

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE

PHARMACIE



Mémoire de fin d'études

Les conservateurs dans les produits pharmaceutiques : les Parabènes dans les formes liquides non stériles : Etat des lieux

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur

en Pharmacie Session : Septembre 2022

Présentée par:

Mr. Touati Adel

Mr. Belkheiri Mohamed Lamine

Mr. Amedjekouh Tarek

Les membres du jury :

- Président : Dr. Mahfoud. M

Maître-assistant en Microbiologie

- Examineur : Dr. Aries. S

Maître-assistant en Chimie Minérale

- Promoteur : Dr. Benghezal. I

Maître-assistant en Biophysique Pharmaceutique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

La première personne que nous tenons à remercier est notre encadrant Dr.BENGHAZEL . I pour l'orientation, la confiance, la patience et ses bonnes explications qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions. Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACES

Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donnée la santé, le courage, la patience de terminer ce travail.

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mes chères sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mes chers frères, pour leur appui et leur encouragement.

A mes deux chers trinômes Pour leur aide, leur compréhension et leur appui permanent.

À mes amis En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

Sommaire

Liste des tableaux	VI
Liste des figures	VII
Liste des abréviations.....	VII
<u>Introduction</u>	01
<u>CHAPITRE I : Généralité sur les conservateurs</u>	02
1. DÉFINITIONS ET ASPECTS RÉGLEMENTAIRES	03
1.1. Définition.....	03
1.2. Les conservateurs dans l'alimentation.....	03
1.3. Les conservateurs dans les médicaments.....	04
2. LA CIBLE DES CONSERVATEURS : LES MICRO-ORGANISMES	05
2.1. Classification des micro-organismes.....	05
2.2. Contamination des produits et conséquences.....	06
2.2.1. Circonstances d'une contamination.....	06
2.2.2. Conséquences d'une contamination.....	08
2.3. Résistance des micro-organismes.....	09
3. Mécanismes d'action des conservateurs	10
4. Qualités requises d'un conservateur	11
5. Evaluation de l'efficacité d'un système conservateur	12
6. Choix du système conservateur	13
<u>CHAPITRE II : Les Parabènes et leurs utilisations</u>	14
1. Parabène	15
1.1 Définition.....	15
1.2 Structure chimique.....	15
1.3 Propriétés physicochimique.....	16

2. Identification des parabènes.....	18
2.1 Les parabènes à l'état naturel.....	18
2.2 Les parabènes ans l'industrie.....	18
3. Mode d'action des parabènes.....	19
4. Pharmacocinétique.....	20
4.1 Absorption.....	20
4.2. Métabolisme.....	21
4.3 Excrétion.....	21
5. L'étude de toxicité.....	22
5 .1 Toxicité aiguë.....	22
5.2 Toxicité chronique.....	24
5.3 Cancérogénicité.....	26
5.4 Etudes de Génotoxicité.....	27
5.5 Etudes de Tératogénicité / Toxicité reproductive.....	27
5.6 Autres.....	28
6. Avantages des Parabènes.....	29
7. Limites des parabènes.....	30
8. Utilisation des parabènes.....	30
9. Autres effets des parabènes.....	33

CHAPITRE III : Les risques des Parabènes et les alternatives

<u>possibles.....</u>	35
1. Les parabènes : des perturbateurs endocriniens ?.....	36
1.1. Généralités sur les perturbateurs endocriniens.....	36
1.2. Parabènes et effet oestrogénique.....	37
1.3. Parabènes et trouble de la reproduction masculine.....	40
2. Historique de la controverse des parabènes.....	40

2.1. Historique de la controverse et évolution de la réglementation.....	41
2.2. Les parabènes vus par les médias et la population.....	44
3. Les alternatives aux parabènes.....	47
3.1. Une substitution toute aussi controversée.....	47
3.2. Remplacement par d'autres agents conservateurs plus naturels.....	49
3.3. Développement de nouveaux conditionnements.....	50
<u>CHAPITRE IV : Etude Expérimentale</u>.....	52
1. Tableau des Solutions buvables commercialisé en Algérie.....	53
1.1. Problématique.....	53
1.2. L'objectif.....	53
1.3. Matériel et Méthode.....	53
1.4. Résultats et interprétation.....	54
2. Étude quantitative.....	58
2.1. Matériel de la recherche.....	58
2.2. Objectif des enquêtes.....	58
2.3. Méthodologie.....	58
2.3.1. Définition de la méthode utilisée.....	58
2.4. Réalisation.....	59
2.4.1. Réalisation de questionnaire pour les professionnels.....	92
2.5. Distribution.....	60
2.6. Analyse statistique.....	60
3. Discussion.....	69
Conclusion.....	71
Référence bibliographique	72
Résumé.....	77
Annexe	79

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents types de micro-organismes, leurs tailles et leurs natures cellulaires.....	05
Tableau 2 : Les différentes propriétés physico-chimiques des parabènes.....	17
Tableau 3 : DL50 et DL100 mesurées par diverses études chez différents animaux.....	23
Tableau 4 : Données d'écotoxicité sub-chronique ou chronique des parabènes.....	26
Tableau 5 : DSEO mesurées ou estimées par Yamamoto et al. En 2007 et 2011 des Daphnies.....	26
Tableau 6 : Comparaison de la structure chimique entre le méthylparabène et l'oestradiol.....	37

Liste des figures

Figure 1: Structures des principaux parabens	16
Figure 2 : Historique de la controverse des parabènes.....	41
Figure 3 : Exemple d'allégations "sans paraben".....	44
Figure 4 : Proposition de loi Lachaud	46

Abréviations

EFSA : L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments.

DJA : La Dose Journalière Admissible.

EP : La Pharmacopée Européenne.

CAS: Chemical Abstracts Service.

ACS: American Chemical Society.

CMI: Concentration Minimal Inhibitrice.

DL : La dose Létale.

LOEC: Lowest Observed Concentration.

NOEC: No Observed Effect Concentration.

DSEO: Dose Sans Effet Observable.

L'EFSA : L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments.

L'INERIS : L'Institut National de l'Environnement industriel et des Risques.

AFSSAPS : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

L'ANSM : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

EMA: European Medicine Agency.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation.

CSSC : Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs.

AMM : Autorisation de Mise sur la Marché.

BPL : les Bonnes Pratiques de Laboratoire.

FEBEA : Fédération des Entreprises de la Beauté.

ANP : l'Académie Nationale de Pharmacie.

MeP : Méthyl Parabène.

BuP : Butyle Parabène.

EtP : Ethyle Parabène.

BzP : Benzyl Parabène

APHB : Acide ParaHydroxiBenzouique

Introduction :

Depuis 1920, les parabènes sont employés comme agents de conservation pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques. Utilisés comme conservateurs dans les produits pharmaceutiques, leur utilisation est rapidement étendue aux produits de soins personnels et alimentaires.

En effet, leur large spectre d'activités contre les levures, moisissures et bactéries, leur stabilité chimique, leur faible degré de toxicité systémique et allergénique, ainsi que leur faible coût de production, expliquent la grande popularité de ces conservateurs à travers le monde.

Les parabènes sont principalement employés dans les produits de soins personnels et les produits pharmaceutiques, l'exposition aux parabènes est quasi omniprésente dans la population mondiale.

L'innocuité des parabènes a été remise en question en 2004 par une étude ayant rapporté la présence de parabènes dans des tumeurs du sein d'une vingtaine de patientes cancéreuses.

Ceci ouvert la voie aux questionnements du grand public concernant les parabènes et leur potentiel toxique sur la santé humaine. D'ailleurs, de nombreux produits sur le marché sont maintenant étiquetés comme étant « sans parabène », ce qui est devenu un argument marketing pour favoriser la vente de ces produits.

Chapitre I :

Généralité sur les **conservateurs**

1. DÉFINITIONS ET ASPECTS RÉGLEMENTAIRES

1.1. Définition :

Un conservateur est défini comme toute substance capable de s'opposer aux altérations d'origines physique (photo dégradation, dissociation, biodégradation, etc.) chimiques (transformation par réaction d'oxydoréduction avec l'air ou un composant, ou un contenant) ou microbiologiques d'un produit (altération par les bactéries en général).

Ils allongent la durée d'utilisation ou de mise en vente d'un produit, son efficacité et parfois améliorent la sécurité alimentaire.

Ces produits sont proches des stabilisateurs et en ont souvent aussi la fonction.

1.2. Les conservateurs dans l'alimentation :

Les additifs alimentaires sont comestibles mais ne constituent pas à eux seuls des aliments, il est ainsi nécessaire que ces substances soient ajoutées à une préparation alimentaire pour pouvoir être consommées.

Les additifs alimentaires sont utilisés dans un but technologique, ils peuvent ainsi servir à modifier la couleur des aliments, à conserver longtemps les denrées alimentaires ou encore ils agissent sur leur texture.

En revanche, les arômes, par exemple, ne font pas partie de la liste des additifs alimentaires, c'est pourquoi un produit industriel annoté de la mention « sans additif » peut contenir tout de même des arômes de synthèse artificiels.

Les vitamines ajoutées aux produits alimentaires ne font également pas partie de la liste des additifs alimentaires.

La plupart des additifs sont recensés et référencés à l'aide d'une dénomination spécifique sous forme de code.

Ce dernier commence par la lettre E qui signifie « Europe » et il est précédé par différents chiffres en fonction de la catégorie et du type d'additif alimentaire. Par exemple, les colorants alimentaires sont représentés par les codes compris entre E100 à E199.

Les additifs alimentaires peuvent également s'associer entre eux pour obtenir des denrées alimentaires ayant différentes qualités : une texture onctueuse ou moelleuse, accompagnée d'une conservation satisfaisante sur la durée, leurs effets sont alors potentialisés.

À ce jour, il existe une vaste liste des additifs alimentaires qui sont utilisés pour plusieurs qualités qu'ils apportent aux denrées alimentaires industrielles.

L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) valide et évalue chaque additif alimentaire et communique ensuite une dose journalière admissible (DJA) qu'un sujet peut ingérer sans risque.

Cette dose diffère en fonction de chaque additif alimentaire. La commission européenne accepte ensuite l'additif présenté sans danger. À ce jour, une longue liste des additifs alimentaires est déjà validée.

Toutefois, elle n'est pas définitive, il arrive que la liste des additifs alimentaires présentés sans risque soit controversée et modifiée, suite notamment à de nouvelles études scientifiques.

De ce fait, certains additifs voient leur DJA changée ou, plus rarement, ils sont supprimés définitivement des denrées alimentaires et ne peuvent plus être utilisés à ces fins.

Enfin, comme précisé précédemment, les additifs alimentaires sont mentionnés obligatoirement dans la liste des ingrédients qui figure sous forme d'étiquetage sur l'emballage de chaque produit alimentaire.

La législation européenne classe les additifs alimentaires selon des codes bien précis. Il existe une liste des additifs alimentaires pour les colorants (de E100 à E199), pour les conservateurs (de E200 à E299), pour les antioxydants (de E300 à E399) mais aussi pour d'autres substances comme les stabilisants par exemple.

Les additifs alimentaires fabriqués de façon artificielle sont moins coûteux et sont donc plus avantageux pour l'industrie agroalimentaire qui les utilise et les combine très souvent.¹

1.3. Les conservateurs dans les médicaments :

Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication.

L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament.

Il sert aussi à acheminer le principe actif vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. L'excipient devrait être bien toléré.

