65 % pour les femelles. Ce pourcentage inférieur à 100 % est partiellement dû

probablement aux pertes résultant de la volatilité du phénoxyéthanol. Ainsi, le phénoxyéthanol est éliminé à 55-60 % dans l'urine, à 1-2,1 % dans les fèces et à 1-1,5 % dans l'air expiré ; il reste entre 6 et 11 % de la dose sur la peau à 48 heures. L'élimination dans l'urine et les fèces est plus importante au cours des 24 premières heures que durant la période 24-48 heures, suggérant une pénétration rapide.

L'absorption et la distribution du phénoxyéthanol dans une crème pour la peau ont été étudiées sous occlusion. Deux types de formulations ont été préparées avec du phénoxyéthanol radiomarké : une émulsion aqueuse et une émulsion huileuse, chacune à une concentration de 1 %. Dans les deux cas, l'élimination est supérieure à 90 %. Le phénoxyéthanol est éliminé à 1,5-3,1 % dans les fèces, à 2,2 % dans l'air expiré et à 79,8-84,6 % dans l'urine, majoritairement pendant les 24 premières heures de l'étude sur 48 heures. Dans la carcasse, 3,1-3,7 % de la dose a été mesurée ; 1,2-1,4 % dans la peau et 3,9-5,2 % dans les patchs (Howes, 1988).

4.1.2.2. Chez l'Homme

Le phénoxyéthanol a été administré à un volontaire par voie orale à une dose de 10,3 mg dissous dans de l'eau. Les échantillons d'urines ont été collectés quotidiennement immédiatement avant l'administration et pendant les 4 jours suivant l'administration. Les échantillons ont été analysés par chromatographie liquide en phase gazeuse (CPG). Le phénoxyéthanol a été excrété en totalité (100 %) dans l'urine en 24 heures, essentiellement sous forme d'acide phénoxyacétique (85 % libre et 15 % conjugué) ; la substance mère n'a pas été retrouvée. Un faible taux d'acide phénoxyacétique (0,34 mg) a été détecté au 2^{ème} jour, l'acide phénoxyacétique n'était plus détectable aux 3^{ème} et 4^{ème} jours.

Quatre volontaires ont été exposés par voie topique sans occlusion, à 40 g/j. d'une crème contenant 1,2 % de phénoxyéthanol. L'acide phénoxyacétique a été dosé dans les urines. La pénétration cutanée variait de 8,5 à 48 % de la dose appliquée selon les volontaires (Howes, 1988).

4.2. TOXICITÉ AIGÜE

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). Les données qualitatives rapportées concernant les effets observés après administration de la substance (cliniques, biologiques ou histologiques) sont généralement très succinctes.

Le phénoxyéthanol est peu toxique pour l'animal. La toxicité du phénoxyéthanol varie en fonction de l'espèce (le lapin est plus sensible que le rat) et le sexe (les mâles sont plus sensibles que les femelles) (cf. tableau 5).

Les seuls effets rapportés sont la dépression du système nerveux central et la polypnée (CIR, 1990). L'effet hémolyasant du phénoxyéthanol, observé après administration répétée, n'est pas rapporté dans les études de toxicité aiguë disponibles (Smyth *et al.*, 1941; CIR, 1990).

Tableau 5 : Données disponibles relatives à la toxicité aiguë du phénoxyéthanol

Voie d'administration	Espèce	Dose létale 50 (DL ₅₀)	Références
Orale	Rat	1 260 à 7 500 mg/kg pc.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
	Souris	933 mg/kg pc.	7
Cutanée	Rat	de 2 250 à 14 300 mg/kg pc.	2, 3, 5, 6
	Lapin	de 2 250 à 5 545 mg/kg pc.	1, 2, 3
	Cobaye	> 22 200 mg/kg pc.	5
Inhalation	Rat	Une exposition par inhalation, pendant 8h, à une atmosphère saturée à température ambiante, n'est pas létale	3, 6

¹ Boatman *et al.* (2001) ; ² CIR (1990) ; ³ ECETOC (1995) ; ⁴ HSBD (2003) ; ⁵ IUCLID (2000) ; ⁶ OECD (2004) ; ⁷ Smyth *et al.*, (1941).

4.3. TOLÉRANCE LOCALE

4.3.1. Irritation cutanée

Le potentiel irritant du phénoxyéthanol a été évalué chez 6 lapins. Un patch occlusif unique de 2 % ou 10 % de phénoxyéthanol dans un mélange eau/acétone (90/10) a été appliqué sur une peau intacte ou abrasée pendant 24 heures sur les flancs des lapins. Le site exposé a été examiné à 24 heures (retrait du patch) et à 72 heures. Un léger érythème transitoire a été observé à 24 heures chez deux lapins (2/6) au site exposé à 10 % du phénoxyéthanol ainsi que chez un lapin (1/6) au site exposé à 2 % du phénoxyéthanol à 24 heures (Huntingdon Research, 1970 cité dans CIR, 1990). Aucune irritation n'a été notée sur la peau intacte ou abrasée de lapins exposés, sous un patch occlusif, à du phénoxyéthanol non dilué pendant 24 heures (American Cyanamid, 1966 cité dans OECD, 2004).

Une dose de 2 ml/kg du phénoxyéthanol non dilué a été appliquée sur la peau du dos rasée et abrasée de 4 lapins NZW pendant 24 heures. Les lapins ont été examinés lors du retrait de la substance testée puis 2 fois/j. pendant les 14 jours suivants l'exposition pour observer les signes de toxicité systémique et d'irritation locale. A la fin de la période d'observation, les lapins ont été sacrifiés pour la nécropsie. Lors du retrait du pansement, deux lapins (2/4) présentaient un érythème qui, chez un des deux lapins, a persisté jusqu'au 3^{ème} jour. Ce dernier lapin a également eu une desquamation de la peau du 3^{ème} au 14^{ème} jour (Hill Top Research, 1980 cité dans CIR, 1990).

Du phénoxyéthanol non dilué (pureté = 96,3 %) a été appliqué sous occlusion sur l'abdomen épilé de 3 cochons d'Inde, pendant 24 heures. La peau a été examinée au retrait du patch. L'application de phénoxyéthanol a entraîné une légère irritation de la peau chez les 3 cochons d'Inde. Lorsque le phénoxyéthanol est appliqué quotidiennement sur le dos rasé de 5 cochons d'Inde pour un total de 10 applications, tous les animaux ont présenté un léger érythème qui ne semble pas être augmenté par l'application répétée (HSHFL, 1981 cité dans CIR, 1990).

Un certain nombre d'études supplémentaires ont montré que le phénoxyéthanol n'était pas irritant (BASF, 1963, 1983a cités dans ECETOC, 2005) ou légèrement irritant pour la peau du lapin (Union Carbide, 1958 cité dans BIBRA, 1988).

4.3.2. Irritation oculaire

Plusieurs études d'irritation oculaire aiguë ont été menées chez le lapin.

Un volume de 0,1 ml de phénoxyéthanol non dilué (de pureté > à 92 %) a été instillé dans l'œil gauche de 12 lapins NZW ; l'œil droit servant de contrôle. Les yeux de 6 lapins n'ont pas été rincés, les yeux des 6 autres ont été rincés après 4 secondes (3/6) et 30 secondes (3/6) pendant 5 minutes avec de l'eau. Les yeux ont été examinés à 1 et 24 heures puis ensuite quotidiennement pendant les 13 jours suivants. L'irritation a été évaluée selon la méthode de Draize. Chez les 6 lapins dont les yeux n'avaient pas été rincés, une légère opacité de la cornée, une uvéite, une rougeur de la conjonctive avec des cloques sous les paupières, et un gonflement et écoulement modérés ont été observés. Le temps nécessaire à la disparition de la réaction était variable selon les individus. Les réactions oculaires des trois lapins recevant un rinçage 4 secondes après l'instillation étaient une opacité légère de la cornée, une iritis légère, et un érythème sévère avec des cloques sous les paupières de deux lapins (2/3). Les trois lapins ayant reçu un rinçage 30 secondes après l'instillation ont montré une opacité légère de la cornée, une iritis légère, et un érythème sévère avec des cloques sous les paupières, et un gonflement avec un écoulement. Ces réactions ont persisté pendant des temps variables, aucune n'a subsisté au delà du 14^{ème} jour. Dans les conditions de cette étude, le phénoxyéthanol est irritant pour les yeux du lapin (Hill Top Research, 1980 cité dans CIR, 1990).

Le phénoxyéthanol (pureté = 96,3 %) non dilué a été instillé dans les sacs conjonctivaux des yeux de 3 lapins. Un œil de chaque lapin a été rincé. Les yeux non rincés ont montré un érythème et un œdème modérés à sévères, des iris injectés, et une irritation légère de la cornée. Une coloration à la fluorescéine de la cornée et des annexes a été observée. Les yeux rincés ont présenté une irritation légère (2 yeux) à modérée (1 œil). Une coloration à la fluorescéine des annexes a été observée. En se fondant sur cette étude le phénoxyéthanol est considéré comme très irritant pour les yeux du lapin (HSHFL, 1981 cité dans CIR, 1990).

D'autres études montrent que le phénoxyéthanol non dilué, de pureté inconnue, est très irritant pour les yeux du lapin (American Cyanamid, 1966 et Union Carbide, 1983 cités dans OECD, 2004 ; BASF, 1963, 1983b cités dans ECETOC, 2005).

Dans une étude d'irritation oculaire aiguë préliminaire, 0,1 ml d'une solution aqueuse à 2,2 % de phénoxyéthanol a été instillé dans le sac conjonctival droit de 3 lapins NZW ; l'œil gauche servant de contrôle. Les yeux ont été observés à 19, 43 et 66 heures après l'instillation. L'irritation a été évaluée selon la méthode de Draize. Aucun effet irritatif n'a été observé (Hill Top Research, 1981a cité dans CIR, 1990).

A la suite de cette étude, l'expérience a été répétée sur 6 lapins NZW. Les yeux ont été examinés à 23, 51 et 72 heures après l'instillation. Un lapin a présenté un léger érythème conjonctival à 72 heures. La solution aqueuse du phénoxyéthanol à 2,2 % n'est pas irritante pour l'œil du lapin (Hill Top Research, 1981b cité dans CIR, 1990).

Le phénoxyéthanol instillé dans le sac conjonctival du lapin, non dilué, entraîne de sévères dommages ; dilué à 5 %, il provoque une irritation modérée de la conjonctive (Clayton *et al.*, 1981-1982 cité dans HSDB, 2003).

4.3.3. Sensibilisation

Le potentiel sensibilisant du phénoxyéthanol a été évalué chez 6 cochons d'Inde. Pendant la phase d'induction de l'étude, 5 applications de 0,1 ml d'une solution de phénoxyéthanol à 10 % sur la surface externe des oreilles ont été réalisées à 24 heures d'intervalle. Cinq jours après la dernière application, un volume de 0,2 ml de solution de phénoxyéthanol à 0,1 ; 1 et 10 % a été appliqué sur les flancs rasés des cochons d'Inde. Aucune réaction n'a été observée pendant toute la durée de l'étude (Davies, 1970 cité dans CIR, 1990).

Le phénoxyéthanol n'a pas montré de potentiel de sensibilisation dans plusieurs autres études réalisées selon le protocole de Magnusson-Kligman ou d'autres protocoles de maximisation similaires (Unilever, 1981b ; Bruze *et al.*, 1988 ; Hausen, 1993 ; BASF, 2002 tous cités dans ECETOC, 2005).

4.4. TOXICITÉ À DOSES RÉPÉTÉES

Les effets systémiques du phénoxyéthanol tels que les effets hépatiques et rénaux, sont rapportés ci-dessous. Les effets hématologiques, neurologiques et reprotoxiques du phénoxyéthanol sont détaillés dans les chapitres suivants.

