UNIVERSITÉ DE LORRAINE | BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE | FACULTÉ DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2024

FACULTE DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 24 octobre 2024, sur un sujet dédié à :

Utilisation d'éthanol en parfumerie fine et exploration des alternatives innovantes

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Laura Martignon

née le 03 mars 1998

Membres du Jury

Président : Mme Ariane BOUDIER, Professeur des Universités

Juges : Mme Franceline Reynaud, Maître de conférences

Mme Lauren Peres, Docteur en pharmacie, Ingénieur brevets

Mme Hélène Jaffrédou, Responsable Veille Innovation, Recherche et Développement

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2024-2025

DOYEN
Raphaël DUVAL
Vice-Doyen
Julien PERRIN
Directrice des études
Marie SOCHA
Conseil de la Pédagogie
Président, Luc FERRARI
Vice-Présidence - vacant
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Igor CLAROT
Vice-Président, Raphaël DUVAL
Commission de la Recherche
Présidente, Natacha DREUMONT

Chargés de Mission

Innovation pédagogique	Alexandrine LAMBERT
Référente ADE	Sandrine CAPIZZI
Référente dotation sur projet (DSP)	Marie-Paule SAUDER
Référent vie associative	Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO
	Julien GRAVOULET
Filière Industrie	Isabelle LARTAUD
	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Filière Hôpital	Béatrice DEMORE
	Marie SOCHA
Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Pharma Plus ENSAIA	Xavier BELLANGER
Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Pharma Plus TELECOM	Sophie PINEL
Cellule de Formation Continue et Individuelle	Coumba NDIAYE
Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
Mobilité Internationale et ERASMUS	Franceline REYNAUD

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY
Philippe MAINCENT
Claude VIGNERON
Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Max HENRY
Pierre LABRUDE
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Mariette BEAUD
Emmanuelle BENOIT
François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Dominique DECOLIN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Caroline GAUCHER	*86*	*Physiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Caroline LAROYE	*82*	*Biothérapie*
Julien PERRIN [H]	*82*	*Hématologie biologique*
Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER [H]	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Isabelle BERTRAND [H]	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN [H]	*86*	*Chimie thérapeutique*
Sandrine CAPIZZI	*87*	*Parasitologie*
Antoine CAROF	*85*	*Informatique*
Frédérique CHANGEY	*87*	*Microbiologie environnementale*
Sébastien DADE	*87*	*Bio-informatique*
Florence DUMARCAY [H]	*86*	*Chimie thérapeutique*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN [H]	*87*	*Mycologie, Botanique*
Stéphane GIBAUD [H]	*86*	*Pharmacie clinique*
Jérémie GOUYON	*85*	*Chimie analytique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Koffi KOWOUVI	*85*	*Pharmacie Galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Balbine MAILLOU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Christophe MERLIN [H]	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER [H]	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Arnaud PALLOTTA	*85*	*Bioanalyse du médicament*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Sophie PINEL [H]	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Franceline REYNAUD	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno- Virologie*
Emilie VELOT [H]	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU [H]	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

[H] *Maître de conférences titulaire HDR*

***** *<u>Disciplines du Conseil National des Universités</u> :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à **Madame Boudier**. Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse et de présider ses jurys, et je suis sincèrement reconnaissante pour votre encadrement attentif et vos précieux conseils tout au long de ce travail. Travailler sous votre direction a été une véritable chance.

Je remercie également **Madame Reynaud**, qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Votre expertise et vos observations seront des plus précieuses.

Un grand merci à **Madame Peres**, pour l'honneur que tu me fais d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ta présence m'est d'autant plus précieuse que tu as été une collègue incroyablement solidaire durant mes premières années dans la vie active.

Je suis également très reconnaissante envers **Madame Jaffrédou**, non seulement pour l'honneur que tu me fais d'avoir accepté de juger ces recherches, mais surtout pour m'avoir inspiré le sujet de cette thèse. Merci de m'avoir accordé ta confiance, aussi bien durant mon année d'alternance que lors de ma première expérience professionnelle.

Léa, la production de SHA durant la crise du COVID a été l'occasion de rencontrer une des personnes les plus importantes de ma vie. Merci d'être toujours là pour moi.

Max, de binôme de TP à complice de toutes les aventures, ma vie serait bien moins trépidante sans toi. Merci pour ta présence constante et ton amitié.

Lucas, je n'aurais jamais pu rêver d'un meilleur colocataire/chef cuisinier que toi. Merci d'être l'ami exceptionnel que tu es et la personne incroyable que je suis fière de connaître.

À tous mes amis rencontrés au cours de ces six années d'études, je vous remercie de m'avoir accompagné et d'avoir rendu ces années si riches et mémorables. Grâce à vous, le temps a filé sans que je m'en aperçoive.

Enfin, à mes parents, rien de tout cela n'aurait été possible sans vous. Merci pour votre soutien indéfectible et votre amour inconditionnel.

Table des matières

1. Introduction 1
2. Les parfums 3
2.1. Généralités 3
2.1.1. Histoire 3
2.1.2. Marché de la parfumerie 6
2.1.3. Structure et classification des parfums 8
2.2. Formulation des produits finis 12
2.2.1. Introduction à la formulation d'un parfum de parfumerie fine 12
2.2.2. Catégories de matières premières aromatiques 14
2.2.3. Extraction des composés parfumants naturels 16
2.2.4. Obtention des composés synthétiques 18
2.3. Réglementation 21
2.3.1. Organisation mondiale des réglementations 21
2.3.2. Réglementation européenne et française 22
3. Ethanol 29
3.1. Généralités 29
3.1.1. Description 29
3.1.2. Production d'éthanol 31
3.1.3. Réglementation européenne 36
3.2. Impact de l'éthanol sur l'absorption cutanée 38
3.2.1. Pharmacocinétique 38
3.2.2. Biologie cutanée 41
3.2.3. Les différents mécanismes d'absorption percutanée 45
3.2.4. Variation de l'absorption cutanée 46
3.2.5. Incidence de l'éthanol sur la peau et sur la perméation cutanée 46
3.3. Impact sur l'hydratation cutanée 47
3.3.1. Mesures de l'hydratation cutanée 47
3.3.2. Focus sur la perte insensible en eau 48
3.3.3. Cas de l'éthanol 49
3.4. Dermatites de contact à l'éthanol 49
3.4.1. Définitions 49
3.4.2. Cas de l'éthanol 52
3.5. Conclusion : Intérêt de substitution en cosmétique 52
4. Formulations innovantes 55

4.1. Introduction 55
4.2. Encapsulation 56
4.2.1. Introduction & caractérisation des encapsulations 56
4.2.2. Procédés d'encapsulation 58
4.3. Liposomes 60
4.3.1. Définitions 60
4.3.2. Alternatives sous forme de liposomes 62
4.4. Capsules et sphères 63
4.4.1. Définitions 63
4.4.2. Alternatives sous forme de microcapsules ou microsphères 63
4.5. Nano- et micro-émulsions 65
4.5.1. Définitions 65
4.5.2. Alternatives sous forme de nano-émulsions 66
4.5.3. Alternatives sous forme de microémulsions 69
4.6. Analyse critique 75
5. Conclusion 79
Bibliographie 81

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
CARB : California Air Resources Board
CMR : Cancérogène, mutagène, reprotoxique
CO_2 : Dioxyde de carbone
COV : Composé organique volatil
DIP : Dossier Information Produit
FNH : Facteurs Naturels d'Hydratation
GUV : Giant Unilamellar Vesicule
H_2 : Dihydrogène
IFRA : International Fragrance Association
INCI : International Nomenclature for Cosmetic Ingredients
IL-1α/2/17 : Interleukines-1α/2/17
IFNγ : Interféron gamma
LUV : Large Unilamellar Vesicule
MLV : Vésicule Multilamellaire
MP : Matière Première
MVV : Vésicule Multivésiculaire
NM : Nanomètres
OLV : Vésicule Oligolamellaire
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PEG : Polyéthlylène glycol
PIE : Perte Insensible en Eau
QSP : Quantité Suffisante Pour
RIFM : Research Institute for Fragrance Materials
SUV : Small Unilamellar Vesicule
SV : Spécialement dénaturé
TA : Tensioactif
TNF-α : Tumor Necrosis Factors α
UE : Union Européenne
UV : Ultra-Violet

Liste des figures

Figure 1 : Eau de Cologne de Jean Marie Farina, 1811 5
Figure 2 : Pyramide olfactive 9
Figure 3 : Chromatogramme de l'huile essentielle de menthe. Les analytes d'intérêt sont présentés avec un résumé des caractéristiques aromatiques de l'échantillon. Crédit d'image : LECO Corporation 15
Figure 4 : Diagramme de phase CO2 17
Figure 5 : Avancées des techniques d'obtention de molécules aromatiques 18
Figure 6: Schéma des éléments devant figurer sur une étiquette selon le Nouveau Réglement Cosmétique 25
Figure 7 : Capture d'écran de l'organisation du code de la santé publique 26
Figure 8 : Schéma du fonctionnement de REACH 28
Figure 9 : Formule semi-développée de la molécule d'éthanol 30
Figure 10 : Publicité du parfum Aqua Allegoria, Guerlain mettant en avant l'utilisation d'alcool de betterave biologique 33
Figure 11 : Imprime Écran d'un article du site web Jai-un-pote-dans-la-com.com communiquant sur le lancement d'un parfum Gucci contenant de l'éthanol issu de CO2 recyclé 33
Figure 12 : Schéma d'une colonne de rectification 34
Figure 13 : Schéma du métabolisme de l'éthanol 40
Figure 14 : Schéma coupe transversale de la peau 41
Figure 15 : Schéma des quatre principales populations cellulaires composant l'épiderme 42
Figure 16 : Structures chimiques des lipides du SC humain et nomenclature des 12 classes de céramides les plus répandues 44
Figure 17 : Schéma de l'organisation lipidique dans le stratum corneum 44
Figure 18 : Représentation des différents types de dermatites de contact 50
Figure 19 : Objectifs de conservation des caractéristiques organoleptiques d'un parfum éthylique 56
Figure 20 : Schéma d'un liposome 60
Figure 21 : Schéma des différents types de liposomes 61
Figure 22 : Morphologies des particules 63
Figure 23 : Lamar Caviar Perfume d'Eau de Kajal Perfumes Paris 65
Figure 24 : Procédés d'obtention des parfums sans alcool selon EP3586820 et EP3586817 68
Figure 25 : Formule semi-développée de la base du solvosurfactif du brevet de l'Université de Lille, mentionnant que Ck peut représenter un groupe alkyle (à gauche) 70
Figure 26 : Formule semi-développée de la base du solvosurfactif du brevet de l'Université de Lille et Chanel (à droite) 70
Figure 27 : Formule semi-développée du sulfosuccinate de dioctylsodium 72
Figure 28 : Eau de Parfum un Homme à la mer, Velvetvelo, développée grâce à la technologie de MANE 72

Liste des tableaux

Tableau I : Évolution des marchés selon les rapports financiers annuels 2019, 2020, 2021 et 2022 de L'Oréal 7
Tableau II : Classification des parfums reconnue par le Comité Français du Parfum et exemples 11
Tableau III : Analyse de la liste d'ingrédients du Parfum J'Adore, Dior 13
Tableau IV : Récapitulatif des types de matières premières d'un concentré parfumant 14
Tableau V : Substances soumises à des restrictions 24
Tableau VI : Liste des substances allergènes listées en annexe III du Réglement Cosmétique 25
Tableau VII : Propriétés physiques de l'éthanol 30
Tableau VIII : Principaux procédés de formulation de micro-encapsulation en fonction de la structure encapsulante 58
Tableau IX : Concentration nano-émulsion parfumante sans alcool selon la demande de brevet WO2021156521 66
Tableau X : Solution de composition d'un parfum sans alcool selon EP3586820 et EP3586817 67
Tableau XI : Détails de la composition de la microémulsion proposée par le brevet WO2023006523 de Mane. 71
Tableau XII : Composition d'un parfum selon le brevet COTY WO2023/081742A1 73
Tableau XIII : Composition de la micro-émulsion du brevet WO2019/154892 A1 74

Glossaire :

Absolue : Extrait préparé à partir des essences concrètes par dissolution à chaud dans de l'éthanol (lavage). Les composés insolubles (ou « cires ») sont précipités à froid (glaçage) puis écartés par filtration. Après évaporation de l'éthanol, on obtient un liquide épais, ou parfois une pâte visqueuse, parfaitement soluble dans l'éthanol, ce qui permet son utilisation dans la formulation de parfums alcooliques.

Allergène : Substance qui entraîne une réaction allergique chez certains sujets.

Capacitance : Capacité de la peau à conserver une charge électrique.

Concrète : Extrait résiduel obtenu après macération de fleurs dans un solvant organique volatil tel que l'hexane, l'éther de pétrole ou le toluène. Après évaporation du solvant, la concrète contient des constituants volatils et non volatils dont certains sont insolubles dans l'alcool.

Conductance : Capacité de la peau à faire passer un courant électrique.

Émollient : Molécule qui nourrit la peau, souvent un lipide, par exemple les céramides. Elle peut également être occlusive et réduire la perte insensible en eau (par exemple l'huile de jojoba).

Humectant : Ingrédient qui hydrate, apporte de l'eau à la peau (par exemple l'acide hyaluronique).

Impédance : Capacité de la peau à résister à un courant électrique.

Résinoïde : Extrait obtenu par extraction de plantes sèches ou d'exsudats de plantes par des solvants organiques (hydrocarbures, acétates d'alkyles, éthanol).

1. Introduction

« Le parfum est un langage puissant qui permet de traduire les émotions en odeurs. » Patrick Süskind, Le Parfum(1)

Selon les dictionnaires Larousse, un parfum est soit une « *odeur agréable dégagée par quelque chose* », soit un « *produit odorant pour parfumer le corps, composé d'un mélange de produits aromatiques (concentré) et d'alcool éthylique, qui sert de support et d'amplificateur à l'odeur »*. Ainsi, le mot « parfum » peut désigner à la fois une perception sensorielle et un produit du commerce.

La parfumerie telle qu'on la connaît aujourd'hui est née à la fin du XIXe siècle et il convient de distinguer la parfumerie fine de la parfumerie fonctionnelle(2). On parle de parfumerie fine pour l'industrie qui crée des parfums comme objets olfactifs totaux(3). Ces parfums sont obtenus par dilution d'un mélange de composés odorants(2). Dans la plupart des parfums vendus sur le marché, le solvant est l'alcool éthylique, mais on peut également obtenir des parfums solides, dont le solvant est une huile, une cire ou un beurre(2).

En parallèle, on parle de parfumerie fonctionnelle pour tous les autres produits parfumés dont l'objectif primaire n'est pas de parfumer, tels que les produits cosmétiques et d'hygiène, les détergents, les produits ménagers…(2).

Les différences entre ces deux catégories de parfumerie sont les contraintes de formulation :

- Liées au support primaire du parfum : principalement l'alcool éthylique pour la parfumerie fonctionnelle et l'eau de javel ou l'ammoniaque, par exemple pour des produits détergents.
- Liées au support du produit final : la peau pour un parfum « fin » et des revêtements pour des produits détergents ou des vêtements pour de la lessive(3).

Cependant, ces deux catégories entretiennent une relation que l'on pourrait qualifier de dépendance, puisqu'une certaine partie de la parfumerie fonctionnelle comme les autres produits cosmétiques ou les produits d'hygiène sont également destinés à être appliqués sur la peau, et les fragrances de ces produits s'inspirent ou reproduisent parfois des odeurs de parfums à succès(3).

Pour la suite de ces recherches, le terme « parfum » fera référence à des parfums issus de parfumerie fine et, plus précisément, de parfumerie alcoolique. Dans un premier temps, un état

de l’art sur ce type de produit sera présenté, puis les recherches se focaliseront sur son composant principal, à savoir l’éthanol. Enfin, les alternatives à l’utilisation de cet ingrédient seront explorées dans une dynamique de conservation des caractéristiques organoleptiques. Ainsi, l'objectif est d'explorer les enjeux liés à la substitution de l'éthanol dans l'industrie cosmétique. En examinant de près ses avantages et ses inconvénients, ainsi que les alternatives potentielles, nous pourrons mieux comprendre les implications de cette transition pour l'avenir de la parfumerie.

2. Les parfums

2.1. Généralités

2.1.1. Histoire

Le mot parfum provient du latin « Per fumum », qui signifie « par la fumée »(4).

Dans les civilisations antiques, les parfums se présentaient sous forme d'huile ou d'onguent odorants ou par fumigation *via* des encens dégageant des odeurs agréables(5).
Selon les archives antiques datant de 1760 avant J.-C., la fabrication des parfums était une activité courante dans les palais mésopotamiens. Par ailleurs, la mise au point des procédés de fabrication des bases de parfumerie par les peuples d'Égypte et de Mésopotamie semble bien antérieure à ces écrits(2).
En Égypte, on relève depuis l'antiquité des préparations de parfums et également des remplissages de flacons de pierre(2). Mais à cette époque, les parfums avaient avant tout une fonction sacrée : offrandes destinées aux dieux, aux souverains ou encore aux morts. Le processus de fabrication appartenait aux prêtres, puisque des « laboratoires » ont été retrouvés dans ces temples(5). Cependant, le parfum était aussi utilisé comme outil de séduction : hommes et femmes n'hésitaient pas à utiliser des substances parfumantes pour masquer leurs odeurs corporelles et paraître élégants(4).
La transmission du savoir entre l'Égypte et la Grèce antique se fit *via* les relations maritimes des deux empires. De nombreux vases à parfums de l'Âge du bronze moyen ont été découverts en Crète, ce qui laisse à croire que la fabrication de parfums était une activité importante. Cependant, les premières traces écrites apparaissent uniquement à partir du XIVe et XIIIe siècle avant J.-C. (2).
La Grèce perpétue la tradition et enrichit la palette des substances parfumées en y introduisant des baumes, gommes et résines. Au-delà de la dimension sacrée et du lien avec les dieux, les Grecs introduisent la parfumerie dans la vie de tous les jours en vulgarisant l'hygiène et la toilette qui prennent une place de plus en plus importante dans la société par le biais des bains et des banquets où les hommes de l'époque discutaient d'affaires(4).
Le parfum et les matières odorantes ont fait partie des produits rapportés par les Romains lors de leurs différentes conquêtes. S'ils n'étaient d'usage à l'époque de la Rome antique, les parfums ont connu, par la suite, un essor considérable. En effet, au même titre que leurs rivaux, les Romains ont commencé à utiliser ces substances, dans un premier temps, pour certains rites

tels que les mariages ou les funérailles. Puis, alors que la valeur religieuse s'est amenuisée et que les thermes ont pris de plus en plus d'ampleur, tous les Romains se mirent à utiliser des produits parfumants pour leur toilette(4). Par ailleurs, entre la fin du IIIe siècle et le milieu du Ier siècle avant J.-C., les parfumeurs ont suivi les légions et se sont installés dans de nouvelles villes et même dans les camps militaires(2).

Au Moyen-Âge, à la suite de la chute de l'Empire romain, la parfumerie connaît un net recul(4). En parallèle, l'appauvrissement général de la population et la croissante influence du clergé entraînent synergiquement la régression de la parfumerie en Occident. Seules restent autorisées les huiles saintes et médicamenteuses(2). Cependant, en Orient, le savoir est conservé et même approfondi, notamment avec le perfectionnement des alambics.
L'usage du parfum est revenu en Italie et en Espagne, puis dans le reste de l'Occident : d'une part, grâce à l'utilisation d'onguents thérapeutiques dans cette période marquée par les épidémies ; d'autre part, grâce aux Croisades qui apportèrent des senteurs d'Orient comme l'eau de rose(2,4,6).
En France, le monopole de l'élaboration du parfum appartenait aux pharmaciens, herboristes et tanneurs. Le siège de la parfumerie se développa dans les villes de Montpellier et Grasse et c'est entre Salerne et Montpellier que les principales avancées se sont produites avec, notamment, la découverte de la distillation alcoolique. L'eau de la Reine de Hongrie, créée vers 1370, est le plus ancien parfum alcoolique connu(2).

La Renaissance marque un nouveau tournant dans l'histoire de la parfumerie.
À Venise, en 1555, naît le premier traité européen de la parfumerie. Vers la fin du XVIe siècle, la parfumerie est destinée à masquer les odeurs corporelles afin de pallier le manque d'hygiène de l'époque : les eaux florales étaient très prisées, mais les dames de la noblesse portaient également sous leurs vêtements des sachets parfumants contenants des pétales de fleurs. La tendance des vêtements parfumés émerge, d'où la création des gantiers-parfumeurs de Grasse en 1614, après quoi, la haute bourgeoisie de Versailles se met à porter des produits parfumés sous différentes formes tels que des éventails, des sachets, des mouchoirs, des perruques ou encore des gants(2,4). Cependant, une certaine méfiance envers les parfums existe puisque les parfums étaient fortement associés aux poisons, en partie à cause de l'utilisation de substances toxiques dans leur composition, mais également car l'art de la parfumerie était étroitement lié à l'alchimie et à la pharmacie, des domaines où l'utilisation de substances potentiellement

dangereuses était courante. De plus, les parfumeurs étaient souvent perçus comme des praticiens mystérieux, renforçant l'idée que leurs produits pouvaient être dangereux(7).

Au XVIII^{e} siècle, les goûts évoluent et les parfums plus légers deviennent de rigueur. En effet, c'est le retour de la modération et de l'hygiène : les senteurs animales régressent au profit de senteurs de fleurs et d'agrumes, et la parfumerie se transforme en une véritable science, avec une progression des techniques d'extraction qui permettent d'augmenter considérablement le nombre de matières premières(2). Par ailleurs, la profession de gantiers fut progressivement abandonnée au profit de celle de nez, c'est-à-dire de parfumeur, et la renommée des parfumeurs grassois ne fit que s'amplifier, en parallèle à leur savoir-faire qui ne cessa d'évoluer. Ils travaillent pour la première fois les écorces d'agrumes, développent la méthode d'enfleurage et découvrent la soude artificielle, véritable révolution de l'industrie cosmétique puisqu'elle permit la création du savon(8).

L'année 1788 marque l'histoire de la parfumerie. Le parfumeur Jean-Marie Farina hérite d'une formule créée un siècle plus tôt par un parfumeur italien nommé Giovanni Paolo Feminis. Grâce à la progression technologique du siècle précédent, Farina modernise l'Aqua Mirabilis de Feminis, et la brevette sous le nom d'Eau de Cologne (Figure 1)(9).


EAU DE COLOGNE
DE
JEA MARIE FARINA,

Figure 1 : Eau de Cologne de Jean Marie Farina, 1811(9)

C'est à la fin du XIXe siècle que la parfumerie moderne, telle qu'elle est aujourd'hui, est née, et elle s'est construite à partir de plusieurs piliers(10).

Dans un premier temps, la véritable révolution a eu lieu grâce à l'avancée de la science et notamment des recherches en chimie organique, qui ont permis la découverte et le développement de produits de synthèse pour la parfumerie.

Ces recherches vont permettre de développer de nouvelles senteurs n'ayant pas d'équivalent dans la nature. En parallèle, les échanges commerciaux internationaux vont rendre possible l'approvisionnement en matières premières depuis l'étranger, ce qui permettra aux parfumeurs de créer des compositions originales(8).

Les produits de synthèse vont dans un premier temps être rejetés par les parfumeries de luxe, les jugeant vulgaires et les accusant de défigurer les fragrances naturelles. Cependant, quelques décennies plus tard, la « dénaturation » liée aux molécules de synthèse sera perçue comme une expression artistique, et c'est à la suite de ces avancées que des grands noms de la parfumerie vont s'imposer, tels que Guerlain avec son « Jicky » en 1889, ou encore Coty avec la « Rose Jacqueminot » en 1904 (5,8).

Le second pilier de la parfumerie moderne est l'alliance entre la parfumerie et les Maisons de couture. Le fruit de la première union influente entre ces deux domaines est le N°5 de Chanel, et il ouvre la marche à de nombreux autres couturiers(5).

Enfin le dernier pilier est l'avènement du marketing et des publicités. De nouvelles techniques de ventes apparaissent, beaucoup plus focalisées sur la publicité et la communication. L'intérêt est désormais de produire rapidement et en grande quantité, ce qui entraîne une baisse de la qualité des produits et un déclin de la création, transformant ainsi la parfumerie, autrefois artisanat de luxe, en une grande industrie internationale(5).

2.1.2. Marché de la parfumerie

Le secteur de la parfumerie est une industrie dynamique et puissante où les grandes multinationales et de petites entreprises cohabitent.

Selon un rapport de Global Industry Analysts publié en octobre 2022, le marché mondial des arômes et parfums atteindra 36 milliards de dollars d'ici 2027. Cependant, les parts de marché entre les différentes entreprises sont inégalement réparties puisque, en 2017, plus de 78 % du marché est partagé par les dix principales industries de l'aromatique, à savoir : Givaudan, Firmenich, International Flavors & Fragrances (IFF), Symrise, Mane SA, Frutarom, Takasago, Saveurs sensées, Robertet SA, T. Hasegawa(11). A noter, qu'à part quelques exceptions telles que les Maisons Chanel ou Hermès qui possèdent leur propre nez, la grande majorité des marques de cosmétiques qui lancent des parfums travaillent en partenariat avec ces industries de l'aromatique(12).

En ce qui concerne la répartition géographique, les parts de marché sont d'environ 33 % aux Etats-Unis, 28 % en Europe et 28 % au Japon et en Chine(11). Il convient de noter que le

marché asiatique et particulièrement chinois en est à sa genèse. Jusqu'à peu, l'utilisation de parfum ne faisait pas partie des mœurs, mais aujourd'hui, il s'agit d'un marché en pleine croissance. Selon Sylvain Eyraud, directeur marketing et communication global Fine Fragrances du groupe japonais Takasago, la Chine deviendra probablement le deuxième marché mondial du parfum à l'horizon 2030(13).

L'industrie de la parfumerie et plus largement l'industrie cosmétique n'ont pas échappé à la crise du COVID-19.

Selon une enquête COSMED, la crise du COVID-19 a eu un impact négatif sur le chiffre d'affaires de 78 % des entreprises du secteur des cosmétiques. Cependant, à la suite du premier confinement, une reprise, totale ou partielle, s'est rapidement manifestée, mais les exportations de ces entreprises ont été fortement impactées puisque seulement 19 % des entreprises interrogées par l'enquête COSMED ont réussi à se maintenir ou à trouver de nouveaux marchés et 60 % ont subi une baisse ou un arrêt de leurs exportations.

Cependant, l'industrie cosmétique fait preuve de résilience face à cette crise et parvient rapidement à y faire face(14). Concernant le segment de la parfumerie, selon les rapports financiers L'Oréal 2020, 2021 et 2022 (Tableau I), le marché de la parfumerie a chuté de 19 % en 2020 avant de rebondir de 21 % en 2021 et de continuer sa forte croissance (+ 15%) en 2022(15–17) .