Néanmoins, certains peuvent entraîner des intolérances individuelles : il s'agit des excipients à effet notoire, comme le lactose ou l'huile d'arachide, par exemple : La présence de ces excipients à effet notoire détermine certaines précautions d'emploi propres à tel ou tel médicament générique, en fonction des effets indésirables qu'ils peuvent provoquer.

¹ Clara Del Rio Y Quintana (Rédactrice spécialisée en Naturopathie) article : additifs alimentaires 15/11/2021

Exp : Parahydroxybenzoates et leurs sels : Irritation de la peau , urticaire , difficultés à respirer.²

2. LA CIBLE DES CONSERVATEURS : LES MICRO-ORGANISMES :

2.1. Classification des micro-organismes :

Les microorganismes sont des êtres vivants microscopiques. Les bactéries, les microalgues et de nombreux champignons comme les levures font partie des microorganismes. Parfois les virus sont également considérés comme des microorganismes.³

Micro-organisme	Taille approximative	Nature des cellules
Virus	0,01-0,25µm	Acellulaire
Bactérie	0,1-10µm	Procaryote
Mycètes	2µm–10 µm	Eucaryote
Protozoaires	2–1000µm	Eucaryote
Algues	1µm–plusieursmètres	Eucaryote

Tableau 1 : Les différents types de micro-organismes, leurs tailles et leurs natures cellulaires

Les micro-organismes sont très nombreux. On a donc choisi une classification en fonction de leur origine ou règne. Il y a trois catégories de micro-organismes :

- Dans le règne animal: les *protozoaires* (organismes eucaryotes)
- Dans le règne végétal: les *champignons*, dont les moisissures et les levures (organismes eucaryotes)
- les procaryotes (bactéries)

NB : Les virus sont des agents infectieux de très petite taille (10 à 300µm). Ils ne sont pas considérés comme des cellules. Pour se multiplier, ils sont obligés de parasiter des cellules vivantes.⁴

² <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>

³ https://sciencesnaturelles.ch/synthetic-biology-explained/what_is_synthetic_biology_/elements/microorganisms

⁴ <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/concours-paramedicaux/lorigine-des-contaminations-les-micro-organismes>

2.2. Contamination des produits et conséquences :

Les interactions entre l'homme et les microbes sont nombreuses et variées, aussi bien négatives (maladies) que positives : conservation des aliments, fermentation alimentaire, apports de vitamines quand celles des aliments stockés ont disparu (croûtes de fromages orangés à brévibactéries riches en carotène, un précurseur de la vitamine A, Lactobacillus et Streptococcus des yaourts apportant des vitamines du groupe B, les bactéries lactiques des choux fermentés sont une source de vitamine du groupe C, Bacillus subtilis natto dans le soja fermenté apporte de la vitamine K).⁵

Dans un être humain en bonne santé, il y a plus de cellules microbiennes que de cellules humaines.⁶

2.2.1. Circonstances d'une contamination :

Aux échelles microscopiques, les organismes sont confrontés à une physique et à des besoins particuliers.

Pour se nourrir, les micro-organismes ont besoin de :

- substances organiques :
 - glucides (sucres) : glucose, lactose... apport de carbone et d'énergie. Utilisation soit par respiration (dégradation totale : gaz), soit par fermentation (composés divers issus du « découpage » plus ou moins important des sucres).
Les produits de ces fermentations sont des déchets et sont donc rejetés dans le milieu naturel.
 - protides (protéines) : apport de substances azotées.
 - Dégradation plus ou moins importante des protéines avec libération d'acides aminés, peptides, voire ammoniac : c'est la protéolyse.
 - lipides : éventuellement — apport de carbone et d'énergie.
 - Libération d'acides gras : appelée la lipolyse.
 - La quantité de lipides a un effet protecteur sur la destruction des bactéries par de hautes températures.
- Substances minérales : sels.
- Facteurs de croissance : vitamines.
- Eau.

Par le froid, on stoppe la croissance de la majorité des micro-organismes qui vont se maintenir en état de dormance, sans multiplication.

⁵ Marc-André Selosse, Jamais seul. Ces microbes qui construisent les plantes, les animaux et les civilisations, Actes Sud Nature, 2017, p. 101.

⁶ Thierry Magnin, Penser l'humain au temps de l'homme augmenté : Face aux défis du transhumanisme, 2017, 304 p. (ISBN 978-2-226-42398-6, lire en ligne [archive]), p. 112.

L'importance du temps de chauffe permet, pour une température donnée, de parvenir à une destruction plus ou moins complète ; une augmentation de température impliquant une diminution du temps de chauffe. Les principaux traitements thermiques sont la pasteurisation et la stérilisation.

À une température favorable adaptée et optimale, on permettra le développement de certaines espèces :

- psychrophiles : température optimale de 12 à 15 °C
- psychrotrophes : température optimale de 25 à 30 °C
- mésophiles : température optimale de 30 à 45 °C
- thermophiles : température optimale de 55 à 75 °C

L'interaction de micro-organismes différents peut varier :

- la métabiose : succession sur un même milieu de micro-organismes ; les premiers préparent le « terrain » pour les suivants, puis stoppent leur multiplication et enfin disparaissent ;
- la symbiose : développement sur un même milieu et en même temps de plusieurs espèces microbiennes, ces espèces se favorisant mutuellement ;
- l'antibiose : il en existe plusieurs formes
 - par compétition, lié au nombre et à la virulence d'une espèce ; la plus combative occupant le milieu, celui-ci devient impropre au développement de l'espèce la plus faible,
 - par inhibition : les antibiotiques,
 - par parasitisme : les bactériophages ou virus dont la multiplication est 25 à 100 fois plus rapide que celle des bactéries.

L'activité des micro-organismes dans la biosphère et leur rôle dans les cycles biogéochimiques sont essentiels pour toutes les formes de vie sur Terre.

La microbiologie est la science ⁷ qui étudie les micro-organismes.

⁷ by David B Dusenbery ; Review by: Howard A [Review: The Mechanical World of Microorganisms : Living at Micro Scale: The Unexpected Physics of Being Small](#) [archive] ; StoneBioScience, Vol. 60, No. 11 (décembre 2010), p. 950-951

2.2.2. Conséquences d'une contamination :

La prise en compte du risque et de l'incertitude dans les actes quotidiens de consommation semble devenir une préoccupation évidente pour le consommateur : ces risques ne se cantonnent plus à des biens spécifiques de nature addictive (cigarettes, alcool, drogues) mais peuvent être étendus à une large gamme de produits de consommation courante comme, par exemple, les aliments, les produits ménagers, la wifi et les téléphones portables, produits pour lesquels le consommateur / fabricant peut s'interroger, à tort ou à raison, sur la nature risquée de leur consommation / fabrication, du fait de la présence inhérente, accidentelle ou frauduleuse d'éléments nocifs pour la santé.

Les risques potentiels associés à des biens de consommation courante, dont les produits alimentaires, n'ont pas la même nature.

Certains sont liés aux produits eux-mêmes lorsqu'ils sont consommés dans des proportions non raisonnables (e.g. maladies cardio-vasculaires associées à une alimentation trop riche en graisses et sucres).

D'autres, en revanche, sont liés à la présence d'éléments nocifs tels que des composés chimiques ou encore des micro-organismes pathogènes.

Parallèlement à ce clivage, on peut distinguer les risques dont les effets possibles surviennent très rapidement après l'acte de consommation (e.g. la survenue de toxico-infections liées à la présence de micro-organismes pathogènes) et ceux dont les effets possibles sont assortis d'une durée de latence relativement longue (e.g. l'apparition de cancers liés à la présence de pesticides).

Néanmoins, quel que soit le cas de figure envisagé, le consommateur peut penser qu'il existe un lien entre la quantité qu'il consomme et l'exposition au risque.⁸

Qu'elle soit particulière, chimique ou microbiologique, la contamination pouvant impacter une fabrication ou une activité se situe toujours à des niveaux quantitatifs difficilement mesurables ou détectables.

L'observation des secteurs d'activité qui y sont sensibles montre que, la plupart du temps, la détection d'une contamination résulte de l'apparition d'un défaut affectant le produit fabriqué (ou le malade dans le cas de la contamination hospitalière).

Comme ce défaut ne peut être repéré qu'avec un certain décalage au cours du cycle de fabrication, les enquêtes et actions correctives coûtent toujours trop chères et leurs résultats sont souvent aléatoires.

On comprend donc qu'une bonne maîtrise des problèmes de contamination doit limiter l'impact des contaminants potentiels, mais également permettre de prendre le plus rapidement possible les actions correctives nécessaires.

⁸ <https://www.cairn.info/revue-economique-2010-3-page-543.htm>

Cette maîtrise suppose connaissance et compréhension des phénomènes, mais aussi le choix dans l'organisation et le management de l'entreprise.⁹

2.3. Résistance des micro-organismes :

Les agents antimicrobiens – tels que les antibiotiques par exemple – sont des substances utilisées pour éliminer des micro-organismes ou pour arrêter leur développement ou leur multiplication.

Ils sont couramment utilisés dans des médicaments à usage humain ou vétérinaire pour traiter une grande variété de maladies infectieuses.

La résistance aux antimicrobiens (RAM) désigne la capacité des micro-organismes à résister à ces traitements.

L'utilisation abusive ou à mauvais escient d'antibiotiques engendre l'émergence et la propagation de microorganismes qui y sont résistants, ce qui rend les traitements inefficaces et représente un risque sérieux pour la santé publique.

Un exemple bien connu de bactérie ayant acquis une résistance à plusieurs antibiotiques est le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Les bactéries résistantes peuvent se propager par différentes voies. Lorsqu'une résistance aux antimicrobiens apparaît dans des bactéries zoonotiques présentes chez des animaux ou dans des aliments, ces bactéries peuvent se transmettre à l'homme et le traitement des maladies infectieuses humaines peut devenir inefficace.

Dans le domaine de la sécurité alimentaire, les décideurs ont pour mission de protéger les consommateurs contre tout risque potentiel présent dans la chaîne alimentaire mais aussi de définir les meilleures options de lutte possible pour diminuer ces risques.

Les scientifiques et les évaluateurs du risque, quant à eux, analysent les facteurs susceptibles de conduire à la présence de bactéries résistantes dans les aliments et chez les animaux, afin de fournir des avis scientifiques utiles aux décideurs.¹⁰

Certaines bactéries sont naturellement insensibles aux produits antimicrobiens.

D'autres bactéries trouvent des moyens de garder leur concentration interne de biocides à des niveaux qui sont sans danger pour elles, par exemple en limitant la quantité de biocide qui pénètre dans la cellule ou en évacuant les biocides déjà à l'intérieur.

⁹ <https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1997/14contami.htm>

¹⁰ <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/antimicrobial-resistance>

Certaines bactéries peuvent soit utiliser des enzymes pour altérer les produits antimicrobiens, soit modifier leur enveloppe extérieure afin que les produits n'aient pas d'endroits à attaquer ou ne puissent pas pénétrer à l'intérieur de la cellule.¹¹

3. Mécanismes d'action des conservateurs :

Selon le conservateur antimicrobien employé, on distingue deux modes d'action :

- **Conservateur bactéricide :**

Ayant la capacité de tuer des bactéries.

Les propriétés bactéricides varient d'une substance à l'autre, en termes de spectres d'action, d'efficacité, de durée d'action... Un bactéricide est un type d'antimicrobien. On parle aussi de désinfectant pour des bactéricides utilisés sur des objets inertes.