4.4.1. Toxicité subaiguë

4.4.1.1. Exposition par voie orale

Des rats mâles ont reçu par gavage du phénoxyéthanol à des doses de 100, 300 ou 1000 mg/kg pc./j. sur une période de 15 jours (un total de 11 doses seulement). Chez les rats traités à la forte dose, le gain de poids corporel a été réduit, bien que la consommation alimentaire n'ait pas été affectée. Ces rats ont également présenté une dépression du système nerveux qui n'a pas duré au delà de la cinquième dose de phénoxyéthanol (HSHFL, 1981 cité dans CIR, 1990).

Chez le lapin, lors d'une exposition orale répétée pendant 10 jours à des doses de 100, 300, 600 et 1000 mg/kg pc./j., il est noté une anémie hémolytique, de sévérité et de latence dose-dépendantes, caractérisée par une diminution du nombre de globules rouges, du volume globulaire moyen et de la concentration d'hémoglobine avec, pour conséquences, létalité, hémoglobinurie, congestion splénique, lésion des tubules rénaux et réponse régénératrice de la moelle osseuse et de la rate. La tubulopathie, décelable à partir de 300 mg/kg pc./j., résultait de l'hémolyse, évidente dès 100 mg/kg pc./j. L'anémie hémolytique apparaît après 10 jours d'exposition à 100 mg/kg pc./j. et la létalité apparaît dès 300 mg/kg pc./j. Les limites de cette étude résident dans l'absence des analyses statistiques des données et la courte durée de traitement de 10 jours (Breslin *et al.*, 1991).

En conclusion le lapin NZW semble plus sensible aux effets hémolytiques que le rat Fischer ou Wistar après exposition par voie orale au phénoxyéthanol (Breslin *et al.*, (1986, 1991) ; Unilever, 1991 cité dans ECETOC, 2005).

4.4.1.2. Exposition par voie cutanée

Une étude ancienne menée chez le lapin NZW après application cutanée de 1000 mg/kg pc./j. de phénoxyéthanol pendant 14 jours montre une hémolyse, avec hémoglobinurie et effet rénal. Sept lapins sont morts ou ont été sacrifiés dans un état moribond entre le 5^{ème} et 8^{ème} jour du traitement. Le changement hématologique important observé chez ces lapins est caractérisé par la lyse des érythrocytes. Aucun changement hématologique n'a été noté chez les lapins survivants (Kirk *et al.*, 1985).

Dans une étude plus récente, l'application de 2000 mg/kg pc./j., 6 heures par jour pendant 14 jours, montre uniquement des irritations légères au site d'application (Hoechst Calanese coporation, 1993 cité dans INRS, 2008).

Des lapins ont été exposés par voie cutanée à 14 applications de 1000 mg/kg pc./j., sans qu'aucun effet néfaste ni anémie hémolytique n'aient été rapportés (Phillips *et al.*, 1985 cité dans ECETOC, 2005).

4.4.2. Toxicité subchronique

4.4.2.1. Exposition par voie orale

Dans une étude de toxicité à doses répétées (Brendler-Schwaab (2002); Etude Bayer AG), les rats ont reçu du phénoxyéthanol dans l'aliment pendant 13 semaines, à des doses de 0, 500, 2500 ou 10000 ppm (soit 34, 169 et 697 mg/kg pc./j. chez les mâles et 50,2 ; 233,8 et 938,8 mg/kg pc./j. chez les femelles). De plus, afin d'étudier la réversibilité des effets, des groupes satellites supplémentaires d'animaux traités par 0 ou 10000 ppm de phénoxyéthanol ont été suivis pendant 4 semaines après l'arrêt de traitement. Cette étude est conforme à la ligne directrice 408⁵.

Les seules différences statistiquement significatives rapportées entre les animaux traités et les témoins, en fin du traitement, sont :

- une diminution de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine chez les femelles, dans tous les groupes traités et chez les mâles recevant 10000 ppm du phénoxyéthanol dans l'aliment. Une discrète augmentation du volume globulaire moyen chez les mâles à 500 et 10000 ppm (non observée à la dose de 2500 ppm) a été notée. Il faut souligner que les variations de ces deux paramètres sont significatives mais de très faible amplitude de sorte qu'en fin d'étude, les valeurs moyennes observées restent dans la limite des valeurs normales ;
- une diminution du nombre de leucocytes totaux et de lymphocytes chez les rats mâles recevant 2500 et 10000 ppm, mais les valeurs observées en fin de traitement restent dans les limites de la normale et les différences semblent surtout imputables à des variations élevées des deux paramètres chez les témoins ;
- une augmentation de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) chez les mâles à 10000 ppm ;
- une augmentation des triglycérides et de la calcémie chez les mâles à 500 ppm.
- une diminution du cholestérol, des protides totaux, et de l'albuminémie chez les femelles à la dose de 10000 ppm ;
- une augmentation de la TSH (*thyroid-stimulating hormone*) et de la chlorémie chez les femelles ayant reçu la dose de 10000 ppm.

Selon les auteurs, toutes les variations observées sont significatives mais de faible amplitude de sorte qu'en fin d'étude, les valeurs moyennes mesurées chez les animaux traités restent dans les limites des variations de celles des témoins.

En considérant que les variations des paramètres observés étaient significatives mais de faibles amplitudes, les auteurs ont retenu néanmoins une NOAEL de 697 mg/kg pc./j. chez les mâles et 939 mg/kg pc./j. chez les femelles. Cependant, l'Ansm estime que l'augmentation de la concentration en hémoglobine est caractéristique de l'hémolyse provoquée par l'administration du phénoxyéthanol. Ainsi dans la mesure où cet effet était présent à toutes les doses, aucune NOAEL ne peut être retenue.

Dans une autre étude de toxicité à doses répétées (Clark *et al.*, 1996 ; Étude Unilever), les rats (15 à

⁵ Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n°408 Toxicité orale à doses répétées - rongeurs : 90 jours »

20 par groupe de dose) ont été traités par 0, 40, 81, 164 ou 419 mg/kg pc./j. de phénoxyéthanol dans l'aliment, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines. Cette étude a été menée selon les lignes directrices OCDE 408. Les auteurs ont rapporté les effets suivants :

- une augmentation sérique de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines, aspartate aminotransférase et lactate déshydrogénase chez les femelles à la plus forte dose (seule une diminution de phosphatases alcalines est observée pour les rats mâles à la plus forte dose) ;
- une diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique et de la cholestérolémie, pour les deux sexes et à la plus forte dose. Le seul effet qui persiste après la période de réversibilité de 5 semaines est la diminution de cholestérol ;
- des changements hématologiques avec diminution des plaquettes à toutes les doses testées chez les rats mâles et femelles. Cet effet semble réversible puisqu'il n'est plus observé à la fin de la période de réversibilité de 5 semaines ;
- des changements de la consommation alimentaire et hydrique, de la biochimie plasmatique et des protéines sériques ont également été observés.

Les auteurs, se fondent sur les modifications histologiques observées au niveau hépatique, telles que la diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique et cholestérolémie, pour retenir la NOAEL de 164 mg/kg pc./j.

Dans une autre étude de toxicité à doses répétées, le phénoxyéthanol a été administré par gavage pendant 13 semaines à des rats aux doses de 80, 400 et 2000 mg/kg pc./j. (Ben-Dyke, *et al.*, 1977 cité dans CIR, 1990).

Les résultats obtenus montrent à la dose de 2000 mg/kg pc./j. une diminution du poids corporel et des poids relatifs du foie, des reins et de la thyroïde chez les mâles et les femelles. Les animaux ayant reçu la dose de 2000 mg/kg pc./j. montrent des effets sur les globules rouges et d'autres effets associés à ce phénomène (diminution du nombre de globules rouges circulants, diminution de l'hémoglobine des globules rouges, inflammation des reins et mort de quatre animaux). Une inflammation au niveau des reins a également été observée chez les animaux ayant reçu la dose de 400 mg/kg pc./j. Des modifications de faible incidence au niveau des testicules (atrophie tubulaire modérée associée à une réduction des spermatozoïdes dans les tubules épидидymaires) à la dose la plus élevée ont été aussi observées. La NOAEL retenue dans cette étude est de 80 mg/kg pc./j.

4.4.2.2. Exposition par voie cutanée

Dans une étude de toxicité cutanée sur 90 jours, des lapins NZW ont reçu par application cutanée 50, 150 ou 500 mg/kg pc./j. de phénoxyéthanol 6 heures par jour et 5 jours par semaine avec une interruption pendant les vacances (Phillips *et al.*, 1986). Cette étude n'est pas conforme aux exigences de la ligne directrice OCDE 411⁶, car les animaux doivent être mis en contact avec la substance, pendant au moins 6 heures par jour, à raison de 7 jours par semaine.

Les résultats obtenus montrent qu'aucune mortalité ni signes de toxicité systémique n'ont été notés. Seul un érythème au site d'application a été rapporté à la dose de 500 mg/kg pc./j. chez les animaux des deux sexes. Cet effet n'étant pas associé à un changement histopathologique, il n'a pas été considéré par les auteurs comme pertinent sur le plan toxicologique et par là même la NOAEL retenue pour la toxicité systémique après le traitement par voie cutanée dans cette étude est de 500 mg/kg pc./j. Néanmoins, l'Ansm considère que la conclusion des auteurs ne pourra être retenue pour les deux raisons suivantes :

- l'étude n'est pas conforme aux lignes directrices de l'OCDE ;
- la NOAEL retenue par les auteurs n'est pas pertinente dans le cadre d'une utilisation en tant que produit cosmétique. En effet, il convient sur la base des effets locaux observés de retenir la dose de 150 mg/kg pc./j. comme NOAEL.

4.4.3. Toxicité chronique

Aucune étude de toxicité chronique du phénoxyéthanol n'est disponible.

⁶ Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n°411 « Toxicité Cutanée Subchronique : Étude sur 90 Jours »

4.5. HÉMATOTOXICITÉ CHEZ L'ANIMAL

D'une manière générale, les effets hémolytiques du phénoxyéthanol se caractérisent par une hémolyse intravasculaire avec anémie régénérative (augmentation du taux de réticulocytes et parfois érythroblastose sanguine), chute du taux d'haptoglobine sanguine, hémoglobinurie. Cette hémolyse est précédée par une augmentation du volume des globules rouges, se traduisant par une augmentation du volume globulaire moyen (VGM).

Le lapin semble être l'espèce la plus sensible aux effets hémolytiques du phénoxyéthanol. Une étude de l'activité hémolytique a été menée chez des rats et des lapins femelles. Une anémie hémolytique intravasculaire dose-dépendante a été mise en évidence chez des lapins ayant reçu par voie orale 100, 300, 600 et 1000 mg/kg pc./j. pendant 10 jours. Des lapins traités avec une dose unique de 800 mg/kg pc./j. présentent une augmentation significative de la fragilité des érythrocytes après 1 heure et une diminution des paramètres érythrocytaires (nombre de globules rouges, hémoglobine et VGM) après 24 heures. Chez le rat, des doses de 1250 ou 2500 mg/kg pc./j. administrées par voie orale pendant 14 jours provoquent léthargie, ataxie mais aucun effet hémolytique n'a été rapporté (Breslin *et al.*, 1986). Phillips *et al.* (1986) ont montré que le phénoxyéthanol n'entraîne pas d'effet toxicologique systémique (aucun signe hémolytique) après administration de doses allant jusqu'à 500 mg/kg pc./j. chez des lapins sur une période de 13 semaines. Cependant un effet hémolytique sévère a été observé dans une étude de toxicité pour le développement prénatal (*cf.* partie reprotoxicité) conduite par Scortichini *et al.* (1987).

In vitro, une étude comparative de la sensibilité des érythrocytes au phénoxyéthanol et à l'acide 2-phénoxyacétique a été conduite sur des globules rouges de rat, de lapin et d'Homme. Le phénoxyéthanol n'a pas d'effet hémolytique sur les hématies de rat et de lapin à la concentration de 0,5 % ni sur celles de l'Homme à 1 %. Dans cette étude, le phénoxyéthanol montre un potentiel hémolytique plus important que celui de l'acide 2-phénoxyacétique (Nipa, 1985 ; cité par ECETOC, 2005 et INRS, 2008).