Tableau I : Évolution des marchés selon les rapports financiers annuels 2019, 2020, 2021 et 2022 de L'Oréal

	Industrie parfums & beauté	Parfum	Maquillage	Dermocosmétique	Capillaire
2019	+ 5 %	+ 4 %	+ 4 %	+ 6 %	+ 3 %
2020	- 8 %	- 18 %	- 23 %	- 2 %	- 4 %
2021	+ 8 %	+ 21 %	+ 8 %	+ 13 %	+ 6 %
2022	+ 6 %	+ 15 %	/	+ 9 %	/

Ainsi, on peut voir que le marché n'a véritablement repris que depuis 2021, et que sa croissance reprend de plus belle.

Selon une étude Businesscoot, ce rebond serait lié à de nombreux facteurs : dans un premier temps, et principalement grâce à la fin des restrictions liées à la crise du COVID-19 qui ont été la principale raison de la baisse des ventes. Pendant cette période, 18 % des entreprises ont amélioré leurs services de distribution et, malgré le renforcement des stratégies omnicanales réalisées par les plus grandes marques, les ventes en ligne n'ont pas compensé la chute du volume des ventes pendant la crise, mais ont permis à l'industrie de rebondir à la fin de celle-ci(14).

En 2022, le secteur du parfum a enregistré la plus forte progression dans l'industrie de la beauté, stimulé par une demande croissante de la part des consommateurs. Cette popularité croissante est due à une aspiration au luxe accessible, avec un engouement particulier pour les parfums de haute qualité. Cette tendance est également portée par de nouveaux consommateurs en Asie et dans les régions d'Asie du Sud, du Pacifique, du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord, qui intègrent désormais le parfum dans leur routine de soins. L'essor du e-commerce a également contribué à la disponibilité accrue des parfums de luxe à travers le monde, entraînant une augmentation significative des ventes dans cette catégorie (17).

2.1.3. Structure et classification des parfums

2.1.3.1. Structure d'un parfum

Il est impossible de décrire un parfum avec une simple liste d'ingrédients : d'une part, car les mélanges sont souvent très nombreux, et d'autre part, car les parfumeurs n'ont pas l'obligation de communiquer publiquement cette liste. En revanche, on peut classer un parfum selon ses notes olfactives, notes qui permettent d'élaborer une pyramide et des familles olfactives(12).

Les parfumeurs ont développé une classification des différentes notes : hespéridées, vertes, fruitées, épicées et bien d'autres. Chacune de ces notes ne parvient pas aux récepteurs olfactifs au même moment : certaines seront plus volatiles ou fugaces que d'autres. Cependant, ces notes vont arriver dans un ordre défini au niveau des récepteurs, et c'est selon cet ordre que la pyramide olfactive a été développée(12).

Cette pyramide se divise en trois niveaux (voir Figure 2) :

1. Notes de tête : Elles ont pour but d'introduire le parfum, car elles sont perçues en premier pendant quelques minutes ; il s'agit des molécules légères et volatiles. Elles représentent 15 à 25 % de la composition.

2. Notes de cœur : Elles succèdent aux notes de tête et durent de 30 minutes à quelques heures. Moins intenses que les notes de tête, elles constituent la signature olfactive du parfum. Elles représentent 30 à 40 % de la composition.
3. Notes de fond : Elles durent de 24 heures à plusieurs jours ; il s'agit de notes lourdes et tenaces qui ont pour objectif de fixer le parfum, c'est-à-dire de le faire durer dans le temps. Elles représentent 45 à 55 % de la composition(2,12).

La structure pyramidale d'un parfum mentionnée ci-dessus considère les notes de tête comme celles donnant l'impact initial du parfum ; typiquement agrumes, avec des notes vertes durant 15–30 min sur la peau. Les notes de cœur sont typiquement épicées, cuirées ou florales, donnant au parfum un caractère, un corps et une durée sur la peau. Les notes de fond sont généralement ambrées ou musquées, donnant la substantivité du parfum(2,11).

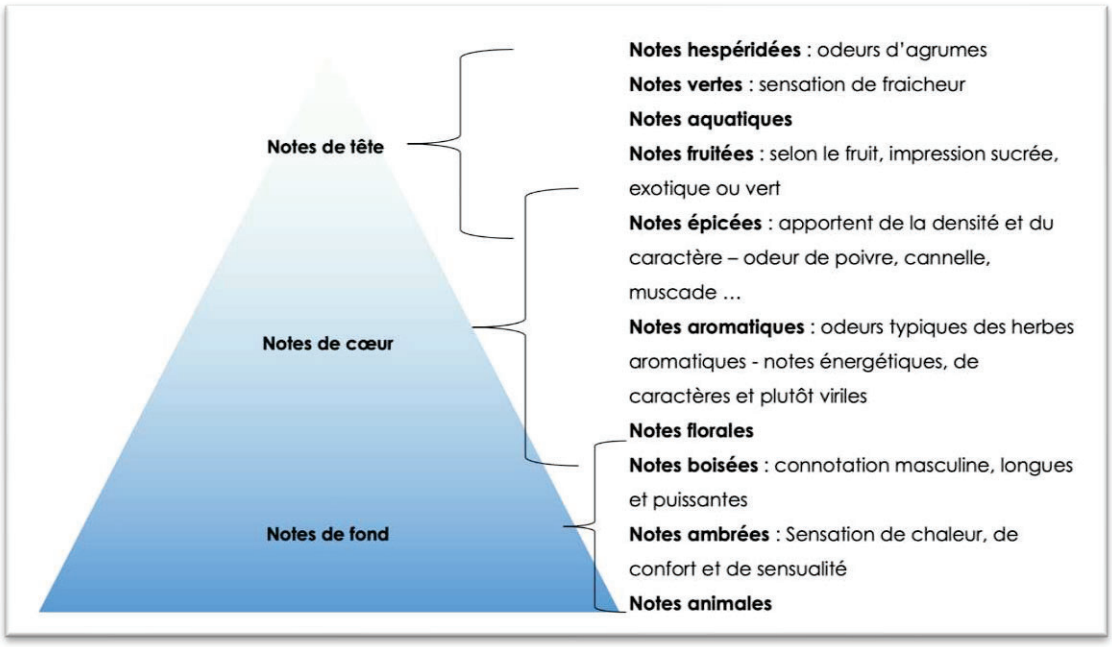


Figure 2 : Pyramide olfactive

Il est important de noter que les parfums subissent des variations au niveau de la peau : ainsi, il est rare qu'un parfum dégage la même odeur sur deux personnes différentes(12).

En effet, la peau agit comme une barrière contre les substances étrangères, mais elle contient également des enzymes capables de métaboliser ces substances. La couche cornée, la couche la plus externe de la peau, constitue la principale barrière cutanée, tandis que l'épiderme, situé en dessous, est la couche la plus active sur le plan métabolique(18). Le métabolisme de la peau peut être influencé par divers facteurs tels que le genre, l'âge, les polymorphismes génétiques,

les troubles cutanés, les maladies, l'exposition aux produits chimiques, le tabagisme … De plus, il joue un rôle dans la pénétration et l'élimination des produits chimiques appliqués localement(18,19). Ainsi, comme tout autre produit chimique, les parfums et ses composés aromatiques de manière individuelle peuvent réagir différemment en fonction des individus.

2.1.3.2. Classification des parfums

Les parfumeurs disposent d'une large gamme de notes différentes qu'ils peuvent mélanger selon leurs envies. Cependant, pour assurer la reproductibilité industrielle d'une composition qu'ils créent dans leur laboratoire, ils sont obligés de restreindre au minimum le nombre de matières premières qu'ils utilisent. Afin de les guider dans leur recherche, les nez disposent d'un certain nombre d'outils tels qu'une classification des parfums reconnue par le Comité Français du Parfum(Tableau II)(20).

Tableau II : Classification des parfums reconnue par le Comité Français du Parfum et exemples

Hespéridé	Florale	Fougère	Chypre	Boisé	Ambrée orientale	Cuir
Hespéridé épicé : *Eau d'Hermès, Hermès*	Soliflore : *Chloé, Lagerfeld*	Fougère : *Jicky, Guerlain*	Chypre : *Pour Monsieur, Chanel*	Boisé :	Ambré doux : *Shalimar, Guerlain*	Cuir :
Hespéridé aromatique : *Lacoste booster, Lacoste*	Soliflore Lavande :	Fougère fleurie ambrée : *Brut, Fabergé*	Chypre fruité : *Femme, Rochas*	Boisé conifère hespéridé :	Ambré fleuri épicé : *L'Heure bleue, Guerlain*	Cuir fleuri : *Centaure cuir, Cardin*
Hespéridé fleuri chypre : *Eau Sauvage, Dior*	Fleuri musqué : *Mûre et musc, L'Artisan Parfumeur*	Fougère ambrée douce : *The Dreamer, Versace*	Chypre fleuri aldéhydé : *Calèche, Hermès*	Boisé épicé : *Vétiver de Guerlain*	Ambré hespéridé : *Habit rouge, Guerlain*	Cuir tabac : *Tabac blond, Caron*
Hespéridé boisé : *Paco, Paco Rabanne*	Bouquet floral : *Joy, Patou*	Fougère épicée : *Gucci by Gucci pour Homme*	Chypre cuir : *Bandit, Piguet*	Boisé ambré : *Allure Homme, Chanel*	Ambré fleuri boisé : *Angel, Mugler*	
Hespéridé fleuri boisé : *CK One, Calvin Klein*	Fleuri aldéhydé : *N°5, Chanel*	Fougère aromatique : *Escape for men, Calvin Klein*	Chypre aromatique : *Jules, Dior*	Boisé aromatique : *Xeryus, Givenchy*	Florientaux :	
Hespéridé musqué : *Cologne, Mugler*	Fleuri vert : *Anaïs Anaïs, Cacharel*	Fougère fruitée :	Chypre vert : *Miss Dior, Dior*	Boisé épicé cuir : *M7, Yves Saint Laurent*	Ambré fleuri fruité :	
	Fleuri boisé fruité : *XS, Paco Rabanne*		Chypre fleuri : *Héritage, Guerlain*	Boisé marin : *L'Eau d'Issey, Issey Miyake*		
	Fleuri boisé : *Fahrenheit, Dior*			Boisé fruité : *Féminité du bois, Shiseido*		
	Fleuri marin : *Acqua di Gio, Armani*			Bois musqué : *Hugo Boss femme*		
	Fleuri fruité : *J'adore, Dior*					

. .

2.1.3.3. Appellation commerciale des produits de parfumerie fine

Selon la concentration du produit fini en base parfumée, différents produits peuvent être obtenus : on parle de parfums pour une concentration de 15 à 30 % en base parfumée, d'eau de parfum pour des concentrations entre 8 et 15 %, d'eau de toilette entre 5 et 8 % et enfin d'eau de Cologne pour des concentrations comprises entre 1 et 3 %(2).

2.2. Formulation des produits finis

2.2.1. Introduction à la formulation d'un parfum de parfumerie fine

Un produit fini de parfumerie fine est composé d'un concentré parfumant, d'un solvant et d'additifs(11).

La première étape de la formulation d'un parfum est la création du concentré parfumant. Plus de deux cents substances aromatiques peuvent être utilisées dans la formulation d'un concentré parfumant. Ces produits ont longtemps été d'origine naturelle, végétale ou animale, mais à partir du XIXe siècle, avec le développement de la chimie, des molécules aromatiques ont pu être isolées et caractérisées, et les matières premières d'origine synthétique ont connu un essor fulgurant(21).

La deuxième étape est la dilution du concentré aromatique dans un solvant. Un solvant est un liquide capable de dissoudre, de diluer ou d'extraire une autre substance sans modification chimique(22). Le solvant le plus utilisé en parfumerie est l'éthanol ou un mélange d'éthanol et d'eau. À noter que l'éthanol dans ce type de composition joue également le rôle de conservateur(23). La concentration en concentré parfumant par rapport au solvant est déterminée pour un produit visé : par exemple, une concentration de 15 % en concentré suffit pour obtenir un parfum(2).

Enfin, certains additifs peuvent être ajoutés :

- Des dénaturants : l'alcool utilisé en cosmétique doit être rendu impropre à la consommation humaine ; soit il est dénaturé avant son incorporation dans le produit fini, soit au moment de la fabrication du produit cosmétique : dénaturation *in situ* par certains composants entrant dans la composition (par exemple, certaines huiles essentielles ou certains parfums artificiels) ou dénaturation par ajout d'une ou plusieurs substances telles que le diéthyl phtalate(24).
- Des colorants : pour améliorer l'esthétisme du produit fini.
- Des antioxydants : pour limiter l'oxydation de certaines molécules parfumantes.

- Des filtres UV : pour protéger les molécules sensibles aux ultraviolets. À noter que certains filtres peuvent également être présents dans le verre teinté du flacon.
- Des tensioactifs : pour aider à la solubilisation de certaines molécules naturelles(2).

Les additifs permettent de stabiliser le produit fini et de lutter contre les principales difficultés de formulation, à savoir, la couleur et la solubilité de certaines matières premières en milieu alcoolique(2).

Par exemple, dans la liste des ingrédients communiquée par Dior, les ingrédients contenus dans l'Eau de Parfum J'adore sont les suivants (Tableau III)(25).

Tableau III : Analyse de la liste d'ingrédients du Parfum J'Adore, Dior

Ingrédients	Fonction
Alcohol Aqua (water)	Solvants
Parfum (fragrance)	Concentré parfumant, lui-même composé de nombreuses molécules différentes
Hexyl cinnamal Benzyl salicylate Citronellol Hydroxycitronellal Benzyl benzoate Limonene Linalool Geraniol Alpha-isomethyl ionone Citral Benzyl alcohol Benzyl cinnamate Cinnamyl alcohol Farnesol	Composés aromatiques contenus dans le concentré parfumant et répertoriés dans la liste des substances allergènes du Règlement Européen encadrant les cosmétiques (voir partie 1.C.b.i Règlement Cosmétique)
Butyl methoxydibenzoylmethane Tris(tetramethylhydroxypiperidinol) citrate	Filtres UV
Citrus aurantium amara (bitter orange) flower water	Eau florale d'orange amer, utilisée comme parfumant et solvant
Pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate	Antioxydant
CI 14700 (red 4), CI 19140 (yellow 5), CI 60730 (ext. violet 2), 15490	Colorants

2.2.2. Catégories de matières premières aromatiques

Le concentré parfumant peut être composé de matières premières (MP) végétales, animales ou synthétiques (Tableau IV).

Tableau IV : Récapitulatif des types de matières premières d'un concentré parfumant(12)

Matières premières végétales	Matières premières animales	Matières premières synthétiques
Fleurs : rose, jasmin, iris, violette, fleur d'oranger, narcisses, ylang-ylang Fruits : essentiellement des agrumes (citron, oranges, limette, bergamote), vanille Écorces : cannelle, santal, cèdre Résines : encens, myrrhe, benjoin Plantes : • Entière : romarin • Feuilles : patchouli, verveine • Racines : vétiver • Graines : cardamome, coriandre Baies et bourgeons : cassis, poivre, ... Lichens et algues : mousse de chêne, algue fucus …	Musc : produit par le chevrotin pour attirer une femelle Castoréum : produit par des glandes du castor du Canada Civette : produit par des glandes de la civette Ambre gris : calcul intestinal du cachalot Cire d'abeille : extraite sous forme d'absolue Hyraceum : produit par le Daman du Cap (rongeur)	Aldéhydes : cinnamaldéhyde, héliotropine Coumarine Vanilline Quinoléines ...

Aujourd'hui, toutes les substances historiquement d'origine animale ont été remplacées par des MP synthétiques, et 98 % de la totalité des substances utilisées en parfumerie sont d'origine synthétique.

Concernant les matières premières naturelles, elles sont un mélange complexe de composés organiques (Figure 3) : certains sont intéressants, mais d'autres moins(2).

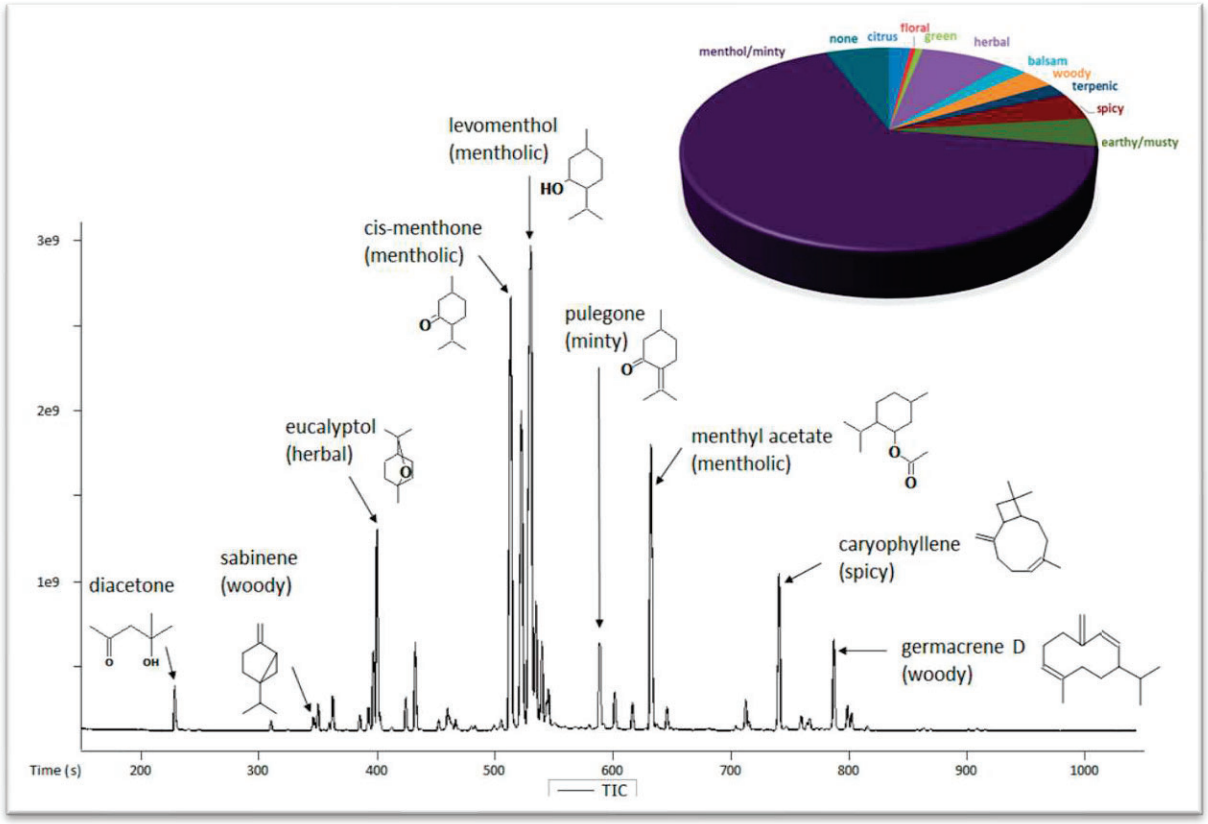


Figure 3 : Chromatogramme de l'huile essentielle de menthe. Les analytes d'intérêt sont présentés avec un résumé des caractéristiques aromatiques de l'échantillon. Crédit d'image : LECO Corporation

Ainsi, les chercheurs ont développé des techniques de rectification, afin d'isoler ou d'éliminer certains de ces composés ; on retrouve, par exemple, des huiles essentielles déterpénées, ou des absolues ou résinoïdes que l'on aurait décolorés ou que l'on aurait distillés afin d'obtenir des fractions plus concentrées en composés odorants d'intérêt(2).

En parallèle, l'apparition des ingrédients de synthèse a permis, d'une part, de recréer les molécules intéressantes contenues dans certains mélanges naturels et, d'autre part, de créer de nouvelles molécules et de nouvelles senteurs, permettant ainsi d'élargir le spectre des possibilités des parfumeurs(2).

L'intérêt de la reproduction de certaines fragrances initialement naturelles est la substitution de ces MP naturelles qui peuvent être rares et onéreuses, et ainsi, éviter les éventuels problèmes d'approvisionnement, de fluctuations de qualité, d'éthique ou encore de réglementation(2).

2.2.3. Extraction des composés parfumants naturels

Concernant les matières premières végétales, il existe cinq principales méthodes d'extraction de molécules odorantes : la distillation, l'extraction par des solvants organiques, l'enfleurage, l'extraction par CO_2 supercritique et l'expression à froid.

La **distillation** est principalement utilisée pour extraire les **huiles essentielles**. Cette méthode consiste à extraire le parfum grâce à la vapeur d'eau(12).
On distingue l'hydrodistillation et la distillation par entraînement à la vapeur.
Dans le premier cas, les végétaux sont placés dans un alambic contenant de l'eau que l'on porte à ébullition. L'eau va pénétrer dans les cellules végétales et solubiliser une partie des molécules odorantes contenues dans les végétaux, et lors de l'évaporation de l'eau, cette dernière va donc entraîner avec elle ces molécules odorantes. Dans le second, les végétaux sont placés dans l'alambic sur une plaque perforée maintenue au-dessus d'un fond rempli d'eau. Ce qui distingue ces deux méthodes est que pour l'hydrodistillation, le matériel végétal baigne dans l'eau, tandis que pour la distillation par entraînement à la vapeur, le matériel est uniquement en contact avec la vapeur d'eau saturée qui va provoquer la rupture de certaines glandes du végétal, libérant ainsi les composés aromatiques(26).
L'alambic est surmonté d'un tuyau en serpentin dans lequel le gaz va se condenser grâce à un système de réfrigération, et le mélange eau-huile essentiel obtenu sera alors récupéré et séparé par différence de densité dans un récipient que l'on appelle un essencier, ou vase florentin, qui permet de séparer l'eau des substances hydrophobes par gravité(12,26).

L'extraction par un solvant organique consiste à solubiliser les molécules odorantes dans un solvant que l'on fait ensuite évaporer(12). Plus douce que la distillation, cette méthode offre des extraits d'une grande qualité olfactive(2).
Les solvants utilisés sont principalement l'éthanol, le méthanol, le benzène ou le dioxyde de carbone. Les végétaux sont soumis à de multiples et successifs lavages au solvant qui se charge au fur et à mesure en molécules odorantes. Viennent ensuite des étapes de décantation et de filtrage, qui permettent l'obtention d'une sorte de pâte intensément odorante nommée **concrète** pour les fleurs et **résinoïde** pour les racines(12).
À la suite de l'obtention d'une concrète, une série de lavage à l'alcool permet d'obtenir une essence pure appelée **absolue**(12).

Lors de l'obtention de molécules parfumantes par le biais de cette méthode, il n'est pas rare d'obtenir des absolues dont la couleur est peu esthétique ; l'addition de colorant sera très souvent nécessaire lors de la formulation de parfums à partir de ce type de concentré parfumant(2).

La technique de **l'enfleurage**, très coûteuse donc très peu utilisée de nos jours, consiste à faire infuser des végétaux dans des matières grasses. Elle repose sur l'absorption des odeurs par ces corps gras : il peut s'agir de graisses (de bœuf ou de porc) ou d'huiles qui permettent respectivement l'obtention de pommades et d'huiles parfumées(21).
En fonction de la résistance des plantes à la chaleur, elle peut être réalisée à chaud ou à froid(12).
Pour l'enfleurage à chaud, ou macération, les huiles ou graisses seront préalablement chauffées, et le mélange obtenu sera par la suite filtré afin d'obtenir des onguents parfumés, eux-mêmes lavés à l'alcool(12).
Cependant, certaines plantes telles que le jasmin ou la jonquille, sont trop fragiles et ne supportent pas d'être chauffées ; c'est pourquoi, l'enfleurage à froid s'est développé(21).

La méthode d'**extraction par CO_2 supercritique** est un procédé novateur et écologique.

Pour rappel, l'état supercritique est un fluide, caractérisé par la disparition de l'interface séparant l'état liquide de l'état gazeux. Un corps est à l'état supercritique lorsqu'il dépasse sa température et sa pression critiques, définies par le point critique. Pour le CO_2, comme le démontre le diagramme de phase ci-dessous, l'état supercritique est atteint à une température supérieure à 31,1°C et une pression supérieure à 73,8 bars : il s'agit donc de conditions facilement accessibles et ne nécessitant que très peu d'énergie (Figure 4)(27).

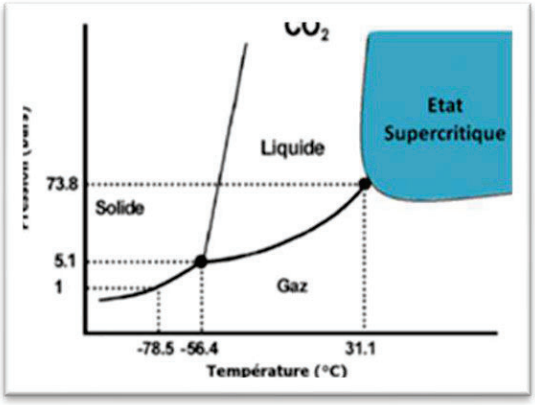


Figure 4 : Diagramme de phase CO_2(21)

Ainsi, une fois le solvant porté en condition supercritique, il diffuse à travers la matière végétale et en ressort chargé en molécules aromatiques. Pour séparer ces molécules du solvant, il suffit de dépressuriser le CO_2, ce qui permettra d'obtenir d'une part le CO_2 à l'état gazeux que l'on pourra recycler, et d'autre part l'extrait d'huile végétale(27).

Concernant les agrumes, la méthode d'extraction principale est **l'expression à froid**.
Il s'agit d'un procédé mécanique sans chauffage qui consiste à faire éclater les vésicules et les poches à essence de l'écorce par abrasion. Une fois libérée, l'essence sera entraînée par de l'eau et l'émulsion eau-essence séparée par décantation(26,28).

2.2.4. Obtention des composés synthétiques

2.2.4.1. Chimie de synthèse

Selon l'encyclopédie Universalis, on définit la synthèse chimique « comme l'obtention d'une espèce chimique composée à partir des corps simples. Le composé obtenu peut être soumis, dans une étape ultérieure, à une autre réaction, avec pour résultat une espèce chimique encore plus complexe »(29).