Les parabènes étaient le principal agent bactéricide contre les bactéries à Gram négatif (*Pseudomonas fluorescens*, *Escherichia coli*, *Erwinia amylovora*). Citons aussi l'alcool benzylique, le chlorure de benzalkonium et le digluconate de chlorhexidine qui sont combinés pour la désinfection en hôpital.¹²

- **Conservateur bactériostatique :**

Inhibiteur de la multiplication des bactéries sans les tuer.

Donc le conservateur doit agir au niveau des microorganismes sans toxicité pour les cellules humaines. Le site d'action ou la cible du conservateur peut être ; la paroi bactérienne, membrane, synthèse protéique, enzymes, ADN ou ARN bactérien

Les mélanges de conservateurs présentent de nombreux avantages comme la possibilité de diminuer la concentration de chaque éléments et par là même les éventuels effets secondaires, et augmenter l'efficacité par synergie.¹³

¹¹https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/fr/biocides-resistance-antibiotiques/index.htm

¹² Evaluation of synergistic effects of three bactericidal agents associated in an antiseptic formulation J. Chevalier et al., *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, Vol.70, Issue 2, July 1995, Pages 155-159 [archive]

¹³ Evaluation of synergistic effects of three bactericidal agents associated in an antiseptic formulation J. Chevalier et al., *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, Vol.70, Issue 2, July 1995, Pages 155-159 [archive]

4. Qualités requises d'un conservateur :

Les ingrédients de conservation diffèrent largement, de même que leur faculté de conserver un produit.

Les ingrédients de conservation varient quant au spectre de microorganismes contre lesquels ils permettent de lutter. Certains peuvent être efficaces contre les bactéries et non contre les champignons, tandis que d'autres peuvent être efficaces uniquement contre les champignons.

- L'objectif est d'utiliser les agents conservateurs à de faibles concentrations, qui se limitent à ce qui est nécessaire pour une conservation efficace du produit et une utilisation sans danger pour les consommateurs. Les régulateurs suivent de près les rapports scientifiques et réglementaires internationaux afin de réexaminer régulièrement la sécurité des ingrédients.
 - Le conservateur doit présenter un large spectre d'activité. Il doit être efficace contre les bactéries Gram+ et Gram-, les levures et les moisissures.
 - Un système de conservation décrit la combinaison des propriétés physiques uniques d'un produit, son conditionnement, et les ingrédients de conservation utilisés dans les formulations cosmétiques afin de garantir la qualité du produit et la sécurité des consommateurs. L'activité de l'eau et le pH sont deux des attributs physiques les plus importants d'un produit, qui servent de base à la sélection d'ingrédients de conservation compatibles.
 - Un pH très élevé ou très bas a tendance à inhiber la prolifération microbienne, mais convient rarement aux produits et aux bienfaits recherchés pour les consommateurs. Les produits qui se situent dans une gamme de pH neutre constituent un milieu où les microorganismes sont plus susceptibles de survivre et de proliférer.
 - L'activité de l'eau affectera le potentiel de prolifération microbienne. ¹⁴
-
- Le conservateur idéal devrait être incolore, inodore et insipide dans le produit fini. En outre, il doit être facile à utiliser et incorporer.
 - Les conservateurs devraient être non-volatiles
 - Il faut considérer la compatibilité du conservateur avec le processus de fabrication, ainsi qu'avec les matériaux de conditionnement.
 - Un produit est considéré comme pratiquement stable lorsque, dans un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables; de plus, il est entendu que le produit doit être conservé dans des conditions appropriées et prescrites de température, d'humidité et d'exposition à la lumière et qu'un récipient convenable a été utilisé .

¹⁴ <https://be-cosmetiques.be/fr/conservateurs-cosmetiques>

- Les conservateurs devraient maintenir leur efficacité durant toute la vie du produit. Ils doivent présenter une activité constante dans le temps. De plus, ils ne doivent pas être dégradés, évitant ainsi le risque de produire des métabolites pouvant modifier les caractéristiques du produit, ou bien néfastes à la santé de l'utilisateur.
- Un conservateur doit être rentable, facilitant ainsi son utilisation sur une base commerciale peu onéreuse.

5. Evaluation de l'efficacité d'un système conservateur :

➤ Test d'efficacité des conservateurs :

Le test d'efficacité des agents de conservation antimicrobiens mesure l'efficacité des agents de conservation antimicrobiens ajoutés aux formes posologiques non stériles ou aux récipients multidoses pour empêcher la croissance de micro-organismes qui pourraient être introduits accidentellement pendant le processus de fabrication ou l'utilisation du produit.

L'efficacité antimicrobienne doit être démontrée dans toutes les injections conditionnées dans des récipients multidoses, des formes topiques et orales multidoses et d'autres formes posologiques contenant des conservateurs antimicrobiens.

Ce test doit être effectué sur tous les produits à base aqueuse, y compris les liquides ophtalmiques, otiques, nasaux, oraux, d'irrigation et de dialyse.

Les tests effectués par EUROLAB satisfont aux critères définis par la section générale 51 des tests d'efficacité antimicrobienne de l'USP.

Ce test peut également être effectué pour se conformer aux exigences détaillées dans la pharmacopée européenne (PA) ou dans d'autres normes internationales.

Nous avons une vaste expérience de travail avec des organismes USP, ainsi qu'une excellente compréhension des systèmes de conservation et des techniques de neutralisation efficaces.

Nous fournissons des données scientifiquement solides en plaçant trois fois et en proposant de multiples re-tests.

Nous avons également les ressources nécessaires pour tester des échantillons avec un temps d'attente minimal.¹⁵

¹⁵ <https://www.eurolab.net/fr/testler/medikal-cihaz-testleri/antimikrobiyal-koruyucu-etkinlik-testi/>

6. Choix du système conservateur :

Le choix d'un système conservateur se fait sur plusieurs critères prenant en compte des paramètres physicochimiques de formulation (forme galénique, sens de l'émulsion, activité de l'eau, pH), le spectre antimicrobien des conservateurs (antibactérien, antifongique) et la réglementation en vigueur dans le pays où le produit sera commercialisé.

Un seul conservateur ne peut réunir l'ensemble de ces critères, et des associations de conservateurs qui peuvent agir en synergie sont souvent utilisées.

En raison d'une demande croissante de diminution ou suppression des agents conservateurs, les fabricants s'orientent vers des améliorations des conditionnements permettant même d'obtenir des produits stériles exempts de conservateurs.

CHAPITRE II :

LES PARABENES ET

LEURS

UTILISATIONS

1. Parabène :

1.1 Définition :

Un parabène est un parahydroxybenzoate d'alkyle, c'est-à-dire un ester résultant de la condensation de l'acide parahydroxybenzoïque avec un alcool.

La structure générale d'un parabène étant donnée par l'illustration ci-contre, les différents composés de cette famille diffèrent par la nature du groupe alkyle R.

Les parabènes sont très largement utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques, les médicaments et les aliments, pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques.

Actuellement leur utilisation est largement controversée en raison de leur capacité à activer les récepteurs des œstrogènes, induisant une possible action sur la fertilité et les tumeurs œstrogéno-dépendantes (tels le cancer du sein).¹⁶

1.2 Structure chimique :

Les composés de la famille des parabènes les plus couramment utilisés sont :

- le méthylparabène ou 4-hydroxybenzoate de méthyle (E218) et son sel de sodium (E219).
- l'éthylparabène ou 4-hydroxybenzoate d'éthyle (E214) et son sel de sodium (E215).
- le propylparabène ou 4-hydroxybenzoate de propyle (E216) et son sel de sodium (E217).
- l'isopropylparabène.
- le butylparabène.
- l'isobutylparabène.
- le benzylparabène.

Ces esters existent sous forme de sels sodiques, potassiques ou calciques, Et la figure 1 présente les structures chimiques des principaux parabènes.¹⁷

¹⁶ « PARABENES - INERIS » [archive]

¹⁷ <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Parabene.html>

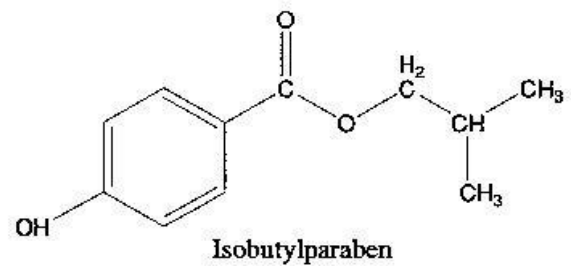
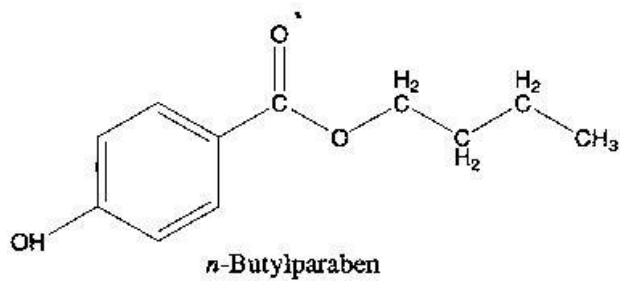
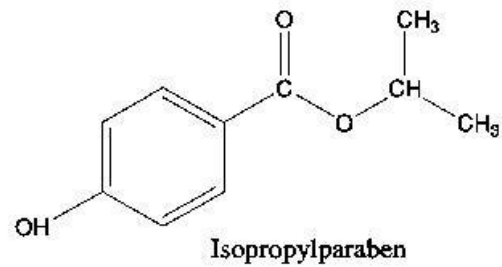
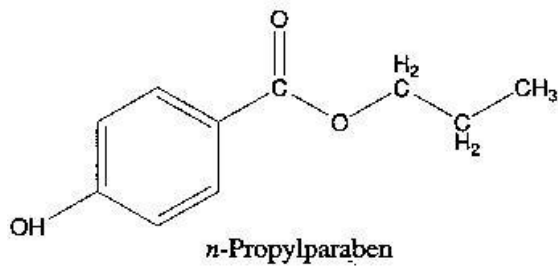
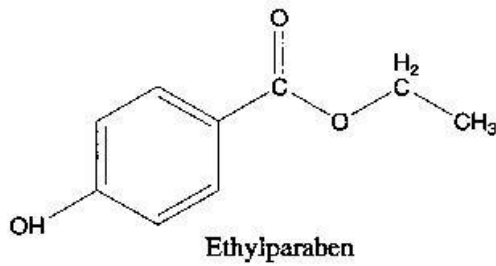
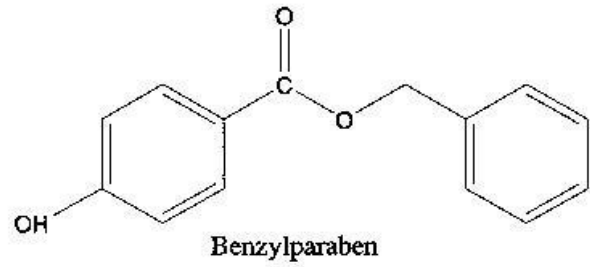
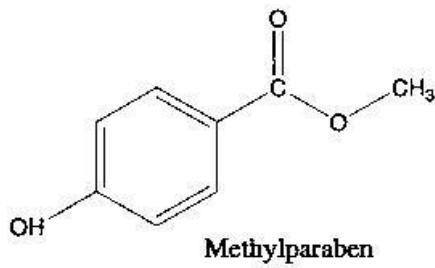


Figure 1 : Structures des principaux parabens

1.3 Propriétés physicochimique :

Les parabènes constituent la famille des esters de l'acide p hydroxy benzoïque. Les différentes propriétés physico-chimiques des parabènes les plus couramment utilisés sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

R	Methyl	Ethyl	Propyl	Butyl
N° CAS*	99-76-3	204-399-4	202-307-7	202-318-7
N° EINECS**	202-785-7	204-399-4	202-307-7	202-318-7
N°INS/E (Ester/Sel)	E218/E219	E214/E215	E216/E217	
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	152,05	166,06	180,08	194,09
Pf (°C)	131	116-118	96-98	
Peb (°C)	270-280	297-298		
Solubilité dans l'eau à 25°C	0,25%	0,17%	0,05%	0,02%
PKa	8,17	8,22	8,35	8,37
Apparence (à 25°C)	Cristaux incolores sans odeurs et sans goût			

Tableau 2 : Les différentes propriétés physico-chimiques des parabènes

*** : Numéro attribué par le Chemical Abstracts Service (CAS), une division de l'American Chemical Society (ACS) pour désigner une substance chimique. Le but est de faciliter les recherches dans la base de données.**

**** : Permet d'identifier une substance chimique répertoriée dans l'inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes et dangereuses.**

Cependant, on trouve aussi l'isopropyl, l'isobutyl et le benzylparaben qui ne sont pas détaillés dans le tableau du fait de leur faible emploi.