Une étude menée sur des érythrocytes de lapin *in vitro* a montré 30 % de lyse cellulaire après 1 heure d'incubation en présence du phénoxyéthanol à 0,5 % et, 100 % (lyse complète) à la concentration de 1 %. Le métabolite, l'acide phénoxyacétique, ne semble pas être impliqué dans l'hémolyse des globules rouges sanguins observée chez le lapin (Breslin *et al.*, 1991).

L'absence d'effets hémolytiques *in vitro* du métabolite acide phénoxyacétique par rapport au phénoxyéthanol chez le lapin est en accord avec les résultats rapportés pour l'acide butoxyacétique et le butoxyéthanol (EGBE) chez les lapins, les chiens et les humains (Carpenter *et al.* (1956), Bartnik *et al.* (1987) et Hext (1984) ; cités dans INSERM (2006)). Cependant, les érythrocytes de rat seraient plus sensibles *in vitro* aux effets hémolytiques de l'acide butoxyacétique (métabolite du butoxyéthanol) qu'au butoxyéthanol (Bartnik *et al.* (1987), Hext, (1984)). Breslin *et al.* (1991) ont émis l'hypothèse selon laquelle les différences de sensibilité des espèces entre le lapin et le rat expliqueraient que le métabolisme du phénoxyéthanol en acide phénoxyacétique est une voie de désactivation en ce qui concerne l'hémolyse chez le lapin tandis que le métabolisme du butoxyéthanol en acide butoxyacétique est un processus d'activation chez le rat.

Des données récentes (Starek *et al.*, 2004) confirment la capacité du phénoxyéthanol à induire une hémolyse cellulaire. En effet, l'administration sous-cutanée d'isopropoxyéthanol (EGiPE) (0 ; 0,625 ; 1,25 ou 2,5 mmol/kg) ou du phénoxyéthanol (0 ; 1,25 ; 2,5 ; 5 ou 10 mmol/kg) a induit une augmentation du VGM et une hémolyse dose-dépendante chez le rat. Dans cette étude, l'effet hémolysant de l'isopropoxyéthanol était environ 10 fois plus important que celui du phénoxyéthanol.

4.6. NEUROTOXICITÉ

Si l'on écarte les signes de dépression du système nerveux central observés dans les études où le phénoxyéthanol est administré à fortes doses, très peu de publications rapportent des effets neurotoxiques de cette substance. En fait, une seule étude concerne spécifiquement la neurotoxicité du phénoxyéthanol.

Musshoff *et al.* (1999) ont examiné, *in vitro*, les effets des 17 éthers de glycol (EGME, EGEE, EGiPE, EGBE, EGPhE, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGEE, DEGBE, DEGHE, DEGDME, DEGDEE, DEGDME, TEGDME, 2PG1ME et DPGME) sur les récepteurs du N-méthylaspartate (NMDA), un

sous-type de récepteur de l'acide glutamique. Le seul éther de glycol ayant montré un effet notable est le phénoxyéthanol, qui entraîne une importante diminution dose-dépendante des courants membranaires induits par le NMDA, décelable lorsque la concentration du phénoxyéthanol dans le milieu cellulaire est inférieure à 10 mmol/l. La concentration entraînant une inhibition de 50 % (IC₅₀) est d'environ 360 mmol/l. Cette observation est en faveur d'une neurotoxicité potentielle du phénoxyéthanol, compatible avec les observations cliniques rapportées aux fortes doses. Cependant, l'absence de données supplémentaires ne permet pas à ce stade des connaissances scientifiques de conclure sur les effets neurotoxiques. Néanmoins, la littérature rapporte qu'au moins deux éthers de glycol (l'EGME et l'EGPhE) ont été responsables de troubles neurotoxiques dont l'un d'entre eux, l'EGME, a montré des encéphalopathies sévères chez l'homme (INSERM, 1999).

4.7. GÉNOTOXICITÉ

4.7.1. Données *in vitro*

In vitro, le phénoxyéthanol n'a pas montré d'effet mutagène, avec ou sans activation métabolique, dans le test d'Ames sur des souches de *Salmonella typhimurium* jusqu'à des concentrations de 5000 µg/boîte (Richold *et al.*, 1982a cité dans CIR, 1990) ou sur les cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO/HGPRT) jusqu'à des concentrations de 3500 µg/ml (Dow, 1987 cité dans CIR, 1990). Dans un test cytogénétique sur CHO, le phénoxyéthanol n'a pas augmenté l'incidence d'aberrations chromosomiques par rapport aux témoins (Unilever, 1985 cité dans ECETOC, 2005).

4.7.2. Données *in vivo*

In vivo, le phénoxyéthanol n'a pas montré d'effet clastogène dans un essai d'aberration chromosomique dans la moelle osseuse chez des rats Sprague-Dawley traités par gavage aux doses de 280, 933, 2800 mg/kg pc. (Gallopudi *et al.*, 1988 cité dans CIR, 1990) ou dans un test des micronoyaux chez la souris CD-1 après administration par gavage des doses de 300, 600 ou 1200 mg/kg pc. répétées une fois et espacées de 24 heures (Richold *et al.*, 1982b cité dans CIR, 1990).

Tableau 6 : Résumé des données de génotoxicité du phénoxyéthanol

Essais/cellules/espèces	Concentrations/doses	Résultats	Références
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98	+/- S ₉ : 50 à 5000 µg/plaque	-	Richold <i>et al.</i> , 1982a
Cellules CHO (locus HGPRT)	- S ₉ : 2500 à 3500 µg/ml + S ₉ : 2000 à 3500 µg/ml	-	Dow, 1987
Aberrations chromosomiques sur CHO	- S ₉ : 125 à 1000 µg/ml + S ₉ : 500 à 3000 µg/ml	-	Unilever, 1985
Rat Sprague-Dawley (5 mâles, 5 femelles)	280, 933, 2800 mg/kg pc. par gavage. Prélèvements à 6, 24 et 48 h	-	Gallopudi <i>et al.</i> , 1988
Souris CD-1 (10 mâles, 10 femelles)	0, 300, 600, 1200 (2 doses séparées de 24 h) par gavage. Prélèvements d'échantillons à 6 et 48 h après la seconde dose.	-	Richold <i>et al.</i> , 1982b

4.8. CANCÉROGÈNE

Aucune étude relative au potentiel cancérigène du phénoxyéthanol n'est disponible. Aucune alerte en génotoxicité ni dans les études de toxicité répétée sur 90 jours n'a été identifiée. De plus, des études prédictives *in silico* n'ont pas montré l'existence d'alerte pour le phénoxyéthanol (Danish Environmental Protection Agency, 2004).

4.9. REPROTOXICITÉ

4.9.1. Effets sur les fonctions de reproduction chez l'animal

La capacité du phénoxyéthanol à entraîner une toxicité testiculaire a été évaluée dans une étude sur 5 semaines chez des souris mâles après administration par gavage de doses de 500, 1000 ou 2000 mg/kg pc./j. Aucun effet significatif sur la reproduction n'a été rapporté quelque soit la dose (Nagano *et al.*, 1979).

Les paramètres spermatiques (mobilité, concentration, morphologie) de la souris mâle n'ont pas été modifiés par une exposition au phénoxyéthanol à 2,5 % dans l'aliment (Heindel *et al.*, 1990).

4.9.2. Effets sur le développement

La toxicité sur le développement a été étudiée chez le lapin exposé par voie cutanée en condition occlusive 24 heures par jour. à des doses de 0, 300, 600 et 1000 mg/kg pc./j. du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation (Scortichini *et al.*, 1987). Les fœtus ont été examinés pour les altérations externes, viscérales et squelettiques. Le phénoxyéthanol induit une toxicité maternelle sévère mise en évidence par une hémolyse intravasculaire des érythrocytes et la mort de plusieurs animaux. La toxicité maternelle est observée à la dose de 600 mg/kg pc./j. avec cependant une incidence plus faible que celle observée à la dose de 1000 mg/kg pc./j. Neuf et cinq femelles respectivement sont mortes ou ont été sacrifiées *in extremis* (sévéres irritations nécessitant le sacrifice prématuré) dans les groupes traités avec 600 et 1000 mg/kg pc./j. Les lapins exposés aux deux doses les plus élevées ayant survécu au 28^{ème} jour de gestation n'ont montré aucun effet relatif au traitement. Aucun signe d'une toxicité maternelle n'est observé à la dose de 300 mg/kg pc./j.

Dans l'étude préliminaire menée pour le choix des doses, 10 animaux ont été traités avec 0, 300, 1000 mg/kg pc./j., seule une toxicité maternelle caractérisée par un faible gain de poids corporel du 15^{ème} au 18^{ème} jour est observée à la dose de 1000 mg/kg pc./j. Aucune mortalité ni signe d'hémolyse n'a été rapporté au cours de l'étude.

Aucune anomalie n'est notée chez les fœtus quelle que soit la dose. Des événements uniques d'hémi-vertèbre et clinodactylie ont été observés parmi les portées des lapins traités. Etant donné la faible incidence de ces malformations, elles étaient considérées par les auteurs comme sporadiques et n'indiquent pas d'effet relatif au traitement. Le phénoxyéthanol n'a pas entraîné d'effet tératogène, d'embryotoxicité ou de foetotoxicité même à des doses supérieures ou égales à 600 mg/kg pc./j., toxiques pour la mère.

Bien qu'aucun effet n'ait été noté chez la descendance des 5 femelles traitées avec 1000 mg/kg pc./j. qui ont survécu, cette valeur ne peut pas être utilisée comme NOAEL pour la toxicité du développement. En effet, l'effet à cette dose n'a pas été évalué sur la totalité des portées issues des mères ayant reçu 1000 mg/kg pc./j. en raison de l'augmentation de la mortalité maternelle ou d'avortement avant la mise-bas. Par conséquent, la NOAEL de toxicité maternelle et développement retenue par l'Ansm à partir de cette étude est de 300 mg/kg pc./j.

De plus, la validité de cette étude est discutable. En effet, cette augmentation de la mortalité observée à partir de la dose de 600 mg/kg pc./j., n'a pas été rapportée dans les autres études notamment celle menée sur 13 semaines (Phillips *et al.*, 1986). De surcroît, il est à noter que la ligne directrice OCDE 414⁷ indique que la plus forte dose devrait avoir une certaine toxicité pour le développement et/ou la mère sans pour autant provoquer une augmentation de la mortalité. Cette étude ne peut donc pas être retenue pour l'évaluation du risque.

Dans une autre étude (Unilever, 1984 cité dans ECETOC, 2005) aucun effet embryotoxique, tératogène ou foetotoxique n'a été observé chez des rats Wistar recevant jusqu'à 175 mg/kg pc./j.

Par ailleurs, l'exposition des rats par voie sous-cutanée, aux doses de 0,1 ; 0,2 ; 0,4 ml/kg de phénoxyéthanol, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation ne montre d'effets embryotoxiques et foetotoxiques qu'à partir des doses toxiques pour les mères (BASF, 1992 cité dans OECD, 2004).

⁷ Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n°414 « Etude de la toxicité pour le développement prénatal »

4.9.3. Etudes sur deux générations

Au cours d'une étude sur 2 générations chez la souris (Heindel *et al.*, 1990), l'administration du phénoxyéthanol dans l'aliment 7 jours chez les femelles et 98 jours chez les mâles avant l'accouplement de la génération F0, aux doses de 0,25 ; 1,25 et 2,5 % (correspondant à 400, 2000, 4000 mg/kg pc./j.), ne provoque pas de toxicité systémique parentale (en dehors d'une augmentation de poids du foie) mais induit :

- une légère diminution de la fertilité ; baisse de 10 à 19 % du nombre de petits par portée à la plus forte dose ;
- une baisse de poids foetal ;
- une augmentation de la mortalité néonatale chez les animaux de la 1^{ère} génération (F1) ainsi qu'une baisse de la prise de poids des petits aux doses supérieures ou égales à 2000 mg/kg pc./j. chez les animaux de la génération F1 et à 4000 mg/kg pc./j. chez les animaux de la génération F2 ;
- une augmentation de la mortalité (90 % à la forte dose) au sevrage de la génération F1 ;
- une baisse du poids corporel, des testicules et des vésicules séminales des petits de la génération F2 à la dose de 2000 mg/kg pc./j. sans effet observé sur le sperme et les spermatozoïdes.