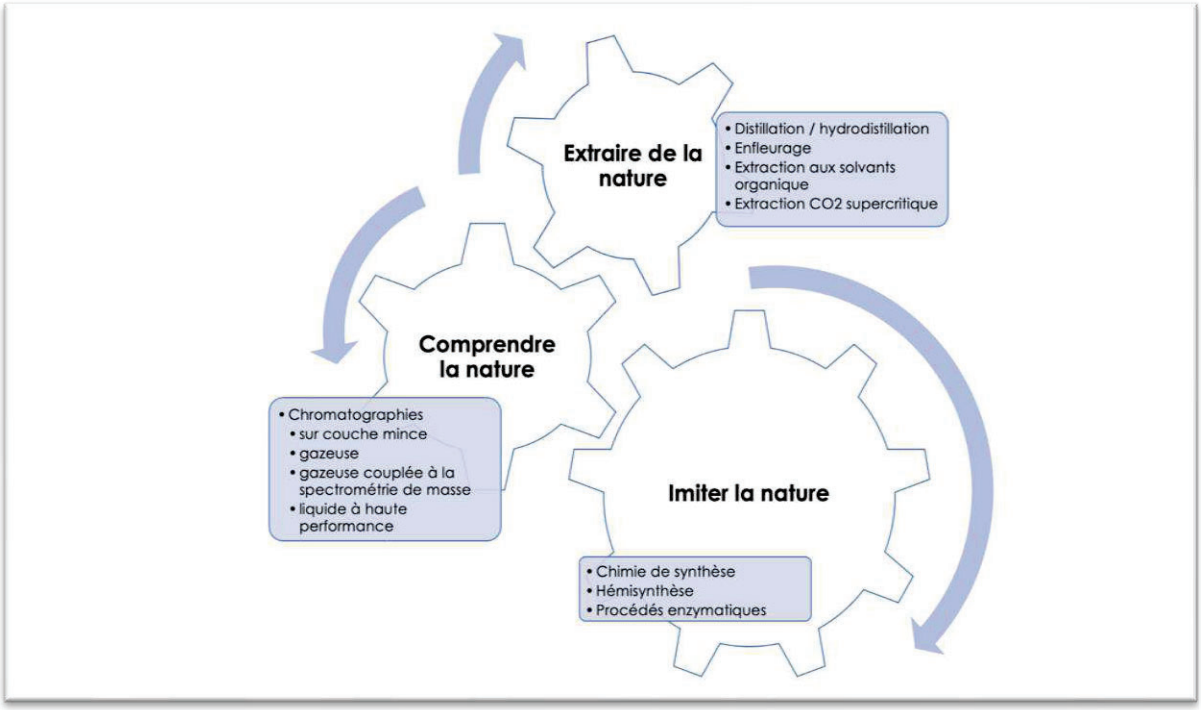


Figure 5 : Avancées des techniques d'obtention de molécules aromatiques

Pendant très longtemps, les molécules aromatiques étaient uniquement d'origine naturelle, mais en parallèle à l'essor de la chimie (Figure 5), des nouvelles méthodes d'identification

furent développées, telles que la chromatographie dans les années 1950. Ainsi, de nombreuses molécules furent isolées et caractérisées. Par exemple, dans l'huile essentielle de rose, plus de quatre cents molécules ont été identifiées(21).

Grâce à ces connaissances, les chimistes ont tenté, dans un premier temps, de reproduire certaines de ces molécules ; puis de choisir lesquelles représentaient un intérêt et lesquelles étaient des indésirables qu'il valait mieux éliminer du concentré parfumant(21).

Ce fut une véritable révolution pour l'industrie de la parfumerie : d'une part, car connaître la composition chimique d'une essence naturelle et sa reproduction par des procédés de synthèse nous permet de sélectionner les molécules les plus intéressantes et d'éliminer les indésirables, et d'autre part, car ce développement permit d'élargir le spectre des sources en créant de nouvelles fragrances à moindre coût(21).

De plus, il convient de distinguer les produits de synthèse des produits artificiels.

Les produits de synthèse sont obtenus par réaction chimique à partir de dérivés d'essences naturelles ou d'autres matières premières, leur odeur est identique à celle des produits naturels.

Dans cette catégorie, il convient de différencier :

- Les molécules nature-identiques, c'est-à-dire, dont la structure chimique de la molécule naturelle est reproduite ; par exemple, il existe du linalol synthétique, qui est une reproduction de la molécule contenue dans de nombreuses plantes comme la lavande.
- Des analogues olfactifs, dont l'odeur est semblable mais la structure chimique complètement différente ; par exemple, l'ambroxan qui est une molécule synthétique qui rappelle l'ambre gris naturel(2,21).

Les produits artificiels sont de nouvelles fragrances inexistantes dans la nature, il s'agit souvent de produits de synthèse pure(21).

Ainsi, ces deux types de composés possèdent un certain nombre d'avantages :

- Ils sont strictement contrôlés, donc ils permettent une réduction des fraudes.
- Ils réduisent les incertitudes concernant l'approvisionnement : de grandes quantités d'essences sont productibles, avec un meilleur rendement que pour des composés naturels, et non dépendantes du climat.
- Ils permettent de réduire les coûts pour la production de certaines matières premières naturelles très chères et rares(21).

Depuis les années 1990, la chimie a pris un tournant plus responsable en matière d'environnement. En effet, le concept de chimie verte s'est développé dans un premier temps dans le milieu académique, puis a gagné du terrain au niveau industriel. La chimie verte a pour but de concevoir des réactions, procédés et produits générant le moins de déchets possibles tout au long du cycle de vie du produit, de limiter la consommation des ressources épuisables et d'énergie ; et également de limiter les risques de toxicité ou d'accident. C'est à la suite de cette démarche que les industriels de la parfumerie ont commencé à développer des molécules aromatiques à partir de procédés biotechnologiques ou d'hémisynthèse(2).

2.2.4.2. Hémisynthèse & biotechnologies

L'hémisynthèse est une branche de la chimie de synthèse qui consiste à remplacer un précurseur issu de la pétrochimie par un produit naturel pour la synthèse d'une molécule à haute valeur ajoutée(2). Elle consiste à extraire une molécule d'une huile essentielle par fractionnement afin d'obtenir un isolat, isolat par la suite traité chimiquement afin d'obtenir une nouvelle molécule, appelée produit d'hémisynthèse(30).

Un domaine prometteur aujourd'hui est la production de molécules odorantes par des procédés de biotechnologie. Ces procédés reposent sur l'exploitation de l'activité des enzymes de micro-organismes. Deux approches sont utilisées : l'utilisation d'enzymes directement au sein des micro-organismes producteurs, ou l'utilisation d'enzymes isolées.
Dans le premier cas, des colonies de bactéries ou de levures sont développées pour métaboliser certains ingrédients aromatiques ou convertir un précurseur en une molécule d'intérêt. Dans le second cas, les enzymes peuvent être utilisées comme réactif pour modifier des substrats. Si le micro-organisme produit peu d'enzyme, des organismes génétiquement modifiés peuvent être utilisés pour surexprimer le gène codant l'enzyme(2). Ainsi, ce procédé enzymatique a pour objectif de remplacer certaines étapes des procédés de synthèse conventionnels : l'enzyme est utilisée comme réactif biochimique et peut potentiellement remplacer des réactifs moins éco-responsables, comme des réactifs issus de pétrochimie ou de dérivés de métaux rares(30).

Les biotechnologies peuvent également être utilisées pour modifier des extraits naturels. Ces modifications ont pour but :

- Soit d'améliorer l'extraction du végétal, en utilisant des pectinases ou cellulases, enzymes de dégradation de la paroi végétale qui permettent de faciliter la libération des molécules odorantes.

- Soit de rectifier une composition aromatique, pour diminuer la teneur en allergène, par exemple, en les transformant de manière spécifique et sélective en un autre composé.
- Soit de modifier une odeur, en transformant une molécule quelconque en une molécule parfumante(2).

2.3. Réglementation

2.3.1. Organisation mondiale des réglementations

La réglementation concernant les parfums et autres produits cosmétiques est variable en fonction de la zone géographique dans laquelle le produit est vendu :

- Aux États-Unis, les parfums sont régulés par la Food and Drug Administration.
- Au Brésil, par l'Agence Nationale de Vigilance Sanitaire(31).
- L'Asie est divisée selon quatre grandes zones de réglementations :
    - le Japon, où les parfums sont réglementés par le ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être en vertu de la loi sur les affaires pharmaceutiques(32).
    - la Chine, où ils sont régulés par la National Medical Products Administration.
    - l'Inde, où ils le sont par la Drug and Cosmetic Act.
    - l'ASEAN, Association des Nations de l'Asie du Sud Est regroupant dix pays (Indonésie, Malaisie, Singapour, Thaïlande, Philippines, Brunéi, Vietnam, Laos, Birmanie et enfin Cambodge), où les cosmétiques doivent être conformes à l'ASEAN Harmonized Cosmetic Regulatory(33).
- Aux Proche et Moyen-Orient, un Conseil de Coopération du Golfe regroupe six États : l'Arabie Saoudite, Oman, le Koweït, Bahreïn, les Émirats Arabes Unis et le Qatar. Dans tous ces pays, les produits cosmétiques sont régulés par la norme n°1943/2009, rédigée par le GSO (GCC Standardization Organization)(34).
- En Australie, les cosmétiques sont réglementés par deux organismes principaux : l'Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme (AICIS) pour les produits cosmétiques en tant que produits chimiques industriels, et la Therapeutic Goods Administration (TGA) pour les produits cosmétiques faisant des allégations thérapeutiques(35).

- En Afrique, les textes réglementaires sont très variés : par exemple, au Nigéria, les cosmétiques sont régulés par la Food and Drug Act ; au Ghana, par la Public Health Act, etc(36).

Ainsi, de nombreuses réglementations cohabitent dans le monde, et bien que chacune ait ses spécificités, la plupart se rapprochent de la réglementation européenne ou s'en inspirent(2).

2.3.2. Réglementation européenne et française

Selon le Règlement (CE) N°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 Novembre 2009 ainsi que l'article L5131-1 du Code de la santé publique, un produit cosmétique est défini comme « toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles »(37).

Ainsi, en Europe et en France, les parfums de parfumerie fine que nous étudions dans ce document sont considérés comme des produits cosmétiques et doivent respecter les législations correspondantes, à savoir le Règlement (CE) N°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 Novembre 2009, l'article L5131-1 du Code de la santé publique ainsi que le règlement REACH. Par ailleurs, l'industrie cosmétique est une industrie où l'autorégulation est omniprésente, et certaines organisations comme l'IFRA imposent des limites supplémentaires.

2.3.2.1. Règlement (CE) N°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 Novembre 2009 ou Règlement cosmétique

Le Règlement (CE) N°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 Novembre 2009, aussi appelé le Nouveau Règlement Cosmétique, a été rédigé par le Parlement Européen, et est entré en vigueur en juillet 2013 dans toute l'Union Européenne. Ce règlement fait suite à la Directive Cosmétique 76/768 de 1976(2).

Ce document a pour but d'établir des règles auxquelles doivent satisfaire tous les produits cosmétiques mis sur le marché en Europe dans le but d'assurer la sécurité des utilisateurs.

Il définit dans un premier temps ce qu'est un produit cosmétique (voir définition ci-dessus) ainsi que tous les termes pouvant engendrer des confusions. Il impose à tous les fabricants,

c'est-à-dire, à « toute personne physique ou morale qui fait concevoir ou fabriquer un produit cosmétique et commercialise ce produit sous son nom ou sa marque » la réglementation la plus stricte du monde qui est axée autour de la sécurité, pour que le produit soit sûr pour la santé humaine dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles.
Pour cela, différentes dispositions ont été mises en place.

- **Désignation d'une personne responsable** :

Pour chacun des produits cosmétiques mis sur le marché, une personne responsable doit être désignée. Cette personne garantit la conformité du produit au Nouveau Règlement Cosmétique. Cette personne responsable se doit d'informer et de coopérer avec les autorités nationales compétentes des États membres, en cas de risques liés à un produit cosmétique et pour toute mesure visant à éliminer ce risque.

- **Accentuation de l'évaluation de la sécurité** :

Avant la mise sur le marché, la personne responsable doit s'assurer que la sécurité du produit cosmétique a été évaluée et qu'un rapport de sécurité a été établi. On retrouve ce rapport divisé en deux parties à l'annexe I du règlement.
De plus, pour chacun des produits cosmétiques mis sur le marché, un dossier d'information produit (DIP) doit être rédigé et conservé pendant dix ans à partir de la date à laquelle le dernier lot du produit a été mis sur le marché. Ce DIP doit contenir : une description du produit, le rapport de sécurité mentionné ci-dessus, une description de la méthode de fabrication ainsi qu'une déclaration de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), une preuve des effets revendiqués par le produit, et les données relatives aux expérimentations animales.
En parallèle au DIP, il convient que la personne responsable transmette certaines informations à la Commission Européenne telles que : la catégorie de produit et son nom, les informations sur la personne responsable, le pays d'origine du produit, l'État membre dans lequel il est mis sur le marché, les coordonnées d'une personne physique à contacter en cas de problème, etc.

- **Restrictions concernant certaines substances :**

Il existe différents types de restrictions issues du Règlement Européen, répertoriées dans le tableau V.

Tableau V : Substances soumises à des restrictions

Types de substances	Listes des substances	Description
Substances interdites	Annexe II	Liste de plus de 1300 substances interdites dans tout cosmétique
Substances que les produits ne peuvent pas contenir en dehors de certaines restrictions prévues	Annexe III	Liste de plus de 200 substances pouvant être interdites : • Soit dans un type de produit spécifique • Soit au-delà d'une certaine concentration • Soit pour d'autres conditions : chez un certain public (jeunes enfants), sur peau irritée, à un certain pH …
Colorants	Annexe IV	Liste des colorants admis dans les cosmétiques.
Agents conservateurs	Annexe V	Liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques.
Filtres ultraviolets	Annexe VI	Liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques.
Substance Cancérogène, mutagène, reprotoxique (CMR)		• Catégorie 1A et 1B : interdites* • Catégorie 2 : interdites* *Sauf cas particulier
Nanomatériaux à l'exception des colorants, filtres UV ou agents conservateurs		Notification spécifique à la Commission

Point important concernant les produits parfumants tels que ceux de parfumerie fine, l'annexe III comprend notamment vingt-six allergènes qui, au-delà d'une concentration de 0,001 %, doivent être indiqués dans la liste des ingrédients.

- **Renforcer l'information des consommateurs** :

Tout produit cosmétique sur le marché doit posséder un emballage sur lequel est écrit en caractères indélébiles, facilement lisibles et visibles, un certain nombre d'éléments (Figure 6).

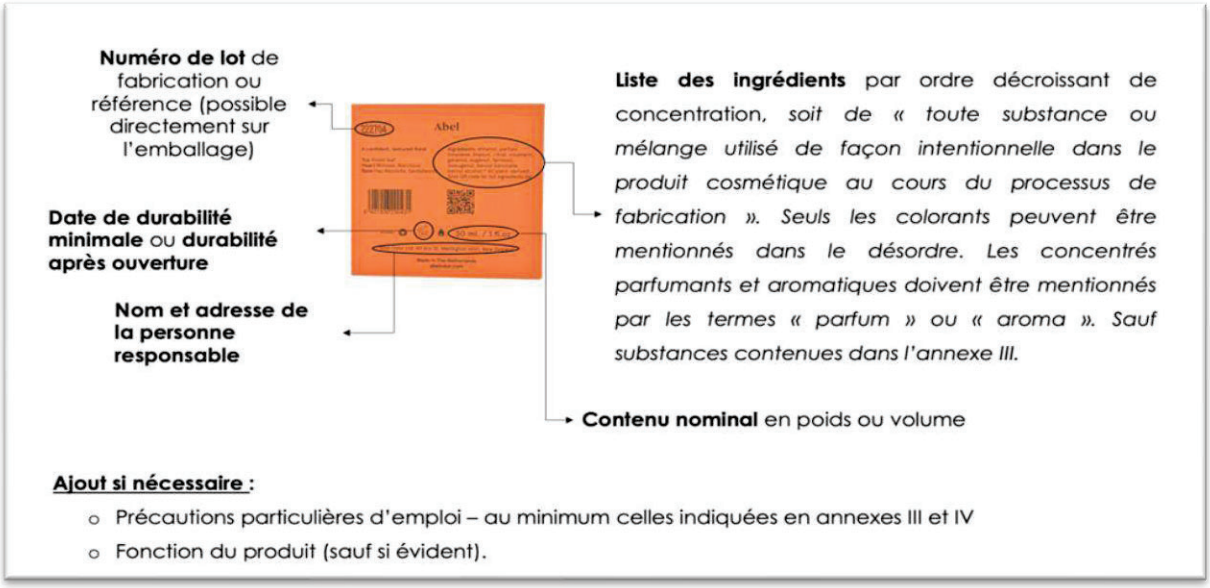


Figure 6: Schéma des éléments devant figurer sur une étiquette selon le Nouveau Réglement Cosmétique

L'annexe III (Tableau VI) comprend vingt-six molécules allergènes contenues dans 90 % des trois cents matières premières naturelles utilisées en parfumerie. Ainsi, si ces molécules dépassent une concentration de 0,001 %, leur nom doit figurer sur la liste des ingrédients(38).

Tableau VI : Liste des substances allergènes listées en annexe III du Réglement Cosmétique

Substances allergènes utilisées en parfumerie et listées en annexe III	
Alpha-Isomethyl ionone (synthétique)	Coumarin (naturel ou synthétique)
Amyl cinnamal (synthétique)	Eugenol (naturel ou synthétique)
Amylcinnamyl alcohol (synthétique)	Farnesol (naturel ou synthétique)
Anise alcohol (naturel ou synthétique)	Géraniol (naturel ou synthétique)
Benzyl alcohol (naturel ou synthétique)	Hexyl cinnamal (synthétique)
Benzyl benzoate (naturel ou synthétique)	Hydroxycitronellal (synthétique)
Benzyl cinnamate (naturel ou synthétique)	Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (synthétique)
Benzyl salicylate (naturel ou synthétique)	Isoeugenol (naturel ou synthétique)
Butylphenyl methylpropional (synthétique)	Limonene (naturel ou synthétique)
Cinnamal (naturel ou synthétique)	Linalool (naturel ou synthétique)
Cinnamyl alcohol (naturel ou synthétique)	Methyl 2-octynoate (synthétique)
Citral (naturel ou synthétique)	Evernia prunastri (d'origine naturelle)
Citronellol (naturel ou synthétique)	Evernia furfuracea (d'origine naturelle)

- **Accroître la surveillance du marché** :

Les États membres ont pour devoir de surveiller la conformité au règlement cosmétique ainsi qu'aux BPF *via* des contrôles périodiques au sein des entreprises, et doivent transmettre leurs conclusions aux autres États et à la Commission européenne.

En cas d'effets indésirables graves, la personne responsable doit prévenir l'autorité compétente de l'État membre où l'effet a été constaté pour que cette autorité prévienne les autres États membres(37).

Au fil des années, le règlement a été modifié ou rectifié plus de cinquante fois depuis sa version initiale(39). En septembre 2022, à la suite de la stratégie chimique européenne pour un environnement sans substance toxique, une refonte du Règlement Cosmétique de l'Union Européenne a eu lieu. Depuis cette révision, les entreprises ont la possibilité de dématérialiser les étiquettes. Cependant, de nombreuses formules ont dû être retravaillées, car vingt-trois nouvelles substances ont été classées CMR et sont donc devenues interdites(40).

2.3.2.2. Code de la Santé Publique : articles L5131-1 à L5131-8

Créé en 1953, le Code de la Santé publique (Figure 7) est une série d'articles de loi régissant les questions de santé publique en France. Il comporte six parties, dont la cinquième concerne les droits des produits de santé ; elles-mêmes divisées en livres, titres, chapitres et articles. Le chapitre concernant les produits cosmétiques était initialement divisé en 8 articles, mais le septième a finalement été abrogé.



Figure 7 : Capture d'écran de l'organisation du code de la santé publique

Dans un premier temps, le Code de la Santé Publique définit, comme mentionné dans le paragraphe 2.3.2, dans l'article L5131-1 ce qu'il considère comme un produit cosmétique. De plus, ce document désigne comme « autorité compétente » l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) : cela signifie que l'ANSM a la charge de la régulation des produits cosmétiques en France. Plus précisément, cela signifie que l'ouverture

ou l'exploitation d'un établissement de fabrication ou de conditionnement de produits cosmétiques doit être déclarée à l'ANSM ; que chaque produit cosmétique doit avoir été évalué selon les bonnes pratiques de laboratoires (BPL) applicables aux études de sécurité non cliniques, définies par l'ANSM ; et que les règles d'inspection et de vérification des BPL sont publiés par l'ANSM également, qui est en charge de la délivrance des attestations de respect de ces bonnes pratiques.
En parallèle, elle est également l'autorité, mentionnée dans le règlement cosmétique, devant être prévenue en cas d'effets indésirables. Les personnes responsables ou distributeurs de produits cosmétiques peuvent déclarer les effets indésirables à l'ANSM. Si un effet indésirable est porté à la connaissance d'un professionnel de santé, ce dernier a l'obligation de le déclarer à l'ANSM uniquement si celui-ci est grave. Tout utilisateur professionnel ou consommateur de produits cosmétiques peut déclarer un effet indésirable à l'ANSM ainsi que tout effet susceptible de résulter d'un mésusage.

Le code de santé publique mentionne également que les produits importés doivent également satisfaire les dispositions du Nouveau Règlement Cosmétique et il précise que, en cas de doute sur la sécurité d'un composant d'un produit cosmétique, l'ANSM peut mettre en demeure la personne responsable de ce produit de lui fournir des informations complémentaires(41).

2.3.2.3. Règlement REACH : Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals

La réglementation REACH, entrée en vigueur le 1er juin 2007, est le règlement de l'Union Européenne établi afin de protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques. Elle concerne tous types de substances chimiques, dont celles utilisées en parfumerie.
Pour se conformer à REACH, les entreprises doivent identifier et gérer les risques liés aux substances qu'elles fabriquent et commercialisent (Figure 8)(42).

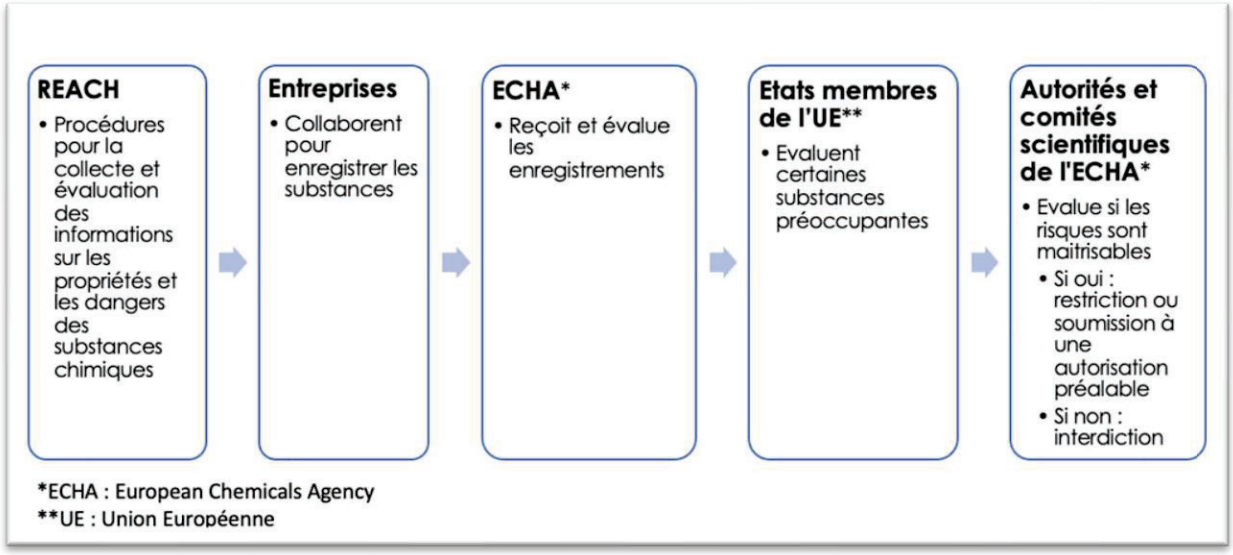


Figure 8 : Schéma du fonctionnement de REACH

IV. IFRA et autorégulation

Association créée en 1973, l'International Fragrance Association regroupe sept entreprises multinationales, à savoir Givaudan, International Flavors and Fragrances, Robertet, Symrise, Takasago, BASF et Firmenich ; et vingt-trois associations nationales. Elle a pour objectif d'assurer la sécurité des matières premières de la parfumerie pour la santé et pour l'environnement, et de représenter les intérêts collectifs de l'industrie de la parfumerie au travers de la publication d'un code de bonnes pratiques et de normes IFRA(43).

L'IFRA est le symbole de l'autorégulation de l'industrie cosmétique. Elle établit les standards d'utilisation des matières premières de la parfumerie à travers des interdictions, des restrictions ou des spécifications d'utilisation. Ces règles sont définies selon la catégorie de produits : les parfums de parfumerie fine sont affiliés à la catégorie 4(44). Chaque année, un programme de conformité lui permet de tester cinquante produits de chacun de ses membres afin de vérifier qu'ils suivent le code de bonnes pratiques. De plus, si certaines grandes entreprises cosmétiques ne sont pas membres de l'IFRA, elles respectent tout de même ses amendements puisqu'elles font généralement partie, soit des membres de soutien (comme Shiseido ou Estée Lauder par exemple), soit des membres du RIFM, organisation internationale qui recommande le comité scientifique de l'IFRA(38).

En juin 2023, l'IFRA a notifié les entreprises et associations de son 51^{e} amendement du code de bonnes pratiques. À l'heure actuelle, aucune recommandation de l'IFRA ne concerne l'usage d'éthanol(45).

3. Ethanol

L'éthanol, ou alcool éthylique, est une molécule qui a façonné l'industrie de la parfumerie depuis des siècles. Sa stabilité chimique en fait un solvant de choix, apprécié pour sa neutralité olfactive et ses propriétés uniques.

Cependant, malgré son rôle prépondérant dans l'industrie de la parfumerie, la production d'éthanol soulève des préoccupations croissantes en matière d'impact environnemental. Diverses méthodes de production sont utilisées, mais malheureusement, aucun de ces moyens n'est exempt de conséquences environnementales significatives, chaque méthode présentant ses propres défis en termes de pollution. Toutefois, l'industrie est en pleine mutation, explorant des voies alternatives et offrant ainsi l'espoir d'une réduction de l'empreinte écologique.

D'un point de vue de santé publique, bien que la pénétration cutanée de l'éthanol soit négligeable chez l'adulte, son utilisation dans les produits cosmétiques suscite des interrogations quant à ses effets sur la peau. En tant qu'exhausteur de pénétration, il peut potentialiser l'absorption d'autres substances présentes dans les formulations. De plus, l'éthanol est connu pour ses effets desséchants sur la peau et pour sa capacité à déclencher diverses dermatites.
Par ailleurs, certaines confessions religieuses proscrivent l'utilisation d'éthanol en tant que solvant.
Ainsi, l'objectif de cette partie est d'explorer les enjeux liés à la substitution de l'éthanol dans l'industrie cosmétique.