2. Identification des parabènes :

2.1 Les parabènes à l'état naturel :

Les parabènes existent aussi à l'état naturel dans certains aliments tels que la mûre, l'orge, la fraise, le cassis, la vanille, la carotte ou l'oignon.

On les trouve aussi naturellement dans le corps humain (précurseur du coenzyme Q10) où ils sont rapidement absorbés, métabolisés et excrétés.¹⁸

2.2 Les parabènes dans l'industrie :

Les seuls parabènes autorisés dans les domaines de l'industrie sont les méthyl parabène, éthyl parabène et propyl parabènes et leurs sels.

Les noms commerciaux des méthylparaben, éthylparaben et du propylparaben sont respectivement : Nipagine ® M, Nipagine® A et Nipasol® .

¹⁸ <https://tpecosmetiques1s.wikeo.fr/les-parabens.html>

3. Mode d'action des parabènes :

Le mode d'action des parabènes n'est toujours pas complètement élucidé.¹⁹

Malgré qu'ils soient utilisés depuis de nombreuses années, Ils sont plus efficaces contre les levures et les moisissures que contre les bactéries, Les bactéries Gram positives sont plus sensibles aux parabènes que les bactéries Gram négatives, les parabènes interagissent avec les voies métaboliques clés avec deux phases, germinative et végétative, du développement des micro-organismes.

La phase de germination est beaucoup plus sensible aux parabènes que la croissance végétative des champignons ou bactéries.

Biologiquement, les principales actions des parabènes sont : l'effet sur le transport à travers la membrane cellulaire et la paroi cellulosique, et sur le fonctionnement des mitochondries.²⁰

Le mode d'action présumé des parabènes serait lié à la fixation de ces derniers à la surface de la membrane cytoplasmique des bactéries, ce qui provoquerait une altération et une destruction de cette membrane.

Il en résulterait une fuite extracellulaire des électrolytes et des constituants vitaux de la bactérie, qui se viderait littéralement de son contenu.²¹

Au niveau du cytoplasme, les parabènes agissent en provoquant une perturbation de la respiration cellulaire (effet inhibiteur sur la consommation d'oxygène), du transport des électrons et des systèmes enzymatiques d'oxydation.²²

L'importance de l'activité antimicrobienne est proportionnelle à la longueur de la chaîne alkyle. Ainsi la plus faible CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) vis-à-vis des genres mycéliens *Aspergillus*, *Fusarium* et *Penicillium* est celle des butylparaben et propylparaben (comparés au méthylparaben et éthylparaben). Elle est de 1 à 2 mmol.L.²³

¹⁹ NGUYEN T., CLARE B., GUO W., MARTINAC B., The effects of parabens on the mechanosensitive channels of *E. coli*, *Eur. Biophys. J.*, 2005, 34(5), 385-95

²⁰ SONI M.G, CARABIN I.G., BURDOCK G.A., Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens), *Food and Chemical Toxicology*, 2005, 43 (7), 985-1015

²¹ CREMIEUX A., FLEURETTE J., FORTILLAN J.B., JOLY B., SOUSSY C.J., *Les antiseptiques*, Ed Sarget, 1980

²² NGUYEN T., CLARE B., GUO W., MARTINAC B., The effects of parabens on the mechanosensitive channels of *E. coli*, *Eur. Biophys. J.*, 2005, 34(5), 385-95

²³ THOMPSON D.P., Minimum inhibitory concentration of esters of p- hydroxybenzoic acid (paraben) combination against toxigenic fungi, *JournalFood Protection*, 57, 133-135

En ce qui concerne l'hydrosolubilité, c'est l'inverse, celle-ci diminue avec le nombre de carbones. Généralement, la réplication microbienne a lieu dans la phase aqueuse. Ainsi, la quantité de parabènes dissous dans la phase aqueuse détermine la capacité du conservateur.²⁴

Dans une étude datant de 1951 portant sur 186 patients sujets à des candidoses à *Candida albicans*, les résultats observés suggèrent que les parabènes.

Peuvent se montrer utiles dans le contrôle du développement de levures comme *Candida albicans*, durant un traitement antibiotique. Ainsi, une administration de méthylparabène et propylparabène par voies orale, vaginale ou rectale, diminue le risque de développement d'une candidose lors d'un traitement antibiotique par l'auroéomycine.

Chez trois patientes présentant des candidoses vaginales, l'application journalière intra-vaginale de 200 mg de parabène améliore les symptômes.²⁵

4. Pharmacocinétique :

4.1 Absorption

- **Voie orale :**

Dans la littérature, quatre espèces animales ont servi à l'étude toxicocinétique des parabènes (rat, chien, chat et lapin).²⁶

Les parabènes administrés par voie orale sont facilement absorbés à partir du tube gastro intestinal, la liaison ester est ensuite hydrolysée par les estérases hépatiques et rénales.

Le faible nombre d'études réalisées chez l'Homme par voie orale montre des résultats similaires à ceux observés chez les animaux de laboratoire.²⁷

L'administration par voie orale de méthylparabène ou d'éthylparabène donne lieu à une absorption rapide, une métabolisation importante et rapide et une forte excrétion.²⁸

²⁴ ELDER R.L., Final Report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben, Journal of the American College of Toxicology, 1984, 3 (5), 147-209

²⁵ MCVAY L.V., SPRUNT D.H., Moniliasis in aureomycin therapy, Society for Experimental Biology and Medicine, 1951, 78, 759-761

²⁶ SONI, M.G., I.G. CARABIN, and G.A. BURDOCK. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). Food and Chemical Toxicology, 2005, 43(7), p. 985-1015.

²⁷ WILKINSON, R., et al. The effect of in vitro receptor media choice on the percutaneous absorption of methyl paraben. Toxicology, 2007, 240(3), p. 178-179

4.2. Métabolisme :

Dans l'urine 24h après son administration ; le métabolisme est rapide, La quasi-totalité des métabolites de la dose de parabènes administrés par voie orale est transformée en 5 à 72 h en acide p-hydroxy benzoïque et conjugués par hydrolyse estérasiqque et conjugaison par les systèmes enzymatiques hépatiques et rénaux; jusqu'à 86 % du methylparaben est excrété apparaissent au niveau urinaire trente minutes après l'ingestion des parabènes.

Leur hydrolyse dans le foie ou dans les reins est totale, 100 % sont hydrolysés en trois minutes.²⁹

4.3 Excrétion :

Les métabolites obtenus par l'hydrolysatation des parabènes sont excrétés par voie urinaire.

Le métabolite majoritaire étant l'acide p-hydroxy benzoïque, on observe néanmoins d'autres métabolites tels que la glycine, l'acide glucuronique et certains acides sulfuriques conjugués.

Dans une série d'études chez le lapin, Tasukamoto et al. ont suivi le devenir métabolique des parabènes administrés par gavage ; ceux-ci ne s'accumulent pas dans l'organisme, les métabolites majoritaires sont excrétés dans les urines par ordre décroissant: acide p-hydroxybenzoïque libre (39%), glycine (15%), acide glucuronique et certains acides sulfuriques conjugués.

L'excrétion urinaire est rapide, 86% des métabolites sont éliminés en 24h.

Il s'avère que le taux d'excrétion urinaire de l'acide p-hydroxy benzoïque diminue lorsque la longueur de la chaîne alkyle augmente.³⁰

²⁸ PAŽOUŘEKOVÁ, S., et al. Dermal absorption and hydrolysis of methylparaben in different vehicles through intact and damaged skin: Using a pig-ear model in vitro. Food and Chemical Toxicology, 2013, 59(0), p. 754-765

²⁹ <http://www.bio-beaute.fr/esprit-bio-beaute/le-pacte-bio-beaute.html>

³⁰ Tasukamoto .H and Terada.S : «Metabolism of drugs. XLVII. Metabolic fate of p-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits.»; Chemical and Pharmaceutical Bulletin; 1964; 12, 765-769

5. L'étude de toxicité :

5.1 Toxicité aiguë :

Les plus anciennes études de toxicité à court terme datent de 1956 et 1984 d'après.

Il a été prouvé que la toxicité aiguë des parabènes diminuait avec l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle.

En effet, le temps d'hydrolyse serait plus important pour les parabènes à longue chaîne.

Selon Matthews et al. les symptômes consécutifs à l'administration d'une importante dose de parabènes ou de leurs sels étaient une rapide ataxie, une dépression du système nerveux central et s'achevaient par une mort rapide.

Néanmoins, le rétablissement après une dose non létale était rapide.³¹

En 2007, Yamamoto et al. ont effectué des tests de toxicité aiguë sur des poissons âgés de 10 jours, les exposant à six concentrations de parabènes (BuP, i-BuP et BzP). Les concentrations létales pour 50% des poissons (DL50) de type Medaka (*Oryzias latipes*) ont été de 2,9 mg/L pour le BuP, de 4,6 mg/L pour l'iso-BuP et de 0,73 mg/L pour le BzP.³²

En 2010, Barse et al. ont établi une DL50 chez des poissons de type Carpe (*Cyprinus carpio*) pour le MeP.³³

En 2011, Yamamoto et al. YAMAMOTO, H., et al. ont effectué des tests de toxicité aiguë (96 heures d'exposition) similaires à ceux de 2007. Cette fois, sept parabènes ont été testés sur la même espèce de poisson (Medaka). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.³⁴

³¹ MATTHEWS, C., et al. p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives II : Acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. *Journal of American Pharmaceutical Association*, 1956, 45, p. 260-267

³² YAMAMOTO, H., et al. Preliminary ecological risk assessment of butylparaben and benzylparaben-1. Removal efficiency in wastewater treatment, acute/chronic toxicity for aquatic organisms, and effects on medaka gene expression. *Environmental sciences : an international journal of environmental physiology and toxicology*, 2007, 14 Suppl, p. 73-87.

³³ BARSE, A., et al. *Vitellogenin Induction and Histo-metabolic Changes Following Exposure of Cyprinus carpio to Methyl Paraben*. *Asian-Australasian Association of Animal Production Societies*, 2010, 23(12), p. 1557-1565

³⁴ *Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach*. *Science of The Total Environment*, 2011, 410-411(0), p. 102-111.