Le phénoxyéthanol entraîne une toxicité sur la reproduction et le développement aux doses ayant montré une toxicité pour la mère (supérieures ou égales à 2000 mg/kg pc./j.). En se fondant sur les résultats de cette étude, la NOAEL retenue pour les effets sur les foetus et les parents est de 400 mg/kg pc./j. (Heindel *et al.*, 1990).

Ainsi chez le mâle, le nombre réduit d'études avec le phénoxyéthanol et les résultats contradictoires (une étude montre un effet testiculaire chez le rat (Ben-Dyke *et al.*, 1977) alors que les autres ne l'observent pas chez le rat ou la souris) ne permettent pas de conclure. Chez la femelle, une étude chez la souris a montré une atteinte de la fertilité lorsque le phénoxyéthanol est administré par voie orale (Heindel *et al.*, 1990). La toxicité sur le développement est incertaine, deux études présentent des résultats contradictoires (Heindel *et al.*, 1990 *versus* Scortichini *et al.*, 1987). De plus, l'étude de toxicité sur le développement prénatal (Scortichini *et al.*, 1987) n'est pas conforme aux lignes directrices de l'OCDE.

Ainsi, les informations disponibles relatives aux effets toxiques sur la reproduction chez le mâle et la femelle suggèrent que le phénoxyéthanol induit une reprotoxicité mais uniquement aux doses fortes.

4.9.4. Activité oestrogénique

Trente-sept composés chimiques, parmi lesquelles figure le phénoxyéthanol, ont été évalués pour leur activité oestrogénique agoniste et/ou antagoniste en utilisant deux tests *in vitro* : un test de liaison compétitive aux récepteurs oestrogéniques (ER-ELISA) et un système double hybride de levure modifié, avec ou sans activation métabolique (S₉ mix.) (Morohoshi *et al.*, 2005). Aucune activité oestrogénique n'a été rapportée dans les deux essais.

4.10. DONNÉES CHEZ L'HOMME

Il existe peu de données de toxicité relatives à l'exposition de l'homme au phénoxyéthanol, les effets décrits sont des allergies cutanées et des troubles neurologiques.

4.10.1. Données de tolérance chez l'Homme

Le potentiel irritant et sensibilisant du phénoxyéthanol a été étudié au moyen d'un patch-test. La peau de 51 volontaires a été exposée, sous patch occlusif, pendant 24 heures à 0,3 ml de solution huileuse contenant 10 % de phénoxyéthanol, trois fois par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant 3 semaines. La peau a été examinée au retrait du patch et avant l'application du nouveau patch ou dans le cas du dernier patch à 72 heures pour observer et évaluer d'éventuelles réactions cutanées. Après 10 jours à deux semaines d'interruption (au début de la 6^{ème} semaine), un « *challenge patch* » a été appliqué pendant 24 heures sur le site où a eu lieu l'induction et sur un site adjacent non traité. La peau a été observée à 24 et 72 heures. Au cours de la phase d'induction, une réaction de score égal à 1 (rougeur visible mais légère) a été observée chez deux volontaires (2/51) après l'application du 3^{ème} et 5^{ème} patch respectivement. Dans les deux cas, la réaction avait disparu avant l'application du patch suivant. Le phénoxyéthanol, à la concentration testée, n'est pas irritant en application unique

ou répétée. Aucune hypersensibilité retardée de contact n'a été observée (Hill Top Research, 1984 cité dans CIR, 1990).

Un patch-test réalisé sur 130 patients avec 1, 5, et 10 % de phénoxyéthanol dans la vaseline n'a montré aucune réaction d'irritation. Par ailleurs, un autre patch-test sur 2736 patients avec 1 % de phénoxyéthanol dans la vaseline, n'a révélé aucun signe de réaction d'irritation ou d'allergie, 2 et 4 jours après l'application. Une seule réaction à type d'eczéma sur les mains a été rapportée chez un patient après l'application d'une crème contenant 1 % de phénoxyéthanol (Lovell *et al.*, 1984 cité dans ECETOC, 2005).

Un patch-test a été réalisé sur 138 volontaires. Une solution de phénoxyéthanol à 10 % dans de la vaseline a été appliquée sous un patch occlusif sur le dos des individus pendant 10 jours. Le 1^{er} patch est resté en contact pendant 48 heures puis pendant 24 heures pour les 8 applications suivantes. Après 3 semaines, les individus ont de nouveau été exposés sur un site non traité. Aucune réaction allergique n'a été observée (Henke *et al.*, 1975 cité dans CIR, 1990).

Plusieurs autres études indiquent que le phénoxyéthanol n'est pas une substance sensibilisante. Lors de la réalisation de patch-tests avec une solution contenant 0,4 % de phénoxyéthanol dans de la vaseline, une seule personne sur 3726 a montré une réaction allergique (Fuchs *et al.*, 1991). Sur les 501 patients suspectés de présenter une dermatite de contact, seule 1 personne a révélé une réaction allergique au phénoxyéthanol (5 % dans de la vaseline) (DeGroot *et al.*, 1986, cité dans ECETOC, 2005).

Quelques cas de sensibilisation cutanée sont rapportés chez l'Homme avec le phénoxyéthanol. Trois cas d'urticaire de contact au phénoxyéthanol uniquement ont été rapportés après application de produits cosmétiques et de médicaments (Bohn *et al.*, 2001 ; Hernandez *et al.*, 2002 ; Birnie *et al.*, 2006) et 6 cas de dermatite de contact (Lovell *et al.*, 1984 ; Tosti *et al.*, 1995 ; Schnuch *et al.*, 1998 ; Vogt *et al.*, 1998 ; Geier *et al.*, 2004 ; Gallo *et al.*, 2005).

Le phénoxyéthanol semble induire un faible potentiel de sensibilisation (Hausen, 1993). Les notifications restent peu nombreuses, si l'on se réfère à l'utilisation récurrente de ce conservateur dans les produits cosmétiques. Les cas rapportés sont le plus souvent en rapport avec une utilisation régulière dans des produits cosmétiques dont la composition est constituée de plusieurs substances (Lujan *et al.*, 2009) rendant l'imputabilité de manière générale difficile. Néanmoins, dans certains cas publiés, l'imputabilité des lésions dermatologiques à l'éther de glycol est probable; en revanche, le mécanisme allergique invoqué est non élucidé et la dermatite pourrait souvent être expliquée par l'effet irritant du solvant.

4.10.2. Effets neurologiques

Deux publications décrivent des troubles neurotoxiques chez des personnes exposées au phénoxyéthanol.

La première rapporte succinctement que des étudiants en médecine disséquant des pièces anatomiques conservées dans une solution à 1 % de phénoxyéthanol ont présenté des effets aigus sous forme de troubles pré narcotiques réversibles (céphalées, asthénie et sensations de vertige) (Froelich *et al.*, 1984).

Dans la seconde étude, des effets sont décrits chez 3 salariées d'une pisciculture utilisant de façon quotidienne 500 ml de 2-phénoxyéthanol pour anesthésier des poissons. L'exposition, essentiellement cutanée (immersion des mains dans l'eau contenant la substance), a été responsable de signes neurologiques périphériques avec une perturbation des performances psychomotrices (paresthésies et diminution de la force motrice des doigts) mais également de signes neurologiques centraux. Ces derniers étant d'abord transitoires : céphalée, difficulté de prononciation, euphorie et ébriété mais, 1 à 2 ans après le début de l'exposition, certains signes ont persisté : irritabilité, perte de mémoire et difficulté de concentration. Ces anomalies ont été confirmées dans certains cas par un examen électromyographique (neuropathie sensitivo-motrice) ou des tests psychométriques. Dans l'un de ces cas, une augmentation isolée de la taille du foie est notée, elle est réversible quelques semaines après l'arrêt de l'exposition. Les effets immédiats et retardés du phénoxyéthanol sur le système nerveux central sont comparables à ceux observés avec d'autres solvants organiques (Morton, 1990).

La relation entre l'exposition au phénoxyéthanol et les symptômes observés a été discutée par Schmuck *et al.* (2000) et Mußhoff *et al.* (2000). Cette relation semble faible, car la concentration du

phénoxyéthanol (ou autres produits chimiques) à laquelle les sujets ont été exposés n'était pas disponible dans la publication, les fonctions neurologiques avant l'embauche n'ont pas été évaluées, la consommation d'alcool et d'autres substances pouvant avoir influencé les résultats n'a pas été rapportée, un historique dans d'autres postes de travail détaillé avant cet emploi n'a pas été mentionné, le nombre de travailleurs ayant effectué le même travail mais n'ayant pas manifesté les symptômes n'a pas été cité, et la contribution à des tâches très répétitives et fastidieuses n'a pas été prise en compte. Par ailleurs, les données chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur le système nerveux excepté une dépression réversible du système nerveux central à des fortes doses (HSHFL, 1981 cité dans CIR, 1990). En conclusion, l'absence de ces informations ne permet pas d'établir une relation causale entre l'exposition au phénoxyéthanol et les effets rapportés même si la possibilité d'un potentiel neurotoxique attribuable au phénoxyéthanol a été rapportée (Mußhoff *et al.*, 1999).

5. Conclusion sur le danger

5.1. RÉSUMÉ DES EFFETS OBSERVÉS ET CHOIX DE L'EFFET CRITIQUE

Afin de retenir l'étude la plus pertinente pour le choix de la NOAEL, seules les études conformes aux protocoles standardisés (lignes directrices OCDE) ou dont la qualité a été considérée acceptable en se fondant sur l'échelle de Klimisch *et al.* (1997) ont été retenues.

D'autres études menées décrites ci-dessus et conduisant à différentes valeurs de NOAEL, n'ont pas été retenues en raison de leur qualité, non conformité aux lignes directrices ou encore de leurs caractéristiques non BPL.

Les NOAEL pour les effets observés après des applications répétées sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résumé des NOAEL retenues dans les études pertinentes

Études	Voies d'administration	Conformité aux lignes directrices	NOAEL (mg/kg pc./j.)	Effets observés	Références
Études sur 90 jours chez le rat	Orale	oui	697	Effet hémolytique (↓ concentration corpusculaire en Hb, ↑ VGM)	Brendler-Schwaab, 2002
		non	164	Effet hépatotoxique	Clark, 1996
		Étude non disponible	80	Effet hémolytique (↓ GR, ↓ Hb, inflammation reins, létalité)	Ben-Dyke, 1977 citée dans CIR, 1990
Etude sur 90 jours chez le lapin	Cutanée	non	500	Erythème au site d'application	Phillips, 1986
Étude de tératogénèse chez le Lapin		non	300	Effet hémolytique mortalité	Scortichini, 1987

Effets sur la fertilité

L'analyse critique de l'article de Heindel *et al.* (1990) n'a pas mis en évidence d'effet sur les paramètres spermatiques de la souris mâles CD-1 qui ont été exposées au phénoxyéthanol *via* l'aliment à des doses de 0, 400, 2000, 4000 mg/kg pc./j. (7 jours avant accouplement puis pendant 98 jours consécutifs).

Une diminution du nombre des petits par portée a été observée à la forte dose pour la première génération. Cependant, cet effet n'a pas été confirmé par les tests d'accouplements croisés.