3.1. Généralités

3.1.1. Description

La molécule d'éthanol, également connue sous le nom d'alcool éthylique, a pour formule chimique C_2H_5OH. Elle se compose de deux atomes de carbone (C), 6 atomes d'hydrogène (H) et un atome d'oxygène (O). Voici sa structure moléculaire (Figure 9) :

- Chaîne carbonée : Elle est composée de deux atomes de carbone reliés entre eux par une liaison covalente (C-C). Ces deux atomes de carbone sont saturés, ce qui signifie qu'il n'y a pas d'électron surnuméraire et qu'ils sont chacun liés à un maximum d'atomes d'hydrogène possibles.

- Groupe fonctionnel hydroxyle (-OH) : Ce groupe est constitué d'un atome d'oxygène lié à un atome d'hydrogène. Il est attaché à l'un des atomes de carbone de la chaîne, formant ainsi une liaison covalente appelée liaison O-H.

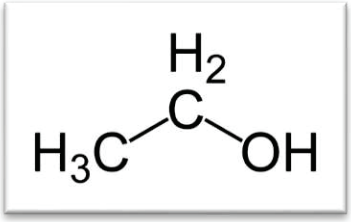


Figure 9 : Formule semi-développée de la molécule d'éthanol

L'éthanol est un liquide incolore, transparent, inflammable, hygroscopique et miscible dans l'eau. Il est largement utilisé comme solvant, désinfectant, carburant et dans la fabrication de boissons alcoolisées. De plus, l'alcool a des propriétés bactéricide, fongicide et virucide à une concentration supérieure ou égale à 70 %(46,47).

Tableau VII : Propriétés physiques de l'éthanol(48,49)

Propriétés physiques de l'éthanol
Masse moléculaire : 46,07 g/mol Masse volumique à 20 °C : 789 kg /m^3 Température normale d'ébullition d'éthanol pur : 78 °C Densité : 0,79 Tension de vapeur à 20 °C : 5,85 kPa Température critique : 243 °C Température de fusion : – 114 °C Viscosité à 20 °C : 1,2 mPa.s Indice de réfraction : 1,362

Les caractéristiques physico-chimiques de l'éthanol (voir ci-dessus et Tableau VII) font de lui un solvant idéal pour la parfumerie. Il s'agit d'une molécule chimiquement stable et il est quasiment neutre olfactivement. D'autre part, deux de ses caractéristiques fondamentales font de lui un candidat optimal : sa polarité et sa volatilité. Sa polarité lui permet de diluer les substances hydrophobes des concentrés parfumants, et sa volatilité confère au parfum un toucher évanescent sans effet mouillé sur la peau, une capacité à s'évaporer en un temps très court, sans tâcher les vêtements ainsi qu'une très bonne capacité à être brumisé par une pompe(50).

3.1.2. Production d'éthanol

3.1.2.1. Différents procédés de fabrication

Avant la Seconde Guerre mondiale, l'éthanol était principalement produit par fermentation de divers composés agricoles tels que les jus sucrés, les jus amylacés et les résidus bisulfitiques de pâte à papier. Cependant, après 1948, l'éthanol de synthèse a progressivement remplacé l'alcool de fermentation, marquant un tournant dans les procédés de production(48).

De nos jours, l'alcool utilisé en parfumerie peut être produit selon trois méthodes :

- L'alcool synthétique est obtenu par hydratation de l'éthylène, sous produit du pétrole.
- L'alcool d'origine végétale est produit à partir de trois grandes variétés de plantes fournissant des sucres fermentescibles :
    - Les lignocellulosiques tels que le bois, les taillis, la paille et les déchets végétaux, peuvent être décomposés pour produire des sucres à partir de leur cellulose.
    - Les amylacées tels que le blé, le maïs, la pomme de terre … contiennent de l'amidon qui peut être hydrolysé en glucose.
    - Les saccharifères tels que la betterave à sucre, la canne à sucre … dont les saccharides sont directement fermentescibles.

  Ce procédé de fabrication passe par une fermentation anaérobique des sucres, puis par une distillation.
- L'alcool synthétisé par recyclage du CO_2 est une nouvelle méthode de production développée par LanzaTech, startup néo-zélandaise spécialisée dans les technologies de fermentation des gaz. La technologie développée par LanzaTech permet de transformer une partie du CO2 émis par l'activité industrielle, notamment par les aciéries chinoises, en éthanol grâce à des bactéries utilisant ces gaz comme nutriments pour la fermentation. Cette méthode, basée sur une voie métabolique spécifique connue sous le nom de voie réductrice de l'acétyl-CoEnzyme A ou voie de Wood-Ljungdahl, permet à certaines bactéries anaérobies d'utiliser du dihydrogène H_2 et du CO_2 pour les biosynthèses(50).

Les défis environnementaux encouragent l'industrie à revoir ses procédés de fabrication.
L'éthanol de synthèse est produit à partir de matières premières pétrolières. Par conséquent, son impact environnemental n'est pas négligeable : sa production est associée à des émissions

de gaz à effet de serre et à une empreinte carbone élevée. De plus, sa production perpétue la dépendance aux énergies fossiles. Cependant, il s'agit d'une source d'énergie accessible et facile à produire.

L'éthanol végétal pose des défis en termes d'utilisation des terres et de l'eau. En effet, la production d'éthanol végétal peut nécessiter de grandes superficies de sols à cultiver et des quantités importantes d'eau, ce qui peut poser des problèmes de concurrence avec la production alimentaire. De plus, si la gestion de l'eau n'est pas adéquate, ce type d'éthanol peut causer de la pollution : les eaux usées de distillation, riches en composés organiques, peuvent être nuisibles à la vie aquatique si elles sont déversées sans traitement, d'où l'importance des systèmes de traitement des eaux usées dans de nombreuses usines d'éthanol(51).
Il convient également de noter que ce type de production est plus coûteux que l'éthanol issu de la pétrochimie(47).
Cependant, l'éthanol végétal est tout de même considéré comme plus propre que l'éthanol dérivé du pétrole, et de nombreux systèmes d'amélioration ont été mis en place.
L'eau utilisée pour ce système de production peut être recyclée en circuit fermé, ce qui signifie qu'elle n'est jamais perdue. Les terres agricoles utilisées pour produire de l'éthanol en France se trouvent principalement dans des zones peu ou non irriguées, à l'exception de certaines cultures de maïs dans le Sud-Ouest.
Par exemple, l'alcool produit à partir de la betterave à sucre en France est un circuit court, fabriqué localement. La production d'alcool est maintenant optimisée en étant liée à la production de sucre de betterave, et les sous-produits de la betterave sucrière, comme la mélasse, sont valorisés pour la fermentation et la distillation de l'alcool, ce qui rend le procédé plus efficace(50).
De plus, il est possible de produire de l'éthanol biologique, par exemple à partir de betteraves à sucre biologiques, une pratique déjà adoptée par la Maison Guerlain pour le relancement de ses parfums Aqua Allegoria (Figure 10)(11). Il est également possible de produire de l'éthanol à partir de l'agriculture régénérative, qui vise à protéger les sols de l'érosion sur le long terme, notamment en les couvrant de diverses variétés de plantes non cultivées pour réparer et améliorer la terre et contribuer à améliorer la biodiversité(52).



Figure 10 : Publicité du parfum Aqua Allegoria, Guerlain mettant en avant l'utilisation d'alcool de betterave biologique

Enfin, l'éthanol produit par recyclage du CO_2 émerge comme un solvant prometteur. Sa méthode de production permet de valoriser le CO_2 émis par l'industrie, une ressource abondante dont il est impératif de réduire les émissions. Par rapport à l'éthanol végétal, il nécessite une faible consommation d'eau et supprime le besoin en terres agricoles.

Cependant, cette approche demande une consommation d'énergie importante, généralement électrique. Il est crucial de vérifier la source de production de cette électricité pour évaluer l'impact environnemental global. De plus, le coût de production de cet éthanol est élevé, ce qui se répercute sur le coût de la matière première. Par ailleurs, il est produit dans des usines en Chine, nécessitant potentiellement un transport jusqu'en Europe(50).

À titre d'exemple, la marque Gucci utilise cet éthanol dans la fabrication d'un de ses parfums (Figure 11).



Figure 11 : Imprime écran d'un article du site web Jai-un-pote-dans-la-com.com communiquant sur le lancement d'un parfum Gucci contenant de l'éthanol issu de CO2 recyclé

3.1.2.2. Rectification

L'éthanol utilisé en parfumerie ne doit pas altérer l'odeur du concentré de parfum, il est donc nécessaire d'utiliser un éthanol appelé « éthanol surfin », qui est hautement purifié(50). On parle d'alcool surfin pour un niveau élevé de rectification, mais aussi par une concentration d'alcool supérieure à 96 %(53). Les critères de l'éthanol surfin incluent des propriétés chimiques contrôlées, des critères olfactifs maîtrisés, et une recherche de neutralité olfactive absolue(50).

La rectification de l'éthanol correspond à une distillation fractionnée, ou distillation répétée, et s'applique à des mélanges ayant des différences de volatilité faibles, qu'il est nécessaire de séparer. Ce processus implique la séparation de plusieurs composants d'un mélange liquide en échangeant de la matière entre une phase vapeur et une phase liquide à travers une série de vaporisations et de condensations. Ces échanges se produisent entre le liquide et la vapeur qui se déplacent à contre-courant dans une colonne (Figure 12). La rectification permet une séparation des composants des mélanges liquides avec un très haut degré de pureté(53,54).

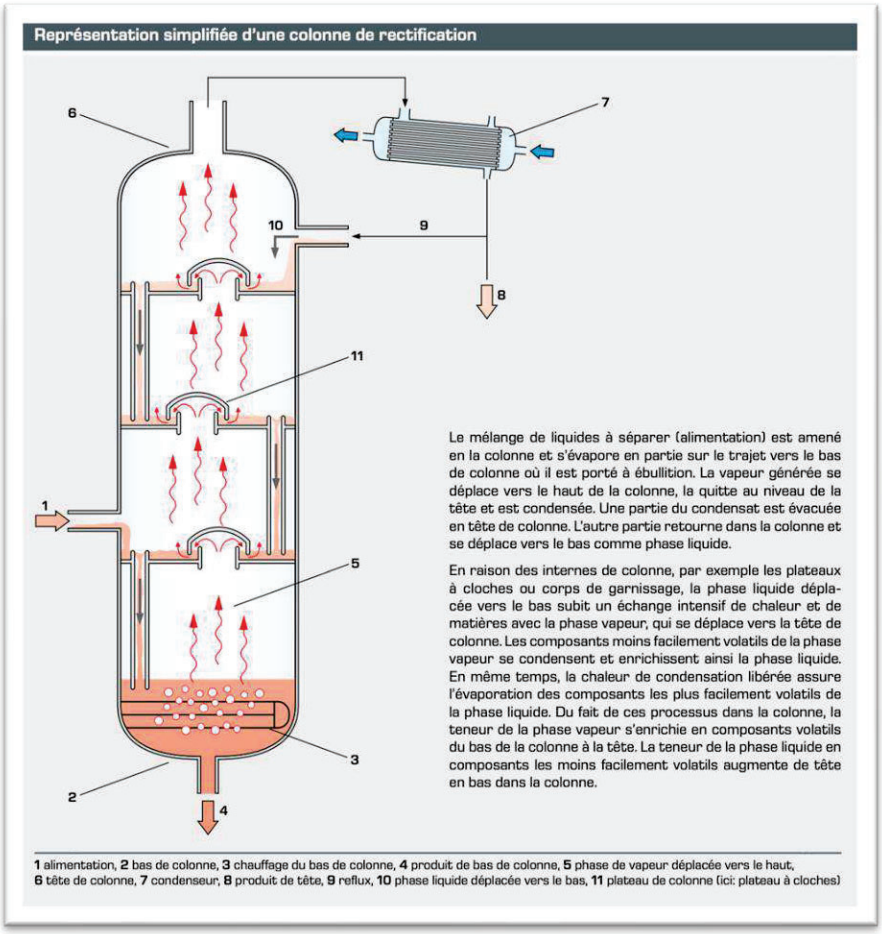


Figure 12 : Schéma d'une colonne de rectification (https://www.gunt.de/images/download/distillation_rectification_french.pdf)

3.1.2.3. Dénaturation :

La dénaturation a pour but de rendre l'éthanol contenu dans les parfums (ou autres cosmétiques) impropre à la consommation et donc d'éviter le détournement illégal de l'alcool contenu dans des parfums en boissons alcoolisées(50).

L'International Nomenclature for Cosmetic Ingredients (INCI) compte sept procédés de dénaturation par adjonction de substances amères ou vomitives. À noter que pour les parfums, cette substance doit impérativement être inodore. Les alcools dénaturés les plus utilisés en parfumerie sont :

- SD 40B, dénaturé à l'aide de méthylpropan-2-ol et de benzoate de dénatonium
- SD 39C, dénaturé avec du phtalate de diéthyle. Cependant, ce dernier est de moins en moins utilisé, car les phtalates sont considérés comme des perturbateurs endocriniens(50).

D'autres substances dénaturantes peuvent être ajoutées, comme un mélange de benzoate de dénatonium et de t-Butyl Alcohol(55).

En outre, il existe également une dénaturation *in situ* de l'éthanol par certaines substances du concentré parfumant. C'est le cas de certaines huiles essentielles et essences, comme celles de lavande, de romarin ou encore de géranium(50,55).

3.1.2.4. Analyse de l'impact environnemental de la production d'éthanol dénaturé

Les enjeux environnementaux incitent l'industrie à repenser ses méthodes de production et, de nos jours, l'alcool synthétique issu du pétrole est très minoritaire. En effet, sa production est associée à des émissions de gaz à effet de serre et à une empreinte carbone élevée, et sa production perpétue la dépendance aux énergies fossiles. Ainsi, bien que l'éthanol de synthèse puisse présenter certains avantages en termes de disponibilité et de qualité contrôlée, ses inconvénients, tels que son impact environnemental et sa dépendance aux ressources fossiles, en font une source d'énergie controversée. Il est donc essentiel d'explorer des alternatives plus durables et respectueuses de l'environnement.

Sans surprise, c'est l'alcool d'origine végétale qui est le plus utilisé en France et 4 % de sa production est destinée à l'industrie cosmétique comprenant la parfumerie(50). Cependant, cette méthode de production pose de nombreux défis en termes d'utilisation des ressources, mais un nombre croissant d'initiatives est mis en place afin de rendre ce procédé le plus écoresponsable possible : installation de systèmes de traitement des eaux adaptés voire de

recyclage en circuit fermé, organisation de cultures végétales biologiques ou établissement d'une agriculture régénérative.
Au-delà des recherches d'amélioration de l'éthanol végétal, des innovations en matière de production émergent et émergeront dans les années à venir, et on peut imaginer que le système de production d'alcool par recyclage du CO_2 sera amélioré et développé dans d'autres zones géographiques afin d'en faire une méthode de production plus éco-responsable et plus accessible.

Une fois le produit rectifié, l'éthanol doit être dénaturé et il convient de noter que l'empreinte environnementale de toutes les méthodes de dénaturation ne se valent pas. En effet, certains agents de dénaturation utilisés, tels que le méthylpropan-2-ol, la brucine, le sulfate de brucine ou le benzoate de dénatonium, ne se dégradent pas facilement dans l'environnement, ce qui contribue à augmenter l'impact environnemental global du produit(50).

3.1.3. Réglementation européenne

Les solvants, dont l'éthanol, et tous les produits chimiques de manière générale doivent être enregistrés selon le Règlement REACH (voir partie 2.3.2.3: Règlement REACH), mais il existe d'autres spécificités applicables à l'éthanol.

3.1.3.1. COV : composés organiques volatiles

Depuis les années 1970, l'éthanol a rejoint les gaz d'échappement, les fumées d'usine et de tabac, les solvants, les peintures … dans la liste des COV qui réunit de nombreuses substances naturelles et synthétiques(50).
Les COV sont des composés organiques ayant une pression de vapeur supérieure ou égale à 0,01 kPa à une température de 20°C ou ayant une volatilité correspondante dans des conditions d'utilisation particulières(56). Ces COV sont nocifs pour l'environnement, car leurs émissions dans l'air entraînent, par une réaction photochimique, une augmentation de la production d'ozone dans la troposphère(57).
La Californie a été la première à imposer une réglementation stricte sur les COV. Cette réglementation, instaurée en 1967 par le gouverneur Ronald Reagan avec la création de la California Air Resources Board (CARB), impacte les règles mondiales de formulation des parfums. En effet, historiquement, la Californie a été un leader en matière d'innovation et de réglementation environnementale(58). Les normes établies par la CARB sont souvent perçues comme des références en matière de protection de l'environnement. Les lois CARB,

régulièrement mises à jour, devraient introduire de nouvelles limites en 2023 et 2031 pour réduire les solvants dans l'atmosphère, ce qui affecte la composition des parfums et pousse les acteurs du secteur à rechercher des alternatives. Avant 2023, un parfum concentré à 10 % devait avoir une teneur en alcool limitée à 79 %, avec les 11 % restants composés d'eau déminéralisée. Depuis 2023, la dernière mise à jour, un parfum concentré à plus de 7 % doit avoir une teneur en alcool limitée à 75 % d'éthanol(59).
En 2031, cette teneur en alcool devra être de 50 % ou moins pour un concentré parfumant dilué à 10 %, ce qui nécessitera une dilution bien plus importante avec de l'eau déminéralisée, entraînant des conséquences significatives sur la solubilité, la volatilité et le processus de formulation(50).

De manières générales, les solvants doivent respecter quatre directives européennes, à savoir 1999/13/CE, 2001/81/CE, 2004/42/CE, 2004/ 73/CE car ils sont considérés comme substances dangereuses ou susceptibles d'émettre des COV(22).
La directive 1999/13/CE fixe des valeurs limites spécifiques pour les composés présentant des phases de risque et des valeurs limites d'émission pour les émissions canalisées et diffuses de solvants, obligeant les entreprises consommant plus d'une tonne de solvant par an à mettre en place un plan de gestion des solvants et, pour être exemptées des valeurs limites d'émissions, à concevoir un schéma de maîtrise des émissions ; la directive 2001/81/CE établit des plafonds nationaux d'émissions pour les polluants NO_x, SO_2, NH_3 et COV à respecter dès 2010 ; la directive 2004/42/CE complémentaire de la directive 1999/13/CE vise à réduire les émissions de COV pour des applications hors sites industriels ; enfin, la directive 2004/73/CE fixe une liste des substances dangereuses qui concerne également des solvants(22).

3.1.3.2. Impuretés

Malgré le processus de rectification, l'éthanol surfin peut contenir différentes impuretés telles que de l'acétaldéhyde, du méthanol, de l'acétone, du 2-propanol, du ter-butanol, du 2-butanol, du cyclohexane, du benzène, du 2-methyl-1-propanol, du butanol, de l'acetal, du méthylisobutylketone, du pentanol ou du furfural(60).

Selon la Pharmacopée Européenne, une solution d'éthanol surfin ne doit pas dépasser certaines concentrations d'impuretés volatiles :

- < 2 ppm pour le benzène
- < 200 ppm pour le méthanol

- < 10 ppm pour l'acétaldéhyde + acétal
- < 300 ppm en impuretés totales(61).

3.1.3.3. Dénaturation

Concernant la dénaturation, il existe une réglementation européenne permettant d'exonérer l'alcool dénaturé des droits d'accise, qui sont, selon la Commission Européenne, « *des impôts indirects sur la vente ou l'utilisation de certains produits, notamment l'alcool, le tabac et l'énergie* »(50,62).

De plus, selon la réglementation française, c'est le Code général des impôts qui s'applique concernant les alcools dénaturés et notamment concernant leur circulation, leur stockage et leur utilisation à l'échelle industrielle(50). Les normes de sécurité pour le stockage des alcools dénaturés exigent que les installations soient situées à distance des zones résidentielles et équipées de structures résistantes au feu. De plus, elles imposent la ventilation adéquate des zones de stockage, l'installation de systèmes d'extinction d'incendie et la mise en place de systèmes d'alarme incendie pour prévenir les accidents. Les alcools dénaturés doivent être stockés dans des contenants appropriés et étiquetés avec des avertissements de danger, tandis que l'accès aux zones de stockage doit être restreint aux personnes autorisées(63).

3.2. Impact de l'éthanol sur l'absorption cutanée

3.2.1. Pharmacocinétique

3.2.1.1. Définition

La pharmacocinétique désigne l'étude du devenir d'une substance dans l'organisme. Elle comporte quatre étapes : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du produit.

L'absorption est étroitement corrélée au mode d'administration : par administration intraveineuse, l'absorption est facilitée par rapport à une administration par voie orale ou topique. De plus, pour les étapes d'absorption et de distribution, la substance doit traverser des membranes cellulaires(64). Après ces deux premières étapes, le devenir de la molécule va dépendre de ses caractéristiques physicochimiques : excrétion de la molécule inchangée, modification pour faciliter son excrétion ou accumulation dans un tissu ou un organe(65).

La pharmacocinétique varie selon l'individu (sexe, âge, …) et, selon sa physiologie et ses variations, notamment dans le cas de certaines pathologies(66).

3.2.1.2. Les mécanismes d'absorption

Si une substance n'est pas administrée par une voie intraveineuse, cette dernière doit franchir de nombreuses membranes cellulaires semi-perméables et sélectives pour atteindre sa cible moléculaire. La perméabilité membranaire dépend de la matrice lipidique bimoléculaire composant ces membranes.

Une substance peut traverser ces membranes selon 4 mécanismes :

- La **diffusion passive** est un mécanisme de transport lié à un gradient de concentration : le transport a lieu du compartiment le plus concentré vers le compartiment le moins concentré. La vitesse de diffusion est corrélée à ce gradient de concentration et les caractéristiques de la molécule influent sur la diffusion telles que sa liposolubilité, sa taille, son degré d'ionisation et sa surface d'absorption.
- La **diffusion passive facilitée** permet la diffusion de molécules faiblement liposolubles grâce à une liaison avec une molécule dite « transporteur ». Le complexe entre ces deux molécules diffuse à travers la membrane et le substrat est libéré.
- Le **transport actif** est un mécanisme sélectif pouvant être contre le gradient de concentration et qui nécessite une dépense d'énergie.
- L'**endocytose**, qui peut être de trois types (endocytose **à récepteur**, **pinocytose, ou phagocytose**), est un mécanisme par lequel une cellule absorbe une substance par invagination de la membrane cellulaire qui se plie et renferme la substance, respectivement, dans une vacuole, une vésicule, ou une vésicule enrobée afin de la relâcher à l'intérieur de la cellule(67).

3.2.1.3. Cas de l'éthanol

Par voie digestive, la petite taille et la solubilité aqueuse de l'éthanol lui permettent une absorption rapide par diffusion passive à travers la muqueuse digestive de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon.

Par voie cutanée, la pénétration de l'éthanol est négligeable (de l'ordre de 1 %) chez l'adulte. En revanche, sur une peau lésée ou très perméable comme celle des nouveau-nés, l'absorption doit être prise en considération.

Une fois absorbée, l'éthanol est librement distribué dans l'eau corporelle et les différents tissus de l'organisme car sa faible masse molaire et sa forte hydrosolubilité lui permettent de suivre les mouvements de l'eau. (49,68).

L'éthanol est principalement métabolisé dans le foie. Le processus métabolique de l'éthanol implique plusieurs étapes, principalement catalysées par des enzymes hépatiques.

- Dans le cytoplasme, oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde par une enzyme appelée alcool déshydrogénase (ADH).
- Dans le réticulum endoplasmique, contrôlé par le MEOS (*Microsomal Ethanol-Oxidizing System*) comprenant notamment le cytochrome P450 2E1.
- Oxydation de l'acétaldéhyde en acétate par une enzyme appelée acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH).

L'acétate quitte ensuite le foie pour :

- former de l'acétyl-CoA qui entre dans le cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs) pour être complètement oxydé en dioxyde de carbone et en eau, libérant de l'énergie.
- former des triglycérides qui sont stockés dans les cellules adipeuses(68).

Il existe deux principales voies d'élimination de l'éthanol : l'oxydation enzymatique (Figure 13), qui représente plus de 90 % de l'élimination, et l'excrétion directe par l'air expiré, les urines et la sueur.

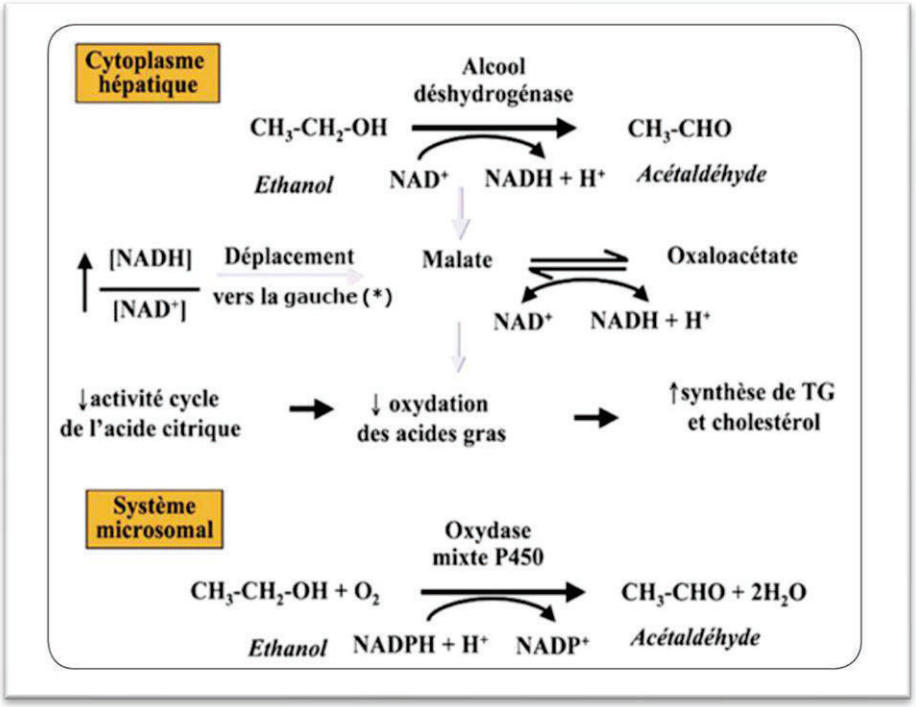


Figure 13 : Schéma du métabolisme de l'éthanol

3.2.2. Biologie cutanée

3.2.2.1. Rappels structure de la peau

La peau se caractérise par 3 couches distinctes (Figure 14).