Type et reference	Voie	MeP	EtP	PrP	i-PrP	BuP	i-BuP	BzP
DL50 chez <i>Oryzias latipes</i> ,(mg/L) [70]	Orale/cutanée	-	-	-	-	2,9	4,6	0,73
DL50 chez <i>Oryzias latipes</i> ,(mg/L) [72]	Orale/cutanée	63	14	4,9	4,5	3,1	4.6 d'après [70]	0.73 d'après [70]
DL50 chez <i>Cyprinus carpio</i> mg/L [71]	Orale/cutanée	120	-	-	-	-	-	-
DL50 chez la souris, (mg/kg)[67]	Orale	>8000	-	6322	-	13200	-	-
DL50 chez le rat(mg/kg) [68]	Orale	2100	4300	>8000	-	-	-	-
DL100 chez le lapin(mg/kg)[1]	Orale	3000	4000	6000	-	-	-	-
DL100 chez le chien (mg/kg)[1]	Orale	3000	5000	4000	-	-	-	-

Tableau 3 : DL50 et DL100 mesurées par diverses études chez différents animaux

Les dernières études ont été réalisées afin de mesurer le potentiel toxique des parabènes en milieu aquatique.

Aucune étude de toxicité aiguë n'a été recensée depuis 2004 sur des animaux plus physiologiquement proches de l'Homme.³⁵

5.2 Toxicité chronique :

Quelques données de toxicité sub-chronique et chronique sont répertoriées dans le Tableau.

Avec des LOEC ou NOEC inférieures ou égales à 1,7 mg/L chez l'ensemble des groupes, le BzP et le BuP présentent la plus forte toxicité à moyen ou long terme.

Dobbins et al. (2009) qui ont effectué des tests de croissance chez une espèce de crustacé et de poisson notent que ces derniers semblent moins sensibles dans la mesure où les LOEC respectives sont de l'ordre de 0,1 et 1 mg/L.

Cependant, les NOEC à 21 j étant supérieures aux LOEC à 7 j chez *D.magna* dans deux études différentes, les conditions expérimentales sont une source importante de variabilité.

Les tests (sub)chroniques permettent d'étudier un effet de perturbation endocrinienne de type oestrogénomimétiques: l'induction de vitellogénine chez le poisson mâle.

Cependant, en comparaison des préoccupations sanitaires liées à la perturbation endocrinienne, peu d'études ont cherché à en mesurer les effets chez les poissons.

Il a été montré que le BuP induit la production de vitellogénine chez des juvéniles de truite *S.trutta* à partir de 134 µg/L.

Chez le medaka *O.latipes*, le PrP provoque un tel effet à 9,9 mg/L, mais des concentrations inférieures n'ont pas été testées.

³⁵ <https://123dok.net/document/q06116gq-parab%C3%A8nes-eau-introduction-environnement-occurrence-toxicit%C3%A9.html>

En ce qui concerne l'écotoxicité des dérivés halogénés, une étude indique que la chloration diminue la toxicité chronique des parabènes chez le crustacé *C. dubia* et rappelle qu'elle diminue aussi fortement l'activité oestrogénique in vitro.³⁶

³⁶ (Terasaki et al. 2015)

Groupe	Espèce	Durée Effet	Parabène	LOEC (mg/L)	NOEC (mg/L)	Test	Référence
Algue	<i>P. Subcapitata</i>	3 j, croissance	MeP	50	20	ISO 8692	1
					21	OCDE201	2
			EtP	10	5	ISO 8692	1
					18	OCDE201	2
			PrP	10	5	ISO 8692	1
					7,4	OCDE201	2
			BuP		0,8	OCDE201	2
			BzP		0,520	OCDE201	2
Crustacé	<i>D. magna</i>	7 j, croissance Ou Reproduction	MeP	1,5			3
			EtP	2,3			3
			PrP	0,4			3
			BuP	0,2			3
			IsoProP	2			3
			IsoBuP	0,3			3
			BzP	0,2			3
		21 j, Reproduction	MeP		2,4	OCDE211	2
			EtP		1,6	OCDE202	2
			PrP		1,1	OCDE202	2
			BuP		0,8	OCDE202	2
			BzP		0,840	OCDE202	2
Poisson	<i>P. promelas</i>	7 j, croissance	MeP	25			3
			EtP	17			3
			PrP	2,5			3
			BuP	1			3
			IsoProP	9			3
			IsoBuP	3,5			3
			BzP	1,7			3
	<i>O. latipes</i>	14 j,	MeP	0,160			2
		Vitellogénine					
	<i>O. latipes</i>	7 j, Vitellogénine	PrP	0	9,9		4

	<i>S. trutta</i>	10 j, Vitellogénine	BuP	0,07 6	0,13 4		5
--	------------------	------------------------	-----	-----------	-----------	--	---

Tableau 4 : Données d'écotoxicité sub-chronique ou chronique des parabènes

5.3 Cancérogénicité :

Les études disponibles n'ont montré aucune toxicité liée à l'administration orale de parabènes à long terme d'après.³⁷

De plus, aucun indice de cancérogénicité des parabènes n'a été mis en évidence d'après.

En 2007 et en 2011, Yamamoto et al. ont réalisé des études de toxicité subchronique sur de petits crustacés (*Daphnia magna*).

Les deux études ont été conduites sur 21 jours et les concentrations à partir desquelles aucun effet n'est observé (DSEO) ont été soit mesurées soit évaluées.³⁸

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Parabène testé	DSEO chez <i>Daphnia magna</i> , 2007 (mg/L)	DSEO chez <i>Daphnia magna</i> , 2011 (mg/L)
MeP	-	2.4
EtP	-	[1.6]
PrP	-	[1.1]
i-PrP	-	[1.2]
BuP	0.80	0.80]
i-BuP	0.64	0.64
BzP	0.84	0.84

Tableau 5 : DSEO mesurées ou estimées par Yamamoto et al. en 2007 et 2011 des Daphnies

³⁷ ELDER, R.L. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben. Journal of the American College of Toxicology, 1984, 3, p. 147-209

³⁸ YAMAMOTO, H., et al. Preliminary ecological risk assessment of butylparaben and benzylparaben-1. Removal efficiency in wastewater treatment, acute/chronic toxicity for aquatic organisms, and effects on medaka gene expression. Environmental sciences : an international journal of environmental physiology and toxicology, 2007, 14 Suppl, p. 73-87.

5.4 Etudes de Génotoxicité :

En 2004, les études recensées par l'EFSA avaient montré que les parabènes pouvaient induire des aberrations chromosomiques sur des cellules de poumon de hamster chinois.

En revanche, le MeP ne produisait pas d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules embryonniques humaines de poumon ni sur des cellules de moelle épinière de souris et de rats.³⁹

En 2008, Tayama et al. ont montré que le PrP et le BuP pouvaient causer des dommages sur l'ADN, détectables par des tests spécifiques, sous la forme d'aberrations chromosomiques. Ces effets étaient observés à de fortes doses (0,75 mM et 1 mM). Depuis, aucune étude ne s'est penchée sur la génotoxicité des parabènes.⁴⁰

5.5 Etudes de Tératogénicité / Toxicité reproductive :

En 2009, Shaw et al. ont réalisé un test en deux temps chez la souris.

Dans la première expérience, l'exposition au BuP s'est faite par voie sous-cutanée à des doses allant de 0.05 à 35 mg/animal/jour, sur des souris inséminées et entre le premier et le 4^{ème} jour de gestation. Aucune modification de la taille de la descendance, du nombre de souriceaux ou de leur poids n'a été observée.

Dans la seconde expérience, des doses de 35 et 40 mg de PrP ont été administrées par voie sous-cutanée chez des souris inséminées et sacrifiées au 6^{ème} jour de gestation.

Il a été observé que l'administration de PrP jusqu'à la dose de 40 mg n'avait pas d'impact sur le nombre de sites d'implantation utérins.⁴¹

³⁹ EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to parahydroxybenzoates (E214-219). The EFSA Journal, 2004, 83, p. 1-26

⁴⁰ TAYAMA, S., Y. NAKAGAWA, and K. TAYAMA. Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2008, 649(1-2), p. 114-125.

⁴¹ SHAW, J. and D. DECATANZARO. Estrogenicity of parabens revisited: Impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice. Reproductive Toxicology, 2009, 28(1), p. 26-31

5.6 Autres :

En 2004, Ji et al. ont étudié l'effet du PrP sur les canaux sodium voltage-dépendant et les évènements d'ischémie-reperfusion du myocarde, sur des cardiomyocytes de rat adulte. Les résultats ont montré que le PrP à la dose de 500µM pouvait inhiber l'activation des canaux sodium voltage-dépendant.

A la même dose, le PrP diminue le nombre de mort cellulaire suite à une ischémie-reperfusion du myocarde. Cette étude montre la possible corrélation entre l'inhibition des canaux sodium voltage-dépendant par le PrP et une cardioprotection envers une ischémie- reperfusion du myocarde.⁴²

En 2006, Handa et al. ont démontré que le MeP pouvait aggraver les conséquences de l'exposition de la peau aux ultraviolets.

Ce qui n'est pas sans poser problème, car le MeP est souvent employé dans les formulations cosmétiques de type protection solaire. En 2007⁴³, Prusakiewicz et al. ont étudié les effets des parabènes sur des fractions cytosoliques de peau humaine, des cellules intactes et des keratinocytes normaux humains.

Le potentiel d'inhibition d'enzymes responsables de la sulfatation des hormones stéroïdes, les sulfotransférases, a été proportionnel à la longueur de la chaîne alkyle (le BuP montrant le plus d'inhibition).

Ces enzymes jouent un rôle majeur dans la clairance rénale des hormones stéroïdes.

Selon les auteurs, une inhibition de leur action en viendrait à retarder l'élimination des hormones et à les accumuler dans le sang circulant. Ce mécanisme pourrait alors jouer dans la fonction de perturbateur endocrinien des parabènes.

Le MeP, l'EtP et l'APHB n'ont montré qu'une très faible capacité voire aucune à

⁴² Ji, X., et al. Propyl paraben inhibits voltage-dependent sodium channels and protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury. *Life Sciences*, 2004, 74(24), p. 3043-3052

⁴³ HANDA, O., et al. Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicology*, 2006, 227(1-2), p. 62-72.

inhiber les sulfotransférases.⁴⁴

En 2012, Taxvig et al. ont réalisé des tests *in vitro* de transactivation des récepteurs PPAR γ d'adipocytes par différents polluants environnementaux, dont les parabènes.

Les résultats ont montré que le BuP avait la capacité de stimuler l'adipogenèse des cellules et entraînait un relargage de leptine, adiponectine et résistine qui sont des protéines produites par les cellules adipeuses. Le BuP a également montré sa capacité à activer les récepteurs PPAR γ , et pourrait, selon les auteurs, être un médiateur de l'effet adipogénique.

Ces deux effets, relargage de protéines et activation des récepteurs PPAR γ , pourraient interférer avec la voie de développement de l'obésité.

C'est, à ce jour la seule étude *in vitro* qui montre un tel effet.⁴⁵

6. Avantages des Parabènes :

Les parabènes ont de nombreux avantages expliquant leur fréquente utilisation dans les produits pharmaceutiques :

- un large spectre d'activité (action sur de nombreuses bactéries Gram+ et Gram -).

- une faible toxicité générale.

- peu d'effets secondaires.

- des propriétés organoleptiques remarquables et indispensables pour certaines formulations : inodores, incolores, insipides. De plus, ils n'entraînent pas de changement d'aspect du produit dans lequel ils sont incorporés.