Effets sur le développement

L'analyse critique de l'article de Scortichini *et al.* (1987) n'a pas permis de mettre en évidence un effet embryotoxique, foetotoxique ou tératogène, chez la progéniture de lapin NZW exposée par voie cutanée pendant la période de gestation de J6 à J18 à des doses de 0, 300, 600 et 1000 mg/kg pc./j. L'analyse de l'article de Heindel *et al.* (1990) relatif à une étude sur deux générations, a montré une baisse de poids foetal, observée à toutes les générations, et à partir de la dose de 2000 mg/kg pc./j. Cette baisse correspond à une diminution de 10 % (à la plus forte dose) par rapport au groupe témoin. Cette étude montre également une mortalité des petits de la génération F1 exposés à partir de la dose de 2000 mg/kg pc./j.

Effets hémato-toxiques

Les effets hémolytiques du phénoxyéthanol se caractérisent par une hémolyse intra-vasculaire avec anémie régénérative (augmentation du taux de réticulocytes). Cette hémolyse est précédée par une augmentation du volume des globules rouges, se traduisant par une augmentation du VGM.

Un effet hémolytique est retrouvé dans plusieurs espèces (lapin et rat) à des doses cependant supérieures à celles entraînant une toxicité hépatique chez le rat (Brendler-Schwaab, 2002 ; Breslin *et al.* 1991).

Même si cet effet n'est pas spécifique d'une hémolyse, l'étude de Clark (1996) montre également une augmentation sérique de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines, aspartate aminotransférase et lactate déshydrogénase chez les femelles à la plus forte dose de 419 mg/kg pc./j.

Une diminution des plaquettes a été observée dans l'étude de Clark (1996) chez les rats mâles et femelles. L'analyse combinée avec les deux sexes montrent que cet effet survient à la première dose (soit proche de 50 mg/kg pc./j.). Cependant, cet effet semble réversible puisqu'il n'est pas retrouvé après la période de réversibilité de 5 semaines.

Effets hépatiques

L'étude de Clark (1996) a montré une diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique (effet réversible) et de la cholestérolémie (effet irréversible après 5 semaines), pour les deux sexes et à la plus forte dose. Ces résultats sont en accord avec ceux présentés dans l'étude de Brendler-Schwaab (2002), dans laquelle une diminution du cholestérol a été observée à la dose de 938 mg/kg pc./j.

L'étude de Clark (1996) montre également une augmentation sérique de l'activité enzymatique des ASAT et des phosphatases alcalines à la dose de 419 mg/kg pc./j., résultats par ailleurs confirmés dans l'étude de Brendler-Schwaab (2002), dans laquelle une augmentation sérique des ALAT a été observée à la dose de 938 mg/kg pc./j.

Ainsi l'effet critique considéré est la toxicité hépatique, caractérisée par un changement histologique (diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique). Cet effet s'accompagne d'une diminution de la cholestérolémie (qui lui est un effet irréversible, présent chez les deux sexes et confirmé par une autre étude).

D'autre part, les auteurs décrivent à la même dose des augmentations sériques de l'activité enzymatique des ASAT et des phosphatases alcalines.

5.2. CHOIX DE LA NOAEL

La dose critique associée à la toxicité hépatique observée est une NOAEL à 164 mg/kg pc./j. Cette dose critique est associée à une exposition subchronique. Les données fournies n'ont pas permis d'établir de benchmark dose (modélisation de la relation dose réponse qui permet de définir une dose critique).

Il est à noter par ailleurs que si les autres études avaient été utilisées pour la caractérisation du danger, une dose critique du même ordre de grandeur aurait été obtenue.

La NOAEL retenue pour l'évaluation du risque est donc de 164 mg/kg pc./j en se fondant sur l'étude d'Unilever conduite chez le rat pendant 90 jours (Clark *et al.*, 1996).

6. Calcul de la dose d'exposition systémique (SED)

6.1. DONNÉES DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION AU PHÉNOXYÉTHANOL

Les données de surveillance ont montré des résultats confirmant l'exposition systémique au phénoxyéthanol de la population générale (non exposée de manière professionnelle). En effet, l'étude de Goen *et al.* (2001) montre une exposition moyenne de 0,5 mg/j.

L'acide phénoxyacétique (PhAA) provient du métabolisme du phénoxyéthanol. Le PhAA a été dosé dans le cadre d'études réalisées par l'Inserm concernant des hommes et des femmes en situation d'exposition professionnelle à des produits contenant des éthers de glycol, mais également des individus n'étant pas exposés de manière professionnelle. Le métabolite a été détecté dans la moitié des populations suivies de sexe masculin avec des valeurs moyennes de 0,3 mg PhAA/g créatinine et une valeur maximale de 8,1 mg/g créatinine (Ben Brik *et al.*, 2004) ; Multigner *et al.*, 2003 et 2007) cité dans INSERM, 2006).

Chez des femmes enceintes, le PhAA a été détecté dans la quasi totalité de la population étudiée (97 %) avec une valeur moyenne de 0,6 mg/g créatinine et un maximum de 74 mg/g créatinine (Garlantezec *et al.* (2006) cité dans INSERM (2006)). Les auteurs avancent l'idée selon laquelle le PhAA proviendrait selon toute vraisemblance en grande partie de l'usage de produits cosmétiques contenant du phénoxyéthanol.

Le PhAA a également été mesuré lors du suivi de certaines expositions professionnelles (industrie automobile, agents de l'Ifremer, piscicultures). Sur 1197 mesures, des valeurs supérieures à 2 mg/g créatinine ont été retrouvées dans 57 cas (4,8 %). C'est dans l'activité de pisciculture que les valeurs les plus élevées ont été retrouvées (24 % des mesures supérieures à 2 mg/g créatinine avec une valeur maximum de 85,7 mg/g créatinine).

Chez les salariés municipaux (maintenance, nettoyage), des concentrations urinaires de PhAA en fin de poste et fin de semaine de travail étaient en moyenne de 0,40 mg/g créatinine (avec un maximum à 3,4 mg/g créatinine) (INRS, 2008).

6.2. EXPOSITION VIA LES PRODUITS COSMÉTIQUES

Afin de calculer l'exposition aux substances, la formule suivante recommandée par le SCCS (SCCP, 2006) a été utilisée.

$$\text{SED} = \frac{\text{Quantité produit appliquée} \times 1000 \times [\text{concentration substance appliquée}/100] \times [\% \text{ absorption}]}{\text{poids (kg)}}$$

Bien que les données fournies par l'Industrie cosmétique ainsi que les formules quantitatives des produits cosmétiques inspectés montrent que les concentrations maximales autorisées ne sont que très rarement atteintes, la concentration maximale de 1 % a été retenue pour l'évaluation de l'exposition.

L'absorption cutanée a été mesurée *in vitro* en utilisant des formulations cosmétiques rincées et non rincées au cours d'une étude réalisée par l'Industrie cosmétique à la demande de la commission de cosmétologie auprès de l'Ansm. Les résultats de cette étude ont été pris en compte pour le calcul de l'exposition systémique chez l'Homme. Les valeurs de l'absorption cutanée retenues sont 80 % pour les produits non rincés et 40 % pour les rincés.

6.2.1. Chez l'adulte

L'exposition au phénoxyéthanol, chez l'adulte, a été calculée en prenant comme scénario l'utilisation de ce conservateur dans toutes les catégories de produits (produits rincés, non rincés et produits d'hygiène buccale). Les quantités maximales d'utilisation des produits prises en compte pour le calcul

sont celles définies par le SCCP (2006). Les valeurs d'exposition sont calculées en considérant le poids d'un adulte de 60 kg.

Le tableau 8 indique les quantités maximales d'utilisation dans les différentes catégories de produits et les valeurs d'exposition.

Tableau 8 : Quantités maximales d'utilisations dans les différentes catégories de produits

Types de produits	Quantité maximale d'utilisation (g/j.)
Produits non rincés	14,09
Crème	1,6
Crème tout usage	2,4
Lotion pour le corps	8
Déodorant stick/roller	0,5
Coiffure (gel, spray...)	1
Maquillage yeux	0,02
Mascara	0,025
Eye liner	0,005
Rouge à lèvres	0,04
Démaquillant	0,5
Produits d'hygiène buccale	3,48
Dentifrice	0,48
Bain de bouche	3
Produits rincés	0,72
Gel douche	0,10
Shampooing	0,08
Après-shampooing	0,04
Démaquillant	0,5

In : The SCCP's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 6th revision of 19 December 2006.

Sur la base de ces données, les doses d'exposition systémique pour chacune des catégories de produits cosmétiques ont été calculées pour le phénoxyéthanol.

6.2.1.1. Calcul de la dose d'exposition systémique concernant les produits non rincés

Paramètres retenus :

- ◆ Quantité appliquée : **14,09 g/j.**
- ◆ Concentration maximale (%) pour le phénoxyéthanol = **1 %**
- ◆ Absorption percutanée maximisée : **80 %**
- ◆ Poids : **60 kg**
- ◆ Calcul de la SED :

$$\text{Phénoxyéthanol} = \frac{14,9 \times (1/100) \times (80/100) \times 1000}{60} = 1,879 \text{ mg / kgpc. / j.}$$

6.2.1.2. Calcul de la dose d'exposition systémique concernant les produits d'hygiène buccale

Paramètres retenus :

- ◆ Quantité appliquée : **3,48 g/j.**
- ◆ Concentration maximale (%) pour le phénoxyéthanol = **1 %**
- ◆ Absorption percutanée maximisée : **100 %**
- ◆ Poids : **60 kg**
- ◆ Calcul de la SED :

$$\text{Phénoxyéthanol} = \frac{3,48 \times (1/100) \times (100/100) \times 1000}{60} = 0,580 \text{ mg / kgpc. / j.}$$

6.2.1.3. Calcul de la dose d'exposition systémique concernant les produits rincés

Paramètres retenus :

- ◆ Quantité appliquée : **0,72 g/j**
- ◆ Concentration maximale (%) pour le phénoxyéthanol = **1 %**
- ◆ Absorption percutanée maximalisée : **40 %**
- ◆ Poids : **60 kg**
- ◆ Calcul de la SED :

$$\text{Phénoxyéthanol} = \frac{0,72 \times (1/100) \times (40/100) \times 1000}{60} = 0,048 \text{ mg / kgpc. / j.}$$

6.2.2. Chez l'enfant

. L'exposition au phénoxyéthanol, chez l'enfant, a été calculée en prenant comme scénario l'utilisation du phénoxyéthanol dans tous les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. Le SCCP ne définit ni les catégories de produits cosmétiques ni les quantités maximales d'utilisation relatives aux produits destinés aux enfants de moins de 3 ans. A cet égard, l'Industrie cosmétique a été interrogée afin de dresser une liste de ces dernières.

Les valeurs d'exposition sont calculées en considérant le poids d'un nouveau-né de 3,4 kg.

Le tableau 9 indique les fréquences, les quantités maximales d'utilisation dans différentes catégories de produits et les valeurs d'exposition.

Tableau 9: Catégories de produits cosmétiques utilisées chez les enfants de moins de trois ans avec leur fréquence maximale d'utilisation et les quantités maximales d'utilisation

Types de produits	Fréquence maximale d'utilisation quotidienne	Quantité maximale d'utilisation (g/j.)
Produits siège non rincés (hors produits destinés aux rougeurs du siège)	6	1,32
Produits destinés aux rougeurs du siège	6	2,64
Produits corps entier rincés	1	0,063
Produits corps entier non rincés	1	1
Lingettes siège, mains, visage	12	1,1

Sur la base de ces données, les doses d'exposition systémique pour chacune des catégories de produits cosmétiques ont été calculées pour le phénoxyéthanol.