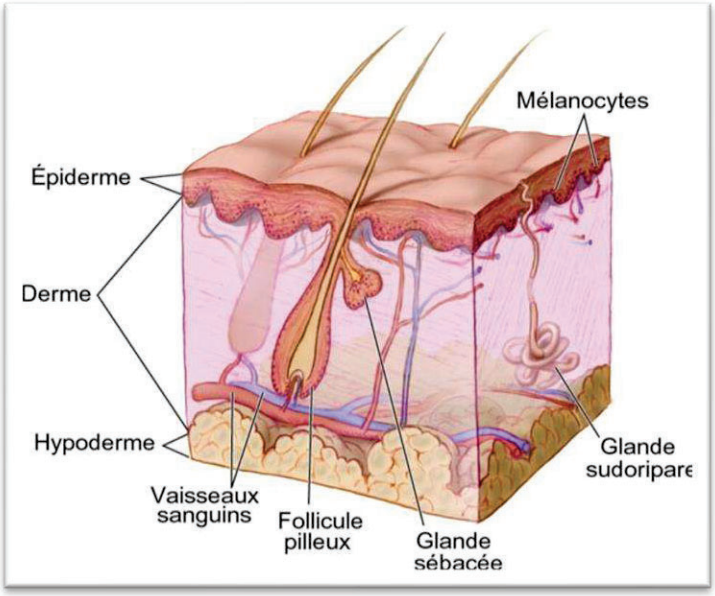


Figure 14 : Schéma coupe transversale de la peau (https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/)

L'épiderme est la couche la plus superficielle. Il est composé de kératinocytes, de cellules de Langerhans, de mélanocytes et de quelques cellules de Merkel.

Les kératinocytes se répartissent en 4 couches (Figure 15) :

- La couche cornée (ou *stratum corneum*) est en contact avec l'extérieur, et est constituée de kératinocytes dans leur état de différenciation terminale, c'est-à-dire, anucléés, plats et translucides. Ils contiennent de la kératine, protéine fibreuse hydrophile, et sont reliés par le « ciment intercellulaire » constitué de lipides épidermiques et de cornéodesmosomes.
- La couche granuleuse (*stratum granulosum*) est composée de cellules aplaties.
- La couche épineuse (*stratum spinosum*), ou couche de Malpighi, est la zone de production de kératine par les kératinocytes. Ces kératinocytes prennent une forme d'épines et sont dits fusiformes. Ils se relient grâce à des desmosomes qui influent sur la perméabilité cutanée. On y retrouve la plupart des cellules de Langerhans.
- La couche basale, la plus interne, assure la production des kératinocytes et contient également des mélanocytes et des cellules de Merkel et de Langerhans(69,70).

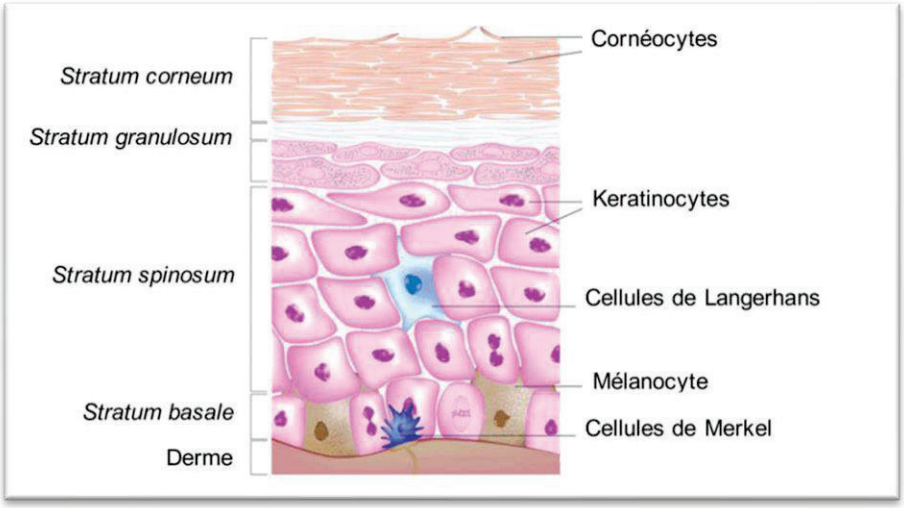


Figure 15 : Schéma des quatre principales populations cellulaires composant l'épiderme (71)

Le derme est un tissu conjonctif traversé par les systèmes vasculaires, sanguins et lymphatiques. Il est composé de fibres de collagène, de fibres élastiques et de fibres réticuliniques, mais également de terminaisons nerveuses et de quelques cellules dermiques, telles que des fibroblastes, des histiocytes et de rares mastocytes ; ou sanguines, comme des lymphocytes, polynucléaires neutrophiles …(69,70)

L'hypoderme, la couche la plus profonde, est un tissu graisseux traversé par les systèmes sanguin et lymphatique(69,70).

Entre les deux premières sections, la jonction dermo-épidermique, ou membrane basale, composée de fibres réticuliniques en réseau et de mucopolysaccharides, assure l'adhérence et les échanges métaboliques entre les deux couches(69,70).

Enfin, la peau est également composée de plusieurs annexes telles que des follicules pileux, des glandes sudoripares et sébacées. Ces dernières siègent au niveau du derme moyen et remontent jusqu'aux follicules pileux, au niveau desquels elles sécrètent le sébum, substance lipidique tapissant la peau d'un film protecteur(69,70).
La peau joue plusieurs rôles fondamentaux : une fonction barrière, elle protège de l'extérieur ; une fonction de régulation thermique ; une fonction de synthèse hormonale : elle synthétise notamment de la vitamine D ; et enfin une fonction immunitaire.
Concernant la fonction barrière de la peau, cette dernière n'est pas absolue et l'essentiel de cette fonction est exercé par l'épiderme, et principalement par la couche cornée(72).

Cette couche cornée est recouverte par un film hydrolipidique. Il s'agit d'une émulsion eau dans huile composée d'eau et de lipides.
La partie lipidique est liée d'une part à la désintégration des kératinocytes, qui entraîne la libération de céramides, de cholestérol et d'acides gras (des composants du ciment intercellulaire), et d'autre part, au sébum qui fournit des cires, du squalène, du cholestérol, des triglycérides et des acides gras. La part hydrosoluble provient des glandes sudoripares, et est constituée d'eau ayant une faible concentration en substances minérales et organiques(69,70).

3.2.2.2. Focus sur la couche cornée

La couche cornée est directement en contact avec l'extérieur du corps et joue donc un rôle essentiel dans l'absorption. Comprendre sa structure est donc primordial.

Le *stratum corneum* se divise en deux compartiments : les principales cellules sont des **cornéocytes**, cellules plates, anuclées, et complètement kératinisées, qui sont liées entre elles par une matrice intercellulaire lipidique que l'on appelle le **ciment intercellulaire**(73).

Le ciment intercellulaire forme une phase continue entourant les cornéocytes(73). Il est principalement composé de céramides, de cholestérol et d'acides gras libres.
Le cholestérol (Figure 16) est une molécule amphiphile de la famille des stérols que l'on retrouve à la fois dans la membrane plasmique des cellules et dans la matrice extracellulaire. Dans le ciment, de faibles quantités d'ester de cholestérol et de sulfate de cholestérol sont présentes.
Les acides gras (Figure 16) sont des acides carboxyliques à chaîne aliphatique hydrophobe saturée ou insaturée.
Les céramides (Figure 16) se forment par une liaison amide entre un acide gras et une molécule de sphingosine. La variété des longueurs de chaîne et des structures de groupes de tête entraîne l'existence de plus de 400 espèces de céramides différentes, mais les céramides les plus courantes ont des longueurs de 24 à 26 atomes de carbone pour la chaîne d'hydrocarbures d'acide gras et de 18 à 22 atomes de carbone pour la chaîne d'hydrocarbures de la base sphingosine(74).

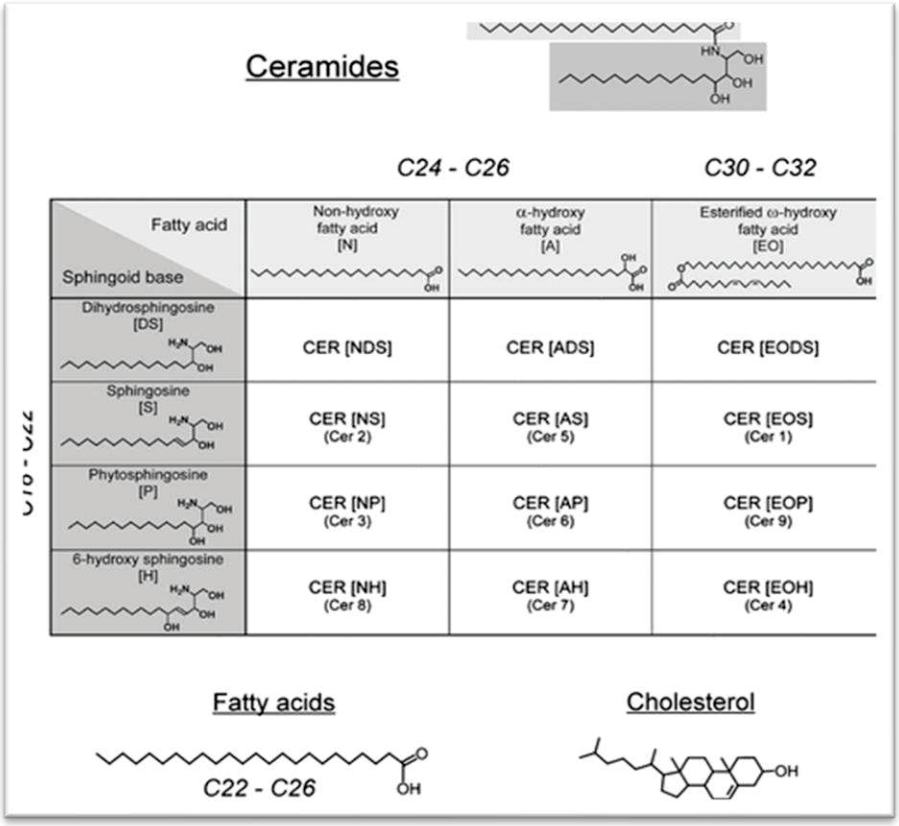


Figure 16 : Structures chimiques des lipides du SC humain et nomenclature des 12 classes de céramides les plus répandues(74)

Ces molécules sont arrangées en bicouches lamellaires empilées (Figure 17), alignées pour séparer les zones hydrophiles et lipophiles, établissant un milieu de diffusion avec des caractéristiques physico-chimiques divergentes : les composés polaires se déplacent vers les zones « hydrophiles », tandis que les composés moins polaires se déplacent vers les zones « hydrophobes » des chaînes lipidiques(67, 73).

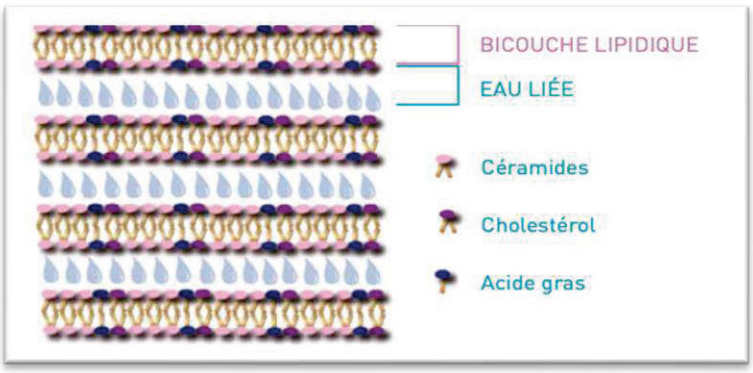


Figure 17 : Schéma de l'organisation lipidique dans le stratum corneum (https://pro.dermavet.com/wp-content/uploads/clients/virbac/partie1_dossier_technique_Virbac.pdf)

Le ciment et plus particulièrement les lipides intercellulaires jouent un rôle majeur dans l'absorption percutanée(75).

3.2.3. Les différents mécanismes d'absorption percutanée

La peau se caractérise par différentes fonctions barrières telles qu'une barrière thermique, une barrière immunologique, une barrière mécanique et enfin une barrière chimique(76).
La barrière chimique limite l'absorption cutanée, qui est le mécanisme de transfert d'une substance de l'extérieur de l'organisme jusqu'à la circulation sanguine(65).
Les trois étapes successives de l'absorption cutanée sont :

- La pénétration : l'entrée d'une molécule dans une couche de la peau.
- La perméation ou infiltration : le passage d'une couche à une autre.
- Résorption : l'entrée dans la circulation systémique ou la pénétration dans un vaisseau sanguin ou lymphatique(76).

Le passage à travers le *stratum corneum* se fait selon un mécanisme de diffusion passive, soit par diffusion transépidermique, soit par diffusion à travers les annexes cutanées.

Concernant la **diffusion transépidermique**, le passage par diffusion passive au travers de la couche cornée peut se faire :

- par **passage transcellulaire**, qui concerne principalement des molécules hydrophiles, car les composants des cornéocytes sont également hydrophiles. À l'inverse, la membrane plasmique des cornéocytes et la kératine empêchent la pénétration de substances lipophiles.
- par **passage intercellulaire**, qui concerne principalement des molécules de faible masse moléculaire, fortement lipophiles grâce aux lipides de l'espace intercellulaire.

La voie transanexielle correspond à une diffusion à travers les glandes sudoripares et les follicules pilo-sébacés. Cependant, ces annexes possèdent une très faible surface de contact et les substances appliquées sont généralement refoulées si les glandes sécrètent de la sueur ou du sébum(69).

En dessous de la couche cornée, les différentes parties de l'épiderme et du derme sont de nature hydrophile et leur rôle barrière est très inférieur à celui du *stratum corneum*, ce qui facilite le mécanisme de diffusion passive pour des molécules polaires. En ce qui concerne les substances lipophiles, le coefficient de partage entre la couche cornée et le reste de l'épiderme devient le facteur limitant de l'absorption, tout comme l'hydrophilie du derme limite l'absorption des composés lipophiles(69).

3.2.4. Variation de l'absorption cutanée

La barrière chimique dépend de nombreux paramètres intra et inter-individuels(65) :

- L'état de la peau :
    - une peau altérée (coupure, cicatrice, …) ou inflammée (dermatose) absorbe plus les substances qu'une peau saine,
    - une peau normalement hydratée est 10 fois plus perméable qu'un *stratum corneum* sec,
    - l'occlusion de la peau permet d'augmenter l'hydratation cutanée et rend les cornéocytes hyperperméables,
    - le lavage fréquent de la peau avec des savons, détergents, ou autres solvants réduit l'épaisseur de la couche cornée et élimine le film hydrolipidique, ce qui augmente la perméabilité de la peau.
- L'âge : la perméation cutanée est plus importante chez l'enfant ou la personne âgée que chez l'adulte.
- Site d'application : l'épaisseur de la couche cornée est variable entre la paume de la main et la jambe, et cette différence d'épaisseur influe directement sur la pénétration cutanée.
- Épaisseur de la couche appliquée : plus l'épaisseur de la couche appliquée est grande, plus l'occlusion de la peau sera importante.
- Surface d'application, fréquence d'application… (76).

L'absorption cutanée dépend également des caractéristiques physicochimiques des substances mises à son contact(72). De nombreuses études in vitro et in vivo sur les mécanismes d'absorption percutanée de l'alcool ont été réalisées et, par ailleurs, l'éthanol est utilisé comme activateur de pénétration dans des systèmes d'administration transdermique(77).

3.2.5. Incidence de l'éthanol sur la peau et sur la perméation cutanée

L'éthanol peut améliorer la perméabilité de la peau grâce à sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les atomes des groupes de tête des lipides cutanés(78).

Une liaison hydrogène est une liaison intermoléculaire entre molécules identiques d'un corps pur ou entre molécules différentes d'un mélange. Elle se caractérise par une interaction

attractive entre un atome d'hydrogène portant une forte charge partielle positive et un autre atome très électronégatif(79).

Les lipides cutanés possèdent des groupements hydroxyle et carbonyle (Figure 16) qui créent naturellement des liaisons hydrogène inter et intramoléculaires qui participent à la stabilité de la matrice extracellulaire.

D'autre part, l'éthanol porte une fonction hydroxyle -OH. L'atome d'oxygène de cette fonction est fortement électronégatif. Lorsque de l'éthanol est appliqué sur la peau, cet atome va pouvoir mettre en place une liaison hydrogène avec les lipides cutanés. Ainsi, les liaisons hydrogènes entrent en compétition avec les liaisons hydrogènes inter- et intramoléculaires du ciment, ce qui va déstabiliser la structure de la bicouche. Ces liaisons hydrogènes vont permettre à l'éthanol d'extraire des lipides cutanés. Ce sont les acides gras qui sont extraits le plus facilement.

Ainsi, au contact de la peau, l'éthanol va dans un premier temps extraire les acides gras de la bicouche lipidique en quelques microsecondes, puis va ensuite pénétrer à l'intérieur de la couche lipidique et va créer des canaux à partir desquels d'autres molécules pourront traverser(78).

Cependant, le caractère d'exhausteur de pénétration de l'éthanol dépend de sa concentration. Si cette concentration est trop élevée, la déshydratation de la membrane réduit la perméation(80).
Il convient également de noter que les changements induits par l'application d'éthanol sont rétablis en 24 heures(81)

3.3. Impact sur l'hydratation cutanée

3.3.1. Mesures de l'hydratation cutanée

L'homéostasie de l'hydratation cutanée est principalement due à la fonction barrière de la peau et, par conséquent, à la couche cornée de l'épiderme. La peau renferme 30 % de l'eau de notre corps, répartie dans le derme, qui contient 80 % d'eau stockée grâce à l'acide hyaluronique, la jonction épidermique, qui contient 70 % d'eau et l'épiderme, qui en contient environ 10 %(82).

Il existe différentes méthodes instrumentales de mesure de l'hydratation de la peau :

- La cornéométrie est une méthode d'analyse de l'hydratation des couches superficielles de la peau basée sur la mesure de la capacitance, de la conductance et de l'impédance en appliquant un courant électrique à l'aide de deux électrodes.
- La sébumétrie est une mesure ponctuelle de la quantité de sébum sur la peau, principalement utilisée pour évaluer l'efficacité d'un produit cosmétique dit « nourrissant ».
- La mesure de la fonction barrière de la peau est liée à celle de la perte insensible en eau (PIE).
- La cartographie d'hydratation par étude du microrelief cutané est une méthode qualitative, principalement couplée à une méthode quantitative (cornéométrie ou PIE) afin d'obtenir en supplément des informations sur la répartition de l'hydratation.
- La spectroscopie Raman est une méthode non invasive d'analyse in vivo des composants moléculaires et de la structure de la peau, utilisant un laser pour obtenir un spectre révélant des informations sur la teneur en eau, l'épaisseur du *stratum corneum* et la concentration des constituants du Facteur Naturel d'Hydratation (FNH) (70).

3.3.2. Focus sur la perte insensible en eau

Afin de déterminer le pouvoir asséchant d'une molécule, la PIE peut être mesurée après application.

La perte insensible en eau est un phénomène passif d'évaporation de l'eau. Avant de pénétrer dans le derme, l'eau provient de la circulation sanguine, et traverse les différentes couches jusqu'à s'évaporer à la surface. Ainsi, plus l'évaporation d'eau est importante, plus la perte insensible en eau est importante et, au-delà d'une certaine concentration, plus la peau est déshydratée.

Plusieurs paramètres influencent cette perte insensible en eau :

- l'état du film hydrolipidique, qui dans son état normal constitue une pellicule limitant la PIE,
- la quantité de FNH dans le *stratum corneum*. Les FNH sont un mélange complexe de substances hygroscopiques telles que des acides aminés, de l'urée, des glucides, de l'acide lactique ou des ions minéraux.
- la quantité d'acide hyaluronique dans le derme.

- l'intégrité de la barrière cutanée liée à la cohésion des cellules de la couche cornée grâce au ciment intercellulaire. En effet, le ciment limite la diffusion d'eau des couches profondes vers la surface cutanée(82).

3.3.3. Cas de l'éthanol

Les effets de l'éthanol sur la peau ont le plus souvent été étudiés dans le cadre d'utilisation de solution ou de gel hydroalcoolique.

Les études sont unanimes : sur la peau, l'éthanol a un effet asséchant voire irritant(83–85).
En effet, de nombreuses études ont prouvé que, lors de l'application cutanée d'éthanol, une perte insensible en eau est observée, ce qui traduit une perturbation de la barrière cutanée.
L'éthanol ne pénètre pas dans le derme, et par conséquent, n'a aucun effet sur l'acide hyaluronique. En revanche, grâce à sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les atomes des groupes de tête des lipides cutanés, l'éthanol déstabilise le ciment intercellulaire (voir paragraphe 3.2.5).
Pour rappel, le film hydrolipidique est une émulsion eau dans huile composée de céramides, de cholestérol et d'acides gras (des composants du ciment intercellulaire) et du sébum qui fournit des cires, du squalène, du cholestérol, des triglycérides et des acides gras (69,70). Ainsi, l'application d'éthanol sur la peau déstabilise également le film hydrolipidique.
De plus, plusieurs études ont établi que l'application d'éthanol sur la peau produit une diminution des facteurs naturels d'hydratation(86,87).

3.4. Dermatites de contact à l'éthanol

Une consommation abusive de boissons alcoolisées est associée au développement de nombreuses dermatites telles que du psoriasis, de l'eczéma ou d'autres infections superficielles(77). Concernant son application topique, des dermatites de contact sont décrites dans la littérature. Ces réactions peuvent être irritatives et liées à l'activation de l'immunité innée, ou allergiques et liées à l'activation de l'immunité adaptative et à l'induction de lymphocytes T spécifiques pro-inflammatoires(88).

3.4.1. Définitions

Une dermatite se caractérise par une irritation et une inflammation cutanée. La dermatite de contact est, selon le Manuel Merck, une « *éruption cutanée provoquée par le fait de toucher*

quelque chose qui cause une réaction au niveau de la peau. La substance peut irriter la peau (dermatite de contact irritative) ou provoquer une réaction allergique (dermatite de contact allergique) ». Ces pathologies inflammatoires cutanées se caractérisent par des démangeaisons, parfois accompagnées de douleurs et de sensations de brûlures ; des rougeurs, parfois avec des gonflements voire de minuscules vésicules ou des suintements ; et, dans le cas d'une dermatite de contact longue, par une peau sèche et squameuse(89).

Ainsi, les dermatites de contact se divisent en deux catégories (Figure 18) : les dermatites irritatives et les dermatites allergiques(89).

Selon le dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, une dermatite irritative est *« une inflammation de la peau secondaire au contact avec un agent irritant ou caustique (...) survenant chez certains sujets soumis à une agression répétée (...) qui ne se manifeste que chez un petit nombre d'individus sensibilisés »*(90).

Une dermatite allergique est, comme son nom l'indique, la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité ou immunologique(89). Elle se caractérise par un eczéma ou par une urticaire de contact.

L'eczéma est une pathologie provoquant des démangeaisons associées à l'apparition de plaques rouges qui donnent naissance à des vésicules qui finiront par se rompre et se transformer en croûtes, tandis que les symptômes de l'urticaire sont des tuméfactions rouges, prurigineuses et légèrement surélevées.

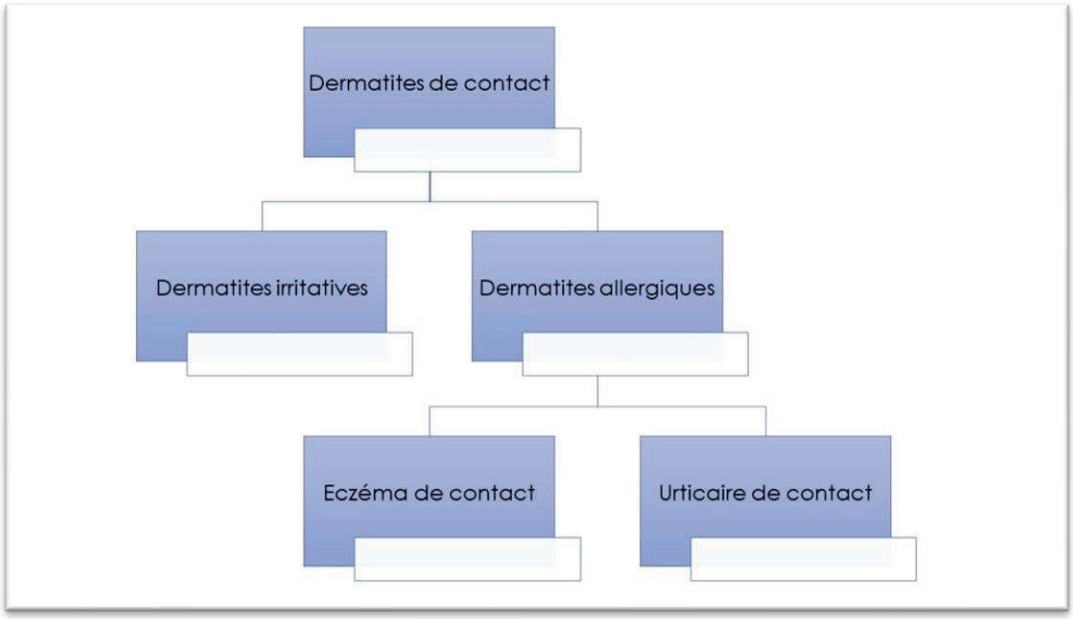


Figure 18 : Représentation des différents types de dermatites de contact

3.4.1.1. Dermatite de contact irritante

80 % des dermatites de contact sont des dermatites irritatives.

Ce type de réaction peut être aiguë ou chronique et concerne uniquement les zones de contact avec une substance irritante. Cette dernière peut être un produit ménager, un produit cosmétique, un solvant ou encore une plante. La pathologie est liée à la toxicité de la molécule sur les cellules cutanées, qui va engendrer une inflammation par activation de l'immunité innée(88).

Les premières cellules impliquées dans ce type de réaction sont les kératinocytes qui sécrètent des cytokines. Les cytokines sont des protéines qui agissent comme médiateurs dans les interactions cellulaires(91). Il existe de multiples types de cytokines, mais ce sont les interleukines-1α (IL-1α), les tumor necrosis factors α (TNF-α) et des dérivés de l'acide arachidonique qui sont responsables de l'initiation de l'inflammation. Grâce à l'IL-1α et au TNF-α, les leucocytes vont être recrutés au niveau de la zone de contact et une cascade de production de médiateurs inflammatoires va provoquer des changements histologiques puis cliniques(88).

3.4.1.2. Dermatite de contact allergique

Cette pathologie est une réaction du système immunitaire adaptatif : une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV.

Ce type de réaction se déroule en 2 étapes : dans un premier temps, la sensibilisation et, dans un second temps, l'hypersensibilité suite à une réexposition.

Lors de la première étape dite de sensibilisation, les allergènes sont interceptés par les cellules de Langerhans, des cellules épidermiques dendritiques. Ces cellules, activées par les cascades de l'immunité innée, se déplacent vers les ganglions lymphatiques régionaux, où elles traitent et présentent l'antigène à des lymphocytes T naïfs spécifiques de l'antigène. Lorsque l'antigène d'un lymphocyte T naïf est reconnu par liaison à son récepteur, il est cloné et se divise en lymphocytes T mémoire/effecteurs. La période de sensibilisation, asymptomatique, peut être courte, 6 à 10 jours pour les réactifs puissants, ou longue jusqu'à plusieurs années pour les réactifs faibles comme les crèmes solaires ou les parfums.