- une excellente stabilité chimique,

- une absorption, une métabolisation et une excrétion rapides,

- biodégradables,

- non photo sensibilisants, non photo toxiques,

- un faible coût.⁴⁶

⁴⁴ PRUSAKIEWICZ, J.J., et al. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: Possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology*, 2007, 232(3), p. 248-256.

⁴⁵ TAXVIG, C., et al. Differential effects of environmental chemicals and food contaminants on adipogenesis, biomarker release and PPAR γ activation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012, 361(1-2), p. 106-115

7. Limites des parabènes :

Les parabènes peuvent montrer certaines limites qui pourront orienter les laboratoires à utiliser d'autres conservateurs.

Leur activité est très faible contre certaines bactéries en particulier celles du genre *Pseudomonas*.

De plus, l'activité des parabènes peut être affectée par certains facteurs environnementaux (pH du produit fini, présence de pigments, teneur en huile...).⁴⁷

8. Utilisation des parabènes :

Les parabènes sont couramment utilisés, pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques, comme conservateurs dans les produits cosmétiques, les aliments et les médicaments depuis le début du XXe siècle. De par la synergie de leurs effets antibactériens et antifongiques, ils sont le plus souvent utilisés en association.⁴⁸

En effet, si leurs propriétés conservatrices augmentent avec la longueur de leur chaîne aliphatique, leur solubilité diminue en suivant le même critère.⁴⁹

Leur association permet donc d'obtenir des effets antibactériennes et antifongiques en limitant leurs concentrations dans les produits finis. De plus, ces composés possèdent des propriétés organoleptiques satisfaisantes, un faible coût de production, une excellente stabilité ainsi qu'une bonne inertie chimique.

⁴⁶ Soni, M. G., Carabin, I. G. & Burdock, G. A. (2005) Safety assessment of esters of hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 43, 985-1015.

⁴⁷ Valkova, N., Lepine, F., Valeanu, L., Dupont, M., Labrie, L., Bisailon, J. G., BelON DESaudet, R., Sharek, F. & Villemur, R. (2001) Hydrolysis of 4-hydroxybenzoic acid esters (parabens) and their aerobic transformation into phenol by the resistant *Enterobacter cloacae* strain EM. *Applied Environmental Microbiology*, 67, 2404-9.

⁴⁸ Charnock C, Finsrud T. Combining esters of para-hydroxy benzoic acid (parabens) to achieve increased antimicrobial activity. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:567-72. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00854.x

⁴⁹ Routledge EJ, Parker J, Odum J, et al. Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;153:12-9. doi:10.1006/taap.1998.8544

L'ensemble de ces éléments font des parabènes des conservateurs de choix pour les industriels.⁵⁰

Selon les données de l'INERIS, la production de parabènes atteint 10000 tonnes et 1000 tonnes par an, respectivement pour l'éthyle et le propylparabène.

Les sources principales d'exposition à ces composés sont l'alimentation, les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les produits de santé.⁵¹

➤ LES PARABENS DANS LES MEDICAMENTS :

Il n'existe pas d'études publiées rapportant la proportion de médicaments contenant des parabènes.

Toutefois, les autorités sanitaires nationales et européennes se sont intéressées à cette problématique. Ainsi, dès 2004, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a commencé à recenser l'ensemble des spécialités pharmaceutiques contenant des parabènes.

Elle a identifié 400 spécialités contenant des parabènes dont 306 plus particulièrement ciblés car contenant du propylparabène, suspecté de présenter un risque pour la fertilité. Parmi ces médicaments, l'agence a ciblé les produits les plus à risque en termes de dose ainsi que ceux destinés à la population pédiatrique considérée comme population particulièrement à risque, Depuis, l'ANSM n'a pas émis de nouvelles recommandations concernant les médicaments contenant des parabènes.⁵²

Au niveau européen, l'Européan Medicine Agency (EMA) a également entamé une série de réflexions sur l'utilisation du méthyle et du propylparabène dans les médicaments utilisés par voie orale. A l'heure actuelle, elle considère que les preuves cliniques concernant les effets des parabènes sont insuffisantes, tout en soulignant le risque plus grand pour la population pédiatrique.

⁵⁰ Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, et al. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. Food Chem Toxicol 2002;40:1335–73. doi:10.1016/S0278-6915(02)00107-2

⁵¹ INERIS. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Parabènes, DRC-15-136881-10349A. 2015

⁵² Médicaments et Parabènes - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Actualisé le 25/05/2011. ANSM <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-dinformationPointsdinformation/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information> (accessed 24Apr 2017)

L'EMA recommande que l'utilisation de parabènes comme conservateurs dans un médicament nécessite une justification toute particulière et que l'utilisation de ces substances soit évitée, en particulier en cas de formulation pédiatrique

Enfin, elle recommande également d'utiliser la concentration la plus basse possible. De même, en l'absence de consensus sur les effets des parabènes sur la santé, l'Académie Nationale de Pharmacie a émis des recommandations notamment pour limiter l'utilisation des parabènes dans les médicaments destinés à la population pédiatrique.⁵³

La présence des parabènes dans les spécialités pharmaceutiques est une problématique mondiale. Ainsi, une étude américaine a montré que sur 128 médicaments testés provenant essentiellement des Etats-Unis mais également d'Italie, de Pologne, d'Espagne, de Chine, d'Inde et du Japon, 20% contenaient des parabènes⁵⁴, la proportion de médicaments contenant des parabènes était plus importante pour les formes galéniques liquides (44%) que pour les formes galéniques solides (10%).

Dans une étude portant sur 100 médicaments commercialisés en Chine, les auteurs ont retrouvé que 97% de ces spécialités comportaient au moins un parabène, le méthylparabène étant le composé le plus fréquemment retrouvé, parmi les spécialités testées, 25 étaient susceptibles d'être utilisées chez l'enfant et 95% d'entre elles comportaient au moins un parabène.

Les auteurs ont estimé que l'utilisation de ces médicaments chez l'enfant entraînait un apport moyen de 10,1 ng/kg par jour, soit environ 2 fois plus que les apports estimés pour l'adulte⁵⁵.

⁵³ European Medicines Agency. Reflection paper on the use of methyl-and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. 2013

⁵⁴ Moreta C, Tena M-T, Kannan K. Analytical method for the determination and a survey of parabens and their derivatives in pharmaceuticals. *Environ Res* 2015;142:452–60. doi:10.1016/j.envres.2015.07.014

⁵⁵ Ma W-L, Zhao X, Lin Z-Y, et al. A survey of parabens in commercial pharmaceuticals from China and its implications for human exposure. *Environ Int* 2016;95:30–5. doi:10.1016/j.envint.2016.07.013

9. Autres effets des parabènes :

➤ **Effet anesthésique :**

De nombreuses expériences in vitro (étude sur l'animale) et in vivo ont montré que les parabènes possédaient une action anesthésique, De ce fait, il a été démontré que les méthylparaben, éthylparaben et propylparaben bloquaient la conduction nerveuse.⁵⁶

L'effet obtenu avec 0,1% de méthylparaben est similaire à celui provoqué par 0,05% de procaine, anesthésique de référence.⁵⁷

➤ **Effet myorelaxant :**

Les parabènes possédant des propriétés myorelaxantes, ce qui a été montré par des études sur tissus animaux réalisées in vitro ont porté sur les excipients du médicament Narcan® (naloxone), utilisé comme antidote des morphiniques. Les excipients étudiés comprennent 1,8 mg/ml de méthylparaben et 0,2 mg/mL de propylparaben, ces propriétés n'étaient pas liées à des mécanismes cholinergique ou adrénergique. Le mécanisme a été relié à des phénomènes de capture et libération de calcium.

Cette action pharmacologique n'a pas été réalisée par la transposition in vivo. Cependant, ces études in vitro ont mis en évidence la vigilance dont il faut faire preuve pour interpréter le bénéfice de la naloxone dans les chocs septiques, dans un essai versus placebo, quand celui-ci est sa phase excipient.⁵⁸

⁵⁶ 1-KOROTKOVA E.I., AVRAMCHIK O.A., ANGELOV T.M., KARBEINOV Y.A., Investigation of antioxidant activity and lipophilicity parameters of some preservatives, *Electrochimica Acta*, 2005, 51, 324-332

⁵⁷ 1-NATHAN P.W., SEARS T.A., Action of methylhydroxybenzoate on nervous conduction, *Nature* (London), 1961, 192, 668

⁵⁸ SOULIOTI A.M.A., WOODS N.M., COBBOLD P.H., ROGER I.W., Preservatives in the vehicle of naloxone: pharmacological effects, *Biomed. Pharmacother.*, 1989, 43, 771

➤ Effet antibactériens contre les caries :

Une étude de 2001 rapporte que les parabènes ont un effet antibactérien quand ils sont incorporés dans des bains de bouche.

L'effet antibactérien observé vis-à-vis de ce streptocoque est d'autant plus important que la chaîne estérifiant l'acide para-hydroxy benzoïque est courte. Ainsi on classe par ordre décroissant d'activité le méthylparaben, l'éthylparaben, le propylparaben et le butylparaben.

Un effet antibactérien synergique a été découvert parmi la combinaison de ces quatre parabènes sur la flore résidente comportant entre autres *S. sobrinus*.⁵⁹

➤ Effet anti –oxydant :

Une activité anti-oxydante (croissante avec la longueur de la chaîne alkyle) a été démontrée par une étude en 2005, On peut donc observer une activité anti- oxydante décroissante du propylparaben, de l'éthylparaben au méthylparaben, cette dernière étant considérée comme pratiquement négligeable.⁶⁰

Une étude in vitro de 1985 montre que les méthylparaben, éthylparaben et propylparaben inhibent l'oxydation de l'éthanol et la réduction de l'acétaldéhyde.

Les parabènes inhibent compétitivement les enzymes aldéhyde déshydrogénases. C'est bien le propylparaben le plus actif.

L'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase affecte le métabolisme de l'éthanol, ce qui pourrait être utile pour l'étude de ce métabolisme et la prévention de l'intoxication au méthanol ou au propylène glycol. Cependant, l'inhibition de l'oxydation de l'éthanol in vivo n'a pas encore été démontrée.⁶¹

⁵⁹ DORON S., FRIEDMAN M., FALACH M., SADOVNIC E., ZVIA H., Antibacterial effect of parabens against planktonic and biofilm *Streptococcus sobrinus*, International Journal of Antimicrobial Agents, 2001, 18(6), 575-578

⁶⁰ KOROTKOVA E.I., AVRAMCHIK O.A., ANGELOV T.M., KARBEINOV Y.A., Investigation of antioxidant activity and lipophilicity parameters of some preservatives, Electrochimica Acta, 2005, 51, 324-332

⁶¹ KOROTKOVA E.I., AVRAMCHIK O.A., ANGELOV T.M., KARBEINOV Y.A., Investigation of antioxidant activity and lipophilicity parameters of some preservatives, Electrochimica Acta, 2005, 51, 324-332

CHAPITRE III :

LES RISQUES DES

PARABENES ET

LES

ALTERNATIVES

POSSIBLES

1. Les parabènes : des perturbateurs endocriniens ?

1.1 Généralités sur les perturbateurs endocriniens :

Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui dérèglent le fonctionnement hormonal des êtres vivants, entraînant ainsi des effets néfastes sur la santé et sur l'environnement.

Le système endocrinien est composé de nombreuses glandes qui sécrètent des hormones dans le corps humain, à destination d'organes cibles afin d'y exercer des fonctions spécifiques.