6.2.2.1. Calcul de la dose d'exposition systémique concernant les produits siège non rincés (hors produits destinés aux rougeurs du siège) :

Paramètres retenus :

- ◆ Calcul de la quantité appliquée :
Selon les informations fournies par la FEBEA :
 - la quantité appliquée est extrapolée à partir de la quantité cumulée de produits cosmétiques appliqués quotidiennement chez l'adulte, telle que définie par le SCCP (2006), soit 1 mg/cm², rapportée à une surface d'application de 10 % de la surface corporelle totale de l'enfant, soit 220 cm² ;
 - Fréquence maximale d'utilisation quotidienne : 6

Hypothèse du calcul d'exposition chez les enfants :

$$1 \text{ mg} \rightarrow 1 \text{ cm}^2$$

$$X \rightarrow 220 \text{ cm}^2$$

$$X = 220 \text{ mg} = 0,22 \text{ g.}$$

Soit en considérant 6 applications par jour = $0,22 \times 6 = 1,32 \text{ g/j.}$

- ◆ Concentration maximale (%) pour le phénoxyéthanol = 1 %
- ◆ Absorption percutanée maximalisée : 100 %⁸
- ◆ Poids du nouveau-né : 3,4 kg
- ◆ Calcul de la SED :

$$\text{Phénoxyéthanol} = \frac{1,32 \times (1/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 3,882 \text{ mg / kgpc. / j.}$$

6.2.2.2. Calcul de la dose d'exposition systémique concernant les produits destinés aux rougeurs du siège :

Paramètres retenus :

- ◆ Calcul de la quantité appliquée :
Selon les déclarations de la FEBEA :
 - la fréquence d'application par jour est évaluée à 6 fois ;
 - la quantité appliquée proposée par la FEBEA est de 0,4 g / application x 6 applications / jour = 2,4 g par jour.

Remarque : Les données fournies par la FEBEA n'indiquent pas la source de la quantité de 0,4 g/application retenue et ne présente pas d'étude de validation de ces données.

Néanmoins, en l'absence de données disponibles, la quantité appliquée a été utilisée pour le calcul ci-dessous.

Soit l'hypothèse du calcul d'exposition chez les enfants :

$$2 \text{ mg} \rightarrow \text{cm}^2$$

$$X \rightarrow 220 \text{ cm}^2$$

$$X = (2 \times 220) = 440 \text{ mg}$$

Soit en considérant 6 utilisations par jour = $440 \text{ mg} \times 6 = 2640 \text{ mg/j.} = 2,64 \text{ g/j.}$

- ◆ Concentration maximale (%) pour le phénoxyéthanol = 1 %
- ◆ Absorption percutanée maximalisée : 100 %
- ◆ Poids du nouveau-né : 3,4 kg
- ◆ Calcul de la SED:

$$\text{Phénoxyéthanol} = \frac{2,64 \times (1/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 7,765 \text{ mg / kgpc. / j.}$$

6.2.2.3. Calcul de la dose d'exposition systémique concernant les produits corps entier rincé :

Paramètres retenus :

- ◆ Calcul de la quantité appliquée :
Selon les données de la FEBEA :
 - les quantités appliquées sont calculées à partir de celles définies par le SCCP (2006) chez un adulte avec une surface corporelle de 17500 cm², rapportées à la surface corporelle d'un enfant ;
 - Fréquence maximale d'utilisation quotidienne : 1
- Dans le cas des produits rincés, le nombre d'applications est estimé à 1 par jour et le pourcentage de rétention retenu est de 10 % tel que défini par le SCCP (2006).

Hypothèse du calcul d'exposition chez les enfants :

Gel douche : exposition : 5 g/j. (SCCP, 2006).

⁸ Donnée issue des recommandations relatives aux caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans (Afssaps, 2010). Pour les produits susceptibles d'être appliqués sur le siège, une pénétration par voie topique de 100 % doit être considérée. En effet, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permettant pas encore d'apprécier tous les effets des nouvelles technologies des changes à usage unique sur l'absorption percutanée, ce scénario maximalisant est donc utilisé.

Pourcentage de rétention de 10 % : **0,5 g/j.**

0,5 g/j. → 17500 cm²

X → 2200 cm²

X = (0,5 x 2200) / 17500 = 0,063 g/j.,

- ◆ Concentration maximale (%) pour le phénoxyéthanol = **1 %**
- ◆ Absorption percutanée maximalisée : **40 %**
- ◆ Calcul de la SED :

$$\text{Phénoxyéthanol} = \frac{0,063 \times (1/100) \times (40/100) \times 1000}{3,4} = 0,074 \text{ mg / kgpc. / j.}$$

6.2.2.4. Calcul d'exposition concernant les produits corps entier non rincés :

Paramètres retenus :

- ◆ Calcul de la quantité appliquée :
Selon les données de la FEBEA :
 - les quantités appliquées sont calculées à partir de celles définies par le SCCP (2006) chez un adulte avec une surface corporelle de 17500 cm², rapportées à la surface corporelle de l'enfant,
 - Fréquence maximale d'utilisation quotidienne : **1**

Hypothèse du calcul d'exposition chez le bébé :

Lait pour le corps (*body lotion*) : exposition: 8 g/j (SCCP).

8 g/j → 17500 cm²

X → 2200 cm²

X = (8 x 2200) / 17500 = **1 g/j.**

- ◆ Concentration maximale (%) pour le phénoxyéthanol = **1 %**
- ◆ Absorption percutanée maximalisée : **80 %**
- ◆ Poids du nouveau-né : **3,4 kg**
- ◆ Calcul de la SED avec le lait nettoyant :

$$\text{Phénoxyéthanol} = \frac{1 \times (1/100) \times (80/100) \times 1000}{3,4} = 2,353 \text{ mg / kgpc. / j.}$$

6.2.2.5. Calcul d'exposition concernant les lingettes destinées aux zones siège, mains, visage :

- ◆ Calcul de la quantité appliquée :
Selon les données de la FEBEA :
 - Fréquence maximale d'utilisation quotidienne : 6 (zone siège uniquement)
 - Quantité d'utilisation maximale : 0,55 g/j.
- Le résultat de la quantité maximale d'utilisation à 0,55 g/j. n'est pas validé non plus par une étude de consommation de l'industrie.

La commission de cosmétologie estime que le nombre de lingettes pourrait atteindre 18 par jour (pour les 3 zones). Par ailleurs, 10 à 12 lingettes ont été utilisées par les évaluateurs de sécurité dans les dossiers soumis à l'Ansm lors des inspections. En conclusion, l'Ansm propose de retenir la quantité de 12 lingettes pour calculer l'exposition chez les enfants de moins de trois ans.

Calcul d'exposition chez le bébé avec 12 lingettes

6 lingettes → 0,55 g/j.

12 lingettes → X

X = (12 x 0,55) / 6 = **1,1 g/j.**

- ◆ Concentration maximale (%) pour le phénoxyéthanol = **1 %**
- ◆ Absorption percutanée maximalisée : **80 %**
- ◆ Poids du nouveau-né : **3,4 kg**
- ◆ Calcul de la SED pour 12 lingettes:

$$\text{Phénoxyéthanol} = \frac{1,1 \times (1/100) \times (80/100) \times 1000}{3,4} = 2,588 \text{ mg / kgpc. / j.}$$

7. Calcul des marges de sécurité

La marge de sécurité (MoS) chez l'adulte a été calculée selon les recommandations du SCCP (2006), prenant en compte un scénario d'exposition maximalisant à ce conservateur susceptible d'être présent à la concentration maximale de 1 % dans tous les produits cosmétiques.

La marge de sécurité a été calculée de la manière suivante :

$$\text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}}$$

La NOAEL retenue pour le calcul de la MoS est de 164 mg/kg pc./j.

La SED a été calculée en prenant en compte différents scénarii d'exposition du plus pénalisant au moins pénalisant. Les différents scénarii d'exposition sont présentés ci-dessous.

7.1. CHEZ L'ADULTE

Le tableau 10 indique les marges de sécurité dans les différentes catégories de produits utilisés chez l'adulte en fonction des scénarii.

Tableau 10 : Marges de sécurité des produits cosmétiques destinés aux adultes

Scénario	Types de produits	SED (mg/kg pc./j.)	MoS
1	Produits non rincés + rincés + d'hygiène buccale	2,507	65
2	Produits non rincés + rincés	1,927	85
	Produits non rincés	1,879	87
3	Produits d'hygiène buccale	0,580	282
	Produits rincés	0,048	3400

Scénario 1 "worst-case scenario" (exposition cumulée)

En considérant que la personne applique, tous les jours, toutes les catégories de produits cosmétiques, l'exposition théorique journalière maximale au phénoxyéthanol est de 2,507 mg/kg pc./j.

Scénario 2

En considérant que la personne applique, tous les jours, toutes les catégories de produits cosmétiques, excepté les produits d'hygiène buccale, l'exposition théorique journalière maximale au phénoxyéthanol est de 1,927 mg/kg pc./j.

Scénario 3 (exposition simple)

En considérant que la personne applique, tous les jours, une seule catégorie de produits cosmétiques.

7.2. CHEZ L'ENFANT

Le tableau 11 indique les marges de sécurité dans les différentes catégories de produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans en fonction des scénarii.

Tableau 11 : Marges de sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans

Scénario	Types de produits	SED (mg/kg pc./j.)	MoS
1	Tous types de produits	16,662	10
2	Produits siège non rincés (hors produits destinés aux rougeurs du siège)	3,882	42
	Produits destinés aux rougeurs du siège	7,765	21
	Produits corps entier rincés	0,074	2200
	Produits corps entier non rincés	2,353	70
	Lingettes siège, mains, visage	2,588	64

Scénario 1 "worst-case scenario" (exposition cumulée)

En considérant que l'enfant est exposé, tous les jours, à toutes les catégories de produits cosmétiques, l'exposition théorique journalière maximale au phénoxyéthanol est de 16,662 mg/kg pc./j.

Scénario 2 (exposition simple)

En considérant que l'enfant est exposé, tous les jours, à une seule catégorie de produits cosmétiques. La marge de sécurité n'est suffisante que pour les produits corps entier rincés.

8. Conclusion générale

Le phénoxyéthanol est un éther aromatique utilisé, entre autres, dans les produits cosmétiques en tant qu'agent conservateur à une concentration réglementée maximale de 1 % dans le cadre de la directive cosmétique 76/768/CEE.

Le phénoxyéthanol est absorbé par voie orale et cutanée. Il est métabolisé, principalement par le foie, en acide phénoxyacétique et est éliminé essentiellement dans les urines.

Le phénoxyéthanol présente une faible toxicité aiguë pour l'animal, il n'est ni irritant pour la peau ni sensibilisant ; il provoque une irritation oculaire modérée à sévère.

Une exposition répétée induit un effet variable selon les espèces : hématotoxicité chez le lapin, hépatotoxicité chez le rat.

Le phénoxyéthanol provoque une hémolyse érythrocytaire chez les rats à des doses égales ou supérieures à 1000 mg/kg pc./j. Le lapin est plus sensible à ces effets que le rat.

Suite à la précipitation de l'hémoglobine dans les tubules rénaux, une atteinte rénale tubulaire a été observée dans de nombreuses études.

L'administration répétée de phénoxyéthanol produit des altérations hépatiques (diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique, modulation d'activités enzymatiques avec augmentation des concentrations sériques de la phosphatase alcaline, augmentation du poids du foie).

Ainsi, l'effet critique considéré est la toxicité hépatique, caractérisé par un changement histologique (diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique). Cet effet s'accompagne d'une diminution de la cholestérolémie (qui est un effet irréversible après cinq semaines).

En se fondant sur les études disponibles, le phénoxyéthanol ne semble pas présenter de potentiel génotoxique *in vitro* ou *in vivo*.

L'analyse de l'étude de Heindel *et al.* (1990) a montré une baisse de poids foetal, observé à toutes les générations, et à partir de la dose de 2000 mg/kg pc./j. Cette baisse de poids foetal correspond à la plus forte dose à une diminution de 10 % par rapport au groupe témoin. Cette étude montre également une augmentation de la mortalité des petits de la génération F1 exposés à la dose de 2000 mg/kg pc./j. Bien que ces effets n'aient pas été observés dans les autres études, il convient de confirmer ou d'infirmer les doutes existants sur la reprotoxicité du phénoxyéthanol en apportant des informations complémentaires.