Pendant la différenciation, les lymphocytes T sensibilisés acquièrent la capacité d'exprimer des antigènes cutanés de « domiciliation ». C'est le cas, par exemple, des antigènes lymphocytaires

cutanés qui leur permettent de migrer des capillaires cutanés vers l'épiderme. En présentant l'antigène aux lymphocytes T sensibilisés, les cellules présentatrices de l'antigène peuvent se développer et déclencher une réaction inflammatoire : c'est la phase de déclenchement de la dermatite allergique de contact(92). La réaction inflammatoire est due à l'activation des lymphocytes T qui sécrètent des cytokines de type interféron γ (IFNγ), IL-2, IL-17, et qui sont cytotoxiques. En effet, ils vont détruire les cellules cutanées par apoptose, ce qui provoque une inflammation qui va aboutir à des lésions d'eczéma(88).
Suite à une sensibilisation, la réaction apparaît entre 1 et 4 jours après le contact, et contrairement à une réaction irritative, cette dernière peut se propager sur des zones du corps qui n'ont pas été en contact avec l'allergène(88).

3.4.2. Cas de l'éthanol

L'application topique d'alcool peut provoquer des dermatites de contact allergique ou irritative de type eczéma ou urticaire(94). Cependant, la forme allergique est assez rare(95)**.**
Une étude a prouvé le caractère allergène de l'éthanol lui-même, bien que la réaction puisse être engendrée par une impureté, comme l'aldéhyde par exemple(94).

Une variante des dermatites de contact est la dermatite phototoxique. Cette réaction, qui peut être irritative ou allergique, est due à la transformation d'une substance en toxine cutanée ou allergène par les rayons UV du soleil. Cependant, contrairement aux pensées communes, l'éthanol n'est pas photosensibilisant (une photosensibilisation peut faire référence à une réaction phototoxique ou une réaction photoallergique). De nombreuses molécules parfumantes sont photosensibilisantes et l'éthanol peut aggraver ces réactions, mais il n'est pas photosensibilisant en soi(93).

3.5. Conclusion : Intérêt de substitution en cosmétique

L'utilisation de l'éthanol en parfumerie présente plusieurs avantages indéniables, tels qu'un taux de séchage rapide, une sensation rafraîchissante, ainsi qu'une excellente capacité à solubiliser les substances lipophiles, ce qui est crucial pour la dissolution des concentrés parfumants. Ces propriétés font de l'éthanol un solvant très prisé dans l'industrie des parfums.

Cependant, des préoccupations concernant l'utilisation d'éthanol pour la santé publique ne peuvent être ignorées. Il est bien établi que l'éthanol, lorsqu'il est consommé par voie orale, est

cancérigène. En 2007, le Centre international de recherche sur le cancer de l'OMS a établi que la consommation de boissons alcoolisées pouvait entraîner des tumeurs malignes de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du foie et du colorectal. Cette cancérogénicité est en partie attribuée à l'acétaldéhyde, un métabolite de l'éthanol, surtout chez les populations présentant un déficit en ALDH. Toutefois, aucune preuve concluante ne relie actuellement l'utilisation topique d'éthanol à un risque accru de cancer de la peau et l'éthanol appliqué par voie topique ne pénètre pas dans la circulation systémique(77).

Néanmoins, l'éthanol peut provoquer un dessèchement de la peau ou des cheveux, il peut induire une intolérance cutanée, allant de la simple sécheresse cutanée à la dermatite de contact irritative ou allergique.

Selon le Règlement Cosmétique, les substances contenues dans les cosmétiques ne devraient pas pénétrer dans la peau. Toutefois, l'éthanol, en tant qu'exhausteur de pénétration, peut faciliter l'absorption transdermique des xénobiotiques, y compris de certaines molécules potentiellement nocives présentes dans les formulations cosmétiques.

De plus, étant classé parmi les COV, il est nocif pour l'environnement car son émission dans l'air entraîne par une réaction photochimique, une augmentation de la production d'ozone dans la troposphère.

Par ailleurs, les enjeux environnementaux poussent l'industrie à repenser les méthodes de production de l'éthanol, afin de réduire la part de l'alcool synthétique issu du pétrole, en raison de ses émissions de gaz à effet de serre et de son empreinte carbone élevée. L'éthanol d'origine végétale est donc privilégié en France, représentant 4% de la production industrielle, notamment pour la cosmétique. Cependant, cette méthode présente des défis liés à l'utilisation des ressources, malgré les initiatives visant à la rendre plus écoresponsable, comme le recyclage des eaux et l'agriculture régénérative. Des innovations telles que la production d'alcool par recyclage du CO_2 émergent pour offrir des alternatives plus durables. Enfin, les méthodes de dénaturation de l'éthanol varient en impact environnemental, certains agents ne se dégradent pas facilement, augmentant ainsi l'empreinte écologique du produit.

De plus, d'un point de vue industriel, l'éthanol pose un risque significatif d'incendie et d'explosion, étant hautement inflammable. Les vapeurs d'éthanol peuvent former un mélange explosif dans l'air, rendant son stockage dangereux si les conditions ne sont pas adéquates.

En conclusion, bien que l'éthanol présente des avantages significatifs pour la formulation de parfums, les conséquences potentielles pour la santé, les préoccupations environnementales,

religieuses pour certaines confessions et les risques en termes de sécurité imposent une évaluation rigoureuse et des mesures de précaution strictes pour son utilisation et son stockage. Face à ces préoccupations, la recherche d'alternatives à l'éthanol dans l'industrie des parfums est devenue un domaine d'intérêt majeur.

4. Formulations innovantes

4.1. Introduction

Dans le domaine des parfums, l'éthanol a traditionnellement joué un rôle crucial en tant que solvant principal, permettant la création de formulations fluides, pulvérisables et transparentes tout en maintenant une concentration en concentré parfumant satisfaisante. Cependant, l'essor des préoccupations environnementales et de santé publique ainsi que les exigences réglementaires poussent l'industrie à explorer des alternatives innovantes. Parmi ces alternatives, les huiles parfumées et les parfums solides gagnent en popularité sur le marché, bien qu'ils n'introduisent pas d'innovation de rupture en termes de formulation.

En effet, les huiles parfumées ont une longue histoire d'utilisation, remontant à l'Égypte pharaonique où elles étaient utilisées pour les rituels d'embaumement(55). Avant la découverte de la distillation alcoolique au XIIe siècle, les parfums étaient principalement à base d'huiles végétales(**2**). Aujourd'hui, les huiles parfumées connaissent un regain de popularité, avec une augmentation de 18 % des lancements de produits en 2022(56). Ces huiles sont produites à partir de concentrés parfumants dilués dans des huiles neutres comme l'huile de jojoba, l'huile d'amande douce ou l'huile de coco fractionnée, et peuvent inclure des solvants supplémentaires tels que des glycols, des alcools ou de la glycérine(17). Bien que les huiles parfumées offrent des avantages tels que l'hydratation de la peau et une durée de vie olfactive prolongée, elles présentent aussi des inconvénients, notamment une diffusion différente des odeurs et des risques de taches grasses sur les vêtements.

Les parfums solides, quant à eux, peuvent être des concrètes sous forme de cire ou de pommade(17). Ils sont fabriqués à partir de concentrés de parfum mélangés à des cires, des beurres et des huiles. Ces parfums sont appréciés pour leur tenue prolongée et leur format compact, mais ils restent moins populaires que les parfums alcooliques et peuvent laisser un fini gras et collant sur la peau.

Cependant, les solutions aqueuses représentent un défi particulier dans l'industrie de la parfumerie, stimulant ainsi l'émergence de nombreuses innovations. L'utilisation d'eau comme solvant pour remplacer l'éthanol présente de nombreux avantages, mais les composés odorants sont hydrophobes et donc faiblement solubles dans l’eau, rendant difficile l'obtention de solutions stables. Le défi principal consiste donc à solubiliser efficacement un concentré

parfumant hautement concentré sans recourir à l'éthanol, tout en préservant la pulvérisabilité et la transparence caractéristiques des parfums éthyliques.

Pour relever ce défi, plusieurs approches technologiques sont explorées, telles que l'encapsulation des molécules parfumantes dans des liposomes, capsules ou sphères ou la formulation de micro et nano-émulsions. L'encapsulation permet de protéger les molécules odorantes dans des matrices inertes, assurant leur stabilité et leur libération contrôlée au moment de l'application. Ces méthodes innovantes ouvrent la voie à des formulations de parfums aqueux qui répondent aux normes de qualité et d'efficacité comparables à celles des parfums éthyliques.

Ainsi, cette section se concentre spécifiquement sur les défis et les solutions associés au remplacement de l'éthanol par des formulations aqueuses, tout en conservant les caractéristiques organoleptiques des parfums éthyliques (Figure 19). Nous explorerons les différentes techniques pour surmonter les obstacles liés à la solubilisation des composés hydrophobes et à la création de solutions stables et efficaces à base d'eau.

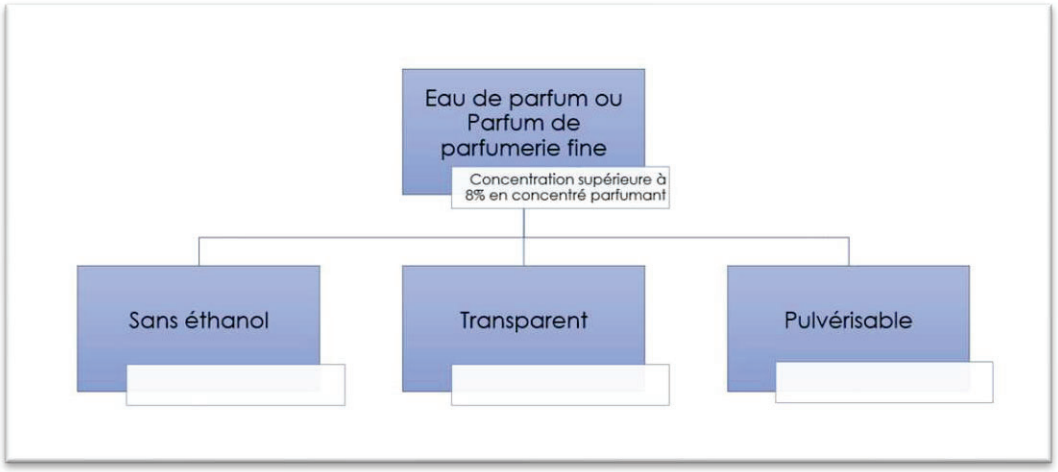


Figure 19 : Objectifs de conservation des caractéristiques organoleptiques d'un parfum éthylique

4.2. Encapsulation

4.2.1. Introduction & caractérisation des encapsulations

La technique de l'encapsulation implique de capturer ou de retenir une substance ou un mélange de substances spécifiques à l'aide de matériaux appropriés, dits encapsulants. Il est possible d'encapsuler des substances liquides, solides ou gazeuses. Dans l'industrie cosmétique, certains principes actifs ou certaines molécules aromatiques sont sensibles ou instables à certains

facteurs environnementaux : l'encapsulation permet de les protéger. L'encapsulation d'un principe actif peut également favoriser une action ciblée, ou vectorisation ou une modification de l'état d'une substance, comme la transformer d'un état liquide à un état solide, par exemple. Pour une formulation de parfum, elle peut optimiser la solubilité des molécules aromatiques, contrôler leur libération et également les protéger de l'oxydation(96,97).
On peut ainsi imaginer disperser dans une solution aqueuse un concentré parfumant encapsulé, qui se diffuserait suite à la rupture des vésicules lors de la pulvérisation.

Les principaux matériaux encapsulants sont constitués de polymères naturels ou synthétiques, de lipides, mais parfois aussi d'autres molécules. Différents matériaux de paroi, qu'ils soient naturels ou synthétiques, ont été utilisés pour l'encapsulation de parfums, répondant aux exigences spécifiques de chaque application. Parmi ces matériaux, on retrouve des polymères glucidiques tels que le chitosane, l'alginate, les cyclodextrines, l'amidon et la cellulose, ainsi que des protéines comme la gélatine, la zéine, la caséine, le soja et le lactosérum, sans oublier les lipides. Cette diversité de matériaux permet d'optimiser l'encapsulation en fonction des besoins particuliers de chaque utilisation, assurant ainsi une meilleure performance et une plus grande polyvalence des produits parfumés(98).

Le résultat d'une micro-encapsulation peut être une structure :

- organisée : mono- ou multilamellaire de type micelle, liposome, émulsion multiple eau/huile/eau (E/H/E) ou huile/eau/huile (H/E/H),
- coeur-écorce, ou une capsule,
- matricielle, une sphère, c'est-à-dire une dispersion dans une matrice encapsulante.

Les particules sont caractérisées par le préfixe « micro » si leur taille excède 1 µm et par le préfixe « nano » si ce n'est pas le cas. Dans les deux cas, il s'agit de systèmes colloïdaux en dispersion(97).

Une classification basée sur le type de matériau barrière utilisé permet de mieux anticiper la stabilité et les mécanismes de libération de l'encapsulation, en distinguant entre les barrières fluides, solides, vitreuses et réticulées. Pour une barrière fluide, les seules options sont les liposomes et les émulsions(97).
Dans le cadre de la recherche d'alternatives à l'éthanol, les recherches se limiteront donc à ce type de formulation afin de conserver le caractère fluide des parfums de parfumerie fine.

De plus, pour conserver le caractère transparent des parfums, nous limiterons les recherches à des micro- ou nanostructures.
Ainsi, nos recherches se porteront sur les liposomes, les micro- et nano-capsules et particules, et les micro- et nano-émulsions.

En fonction du type de particules recherchées, différents procédés peuvent être utilisés (Tableau VIII).

Tableau VIII : Principaux procédés de formulation de micro-encapsulation en fonction de la structure encapsulante (97)

Morphologie	Classe	Principaux procédés
Organisée	Liposome & vésicule	Organisation spontanée Microfluidique
	Micro-émulsion	Organisation spontanée
	Nano-émulsion	Dispersion sous très haut cisaillement Sonication Homogénéisation sous haute pression
Coeur-écorce	Microcapsule	Polymérisation interfaciale en émulsion Coacervation complexe/Séparation de phase Assemblage couche après couche Émulsion structurée
	Nanocapsule	Polymérisation interfaciale en émulsion
Matricielle	Microsphère	Polymérisation en suspension
	Nanosphère	Polymérisation radicalaire en nanoémulsions Polycondensation Séparation de phase et évaporation de solvant

4.2.2. Procédés d'encapsulation

Il existe de nombreux procédés d'encapsulation.
Dans un premier temps, un **procédé chimique** de polymérisation peut être effectué. Il consiste à dissoudre séparément deux monomères réactifs dans des solvants immiscibles pour former une émulsion H/E ou E/H, permettant aux monomères de réagir à l'interface huile/eau et de créer une membrane polymérique(109).

De nombreux **procédés physicochimiques** peuvent être exécutés.
La plus simple concerne les émulsions. Une émulsion est une dispersion colloïdale de deux liquides non miscibles, comme l'eau et l'huile, réalisée par cisaillement avec un agent de surface pour créer des gouttelettes de taille variable. Les émulsions peuvent solubiliser des actifs hydrophiles et hydrophobes, étant biocompatibles et stables pour divers développements, tandis que les émulsions doubles, consistant en une phase interne émulsifiée dans une seconde phase, permettent une libération retardée d'actifs. La libération des actifs dépend des caractéristiques des émulsions et des substances actives, et cette technique est avantageuse pour sa mise en œuvre industrielle.
L'encapsulation par évaporation d'une émulsion simple consiste à éliminer le solvant de l'émulsion par évaporation. Ce principe est également valable pour une émulsion double E/H/E.
Les systèmes vésiculaires concernent des solutions contenant des microstructures composées d'une ou plusieurs bicouches de tensioactifs (uni- ou multilamellaires).
Il peut s'agir d'un liposome, qui sont de petites vésicules composées de phospholipides organisés en bicouches lamellaires(109).
D'autres méthodes physicochimiques existent comme la gélation ionotropique ou encore la coacervation(109).

Enfin, il existe de nombreux **procédés mécaniques** comme le spray-drying ou séchage par atomisation, qui permet de transformer des liquides en poudres par séchage sous air chaud, le spray-cooling ou gélification, qui fonctionne comme le spray-dring sauf que le liquide n'est pas séché mais refroidi, l'extrusion, Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) et Aerosol Solvent Extraction System (ASES) etc.(109).

Dans le cadre de ces recherches, les procédés d'encapsulation ne seront pas plus détaillés. L'étude se concentre sur le produit fini et, par conséquent, sur l'émulsification ou la dispersion des particules dans un milieu aqueux afin d'obtenir un parfum aqueux contenant des molécules aromatiques encapsulées.

4.3. Liposomes

4.3.1. Définitions

Un liposome (Figure 20) est une vésicule compartimentant un milieu aqueux du milieu environnant. Il est constitué d'une membrane uni- ou multilamellaire, elle-même composée de phospholipides amphiphiles(99).

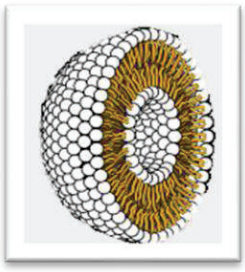


Figure 20 : Schéma d'un liposome (99)

Un phospholipide est une molécule composée d'une tête hydrophile, contenant un groupement phosphate et un glycérol ; et d'une queue hydrophobe, contenant deux acides gras, un saturé et un insaturé. En milieu aqueux, ces phospholipides s'organisent en bicouche : leurs queues s'orientent vers l'intérieur de la bicouche tandis que leur tête polaire reste au contact de l'eau(99).

Les liposomes unilamellaires sont dénommés en fonction de leur taille (Figure 21) :

- Les plus petits, entre 20 et 100 nm, sont appelés « small unilamellar vesicules » ou SUV.
- Les plus grands, de plus de 1 µm, sont appelés « giant unilamellar vesicules » ou GUV.
- Entre les deux, entre 0,1 et 1 µm, sont appelés « large unilamellar vesicules » ou LUV.

Certains liposomes contiennent plusieurs bicouches lipidiques, et sont dits multilamellaires. On distingue (Figure 22) :

- Les vésicules oligolamellaires ou OLV en structure d'oignon qui contiennent en moyenne 5 bicouches concentriques et mesurent en 100 et 500 nm.
- Les vésicules multilamellaires ou MLV en structure d'oignon qui contiennent entre 5 et 20 bicouches concentriques et mesurent plus de 500 nm.
- Les vésicules multivésiculaires ou MVV qui contiennent plusieurs bicouches encapsulées dans une vésicule plus large dont la taille est supérieure à 1 µm(99).

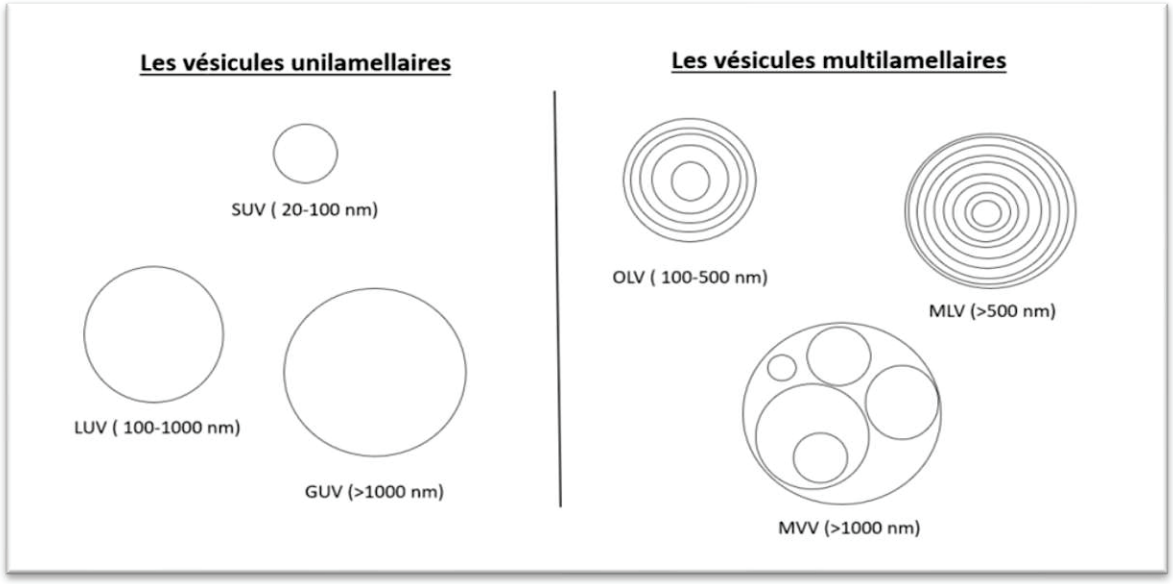


Figure 21 : Schéma des différents types de liposomes (99)

La perméabilité de l'enveloppe de ces vésicules peut être régulée par des mécanismes physiques tels que des micro-ondes ou des ultrasons(99).

L'encapsulation d'une molécule dans un liposome peut être active ou passive. Dans le premier cas, la molécule est incorporée dans des liposomes préformés et dans le second cas, elle est intégrée avant la formation des liposomes dans la phase aqueuse si elle est hydrophile ou dans la phase organique si elle est lipophile(99).

La sélection de la méthode d'encapsulation dépend des propriétés physico-chimiques de la substance à encapsuler.

Le taux d'encapsulation est influencé par :

- la technique de production des liposomes,
- la méthode d'encapsulation utilisée,
- et les caractéristiques physico-chimiques des liposomes.

La distribution du principe actif à l'intérieur du liposome est déterminée par sa nature chimique : les substances lipophiles se logent dans la bicouche lipidique, tandis que les substances hydrophiles se trouvent dans le cœur aqueux(99).

Depuis quelques années, une science a révolutionné la formulation de liposomes : la microfluidique.

La microfluidique est la science du comportement des fluides qui s'écoulent dans des canaux micrométriques. L'intérêt de cette science est notamment la précision, à cette échelle, dans la formation de gouttes de taille homogène(100).
Ainsi, des systèmes de réaction miniatures ont été développés, et sont dits systèmes de réaction microfluidiques(100). Cette technologie offre un meilleur contrôle sur la taille et l'épaisseur des particules par rapport aux procédés en réacteurs agités, permettant également de produire des vésicules très monodisperses. Une fois que la production industrielle à grande échelle est maîtrisée, notamment par des réacteurs microfluidiques massivement parallèles, cette technologie pourrait devenir très attractive pour la production commerciale de liposomes et également de microcapsules parfaitement calibrées(98).

Les liposomes, largement utilisés dans l'industrie cosmétique pour les soins de la peau, améliorent la pénétration cutanée des molécules encapsulées grâce à leur structure lipidique. En cosmétique, les liposomes sont également préférés pour améliorer la tolérance cutanée, la biodisponibilité des molécules actives, et prolonger l'action topique, particulièrement grâce à leur capacité de libération passive et continue.
Ainsi, ils sont dans la majorité des cas utilisés dans des produits cosmétiques de soin de la peau et non dans des parfums.

4.3.2. Alternatives sous forme de liposomes

Dans la littérature, de nombreux brevets portent sur des liposomes encapsulants des molécules parfumantes. Cependant, la majorité porte sur de la parfumerie fonctionnelle car les revendications concernent une utilisation dans des produits de soin de la peau, des déodorants ou de la lessive, comme dans le brevet EP0724430A1 qui mentionne des produits de soin de la peau ou EP2380658A2, qui concerne de la lessive. Seuls des brevets publiés par Procter & Gamble (US7413731B2, US7208464B2) mentionnent une utilisation pour des produits de parfumerie fine, mais toutes les compositions contiennent de l'éthanol.

Lors de recherche de brevets, le terme « encapsulation » fait le plus souvent référence à des liposomes, capsules ou sphères. Ainsi, tout comme pour les liposomes, la majorité de la littérature pour les capsules et les sphères couvre une utilisation pour des lessives, des désodorisants, des déodorants, des soins de la peau en tout genre, des détergents ou autres produits ménagers. Pour tous ces produits, les concentrations en molécules encapsulées sont bien plus basses que dans des produits de parfumerie fine. Dans les produits de parfumerie fine,

les coûts de production plus élevés et la nécessité de concentrations élevées en molécules aromatiques rendent l'encapsulation moins viable économiquement.

4.4. Capsules et sphères

4.4.1. Définitions

Une capsule (Figure 22), de type cœur-membrane, est une particule réservoir composée d'un cœur de substance encapsulée liquide, plus ou moins visqueux ou solide, entouré d'une paroi solide continue de matériau enrobant.

Une sphère (Figure 22), de type matriciel, est une particule composée d'un réseau polymérique ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle la substance encapsulée est dispersée finement. Le taux d'encapsulation d'une sphère est plus faible que celui d'une capsule(96).

Pour des particules dont la taille varie entre 1 µm et 1 mm, on parle de micro-encapsulation, et par conséquent de micro-capsules et micro-sphères(101).

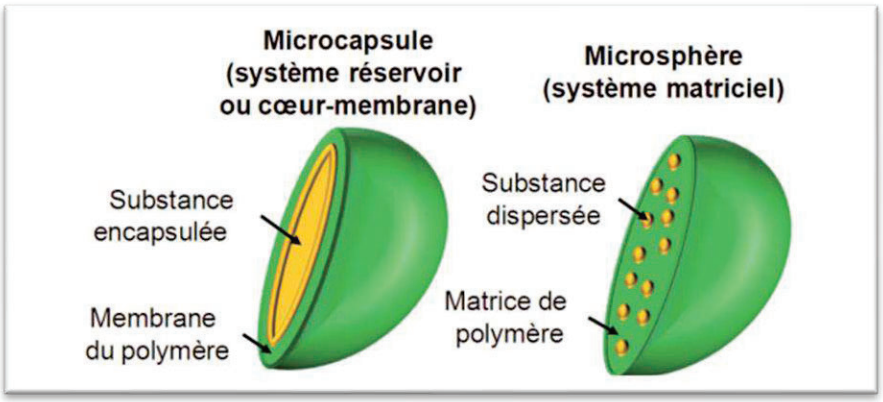


Figure 22 : Morphologies des particules(101)

4.4.2. Alternatives sous forme de microcapsules ou microsphères

Comme pour la recherche sur les liposomes, la littérature concernant les microcapsules et les microsphères ne fournit pas de solution répondant au cahier des charges.

De nombreux brevets portent sur les méthodes d'encapsulation de parfum, comme le brevet EP2865423B1 d'International Flavors and Fragrances, qui détaille un procédé d'encapsulation sans fournir d'explication sur la mise en suspension de ces particules.