Il est donc indispensable au maintien des équilibres biologiques nécessaire à la vie.

D'après l'OMS, 2002 :

« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations »

Les perturbateurs endocriniens peuvent entraîner des effets délétères sur la reproduction, nuire à la fertilité et perturber le développement du fœtus.

Ils agissent grâce à plusieurs mécanismes d'actions :

- Par effet agoniste : en imitant l'action d'une hormone naturelle et entraînant ainsi la réponse due à cette hormone
- Par effet antagoniste : en empêchant une hormone de se fixer sur son récepteur et empêchant ainsi la transmission du signal hormonal
- En perturbant la production, dégradation ou la régulation des hormones et des récepteurs
- En perturbant le transport d'une hormone dans l'organisme

Les effets toxiques des perturbateurs endocriniens sont clairement établis à forte dose d'exposition, cependant cette relation dose/effet est plus complexe.

En effet, à l'inverse d'un grand nombre de substances, les perturbateurs endocriniens n'ont pas de dose seuil à partir de laquelle ils deviennent toxiques et néfastes pour la santé.

Des effets sont possibles même à faible dose. La sensibilité aux perturbateurs endocriniens peut varier selon les périodes de la vie. Celle-ci est plus importante lors du développement embryonnaire, de l'enfance et de l'adolescence.⁶²

1.2 Parabènes et effet oestrogénique :

La structure des parabènes montre une similitude avec l'oestradiol (17-béta-oestradiol), hormone sexuelle féminine, comme le montre le tableau 4 ci-après.

Grâce à cette similitude, les parabènes ont la capacité à agir de façon agoniste, c'est-à-dire, d'imiter l'oestradiol, de se fixer au domaine α des récepteurs et de les activer.

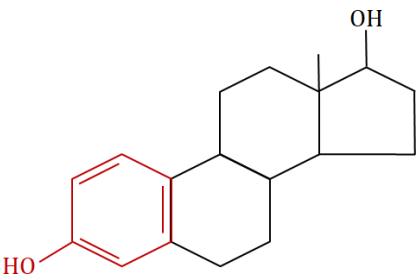
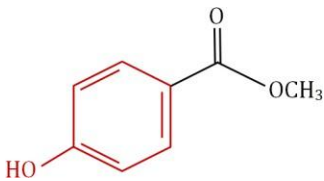
Structure chimique de l'oestradiol	Structure chimique du méthylparabène
 <p>Structure chimique de l'oestradiol (17-béta-oestradiol) montrant un noyau stéroïdien à quatre anneaux avec un groupe hydroxyle (OH) en position 17 et un groupe hydroxyle (HO) en position 3.</p>	 <p>Structure chimique du méthylparabène montrant un noyau benzénique avec un groupe hydroxyle (HO) en position 4 et un groupe ester (COOCH₃) en position 1.</p>

Tableau 6 : Comparaison de la structure chimique entre le méthylparabène et l'oestradiol

Les études *in vitro*, réalisées sur des cultures de cellules, ont montré que les parabènes sont capables de se lier aux récepteurs oestrogéniques, d'activer les gènes, de stimuler la croissance cellulaire et d'augmenter la sensibilité de la protéine du récepteur oestrogénique.

Cette activité est proportionnelle à la longueur de la chaîne alkyle. Plus la chaîne est longue, plus la fixation peut être possible.

Cependant, tous les parabènes possèdent une affinité inférieure pour les récepteurs oestrogénique par rapport à l'oestradiol, comme l'a démontré l'étude de Routledge et al (1998).

⁶² Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Les perturbateurs endocriniens, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>

Les effets du méthylparabène, de l'éthylparabène, du propylparabène et du butylparabène sont estimés approximativement et respectivement à 2 500 000, 150 000, 30 000 et 10 000 fois moins importants que l'oestradiol⁶³.

Des études ont aussi démontré que le butylparabène et l'isobutylparabène augmentent l'expression du gène du récepteur à la progestérone⁶⁴.

Enfin, le métabolite commun des parabènes, l'acide parahydroxybenzoïque, apparaît comme inactif dans différentes études.

Cependant, une étude comparant l'activité oestrogénique intrinsèque de cette molécule par rapport au méthylparabène a démontré qu'elle avait une activité similaire à celle du méthylparabène en termes de liaison au récepteur, mais avec une prolifération cellulaire plus faible.⁶⁵

Les études *in vivo* sont réalisées sur des rats ou des souris femelles immatures ou ovariectomisées, et donc dépourvues d'exposition endogène aux oestrogènes. Les résultats sont contradictoires en fonction de la voie d'administration.

L'étude de Routledge *et al* (1998) montre que les parabènes administrés chez le rat par la voie orale n'exercent pas d'activité utérotrrophe, c'est-à-dire qu'ils n'augmentent pas la taille et le poids de l'utérus.

Cependant, l'administration du butylparabène par la voie sous-cutanée a démontré une activité utérotrrophique positive, bien qu'elle soit environ 100 000 fois moins puissante que l'oestradiol.⁶⁶

En revanche, l'étude de Hossaini *et al* (2000) ne démontre pas d'activité utérotrrophique du méthylparabène, éthylparabène, propylparabène et butylparabène, qu'ils soient administrés par voie orale ou par voie sous-cutanée chez la souris et pour des doses allant de 100 mg/kg à 1000 mg/kg à la fréquence d'une dose par jour, durant trois jours.

⁶³ Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998 Nov;153(1):12–9.

⁶⁴ Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2001 Dec;39(12):1225–32.

⁶⁵ Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol.* 2005 Jul 1;43(7):985–1015.

⁶⁶ Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998 Nov;153(1):12–9.

A noter que l'administration de 600mg/kg de butylparabène par voie sous-cutanée chez le rat a entraîné une réponse positive utérotrrophique.⁶⁷

Enfin, l'étude de Lemini *et al* (2004), réalisée sur des souris, a démontré que le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène et le butylparabène possèdent une activité oestrogénique lorsqu'ils sont administrés par voie sous-cutanée.

Dans cette étude, chaque parabène est administré à des souris ovariectomisées, avec la fréquence de deux doses par jour, durant trois jours. Deux doses sont étudiées : 362 et 1086 $\mu\text{mol/kg}$. Cette étude a montré que les doses importantes de parabènes entraînent des effets utérotrrophes chez 38 à 76% des souris, selon le parabène étudié.

Par comparaison, une dose de 0,036 $\mu\text{mol/kg}$ d'oestradiol exerce un effet utérotrrophe dans 100% des cas.⁶⁸

De nombreuses études réalisées *in vivo* ou *in vitro* ont montré que les parabènes exercent une activité oestrogénique faible, environ 1 000 à 100 000 fois plus faible que l'oestradiol.

Cependant, un phénomène d'accumulation reste envisageable. L'intensité d'activité des parabènes varie en fonction de la longueur des chaînes alkyles, plus la chaîne est longue, plus l'action est importante (Terasaka *et coll.*, 2006).⁶⁹

⁶⁷ Hossaini A, Larsen JJ, Larsen JC. Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2000 Apr;38(4):319–23.

⁶⁸ Lemini C, Hernández A, Jaimez R, Franco Y, Avila ME, Castell A. Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicol Ind Health.* 2004 Sep;20(6–10):123–32.

⁶⁹ Terasaka S, Inoue A, Tanji M, Kiyama R. Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. *Toxicol Lett.* 2006 May 25;163(2):130–41.

1.3 Parabènes et trouble de la reproduction masculine :

Considérés comme des perturbateurs endocriniens, les parabènes sont soupçonnés d'induire des troubles de la reproduction masculine.

L'étude de Meeker *et al* (2010) s'est intéressée aux taux urinaires de méthylparabène, propylparabène, et de butylparabène chez une centaine d'hommes consultants pour infertilité.

Une analyse a été réalisée afin de connaître la relation entre les taux sériques d'hormones, les paramètres du sperme et les dommages de l'ADN des spermatozoïdes.

Les résultats ont montré que 100% des échantillons d'urines comportaient du méthylparabène, 92% du propylparabène et 32% du butylparabène.

Cependant, aucune relation n'est observée entre le méthylparabène ou le propylparabène et les paramètres testés.

L'étude démontre aussi que la présence de butylparabène dans les urines est significativement associée aux dommages de l'ADN et une relation dose dépendante est observée avec la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes.⁷⁰

⁷⁰ Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2011 Feb;119(2):252–7.

2. Historique de la controverse des parabènes :

2.1. Historique de la controverse et évolution de la réglementation :

La controverse des parabènes au sein de la population a débuté en 2004. Cette controverse a entraîné un certain nombre de réactions au sein des autorités de santé et une évolution de la réglementation (figure 2).

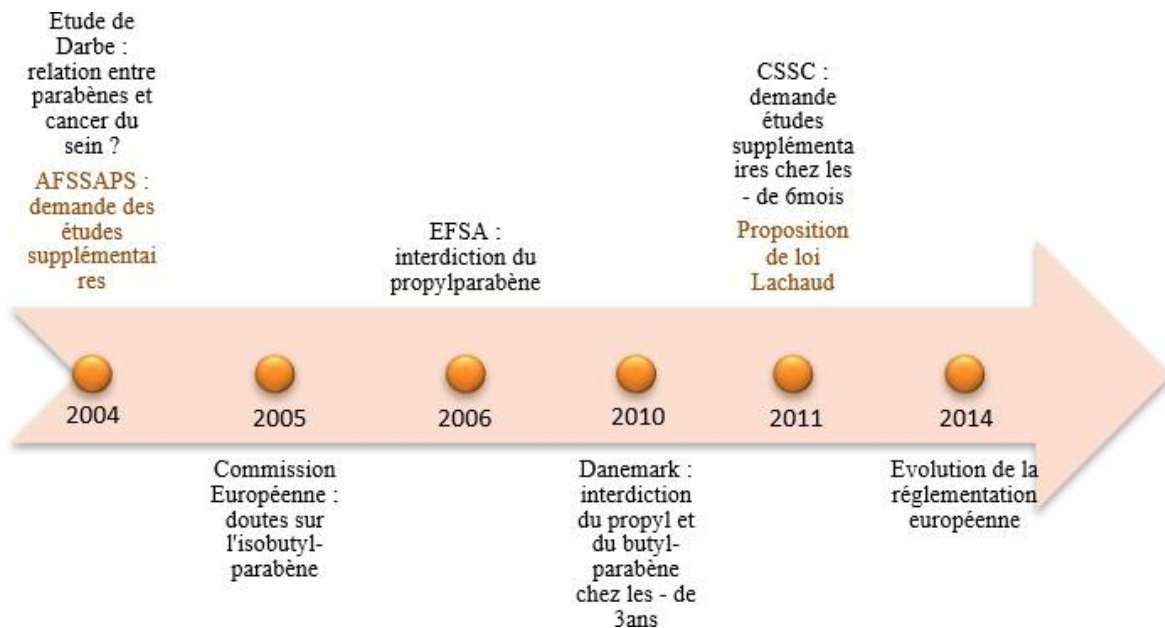


Figure 2 : Historique de la controverse des parabènes

PRISE DE CONSCIENCE PAR L'AFSAPPS

En 2004, l'AFSSAPS s'intéresse aux parabènes après la publication d'une étude britannique de Philippa Dabre (2004). Cette étude émet l'hypothèse d'une corrélation entre l'apparition du cancer du sein et la présence de parabènes dans le tissu mammaire.⁷¹

Dans cette étude, 20 échantillons de tumeurs de sein ont été analysés et les résultats ont montré la présence de parabènes dans 18 de ces échantillons.