Le phénoxyéthanol est suspecté d'entraîner des effets toxiques sur la reproduction et sur le développement à des doses toxiques pour les mères.

À ce jour, et en l'état actuel des connaissances, excepté quelques rares effets indésirables locaux rapportés, il n'existe pas de publication de cas d'effets systémiques attribuables au phénoxyéthanol consécutivement à l'utilisation de produits cosmétiques chez l'Homme.

Pour la population générale, des mesures biologiques font état d'une exposition plus importante au phénoxyéthanol par rapport aux autres éthers de glycol.

L'évaluation du risque, basée sur une NOAEL de 164 mg/kg pc./j. et sur une exposition déterminée à partir des scénarios d'exposition aux conservateurs tels que décrits dans les recommandations du SCCS (2006), conclut à des marges de sécurité insuffisantes.

Cependant, considérant une exposition cumulée aux produits cosmétiques destinés aux adultes, la commission de cosmétologie n'a pas jugé nécessaire de modifier la restriction actuelle à 1 % du phénoxyéthanol dans tous les types de produits cosmétiques.

Par contre, considérant une exposition cumulée aux produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, une restriction peut être proposée pour permettre de conserver l'usage du phénoxyéthanol en l'interdisant dans les produits destinés au siège et en restreignant la concentration dans tous les autres types de produits destinés aux enfants de moins de trois ans à la concentration maximale de 0,4 %.

La commission de cosmétologie attire l'attention sur le fait que toute limitation de la concentration finale en phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques devra toutefois être compatible avec l'efficacité microbiologique attendue pour un conservateur.

De plus, la commission de cosmétologie auprès de l'Ansm estime nécessaire de transmettre le rapport d'évaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques à la Commission européenne en vue d'une évaluation communautaire.

Recommandations

Ne sont plus en vigueur depuis le 4 décembre 2019 suite à la décision N° 416798 du Conseil d'Etat
L'Ansm recommande pour les enfants de moins de trois 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 attire également l'attention sur le fait que toute limitation et/ou modification de la concentration finale en phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques devra toutefois être compatible avec l'activité antibactérienne attendue pour un conservateur.

En application de la décision N° 416798 du Conseil d'Etat du 4 décembre 2019, la recommandation de l'ANSM de ne plus utiliser le phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège des enfants de moins de 3 ans et de restreindre sa concentration à 0,4 % dans tous les autres types de produits destinés aux enfants de moins de 3 ans n'est plus en vigueur.

Références bibliographiques

Afssaps, 2002. Produits cosmétiques : Bilan d'une enquête portant sur le dosage d'un conservateur : phénoxyéthanol.

Afssaps, 2009. Ingrédients dans les produits cosmétiques incriminés par le Comité pour le Développement Durable en Santé (C2DS). Analyse des données d'exposition recueillies auprès de l'industrie et évaluation du risque pour les enfants de moins de 3 ans. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26d5b1d757e031afd0779511d7ef5066.pdf

Afssaps, 2010. Recommandations relatives aux caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/15cea0c14af0db3e575273e17ff20551.pdf

Afsset, 2008. Les éthers de glycol : synthèse des connaissances sur les expositions de la population générale et professionnelle en France. Avis et rapport d'expertise collective. Consultable sur le site : <http://www.afsset.fr/index.php?pageid=1247&parentid=424>

American Cyanamid, 1966. Environmental Health Laboratory Report 66-79. [Data from OECD, 2004]

Bartnik F. G., Reddy A. K., Klecak G., Zimmermann V., Hostynek J. J., Kunstler K., 1987. Percutaneous absorption, metabolism and hemolytic activity of n-butoxyethanol. *Fundamental and Applied Toxicology*, 8 : 59-70. [Data from INSERM, 2006]

BASF, 1963. Arophor, Ergebnis der gewerbetoxikologischen Vorprüfung (Unpublished report XIII/386). Oettel and Zeller BASF, Ludwigshafen, Germany. [Data from ECETOC, 2005]

BASF, 1983a. Monophenylglykol techn. Bericht über die akute Hautreiz-/Ätzwirkung an der intakten Rückenhaut des weissen Kaninchens in Anlehnung an OECD (Guideline 4004). Unpublished report 83/143. Kirsch P. and Grundler D. J. BASF, Ludwigshafen, Germany. [Data from ECETOC, 2005]

BASF, 1983b. Monophenylglykol techn. Bericht über die akute Reizwirkung am Auge des weissen Kaninchens in Anlehnung an OECD (Guideline 405). Unpublished report 83/143. Kirsch P., Grundler D. J. BASF, Ludwigshafen, Germany. [Data from ECETOC, 2005]

BASF, 1992. Bericht über die Einssichtnahme von [Report over the inspection name of] Unilever-Berichten. [Data from OECD, 2004]

BASF, 2002. Report Protectol PE, maximization text in guinea pigs. Unpublished report, project 30H0498/12201. Gamer A. O., Leibold E., Experimental Toxicology and Ecology, BASF, Ludwigshafen, Germany. [Data from ECETOC, 2005]

Ben-Brik E., Jérôme L., Arnaud L., Yous S., Labat L., Haguenoer J. M., Multigner L., 2004. Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxy-carboxylic acids. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77 : 368-372.

Ben-Dyke R., Ashby R., Bhatt A., Newman A.J., 1977. Phenoxetol: Toxicity in oral administration to rats for thirteen weeks. Life Science Research Report No. 77/NLL5/375 to Nipa Laboratories (unpublished study). [Data from CIR, 1990]

BIBRA (British Industrial Biological Research Association), 1988. Toxicity profile of 2-phenoxyethanol. BIBRA Toxicology International, Carshalton, Surrey, UK.

Birnie A. J., English J. S., 2006. 2-phenoxyethanol-induced contact urticaria. *Contact Dermatitis*, 54 : 349.

Boatman R. J., Knaak J. B., 2001. Ethers of ethylene glycol and derivatives. *Patty's Toxicology*, 5th Edition, vol. 7, part D, chapter 86 : 73-270.

Bohn S., Bircher A. J., 2001. Phenoxyethanol-induced urticaria. *Allergy*, 56 (9) : 922-923.

Brendler-Schwaab S., 2002. Phenoxyethanol, 13 weeks oral toxicity study in rats. Study N°T8071127. Bayer A. G., RFA (Unpublished report).

Breslin W. J., Bartels M. J., Phillips J. E., Dittenber D. D., Iomax L. G., Miller R. R., 1986. 2-phenoxyethanol : hemolytic investigations in rabbits and rats. Mammalian and environmental toxicology research laboratory, Health and environmental sciences, The Dow Chemical Company, USA.

Breslin W. J., Philipps J. E., Lomax L. G., Bartels M., Dittenber D. A., Calhoun L. L., Miller R. R., 1991. Hemolytic activity of ethylene glycol phenyl ether (EGPE) in rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 17 : 466-481.

Bruze M., Gruvberger B., Agrup G., 1988. Sensitization studies in the guinea pig with the active ingredients of Euxyl K 400. *Contact Dermatitis*, 18 : 37-39. [Data from ECETOC, 2005]

Carpenter C. P., Pozzani V. C., Weil C. S., Nair J. H., Heck G. A., Smyth H. F. Jr, 1956. The toxicity of butyl cellosolve solvent. *Archives of Industrial Health*, 14 : 114-131. [Data from INSERM, 2006]

CIR (Cosmetic Ingredient Review), 1990. Final report on the safety assessment of phenoxyethanol. *Journal of the American College of Toxicology*, 9 : 259-278.

Clark D., 1996. Phenoxyethanol, 13 weeks subacute oral toxicity study in rats with a 5 weeks recovery period. Environmental safety laboratory. Study N° D96/042, Unilever research, Bedford, UK (Unpublished report).

Clayton G. D., Clayton F. E. (Eds), 1981-1982. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. 2A, 2B, 2C, *Toxicology*, 3rd ed. p. 3944. [Data from HSDB, 2003]

CSHPF (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France), 2002. Les éthers de glycol dans les produits de consommation et la santé. Groupe d'experts du CSHPF. Rapport d'avancement au Directeur Général de la Santé.

Danish Environmental Protection Agency. 2004. Unpublished communication.

Davies R.E., 1970c. Screening test for delayed contact sensitization in the albino guinea-pig. From COLIPA, 1980, Summaries of submissions I and II on phenoxyethanol. COLIPA report no. 4/70/D429. [Data from CIR, 1990]

De Groot A. C., Bos J. D., Jagtman B. A., Bruynzeel D. P., van Joosr T., Weyland J. W., 1986. Contact allergy to preservatives II. *Contact Dermatitis*, 15 : 218-222. . [Data from ECETOC, 2005]

Directive du Conseil N° 76/768/CEE du 27 juillet 1976. Annexe VI : Liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques (directive n° 86/199 : CEE du mars 1986 modifié).

Dow, 1987. Evaluation of 2-phenoxyethanol in the Chinese hamster ovary cell/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT) forward mutation assay. Linscombe V., Gollapudi B. B. Dow Chemical, Midland, Michigan, USA. [Data from CIR, 1990]

Dow, 1988. Evaluation of 2-phenoxyethanol in the rat bone marrow chromosomal aberration assay. Unpublished report. Gollapudi B. B., Linscombe V. A., Bruce R. J., Health and Environmental Sciences. Dow Chemical, Texas, USA (unpublished study). [Data from CIR, 1990]

ECETOC (European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemical), 2005. EGPhE, Ethylene glycol (mono) phenyl ether. *The toxicology of glycol ethers and its relevance to man*. ECETOC

technical report n° 95 : 221-233.

ECVAM Technical Report on the Status of Alternative Methods for Cosmetics Testing, (2008-2009). A report prepared in the framework of Directive 2003/15/EC (7th Amendment to the Cosmetics Directive).

European Chemicals Bureau, 2000. 2-Phenoxyethanol. IUCLID Dataset. European Commission. Consultable sur le site <http://ecb.jrc.it>.

Fédération des Industries de la Parfumerie (FIP), 2002. 2-phénoxyéthanol *in vitro* percutaneous absorption through human skin. Etude réalisée par Podesta Marty International Consultants (PMIC).

Fitzgerald K.A., Davies A., Russel A.D., 1992. Mechanism of action of chlorexidine diacetate and phenoxyethanol singly and in combination against gram-negative bacteria. *Microbios*, 70 (284-285) : 215-230. [Data from CIR, 1990]

Frolich K. W., Andersen L. M., Knutsen A., Flood P. R., 1984. Phenoxyethanol as a nontoxic substitute for formaldehyde in long-term preservation of human anatomical specimens for dissection and demonstration purposes. *The Anatomical Record*, 208 : 271-8. Contact allergy to Euxyl K 400 : Results of a multi-center study of the German Contact Allergy Group (DKG). *Dermatosen* 39 : 151-153. . [Data from CIR, 1990]

Gallo R., Marro I., Sorbara S., 2005. Contact allergy from phenoxyethanol in Fitostimoline gauzes. *Contact Dermatitis*, 53 : 241.

Ghanayem B.I., Sullivan C.A., 1993. Assessment of the haemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans. *Human and Experimental Toxicology* 12 : 305-311. [Data from INSERM, 1999]

Garlantezec R., Monfort C., Labat L., Multigner L., Cordier S., 2006. Exposure to glycol ether during pregnancy in the general population: a biomonitoring pilot study. *Epidemiology*, 17, S296. [Data from Afsset, 2008]

Geier J., Lessmann H., Dickel H., Frosch P. J., Koch P., Becker D., Jappe U., Aberer W., Schnuch A., Uter W., 2004. Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis*, 51 : 118-30.

Gilbert P., Beveridge E.G., Crone P.B., 1980. Effect of 2-phenoxyethanol upon RNA, DNA, and protein biosynthesis in *Escherichia coli* NCTC 5933. *Microbios*, 280 : 7-17. [Data from CIR, 1990]

Göen Th., Dewes P., Aretz J. and Lakemeyer M., 2001. Internal exposure of the general population to phenoxyethanol. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 204 : 227.