Les procédés d'encapsulation de concentré parfumant sont complexes, car ils sont souvent composés de multiples molécules, chacune possédant des propriétés physicochimiques différentes. Ainsi, ce sujet fait l'objet de nombreuses études et, par conséquent, de nombreuses publications(97).

La majorité des documents traitant de la dispersion des capsules ou sphères dans un milieu aqueux ou de la stabilité des suspensions en milieu aqueux ne sont pas applicables aux produits de parfumerie fine. Lorsqu'une application cosmétique est mentionnée, elle se réfère généralement à de la parfumerie fonctionnelle (produits nettoyants pour la peau ou les cheveux, produits ménagers, …).

Certains brevets revendiquent une utilisation pour des parfums de parfumerie fine, mais ils ne correspondent pas à nos critères pour diverses raisons :

- Non-respect des caractéristiques organoleptiques : par exemple, un brevet de Symrise (US2018049957A1) propose une suspension composée de 10 à 30 % de parfums encapsulés dans de l'eau, mais avec 50 à 80 % d'huiles parfumées en plus du parfum encapsulé. Une telle concentration en huiles parfumées rend le parfum non fluide, opaque et probablement collant.
- Concentration en concentré parfumant trop faible : par exemple, le brevet EP2911779B1 de Givaudan, publié en 2014, donne des exemples de formulations de crème et de crème capillaire, deux produits non transparents, avec des concentrations en capsules de 2 %. Le même problème se pose pour le brevet WO2006/018694 de Firmenich, ainsi que pour le brevet DE102008051799 de Henkel.

La majorité des documents cités concernent des capsules de type cœur-écorce. Sachant que le taux d'encapsulation d'une sphère matricielle est plus faible que celui d'une capsule, on peut imaginer que la concentration en particules à disperser serait bien plus élevée pour des sphères matricielles, rendant ainsi le produit fini moins fluide et moins transparent(96).

Selon une thèse sur les parfums dans les produits cosmétiques, les microcapsules ne peuvent être incorporées dans un produit transparent, car elles sont sources de turbidité(20). Cela pourrait expliquer l'approche de Microcaps, Luzi (parfumerie suisse) et Kajal Perfume Paris dans le développement de leur parfum Lamiar Caviar Perfume (Figure 23), qui est une suspension transparente dans laquelle les capsules sont visibles et esthétiques.



Figure 23 : Lamar Caviar Perfume d'Eau de Kajal Perfumes Paris

Lamar Caviar Perfume d'Eau de Kajal Perfumes Paris est un parfum sans éthanol dans lequel une huile parfumée est encapsulée dans de l'alginate. Ces particules sont produites grâce à la technologie de microfluidique. Lors de la pulvérisation, les perles d'alginate se rompent et le parfum est libéré. Le rendu est transparent et non collant(102). D'après les communications de Microcaps, cette technologie brevetée permet une concentration de plus de 20 % en concentré parfumant dans le produit final(103).

4.5. Nano- et micro-émulsions

4.5.1. Définitions

Une microémulsion est un mélange d'huile, d'eau et de tensioactif voire co-tensioactif liquide isotrope, transparent et stable thermodynamiquement. Elle contient de très petites particules dispersées dont le diamètre est compris entre 1 et 100 nm, généralement entre 10 et 50 nm(104).

Une nano-émulsion est similaire à une microémulsion, à l'exception qu'une nano-émulsion est obtenue par une force mécanique forte tandis que la microémulsion se forme de manière plus spontanée(104). Une nano-émulsion, contrairement à une microémulsion, est donc cinétiquement stable(105). De plus, elle a la capacité de protéger la substance encapsulée, notamment de l'oxydation.

Dans les deux cas, les gouttelettes étant petites, les ondes lumineuses se dispersent très faiblement, ce qui leur donne un aspect transparent. De plus, le faible diamètre de ces particules leur prodigue une très faible viscosité, ce qui facilitera leur pulvérisation et les rend moins

sujettes aux phénomènes de séparation gravitationnelle, ce qui améliore leur stabilité. La formulation de ces types d'émulsions est facilement reproductible à grande échelle.
L'importance des tensioactifs est notable pour chacune d'elles. Pour les microémulsions, leur formation dépend de ces molécules et l'équilibre entre la concentration en tensioactif et la concentration en phase huileuse est difficile à déterminer. Pour une trop grande concentration en tensioactif, le coût sera très élevé, le résultat final collant ou lourd et moins transparent.
Pour les nano-émulsions, le tensioactif est également nécessaire pour régler les difficultés de stabilité puisqu'elles sont sujettes à plusieurs phénomènes de déstabilisation, tels que la coalescence ou la floculation(105).

4.5.2. Alternatives sous forme de nano-émulsions

Lancé en 2022, le parfum *J'adore Parfum d'Eau*, de Dior est l'exemple le plus célèbre de parfum formulé sous forme d'une nano-émulsion. La marque Parfums Christian Dior est détenue par le leader de l'industrie du luxe, le groupe LVMH. En 2021, le groupe avait publié la demande de brevet WO2021156521(106) décrivant la technologie utilisée pour développer ce parfum : il s'agit d'une nano-émulsion huile dans eau formulée via une homogénéisation à haute pression selon les concentrations ci-dessous (Tableau IX).

Tableau IX : Concentration nano-émulsion parfumante sans alcool selon la demande de brevet WO2021156521

Matières premières	Concentrations
Parfums	10,0 à 30,0 %*
Mélange de lécithine hydrogénée et de phytostérol (PHYTOCOMPO®)	0,3 à 1,0 %
Huile de triglycéride caprylique, caprique et succinique (MIGLYOL® 829)	0,5 à 2,0 %
Copolymère d'éthylène glycol et de propylène glycol	0,1 à 0,3 %
Mélange de polyols : glycérine, pentylène glycol, butylène glycol	10,0 à 20,0 %*
Eau	60,0 to 70,0 %*

*Somme des concentrations en parfums, polyols et eau = 95 à 98 %

Cette formulation comprend un mélange de polyols, de la lécithine hydrogénée, utilisée pour son pouvoir émollient et également, en synergie avec le copolymère, pour son pouvoir surfactant.

Une nano-émulsion se caractérise par un procédé de formulation. Selon ce brevet, l'émulsification est réalisée dans un homogénéisateur à haute pression à une pression minimale de 100 MPa(106).

Cependant, la nano-émulsion *J'adore Parfum d'eau* est une émulsion laiteuse, et il s'agit d'une brume enveloppante qui se fond dans la peau au lieu de la recouvrir comme le ferait un parfum éthylique. Ainsi, la sensorialité de ce parfum est différente de celle d'un parfum éthylique, et, pour l'instant, aucun produit du marché ne correspond à cela.

Dans la littérature scientifique, seules deux demandes de brevet (EP3586820 et EP3586817) proposent une solution qui semble correspondre aux critères de sensorialités d'un parfum éthylique. Ces deux demandes de brevets se focalisent davantage sur les procédés de formulation que sur la composition du parfum (voir tableau X).

Tableau X : Solution de composition d'un parfum sans alcool selon EP3586820 et EP3586817

Phase	Matières premières	Concentration	Commentaires
H	Parfums	5 à 15 %	Rapport parfum/tensioactif de 1:1 ou 3:1
	Tensioactif(s) : huile de ricin éthoxylée ou esters de polyglycérol-4 et acides sébacique et laurique ou décyle glucoside	5 à 10 %	
A	**Conservateurs :** anisate de sodium ou lévulinate de sodium	1 %	/
	Eau	QSP 100 %	/

Ces deux documents proposent des procédés d'obtention de nano-émulsions huile dans eau : l'un propose une méthode à faible intensité d'énergie, par inversion de phase, applicable à l'échelle du laboratoire ; et l'autre, une méthode à haute intensité d'énergie via une sonde ultrasonique, applicable à l'échelle industrielle (Figure 24)(107,108).

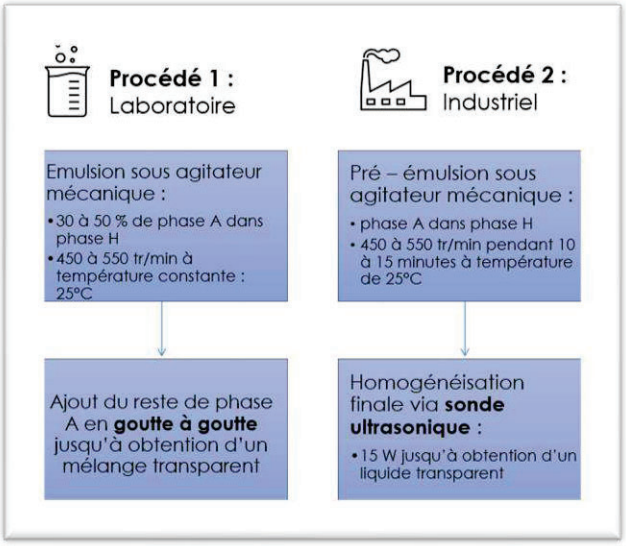


Figure 24 : Procédés d'obtention des parfums sans alcool selon EP3586820 et EP3586817

D'après les deux brevets, les deux procédés de fabrication permettent d'obtenir des parfums stables, transparents, non gras, et vaporisables. Des études de stabilité physico-chimiques et microbiologiques ont été réalisées et ont révélé que les deux processus étaient acceptables. De plus, il a été démontré que les nano-émulsions protégeaient les composés parfumants de l'oxydation(23,108).

Les tensioactifs mentionnés sont :

- huile de ricin éthoxylée, qui est un polyéthylène glycol (PEG). Il existe de nombreuses controverses autour des PEG, notamment des critiques pour leur potentiel de contamination par des impuretés toxiques comme le 1,4-dioxane et pour leur impact environnemental négatif (dérivés du pétrole et obtenus par une réaction chimique d'éthoxylation très énergivore).
- esters de polyglycérol-4, ou ester d'acide gras, souvent dérivés d'huile végétale.
- décyl glucoside, qui est un tensioactif non ionique, doux, adapté aux peaux sensibles.

D'après une publication parallèle aux demandes de brevet, le résultat n'est pas collant et le rendu non gras, et le tensioactif utilisé est un tensioactif non ionique donc doux(23). De plus, des tests dermatologiques ont été réalisés et ont confirmé l'innocuité des préparations(107). Cependant, dans les exemples des brevets, on peut atteindre des concentrations supérieures à 8 % uniquement avec de l'huile de ricin PEG-35, qu'il faudrait essayer de remplacer.

4.5.3. Alternatives sous forme de microémulsions

Entre 1994 et 2010, de nombreux brevets ont été publiés sur la formulation de microémulsion de concentré parfumant.

Cependant, toutes les solutions proposées ne diluent pas une concentration suffisante en concentré parfumant, ou utilisent des tensioactifs irritants en forte concentration.

Parmi ces brevets, on note tout de même l'utilisation de 1,2 hexanediol dans les brevets EP231608 de Symrise et WO2005123028 de Dow Chemical qui justifient cette utilisation par l'obtention de compositions translucides, car le solvant ne dénature pas la ou les substances parfumantes. De plus, il n'est ni collant, ni irritant et insensible à l'oxydation de l'air. Cette molécule est amphiphile, c'est-à-dire à la fois hydrophile et lipophile, ce qui lui permet d'être à la fois solvant et solubilisant, et donc de réduire sensiblement la quantité de tensioactif utilisée pour arriver à une composition stable. Quelques années plus tard, le terme de solvosurfactif sera utilisé pour caractériser ce type de molécule(109,110)

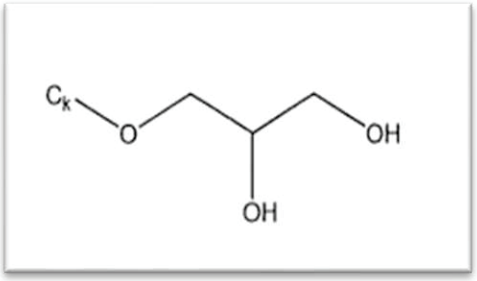
Les solvo-surfactants, introduits en 2004 par Lunkenheimer et Kunz, sont des amphiphiles volatils et non ioniques conçus pour solubiliser les composés hydrocarbonés. Ainsi, ils possèdent à la fois des propriétés de solvants, notamment une volatilité élevée, et des propriétés tensioactives, telles qu'une concentration critique d'agrégation et la capacité à solubiliser des composés hydrophobes dans des agrégats(111).

Quelques années plus tard, ce nouveau concept apparaît dans les brevets protégeant des microémulsions de parfums sans éthanol.

Le premier brevet mentionnant l'utilisation d'un solvo-surfactif est le brevet N°WO2014080150, publié par l'Université de Lille, qui le définit comme un composé amphiphile cumulant des propriétés tensioactives comme la diminution des tensions superficielles et interfaciales, et des propriétés de solubilisation.

Ce brevet protège une microémulsion huile dans eau volatile mettant en avant l'utilisation de solvo-surfactifs : un alcool gras polyéthoxylé à chaîne carbonée linéaire ou un alcool gras polyéthoxylé à chaîne ramifiée (Figure 25)(112).

Dans la continuité de ce brevet, l'université de Lille a également publié le brevet WO2018220147 en partenariat avec Chanel Parfums Beauté. Ce brevet protège également une microémulsion huile dans eau contenant un solvo-surfactif : dérivé de glycérol monométhylé (Figure 26)(113).



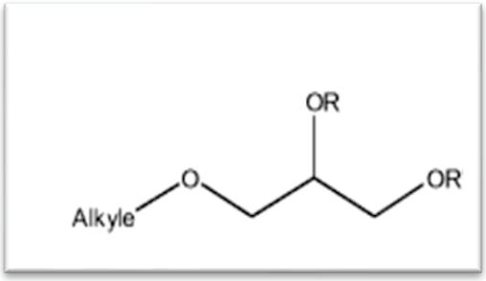


Figure 25 : Formule semi-développée de la base du solvosurfactif du brevet de l'Université de Lille, mentionnant que Ck peut représenter un groupe alkyle (à gauche)

Figure 26 : Formule semi-développée de la base du solvosurfactif du brevet de l'Université de Lille et Chanel (à droite)

Les deux brevets portent sur les mêmes recherches, seules les revendications sont différentes. Cependant, dans les différents exemples détaillés de ces brevets, les concentrations de parfums n'excèdent pas les 5 %, et on ne peut donc pas considérer ces formulations comme des parfums ou des eaux de parfum.

Une alternative brevetée et convertie en produit sur le marché est proposée par Mane.
Fondée en 1871, MANE est une entreprise familiale française spécialisée dans la création de parfums, arômes et ingrédients, reconnue pour son innovation et son savoir-faire artisanal.
En 2023, Mane propose une solution brevetée utilisant des éthers monoalkyle de glycérol ayant des chaînes alkyle ou alkylène en tant que **solvo-tensioactif**.

D'après le brevet, la solution est une micro-émulsion transparente et thermodynamiquement stable dont la composition complète est établie dans le Tableau XI.

Tableau XI : Détails de la composition de la microémulsion proposée par le brevet WO2023006523 de Mane.

MANE - 2023 - WO2023006523	
Concentré parfumant	3 % à 65 % / préf 3 à 40 %
Solvo-tensioactif : éther monoalkyle de glycérol ayant des chaînes alkyles non ramifiées plus longues (C8 à C12) ou (C6 à C7) alkylène non ramifiées	0,1 % à 25 % 0,5 à 15 % préférablement
Ratio parfum:solvotensioactif : préférablement 1:1 à 4:1	
Tensioactif ionique	0,5 % à 20 % / préf 5 % à 18 %
Tensioactif non ionique (facultatif)	0 % à 20 % / préf 2% à 15 %
Préférentiellement mélange ionique / non ionique : sulfosuccinate de dioctylsodium et d'huile de ricin hydrogénée PEG-40.	Préf 15 à 25 %
Ingrédients supplémentaires (+/-)	antioxydants, des agents chélateurs, des filtres UV, des conservateurs, des agents épaississants, des principes actifs cosmétiques, des hydratants, des humectants, des émollients, des opacifiants, des substances altérant la brillance nacrée, des pigments. , colorants, colorants et agents antimousse
Eau	Qs 100 %

Les deux tensioactifs utilisés sont :

- sulfosuccinate de dioctylsodium (Figure 27) est un tensioactif anionique, principalement utilisé dans des produits lavants, car il est moussant. À des concentrations élevées, cela pourrait devenir problématique.
- huile de ricin hydrogénée PEG-40 est un tensioactif non ionique, qui joue le rôle de tensioactif et de solubilisant. Comme expliqué dans le paragraphe sur les nano-émulsions, les PEG sont des tensioactifs à éviter(114).

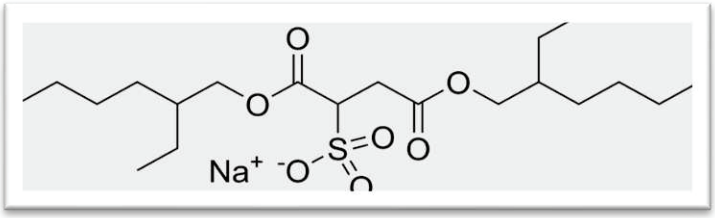


Figure 27 : Formule semi-développée du sulfosuccinate de dioctylsodium

La marque Velvetvelo, a lancé une eau de parfum nommée un Homme à la mer (Figure 28) qui a été développée selon la technologie de MANE. Voici la liste INCI de cette eau de parfum :

- aqua (water)
- parfum (fragrance)
- 1,2 hexanediol : solvosurfactif
- diethylhexyl sodium sulfosuccinate : tensioactif
- propylene glycol : solvant
- sodium bicarbonate : régulateur de pH.
- limonene, linalool, benzyl alcohol, citral, citronellol : allergènes.

On remarque dans ce produit que le solvosurfactif utilisé est le 1,2 hexanediol et que seul un tensioactif est utilisé, à savoir le diethylhexyl sodium sulfosuccinate.



Figure 28 : Eau de Parfum un Homme à la mer, Velvetvelo, développée grâce à la technologie de MANE

Une seconde solution est proposée par Coty dans son brevet WO2023/081742A1.

Fondée en 1904, COTY est une industrie spécialisée dans les parfums, et autres produits cosmétiques, reconnue pour son portefeuille de marques emblématiques.

La solution proposée est une microémulsion huile dans eau transparente et pulvérisable, dont la composition est détaillée dans le tableau ci-dessous (Tableau XII).

Tableau XII : Composition d'un parfum selon le brevet COTY WO2023/081742A1

Revendications brevets		Exemples dont la concentration en concentré parfumant correspond à la définition d'une eau de parfum
Concentré parfumant	0,5 - 15 %	8 - 12 %
Tensioactifs	non-ionique : 10 - 25 %	- Polyglyceryl-6 Caprylate / Polyglyceryl-4 Caprate : 8 - 12 % ET - Polyglyceryl-6 Caprylate/Caprate / Polyglyceryl-3 Cocoate / Polyglyceryl-4 Caprate / Polyglyceryl-6 Ricinoleate (and) Water : 5 - 7 % OU - Polyglyceryl-4 Caprylate : 5 - 8 %
Modulateur	Glycol ou polycitronelol : </= 1 %	Propylene glycol : 3 - 8 % Pentylène glycol : 3 - 8 %
Composant transparent	1,2-hexanediol : 5 à 20 %	1,2-hexanediol : 8 - 12 %
Composants additionnels	antioxydants, des agents chélateurs, des filtres UV et des conservateurs	GLDA (agent chélateur) : 0,001 - 0,004 %
Eau	10 - 95 %	45 - 55 %

Le composant transparent 1,2 - hexanediol mentionné dans le brevet n'est autre qu'un solvosurfactant. Cependant, cette double fonction n'est pas exprimée dans le brevet.

Les tensioactifs utilisés sont :

- Polyglyceryl-6 Caprylate / Polyglyceryl-4 Caprate, mélange de tensioactifs non-ioniques, doux, biodégradables et polyvalents, souvent utilisé comme solubilisant pour

incorporer des huiles essentielles et des huiles de parfum dans des systèmes à base d'eau(115).

- Polyglyceryl-6 Caprylate/Caprate / Polyglyceryl-3 Cocoate / Polyglyceryl-4 Caprate / Polyglyceryl-6 Ricinoleate (and) Water : est un ensemble de tensioactifs non-ioniques, doux, biodégradables, et d'origine naturelle, offrant des propriétés émollientes et hydratantes(116).
- Polyglyceryl-4 Caprylate : est un tensioactif non-ionique, doux, biodégradable, avec des propriétés émollientes et hydratantes.

A l'heure actuelle, Coty n'a aucun parfum sans éthanol sur le marché et continue de communiquer sur l'utilisation d'éthanol issu du CO_2 qui devrait être intégré d'ici 2026 dans la majorité ou la totalité des parfums du groupe(117).

Enfin, la dernière solution est proposée par Expressions Parfumées, une entreprise française spécialisée dans la création et la production de compositions parfumées. La marque a déposé le brevet WO2019/154892 A1, qui propose une micro-émulsion vaporisable dont la composition est la suivante (Tableau XIII).

Tableau XIII : Composition de la micro-émulsion du brevet WO2019/154892 A1

Revendications brevet WO2019/154892 A1	
Concentré parfumant	5 - 40 %
Tensioactif : C12-13 PARETH-9	5 - 30 %
Solvant : Isopentyldiol	5 - 30 %
Composants supplémentaires	Agents anti-mousse, épaississants, actifs, hydratants, humectants, adoucissants, pigments, colorants …
Eau	QS 100 %

Le solvant utilisé est l'isopentyldiol. En plus des propriétés de solvatation, cette molécule réduit la tension superficielle et pourrait donc être considérée comme un solvosurfactif.
C12-13 PARETH-9 désigne un éther PEG d'un alcanol. Les chiffres suivant le C font référence à la longueur des chaînes alkyle. Le nombre derrière « pareth- » fait référence au nombre

moyen d'unités moléculaires -CH_2-CH_2-O-. Ce tensioactif est non-ionique et possède des propriétés émollientes et moussantes.
En partenariat avec Expression Parfumées, Superga Beauty a annoncé le lancement d'un parfum en eau. Superga Beauty est un sous-traitant, on devrait donc voir prochainement des produits sur le marché.

En conclusion, dans la littérature, trois brevets semblent proposer des alternatives adaptées sous forme de microémulsion.
Ces trois brevets présentent une similitude, à savoir, l'utilisation d'un solvosurfactif. Mane et Coty proposent l'utilisation de 1,2 hexanediol, tandis que Expressions Parfumées propose l'isopentyldiol.
En ce qui concerne les tensioactifs, Mane propose un tensioactif anionique, qui reste moins doux qu'un tensioactif non-ionique, plus ou moins mélangé avec un PEG. Expressions Parfumées propose également l'utilisation d'un PEG dans leur brevet. Or, pour des raisons environnementales, les PEG sont des tensioactifs à éviter. Cependant, dans le produit fini de la marque Velvetvelo, développé avec Mane, aucun PEG n'a été incorporé dans la formule.
Enfin, Coty propose l'utilisation de mélange de tensioactifs non-ioniques, qui sont plus doux et qui proposent des propriétés émollientes et hydratantes. Cependant, aucun produit n'a encore été lancé et on se demande si à des concentrations aussi élevées (entre 13 et 20 % de TA), la sensorialité du parfum ne serait pas trop différente de celle d'un parfum éthylique, et si la rentabilité du produit fini peut être assurée.

4.6. Analyse critique

L'objectif de cette partie est d'explorer des alternatives aux parfums éthyliques.
Cependant, les consommateurs sont encore réticents à changer leurs habitudes. Nous avons donc tenté de trouver une solution qui réponde aux caractéristiques de ces parfums, c'est-à-dire transparente et pulvérisable.

La substitution de l'éthanol par l'eau offre de nombreux avantages, mais les composés odorants sont hydrophobes et donc peu solubles en solution aqueuse, ce qui rend difficile l'obtention de solutions stables. L'encapsulation, méthode consistant à capturer ou à retenir une substance ou un mélange de substances spécifiques en utilisant des matériaux adaptés, est une piste prometteuse à explorer.

Dans la littérature, les principaux documents concernent des procédés d'encapsulation de concentré parfumant. Ces concentrés sont composés de multiples molécules aromatiques ayant chacune des propriétés physico-chimiques différentes. L'encapsulation d'un tel mélange représente un défi, et de nombreux acteurs industriels et académiques cherchent des méthodes pour y parvenir.

Toutefois, dans le cadre de ce manuscrit, la recherche porte sur une solution de formulation d'un produit fini de parfumerie. À l'heure actuelle, les liposomes, les capsules et les sphères ne représentent pas une solution aboutie.
L'utilisation de liposomes pour encapsuler des molécules aromatiques dans un produit de parfumerie fine nécessite l'utilisation d'éthanol, et la concentration en concentré aromatique est faible, ne correspondant pas à une eau de parfum ou un parfum. Les capsules de concentré parfumant en dispersion aqueuse ne respectent pas les caractéristiques de fluidité et de transparence, et les solutions proposées, qui respectent ces caractéristiques, sont trop peu concentrées en parfums.
La plupart des brevets ou articles scientifiques mentionnant l'encapsulation restent vagues ou se concentrent sur des capsules de type cœur-écorce. Étant donné que le taux d'encapsulation d'une sphère matricielle est inférieur à celui d'une capsule, la concentration en particules à disperser serait considérablement plus élevée pour les sphères matricielles, entraînant une texture moins fluide et moins transparente du produit final. De plus, il serait impossible d'incorporer des microcapsules dans un produit transparent car elles entraînent une turbidité.
Par ailleurs, chacune de ces propositions est principalement utilisée dans la parfumerie fonctionnelle et plus précisément dans des produits de soin de la peau, des lessives, des détergents ou d'autres produits d'hygiène.

Les microémulsions semblent être une solution appropriée. Les trois brevets pertinents utilisent un solvosurfactif, c'est-à-dire des substances possédant des propriétés de solvants et de tensioactifs. Les deux solvosurfactifs mis en avant sont le 1,2-hexanediol et l'isopentyldiol.
Les tensioactifs utilisés en supplément suscitent des interrogations. De nombreuses propositions incluent des tensioactifs anioniques connus pour être irritants, ou des PEG, qu'il est préférable d'exclure pour des raisons environnementales. Les tensioactifs non ioniques, plus doux, sont à privilégier.

Des concentrations très élevées en tensioactifs peuvent également réduire la qualité sensorielle du produit fini, bien que cela soit difficile à déterminer à partir d'une simple composition. De plus, les tensioactifs sont des matières premières généralement coûteuses, et leur utilisation en grande concentration peut poser problème lors du passage à l'échelle industrielle.

Les nanoémulsions semblaient résoudre, en théorie, les problèmes de concentrations en tensioactifs. En pratique, les tensioactifs utilisés sont globalement plus doux, mais la seule solution permettant d'obtenir la même qualité sensorielle que les parfums éthyliques utilise un PEG pour solubiliser une concentration suffisante en parfum.