Hall A.L., 1981. Phenoxyethanol : cosmetically acceptable preservative. *Cosmetic Toiletries* : 83-5. [Data from CIR, 1990]

Hausen B. M., 1993. The sensitizing potency of Euxyl K 400 and its components 1,2- dibromo-2,4-dicyanobutane and 2-phenoxyethanol. *Contact Dermatitis*, 28 :149-153. [Data from ECETOC, 2005]

HSDB (Hazardous Substances Data Bank), 2003. 2-Phenoxyethanol (last revision 03/05/2003). Consultable sur le site <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

HSHFL (Health, Safety, and Human Factors Laboratory), 1981. Basic toxicity of ethylene glycol monophenyl ether (2-phenoxy ethanol). HSHFL no. 80-0358. [Data from CIR, 1990]

Heindel J. J., Gulati D. K., Russell V. S., Reel J. R., Lawton A. D., Lamb J. C., 1990. Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 Mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15 : 683-96.

Henke W.A., Ede M., Majors P.A., 1975. Contact allergy testing: vegetable oil triglyceride and 2-phenoxyethanol. From COLIPA, 1980, Summaries of submissions I and II on phenoxyethanol. Hill Top

Research Report no. 75-598-70, Oct. 31, 1975. [Data from CIR, 1990]

Hernández B., Ortiz-Frutos F. J., García M., Palencia S., García M. C., Iglesias L., 2002. Contact urticaria from 2-phenoxyethanol. *Contact Dermatitis*, 47 : 54.

Hext PM (1984). Ethylene glycol butyl ether and butoxyacetic acid: Their effects on erythrocyte fragility in four species. Cited in ECTOC Technical Report No 17, p. 38 (1985). [Data from INSERM, 2006]

Hill Top Research Inc. 1984. Repeated insult patch test. Unpublished Report No. 83-0972-70, dated Aug 29, 1984. [Data from CIR, 1990]

Hill Top Research, 1980. Acute oral and acute dermal toxicity, and acute eye irritation potential of sample 2219-93 [cosmetic grade phenoxyethanol]. Report no. 80-479 21. [Data from CIR, 1990]

Hill Top Research, Inc., 1981a. Eye irritation screen of 2481-19 [2.2 % aqueous solution of phenoxyethanol]. Report no. 81-0936-21. [Data from CIR, 1990]

Hill Top Research, Inc., 1981b. Acute eye irritation study of 2481-19 [2.2 % aqueous solution of Phenoxyethanol]. Report no. 81-0958-21. [Data from CIR, 1990]

Hoechst Calanese Corporation, 1993. TSCAT: OTS0537779, Doc. I.D. 86-930000343, 07/18/93. [Data from INRS, 2008]

Howes D., 1988. Absorption and metabolism of 2-phenoxyethanol in rat and man. *Cosmetics and Toiletries*, 103 (9) : 75.

Huntingdon Research, 1970. Irritant effects upon rabbit skin. From COLIPA, 1980, Summaries of submissions I and II on phenoxyethanol. COLIPA report no. 3/70/D428. [Data from CIR, 1990]

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles), 2006. 2-Phénoxyéthanol. DEMETER (Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction).

INRS, 2008. Fiche toxicologique 2-phénoxyéthanol.

INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Biomédicale), 1999. Ethers de glycol : quels risques pour la santé?

INSERM, 2006. Ethers de glycol : Nouvelles données toxicologiques.

IPCS (International Programme on Chemical Safety), 2003. 2-Phenoxyethanol. Consultable sur le site <http://incem.org/documents/icsc/eics0538.htm>.

IUCLID Dataset. 2-Phenoxyethanol. European Commission. European Chemicals Bureau ; 2000. Consultable sur le site <http://ecb.jrc.it>.

Kabara J.J., 1984. Cosmetically acceptable phenoxyethanol. In: *Cosmetic and Drug Preservation: Principles and Practice*. New York: Marcel Dekker, Inc., pp. 79-108, 630-2. [Data from CIR, 1990]

Kirk H. D., Dittenber D. A., Phillips J. E., Quast J. F., Rao K. S., 1985. 2-phenoxyethanol: two-week dermal probe study in female New Zealand white rabbits to assess haematological effects. Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, The Dow Chemical Company, USA.

Klimisch H.J., Andreae M., Tillmann U., 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 25 : 1-5.

Lockley D.J., Howes D., Williams F.M., 2005. Cutaneous metabolism of glycol ethers. *Archives of toxicology*, 79 : 160-8.

Lovell C. R., White I. R., Boyle J., 1984. Contact dermatitis from phenoxyethanol in aqueous cream BP. *Contact Dermatitis*, 11 : 187. [Data from ECETOC, 2005]

Lujan D., Hernandez-Machin B., Peñate Y., Borrego L., 2009. Contact urticaria due to phenoxyethanol in an aftershave. *Dermatitis*, 20 : E10.

Marty J.P., Vincent C.M., 2002. 2-Phenoxyethanol, in vitro percutaneous absorption through human skin. PMIC, France (Rapport non publié).

Morohoshi K., Yamamoto H., Kamata R., Shiraishi F., Koda T., Morita M., 2005. Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays. *Toxicology in Vitro*, 19 : 457-469.

Morton W. E., 1990. Occupational phenoxyethanol neurotoxicity: a report of three cases. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 32 : 42-45.

Multigner L., Ben Brik E., Bessis J.M., Auger J., Arnaud I., Eustache F., Jouannet P., Haguene J.M., 2003. Impact des expositions aux éthers de glycol sur la fertilité masculine : agent de la ville de Paris et agents de la RATP. Journées Scientifiques de l'InVS, Paris. [Data from Afsset, 2008]

Multigner L., Ben Brik E., Bessis J.M., Auger J., Arnaud I., Eustache F., Jouannet P., Haguene J.M., 2007. Glycol ethers and semen quality : a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med*, 64 : 467-473. [Data from Afsset, 2008]

Muβhoff U., Madeja M., Binding N., Witting U., Speckmann E. J., 1999. Effects of 2-phenoxyethanol on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated ion currents. *Archives of Toxicology*, 73 : 55-59.

Musshoff U., Madeja M., Binding N., Witting U., Speckmann E. J., 2000. 2-phenoxyethanol : a neurotoxicant? – Reply. *Archives of Toxicology*, 74 : 284-287.

Nagano K., Nakayama E., Koyano M., Oobayashi H., Adachi H., Yamada T., 1979. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers. *Sangyo Igaku - Japanese Journal of Industrial Health*, 21 : 29-35.

Nakanishi M., Wilson A.C., Nolan R.A., Gorman G.C., Bailey G.S., 1969. Phenoxyethanol: protein preservative for taxonomists. *Science*, 163 : 681-683.

Nipa Laboratories, 1985. Phenoxetol erythrocyte osmotic resistance. Toxicol Laboratories report reference CU7/8504. Nipa Laboratories, Portypridd, UK. [Data from ECETOC, 2005 and INRS, 2008]

OCDE., 2004. SIDS initial assessment Report. 18th SIAM : Ethylene Glycol Phenyl Ether CAS No 122-99-6 : 20p.

Phillips J. E., Quast J. F., Miller R. R., Calhoun L. L., Dittember D. A., 1985. Ethylene glycol phenyl ether and propylene glycol phenyl ethers : comparative 2-week dermal toxicity study in female rabbits. Unpublished report. Dow chemical, Midland, Michigan, USA. [Data from ECETOC, 2005]

Phillips J. E., Lomax L. G. Calhoun L. L., Miller R. R., 1986. Ethylene glycol phenyl ether : 90-day dermal toxicity study in rabbits. Unpublished report. Dow chemical, Midland, Michigan, USA.

Règlement (CE) No 1451/2007 de la commission du 4 décembre 2007 concernant la seconde phase du programme de travail de dix ans visé à l'article 16, paragraphe 2, de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits biocides.

Richold M., Jones E., Hales J., 1982a. Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of phenoxetol. Huntingdon Research Center report NPA 18/82692 to Nipa Laboratories (unpublished study). [Data from CIR, 1990]

Richold M., Richardson J.C., Howell A., 1982b. Micronucleus test on phenoxyethanol. Huntingdon

Research Center report NPA 19/82966 for NIPA Laboratories Ltd., dated 19 November 1982 (unpublished study). [Data from CIR, 1990]

Roper C. S., Howes D., Blain P. G., Williams F. M., 1998. A comparison of the absorption of a series of ethoxylates through rat skin *in vitro*. *Toxicology In Vitro*, 12 : 57-65.

Roper C. S., Howes D., Blain P. G., Williams F. M., 1997. Percutaneous penetration of 2-phenoxyethanol through rat and human skin. *Food and Chemical Toxicology*, 35 : 1009-16.

Notes of Guidance for testing of Cosmetic Ingredients for their Safety Evaluation. Revision of Annex 7: Microbiological Quality of the Finished Cosmetic Product. SCCNFP/0004/98 (1998)

SCCP Notes of guidances for testing of cosmetic ingredient for the safety evaluation. 6th revision du 19 décembre 2006.

Schmuck G., Steffens W., Bomhard E., 2000. 2-phenoxyethanol: a neurotoxicant? *Archives of Toxicology*, 74 : 281-283.

Schnuch A., Geier J., Uter W., Frosch P.J., 1998. Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *British Journal of Dermatology*, 138 : 467-476.

Scortichini B. H., Quast J. F., Rao K. S., 1987. Teratologic evaluation of 2-phenoxyethanol in New Zealand White rabbits following dermal exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 8 : 272-279.

Smyth H. F. Jr, Seaton J., Fischer L., 1941. The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 23 : 259-268.

Starek A., Jarosz J., Szymczak W., 2004. Comparison of the hemolytic activity of isopropoxyethanol and phenoxyethanol. *International Journal of Occupational Medicine & Environmental Health*, 17 : 339-346.

Tosti A., Vincenzi C., Trevisi P., Guerra L., 1995. Euxyl K 400 : incidence of sensitization, patch test concentration and vehicle. *Contact dermatitis*, 28 : 50-51.

Unilever, 1981a. Acute oral toxicity of phenoxyethanol in rats. Research Report RAT 81280. [Data from ECETOC, 2005]

Unilever, 1981b. Sensitisation potential of 2-phenoxyethanol in the Magnusson and Kligman guinea pig maximisation test. Research report SSM 81267. Unilever Research, UK. [Data from ECETOC, 2005]

Unilever, 1984. Teratogenicity of phenoxyethanol by subcutaneous injection in Colworth Wistar rats. Research report PES 841023. Unilever Research, UK. [Data from ECETOC, 2005]

Unilever, 1985. Study to evaluate the chromosome damaging potential of phenoxtol (2-phenoxyethanol) by its effects on cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells using an *in vitro* cytogenetics assay. Microtest research report reference ULR3/CHO/KF17/CH3. Unilever Research, UK. [Data from ECETOC, 2005]

Unilever, 1991. EGPhE : 28 day subacute oral toxicity in rats. Research report 1430. Unilever Research, UK. [Data from ECETOC, 2005]

Union Carbide, 1983. TSCAT, OTS206553, Doc I.D. 878213856, 13.06.1983. [Data from OECD, 2004]

Union Carbide, 1958. Union Carbide Data Sheet. [Data from BIBRA, 1988]

Vogt T., Landthaler M., Stolz W., 1998. Generalized eczema in an 18-month-old boy due to phenoxyethanol in DPT vaccine. *Contact Dermatitis*, 38 : 50-51.

Ward S., Wall C., Ghanayem G.I., 1992. Effects of 2-butoxyethanol (BE) and its toxic metabolite, 2-butoxyacetic acid (BAA) on blood from various mammals in vivo and in vitro. *Toxicologist*, 12 : 282.
[Data from INSERM, 1999]