En conclusion, bien que l'encapsulation et les micro- et nano-émulsions offrent des perspectives intéressantes pour substituer l'éthanol dans les parfums, chaque méthode présente des défis spécifiques qui doivent être surmontés. La recherche continue dans ce domaine est essentielle pour développer des formulations innovantes qui respectent à la fois les attentes des consommateurs et les contraintes techniques. L'adoption de solutions plus respectueuses de l'environnement et de la santé nécessitera des avancées technologiques et une volonté d'innovation de la part des acteurs de l'industrie.

5. Conclusion

De nos jours, les parfums sont principalement constitués d'un mélange de molécules aromatiques lipophiles solubilisées dans de l'éthanol. Cette molécule présente plusieurs avantages indéniables pour la formulation des parfums. Il procure une sensation rafraîchissante, possède un taux de séchage rapide et une excellente capacité à solubiliser des substances lipophiles.

Les préoccupations en termes de santé publique ne concernent que son usage sous forme de boisson alcoolisée. En effet, l'éthanol appliqué par voie topique ne pénètre pas dans la circulation systémique. Cependant, il peut tout de même provoquer un dessèchement cutané ou capillaire, ainsi qu'une intolérance cutanée, allant de la simple sécheresse à la dermatite de contact irritative ou allergique. De plus, l'éthanol est classé parmi les composés organiques volatils (COV) et son émission dans l'air entraîne une augmentation de la production d'ozone dans la troposphère. Les méthodes de production de l'éthanol ont également une empreinte carbone plus ou moins élevée, ce qui constitue un enjeu environnemental important.

En raison de ces différentes problématiques, l'exploration des alternatives aux parfums à base d'éthanol est un défi que l'industrie et les milieux académiques tentent de relever. La réticence des consommateurs face aux changements pousse à rechercher des alternatives qui répondent aux caractéristiques des parfums à base d'éthanol, à savoir un parfum transparent et pulvérisable.

La substitution de l'éthanol par l'eau semble être une solution adéquate, mais les composés odorants sont hydrophobes, rendant difficile l'obtention de solutions stables. L'encapsulation et les émulsions sont des pistes prometteuses, bien que chaque méthode présente des défis techniques. Les liposomes, capsules et sphères ne sont pas encore des solutions abouties, notamment en raison de problèmes de fluidité et de transparence. Les microémulsions semblent être une solution appropriée, bien que l'utilisation de tensioactifs à forte concentration suscite des interrogations quant aux qualités sensorielles du produit fini. En théorie, les nanoémulsions pourraient résoudre les problèmes de concentration en tensioactifs, mais les solutions suggérées dans la littérature contiennent encore une quantité excessive de tensioactifs ou des tensioactifs dont l'usage est controversé.

En conclusion, bien que l'encapsulation et les émulsions offrent des perspectives intéressantes, la recherche doit continuer pour surmonter ces défis et développer des formulations innovantes. Si conserver toutes les caractéristiques organoleptiques semble pour l'instant compromis, certaines sociétés font preuve de résilience et apportent des modifications légères aux produits. Par exemple, Microcaps propose un parfum encapsulé avec des capsules visibles et esthétiques, tandis que LVMH développe une nanoémulsion en spray laiteuse. À l'heure actuelle, l'éducation des consommateurs sur l'utilisation de parfums alternatifs semble peu exploitée, malgré la présence croissante sur le marché de produits tels que des parfums solides, des gels ou encore des accessoires parfumés.

Bibliographie

1. Suskind P. Le Parfum. Diogenes Verlag AG. Zurich; 1985.
2. Fernandez X, Antoniotti S. Parfums : matières premières, formulations et applications. 2016;36.
3. Swardt D de. La parfumerie fine aujourd'hui : l'ère du détail ? In: Popelard MD, Wall A, éditeurs. L'art de très près : Détail et proximité [Internet]. Rennes: Presses universitaires de Rennes; 2019 [cité 3 nov 2022]. p. 133-45. (Interférences). Disponible sur: http://books.openedition.org/pur/54239
4. Histoire Du Parfum. Partie 1 (Egypte au XVIème siècle) [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: https://www.sylvaine-delacourte.com/fr/blog/parfums-d-histoire-egypte-au-xvieme-siecle
5. Le Guérer A. Société Française des parfumeurs. [cité 14 oct 2022]. Histoire du parfum. Disponible sur: https://www.parfumeurs-createurs.org/fr/filiere-parfum/histoire-du-parfum-99
6. Larousse É. parfums et cosmétiques - LAROUSSE [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/parfums_et_cosm%C3%A9tiques/77022
7. Achhab F. Un souffle d'histoires. 2021 [cité 27 mars 2024]. Un parfum de poison à la cour de Catherine de Médicis. Disponible sur: https://unsouffledhistoires.com/2021/04/20/un-parfum-de-poison-a-la-cour-de-catherine-de-medicis/
8. Histoire Du Parfum. Partie 2 (XVIIème au XXème siècle) [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: https://www.sylvaine-delacourte.com/fr/blog/parfums-d-histoire-xviieme-au-xxeme-siecle
9. Secret d'histoire : l'Eau de Cologne Jean-Marie Farina de Roger & Gallet - Harper's Bazaar France [Internet]. [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: https://www.harpersbazaar.fr/beaute/secret-dhistoire-leau-de-cologne-jean-marie-farina-de-roger-gallet_1553
10. Ellena JC. Naissance de la parfumerie moderne. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2012. p. 5-15. (Que sais-je ?; vol. 3e éd.). Disponible sur: https://www.cairn.info/le-parfum--9782130607533-p-5.htm
11. Rodrigues AE, Nogueira I, Faria RPV. Perfume and Flavor Engineering: A Chemical Engineering Perspective. Molecules. 22 mai 2021;26(11):3095.
12. Antish S. L'industrue de la Parfumerie. Financi\uc0\u232{}re de la Cit\uc0\u233{}. 2012
13. Premium Beauty News [Internet]. [cité 3 nov 2022]. « La Chine deviendra le 2e marché mondial du parfum » Sylvain Eyraud, Takasago. Disponible sur: https://www.premiumbeautynews.com/fr/la-chine-deviendra-le-2e-marche,18528
14. COSMED. Les entreprises de la filière cosmétique face au COVID-19, enquête nationale. 2020. [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://www.cosmed.fr/app/uploads/2021/01/enquete_cosmed_post_covid.pdf
15. L'Oréal Finance, L'Oréal Rapport Annuel | Marché de la beauté. [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: https://www.loreal-finance.com/system/files/2021-02/LOreal_RIF2021_JP_AGON_FR_0.pdf
16. L'Oréal Finance, L'Oréal Rapport Annuel | Marché de la beauté. [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: https://www.loreal-finance.com/system/files/2022-02/LOreal_RIF2022_CEO_Nicolas_Hieronimus_FR.pdf
17. L'Oréal Finance [Internet]. [cité 19 mars 2024]. L'Oréal Rapport Annuel | Marché de la beauté. Disponible sur: https://www.loreal-finance.com/fr/rapport-annuel-2022/marche-de-la-beaute/
18. Pyo SM, Maibach HI. Skin Metabolism: Relevance of Skin Enzymes for Rational Drug Design. Skin Pharmacol Physiol. 2019;32(5):283-94.
19. Comparison of the metabolism of 10 chemicals in human and pig skin explants - Géniès - 2019 - Journal of Applied Toxicology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.3730
20. Girard C. Les parfums dans les produits cosmétiques. Nancy, France. Université de Lorraine, 2013

21. Girard C. Les parfums dans les produits cosmétiques. Nancy, France. Université de Lorraine, 2013
22. Caro PD, Roux ST. Biosolvants - Conception, propriétés et aspects environnementaux. 2015;19.
23. Sikora E, Małgorzata M, Wolinska Kennard K, Lason E. Nanoemulsions as a Form of Perfumery Products. Cosmetics. déc 2018;5(4):63.
24. DENATURATION DE L'ALCOOL | FEBEA [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: https://www.febea.fr/fr/denaturation-lalcool
25. J'Adore Eau De Parfum - Classic, Iconic Perfume [Internet]. [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: https://www.dior.com/en_us/beauty/products/jadore-Y0715201.html
26. Mnayer D. antioxydants et antimicrobiens. 2014;156.
27. Rombaud N. Etude comparative de trois procédés d'extraction d'huile : aspects qualitatifs et quantitatifs. Application aux graines de lin et aux pépins de raisin. Compiègne, France. Université Technologique de Compiègne. 2013
28. Hacini S, Kaid-Harche M, Fortas Z, Cheriti A, Abbouni B, Abed DE, et al. ETUDE CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DES HUILES ESSENTIELLES DE CORIANDRE, DE FENOUIL ET DE PERSIL. :239.
29. SYNTHÈSE CHIMIQUE - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/synthese-chimique/
30. LANFOSTER. Osmotheque. [cité 2 déc 2022]. Entre nature et synthèse : isolats et produits d'hémi-synthèse par Ange Zola. Disponible sur: https://www.osmotheque.fr/2018/05
31. Rhomberg L. et al. FCF Law, La réglementation brésilienne des produits cosmétiques [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: https://www.ccfb.com.br/wp-content/uploads/2022/02/La-reglementation-bresilienne-des-produits-cosmetiques_FCR_2022-02.pdf
32. EU-Japan Centre for Industrial Cooperation. Guidebook for Exporting/Importing Cosmetics to Japan. 2015 [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: https://www.eu-japan.eu/sites/default/files/publications/docs/cosmetics-japan.pdf
33. Premium Beauty News [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Les réglementations cosmétiques en Asie détaillées à Paris. Disponible sur: https://www.premiumbeautynews.com/fr/les-reglementations-cosmetiques-en,2225
34. Apolinario C. Proche et Moyen-Orient : les clés pour exporter. Expression Cosmétique. 2015;36:30/31
35. Australia Cosmetics Regulations [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: https://www.trade.gov/market-intelligence/australia-cosmetics-regulations
36. Toé Guiguemdé N, Zimé Diawara H, Dori D, Semdé R. Analyse comparée de la réglementation des produits cosmétiques des pays de la CEDEAO par rapport aux pays développés. J Afr Technol Pharm Biopharmacie JATPB. 21 oct 2022;1(1):63-72.
37. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. :151.
38. Hayoun V. Parfums : chefs-d'oeuvres en péril. Le temps. 2010 [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: https://annickleguerer.com/wp-content/uploads/2010/12/Parfums-chefs-d%E2%80%99%C5%93uvre-en-p%C3%A9ril.pdf
39. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. :151.
40. Premium Beauty News [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Refonte du règlement cosmétique de l'Union européenne : épisode 1. Disponible sur: https://www.premiumbeautynews.com/fr/refonte-du-reglement-cosmetique-de,20546
41. Chapitre Ier : Produits cosmétiques. (Articles L5131-1 à L5131-8) - Légifrance [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171374
42. Comprendre REACH - ECHA [Internet]. [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach
43. Introduction - making the difference - in every sense [Internet]. [cité 29 nov 2022].

Disponible sur: https://ifrafragrance.org/about-ifra/introduction
44. IFRA : La fiche. L'observatoire des cosmétiques, Lexique [Internet]. [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: https://cosmeticobs.com/,articles,lexique-cosmetique-5,ifra-969
45. IFRA, notification letter 50th amendment. 2021[Internet]. [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: https://ifrafragrance.org/docs/default-source/ifra-code-of-practice-and-standards/ifra-standards---50th-amendment/ifra-notification-letter-50th-amendment-june-30-2021.pdf?sfvrsn=c919da81_4
46. PCC Group Product Portal [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Propriétés du méthanol et de l'éthanol – en quoi diffèrent-elles ? Disponible sur: https://www.products.pcc.eu/fr/blog/proprietes-du-methanol-et-de-lethanol-en-quoi-different-elles/
47. Kacimi MM. ANALYSE DU SECTEUR DE L'ÉTHANOL SELON LES PRINCIPES DU DÉVELOPPEMENT DURABLE.
48. Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Éthanol de synthèse. Disponible sur: https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-operations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique-tiajb/archive-1/ethanol-de-synthese-j6305/
49. Goullé JP, Guerbet M. Éthanol : pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques. Ann Pharm Fr. 1 sept 2015;73(5):313-22.
50. Larignon I. Alcool : le parfum peut-il s'en sortir ? - Nez le mouvement culturel olfactif [Internet]. Nez. 2022 [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: https://mag.bynez.com/science/alcool-le-parfum-peut-il-sen-sortir/
51. FasterCapital [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Ethanol liberer la puissance de l ethanol une solution de biocarburant durable. Disponible sur: https://fastercapital.com/fr/contenu/Ethanol---liberer-la-puissance-de-l-ethanol---une-solution-de-biocarburant-durable.html
52. Premium Beauty News [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Quelles solutions pour un alcool durable en parfumerie ? Disponible sur: https://www.premiumbeautynews.com/fr/quelles-solutions-pour-un-alcool,23343
53. Ethanol surfin - Origine Européenne ou d'importation - Sebacom [Internet]. 2023 [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: https://www.sebacom.eu/ethanol-surfin/
54. D'adrar U, El M, Dahou M. Distillation (Génie des Procédés). 2020.
55. Dénaturation de l'alcool | La FEBEA [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: https://www.febea.fr/article-ingredient/denaturation-lalcool
56. Grange D. Hoste S. Les composés organiques volatils. Observatoire régional de santé d'Ile-de-France. 2007 [Internet]. [cité 29 mars 2024]. Disponible sur: https://www.ors-idf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/Etudes/2007/Etude2007_1/rapport_cov_final_1_.pdf
57. Christine Boust, Aline Mardirossian. Fiche solvants : Les alcools. Institut National de Recherche et de Sécurité; 2009 nov.
58. La Californie, un Etat qui se veut à l'avant-garde de la lutte pour la défense de la planète. Le Monde.fr [Internet]. 29 sept 2023 [cité 28 mars 2024]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2023/09/29/la-californie-un-etat-qui-se-veut-a-l-avant-garde-de-la-lutte-pour-la-defense-de-la-planete_6191506_3210.html
59. Consumer Products Regulation.
60. Figure 1317.-1. – Chromatogram for the test for volatile impurities of ethanol (96 per cent): a mixture of ethanol and 16 impurities / EUROPEAN PHARMACOPOEIA 11. 2022.
61. Kampf G, Löffler H. Dermatological aspects of a successful introduction and continuation of alcohol-based hand rubs for hygienic hand disinfection. J Hosp Infect. 1 sept 2003;55(1):1-7.
62. Droits d'accises - Commission européenne [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: https://taxation-customs.ec.europa.eu/taxation-1/excise-duties_fr
63. I : Alcools dénaturés (Articles 165 à 192) - Légifrance [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006069568/LEGISCTA000006179178/
64. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur:

https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament
65. Bourgart E. Métabolisme cutané et biomarqueurs d'exposition aux mélanges complexes d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. Université Grenoble Alpes, 2016.
66. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Revue générale de la pharmacocinétique - Pharmacologie clinique. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocinétique/revue-générale-de-la-pharmacocinétique
67. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Biodisponibilité des médicaments - Pharmacologie clinique. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocinétique/absorption-des-médicaments
68. Paquot N. Le métabolisme de l'alcool. Rev Med Liège 2019;74 : 1 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/251978/1/
69. Millet SK. Exposition cutanée aux produits chimiques et choix d'une protection individuelle adaptée: application à huit professions. 1997;
70. Thomas M. Peau sèche et vieillissement cutané: clinique, facteurs agravants et réponses cosmétiques. Université de Lorraine, 2020
71. Twarog C. Particules Janus pour des applications industrielles : stabilités et incorporation de principes actifs. 2017.
72. Marti-Mestres G. Promotion de l'absorption cutanée en cosmétologie : formulations et instruments. Ann Dermatol Vénéréologie - FMC. 1 sept 2022;2(6):448-58.
73. Pilgram GSK, Pelt AME van, Oostergetel GT, Koerten HK, Bouwstra JA. Study on the lipid organization of stratum corneum lipid models by (cryo-) electron diffraction. J Lipid Res. août 1998;39(8):1669-76.
74. Boncheva M. The physical chemistry of the stratum corneum lipids. Int J Cosmet Sci. 2014;36(6):505-15.
75. Förster M. Évaluation de la pénétration cutanée des ingrédients de systèmes dispersés: utilisation combinée des cellules de diffusion et de la microscopie confocale Raman.
76. Georgel A. Penetration Transcutanee Des Substances Actives. Application En Dermocosmetologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2008 [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732837/document
77. Lachenmeier DW. Safety evaluation of topical applications of ethanol on the skin and inside the oral cavity. J Occup Med Toxicol. 13 nov 2008;3(1):26.
78. Gupta R, Badhe Y, Rai B, Mitragotri S. Molecular mechanism of the skin permeation enhancing effect of ethanol: a molecular dynamics study. RSC Adv. 24 mars 2020;10(21):12234-48.
79. Millot C. 4. La molécule d'eau et la liaison hydrogène. In: Euzen A, Jeandel C, Mosseri R, éditeurs. L'eau à découvert [Internet]. Paris: CNRS Éditions; 2015 [cité 22 avr 2024]. p. 54-5. (À découvert). Disponible sur: https://books.openedition.org/editionscnrs/9795
80. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. Adv Drug Deliv Rev. 1 déc 2012;64:128-37.
81. Bommannan D, Potts RO, Guy RH. Examination of the effect of ethanol on human stratum corneum in vivo using infrared spectroscopy. J Controlled Release. 1 août 1991;16(3):299-304.
82. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. J Cosmet Dermatol. juin 2007;6(2):75-82.
83. L'alcool, c'est pour l'apéro pas sur la peau ! | Regard sur les cosmétiques [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/l-alcool-c-est-pour-l-apero-pas-sur-la-peau-768/
84. A review of the science and clinical use of alcohol-based hand rubs. Int J Infect Control [Internet]. 1 janv 2022 [cité 23 mai 2024]; Disponible sur: https://typeset.io/papers/a-review-of-the-science-and-clinical-use-of-alcohol-based-20pvwcw5
85. Löffler H, Kampf G. Hand disinfection: How irritant are alcohols? J Hosp Infect. 1 oct

2008;70:44-8.
86. Barrier Function and Natural Moisturizing Factor Levels After Cumula-tive Exposure to Short-chain Aliphatic Alcohols and Detergents: Results of Occlusion-modified Tandem Repeated Irritation Test. Acta Derm Venereol. 2 nov 2016;96(7):880-4.
87. Angelova-Fischer I, Soltanipoor M, Stilla T, Fischer TW, Kezic S, Jakasa I. Barrier damaging effects of n-propanol in occlusion-modified tandem repeated irritation test: Modulation by exposure factors and atopic skin disease. Contact Dermatitis. 2020;82(1):1-9.
88. Nosbaum A, Nicolas JF, Vocanson M, Rozieres A, Berard F. Dermatite de contact allergique et irritative. Physiopathologie et diagnostic immunologique. Arch Mal Prof Environ. juin 2010;71(3):394-7.
89. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 6 avr 2024]. Les faits en bref: Dermatite de contact. Disponible sur: https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/les-faits-en-bref-troubles-cutan%C3%A9s/prurit-et-dermatite/dermatite-de-contact
90. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=dermite%20d%27irritation
91. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=cytokine
92. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Dermatite de contact - Troubles dermatologiques. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/dermatite-de-contact
93. Soleile et parfums ne font pas bon ménage. Regard sur les cosmétiques [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/soleil-et-parfums-ne-font-pas-bon-menage-288/
94. Ophaswongse S, Maibach HI. Alcohol dermatitis: allergic contact dermatitis and contact urticaria syndrome. Contact Dermatitis. 1994;30(1):1-6.
95. M.A T, T W, F C, G A. Allergie de contact à l'éthanol. A propos d'un cas.. 7. 59. Allerg Contact À Léthanol Propos Un Cas 7 59 [Internet]. 1998 [cité 23 mai 2024]; Disponible sur: https://portaildocumentaire.inrs.fr/Default/doc/SYRACUSE/118745/allergie-de-contact-a-l-ethanol-a-propos-d-un-cas-7-59
96. Kerdudo A. Optimisation de la conservation des cosmétiques: impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation.
97. Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 14 juin 2024]. Microencapsulation des parfums en cosmétique. Disponible sur: https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/cosmetiques-procedes-de-formulation-42634210/microencapsulation-des-parfums-en-cosmetique-j2216/
98. Mamusa M, Resta C, Sofroniou C, Baglioni P. Encapsulation of volatile compounds in liquid media: Fragrances, flavors, and essential oils in commercial formulations. Adv Colloid Interface Sci. 1 déc 2021;298:102544.
99. Lafitte R. Les liposomes au service de la santé et du bien-être. Université de Bordeaux, 2023.
100. Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 19 juin 2024]. Microfluidique et formulation. Disponible sur: https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/chimie-en-flux-continu-42682210/microfluidique-et-formulation-j8010/
101. La microencapsulation. Société Chimique de France. 2011;352,39/40[cité 14 juin 2024]. Disponible sur: https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/2019/12/2011-352-mai-p.39-Fiche-HD.pdf
102. Premium Beauty News [Internet]. [cité 14 juin 2024]. Microcaps, Luzi et Kajal créent un parfum encapsulé sans éthanol. Disponible sur: https://www.premiumbeautynews.com/fr/microcaps-luzi-et-kajal-creent-un,23274
103. PharmaCos-Média [Internet]. [cité 21 juin 2024]. in-cosmetics Global Awards 2024 : Les innovations cosmétiques récompensées. Disponible sur: https://www.pharmacos-media.fr/dossier/in-cosmetics-global-awards-2024-les-innovations-cosmetiques-recompensees-

57457.html
104. Kale SN, Deore SL. Emulsion Micro Emulsion and Nano Emulsion: A Review. Syst Rev Pharm. 19 nov 2016;8(1):39-47.
105. Marie G. L'utilisation Des Nanoemulsions En Cosmétique. Université de Lyon, 2019
106. LVMH. Alcohol-free nanoemulsion perfume. WO 2021/156521. 06/15/21
107. GUT, WOLI SKA-KENNARD, SIKORA, MIASTOWSKA, LASO. Alcohol-free perfume and method for manufacturing an alcohol-free perfume. EP 3 586 817. 01/01/2020
108. GUT, WOLI SKA-KENNARD, SIKORA, MIASTOWSKA, LASO. Method for manufacturing an alcohol-free perfume. EP 3 586 820. 01/01/2020
109. PIECHOCKI, WARREN. Ethanol-free aqueous perfume composition. WO 2005/123028. 12/29/05
110. WIEDEMANN, KAUFHOLD. Ethenolfreie Parfümölmikroemulsion. EP 2 316 408. 25/10/10
111. Lukowicz T. Synergistic Solubilisation of Fragrances in Binary Surfactant Systems and Prediction of their EACN Value with COSMO-RS. 2015;
112. RATAJ NARDELLO, GROSSET-FOURNIER. Volatile aqueous microemulsions of perfumes and essentiels oils based on the use of solvo-surfactant. WO 2014/080150. 30/05/14
113. VERDIER OB, RATAJ-NARDELLO V, Aubry JM, DOUYERE G, MAINGUY C. Parfums sous forme de microémulsions aqueuses. WO2018220147A1, 2018
114. Raynaud E, MURATORE A. Transparent aqueous perfume composition [Internet]. WO2023006523A1, 2023
115. Tego Solve 90 MB ULProspector (cité le 28 juin) Disponible sur : https://www.ulprospector.com/fr/eu/PersonalCare/Detail/1481/747778/TEGO-Solve-90-MB
116. Tego Solve 61 MB ULProspector (cité le 28 juin) Disponible sur : https://www.ulprospector.com/fr/na/PersonalCare/Detail/1483/367271/TEGO-Solve-61-MB
117. Premium Beauty News [Internet]. [cité 26 juin 2024]. « Coty a fait entrer le parfum dans la modernité », Jean Holtzmann, CBO, Coty. Disponible sur: https://www.premiumbeautynews.com/fr/coty-a-fait-entrer-le-parfum-dans,23619

N° d'identification :

TITRE

Utilisation d'éthanol en parfumerie fine et exploration des alternatives innovantes

Thèse soutenue le 24 octobre 2024

Par Laura Martignon

RESUME :

Créée vers 1370, l'Eau de la Reine de Hongrie est le plus ancien parfum alcoolique connu. Aujourd'hui, ce type de parfum représente la majorité des parfums vendus dans le monde. Ils sont principalement composés d'un concentré parfumant lipophile dilué dans de l'éthanol. Cependant, l'application d'éthanol sur la peau peut entraîner des intolérances cutanées, allant de la simple sécheresse à la dermatite de contact. De plus, l'éthanol est classé parmi les composés organiques volatils (COV), qui contribuent à l'augmentation de la production d'ozone troposphérique, et ses méthodes de production ne sont pas écologiques, posant ainsi un défi environnemental.

Bien que l'éthanol soit largement utilisé pour la formulation de la majorité des parfums en raison de ses nombreux avantages, notamment son excellente capacité à solubiliser les substances lipophiles, il est crucial d'explorer des alternatives. L'objectif de ce manuscrit est donc de rechercher des substituts aux parfums éthyliques. Néanmoins, les consommateurs montrent encore une certaine réticence à changer leurs habitudes. C'est pourquoi ces recherches se concentrent sur le développement d'une solution qui respecte les caractéristiques des parfums éthyliques, c'est-à-dire une solution aqueuse transparente et pulvérisable.

MOTS CLES :
Parfums, Formulation, Ethanol, Alternatives, Solubilisation

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
		Expérimentale ☐ **Bibliographique** ☒ **Thème** ☐

Thèmes **1 – ~~Sciences fondamentales~~** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – ~~Médicament~~ **4 – ~~Alimentation – Nutrition~~**
5 - ~~Biologie~~ **6 – ~~Pratique professionnelle~~**

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24/10/2024

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : MARTIGNON Laura. Sujet : utilisation d'éthanol en parfumerie fine et exploration des alternatives innovantes Jury : Président : Ariane Boudier, Enseignant-chercheur. Directeur : Ariane Boudier, Enseignant-chercheur. Juges : Franceline Reynaud, Enseignant-chercheur. Laurent Peres, Ingénieur Brevet. Hélène Jaffredou, Directrice veille innovation recherche et développement.	Vu, Directeur de thèse : Ariane Boudier, visa de validation le 02/09/2024. Président de jury : Ariane Boudier, visa de validation le 17/09/2024. Référent des thèses d'exercice, visa de validation le 17/09/2024.
Vu et approuvé, Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, ***Pr. Raphaël DUVAL*** Nancy, le 01-10-24	Vu, La Présidente de l'Université de Lorraine, ***Hélène BOULANGER*** Nancy, le N° d'enregistrement : 13765