Les parabènes détectés sont sous forme d'esters, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas été métabolisés en acide parahydroxybenzoïque. Parmi eux, le méthylparabène est présent à 63%. Ce fort taux peut

s'expliquer par différentes hypothèses :

- Il s'agit du parabène le plus fréquent dans les produits du quotidien

⁷¹ Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. J Appl Toxicol JAT. 2004 Feb;24(1):5-13.

- Il possède une plus grande capacité à être absorbé dans les tissus et résiste à l'hydrolyse des estérases de la peau

Cependant, cette étude est contestée pour ses insuffisances méthodologiques.

En effet, il n'existe pas d'échantillons témoins.

Sans cette comparaison, il n'est pas possible de savoir si cette même quantité de parabènes est présente chez toutes les femmes, ayant un cancer du sein ou non.

De plus, l'étude est réalisée sur un petit échantillon, pas forcément représentatif, et les échantillons ne sont pas identifiés comme étant issus de tumeurs bénignes ou malignes.

Il est donc impossible de conclure sur le potentiel cancérigène des parabènes.

Après la revue de cette étude, l'AFSAPPS a contacté les titulaires des AMM afin de les inciter à mettre en place une étude *ad hoc* chez l'animal.⁷²

PREMIERE EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION

En 2005, le CSSC émet son premier avis sur les parabènes contenus dans les produits cosmétiques.

Le Comité précise que le méthylparabène et l'éthylparabène sont sûrs d'emploi, cependant il est impossible de rendre un avis définitif sur le propylparabène et le butylparabène à cause de leur potentiel effet de perturbateur endocrinien.⁷³

Après connaissance de cet avis, la Commission Européenne est favorable à la poursuite de l'utilisation du méthylparabène, de l'éthylparabène, du propylparabène et du butylparabène.

En revanche, concernant l'isobutylparabène, la Commission Européenne souhaite que des études complémentaires soient réalisées, afin de prouver l'absence de risque pour la santé.

L'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009 limite l'autorisation de l'utilisation des parabènes comme agent conservateur à 0,4% du produit fini lorsqu'ils sont utilisés seuls et à 0,8% du produit fini lorsqu'ils sont utilisés en association.

⁷² ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments et Parabènes – Point d'information. 2011 May 23, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information>

⁷³ SCCP – Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Parabens;2006 Oct 9.

EFSA : INTERDICTION DU PROPYLPARABENE DANS L'ALIMENTATION

En 2006, l'EFSA décide de supprimer le propylparabène, et son sel sodique, de la liste des conservateurs autorisés dans l'alimentation (Directive 2006/52/CE).⁷⁴

Cette décision est prise à cause des différentes études parues, démontrant l'impact du propylparabène sur la fertilité masculine.

L'étude d'Oishi (2002) a montré une diminution de la production spermatique journalière dans les testicules de jeunes rats mâles lors de l'ingestion par voie orale de propylparabène.⁷⁵

Cette étude a été réalisée durant 4 semaines, avec différentes concentrations de propylparabène : 0%, 0,01%, 0,1% et 1%.

Dans le même temps, d'autres parabènes ont été évalués. Le méthylparabène et l'éthylparabène n'ont pas montré d'effets sur les hormones sexuelles et les organes reproducteurs mâles.

A l'inverse, le butylparabène semble avoir le même effet que le propylparabène sur la diminution de la production de spermatozoïdes.

Mais l'étude d'Oishi est critiquée par l'AFSAPPS car elle intègre un faible nombre de rats : 8 rats dans chaque groupe, et n'est pas réalisée selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

C'est pourquoi, même si le propylparabène est le parabène le plus présent dans les médicaments, aucune mesure n'est prise et l'AFSAPPS recommande une étude complémentaire effectuée selon les BPL.

L'AFSAPPS a identifié 400 spécialités de médicaments contenant des parabènes, dont 306 contenaient du propylparabène.⁷⁶

⁷⁴ Directive 2006/52/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 juillet 2006 modifiant la directive 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants et la directive 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires. Journal officiel de l'Union européenne;2006 Jul 26.

⁷⁵ Oishi S. Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 2004 Nov;42(11):1845–9.

⁷⁶ ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments et Parabènes – Point d'information. 2011 May 23, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information>

2.2. Les parabènes vus par les médias et la population :

En 2004, la publication de l'étude scientifique de Philipa Varbre a été l'élément déclencheur de la controverse des parabènes.

Cette étude montre un lien entre le cancer du sein et les parabènes, cependant il n'est pas clairement établi et la communauté scientifique appelle à la prudence quant à cette conclusion.

Cette étude aurait pu être oubliée et ignorée par le grand public, mais la publication d'un livre et la diffusion d'un reportage ont permis un rappel auprès de la population.⁷⁷

Lors de la naissance de la controverse des parabènes au sein de la population française en 2005, il y a eu très peu de communication de la part des industries à ce sujet.

La peur et la méfiance des consommateurs ont été exacerbées car il n'y a pas eu de message positif de la part des industriels afin de les rassurer.

De plus, certaines industries ont réagi rapidement à cette controverse, en développant des formules sans parabènes.

Le marketing a été très important et la nouvelle allégation « sans parabène » est apparue sur le packaging d'un grand nombre de produits (figure 3).

Cette réaction a conduit les consommateurs à être de plus en plus méfiant face aux industries et aux autorités de santé, puisque le discours des autorités est contradictoire avec les actions des industriels.



Figure 3 : Exemple d'allégations "sans parabène"

⁷⁷ CosmeticOBS – L'Observatoire des cosmétiques. Parabens : pourquoi tant de haine ? 2011 Sept 22, [en ligne].<https://cosmeticobs.com/fr/articles/lactualite-des-cosmetiques-7/parabens-pourquoi-tant-de-haine-862/>

En 2008, FEBEA communique sur le sujet des parabènes. Selon la fédération, le méthylparabène et l'éthylparabène ne sont pas des perturbateurs endocriniens et concernant le butylparabène et le propylparabène, des données récentes montrent qu'ils n'ont pas d'effets sur les hormones ni sur les organes de reproduction mâles.

Cette communication se veut rassurante pour la population mais reste insuffisante.

Le 3 mai 2011, la proposition de loi Lachaud (figure 4) est adoptée par l'Assemblée Nationale en première lecture, contre l'avis du gouvernement.

Cette loi vise à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols en France.⁷⁸

Cette interdiction serait effective dans de nombreux domaines tels que les produits alimentaires, les emballages plastiques, les médicaments et les produits cosmétiques.

Cependant, cette proposition de loi a été rejetée par le Sénat.

Cette loi fut très médiatisée et a contribué elle aussi à augmenter l'inquiétude des consommateurs et à amplifier leur méfiance envers les industries cosmétiques et pharmaceutiques.

⁷⁸ Lachaud Y – Assemblée Nationale. Proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols. 2010 Jul 13, [en ligne]. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/propositions/pion2738.asp>

**Proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates,
des
parabènes et des alkylphénols**

Mesdames, messieurs,

(...) Autre composant à risque, les parabènes sont des conservateurs chimiques largement utilisés : ils entreraient dans la composition de plus de 80% des cosmétiques (shampooings, crèmes, mousse à raser...) et on les trouve aussi dans l'alimentation et même dans les médicaments. Les plus couramment utilisés sont le méthyl-, l'éthyl-, le propyl- et le butylparabène.

Les parabènes sont suspectés de provoquer chez les femmes des cancers du sein et d'être néfastes à la fertilité masculine. Des expériences ont en effet montré qu'à long terme les parabènes perturbent le système endocrinien, notamment les hormones sexuelles.

Pour des produits aussi largement utilisés, le principe de précaution est la règle, même si aucune étude scientifiquement fondée n'a encore démontré un vrai danger. Il est de fait que nous n'avons aucun recul sur les effets des parabènes à long terme.

Or des produits de substitution existent sur les parabènes : des conservateurs naturels, utilisés notamment dans les cosmétiques « bio ».

(...) Certes pour ces trois types de composants, les industriels affirment leur totale innocuité aux doses présentes dans les produits. Mais ce n'est pas la dose de parabène ou de phtalates dans une crème hydratante qui est en cause, c'est en réalité son accumulation dans l'organisme.

Il apparaît donc nécessaire de réduire l'exposition de la population à ces molécules, au nom du principe de précaution, dès aujourd'hui, sans attendre les résultats des études à venir.

Ainsi cette proposition de loi vise-t-elle, au nom du principe de précaution, à interdire les phtalates, les parabènes et les alkylphénols.

Article unique

La fabrication, l'importation, la vente ou l'offre de produits contenant des phtalates, des parabènes ou des alkylphénols sont interdites.

Figure 4 : Proposition de loi Lachaud

En 2011, COSMED, l'association des petites et moyennes entreprises de la filière des cosmétiques, publie un communiqué à la suite de la présentation de la loi Lachaud.

COSMED ne nie pas l'existence d'un risque de certaines substances sur le système endocrinien et juge nécessaire d'entamer un dialogue avec les consommateurs, afin de chercher des alternatives.

Enfin en 2013, l'Académie nationale de pharmacie a publié des recommandations pour inciter les industries pharmaceutiques à développer des formulations alternatives ou des formes à usages uniques afin d'éviter l'ajout d'agents conservateurs.

Mais cette recommandation est effective seulement si le rapport bénéfice/risque est pris en compte et si le médicament n'est pas altéré par l'absence de conservateurs.⁷⁹

⁷⁹ Académie Nationale de Pharmacie. Parabènes et médicaments : un problème de Santé Publique ?;2013 May 27.

3. Les alternatives aux parabènes :

Face à la polémique des parabènes, les industries ont entrepris de trouver des solutions afin d'enlever ou de remplacer ces agents conservateurs, tout en garantissant la qualité des produits.

Différentes solutions ont été trouvées par les industries, comme nous allons le voir par la suite.

Certains industriels ont remplacé les parabènes par d'autres agents conservateurs chimiques, mais qui peuvent cependant provoquer des effets indésirables chez les consommateurs.

D'autres industries se sont tournées vers des produits plus sains et naturels. Enfin, le développement de nouveaux packagings a aussi permis d'enlever entièrement des agents conservateurs des formules.

3.1 Une substitution toute aussi controversée :

Dans la course au marché, certaines industries ont rapidement remplacé les parabènes par d'autres substances chimiques, notamment pour pouvoir inscrire l'allégation « sans paraben » sur leur packaging.

La substitution est réalisée afin d'enlever un produit ayant potentiellement un effet sur la santé humaine.

Cependant, cette substitution est parfois faite avec des produits ayant des effets sur la santé, potentiels ou avérés.

METHYLISOTHIAZOLINONE (MIT)

Le méthylisothiazolinone est un agent conservateur qui a connu un fort succès lors de l'apparition de la controverse des parabènes.

En effet, de nombreuses industries ont substitué les parabènes avec le MIT.

Cependant, le MIT est un allergène de contact avéré.

En 2012, la Société Française de Dermatologie appelle à la prudence concernant cette substance en précisant que les dermatologues constatent des réactions de plus en plus fréquentes, et principalement sous forme d'eczéma de contact.⁸⁰

⁸⁰ Sénat. Effets chimiques des substances contenues dans certains produits cosmétiques utilisés sur les bébés, [en ligne]. <https://www.senat.fr/questions/base/2016/qSEQ160320510.html>

En 2016, la Commission Européenne décide d'interdire cette substance dans les produits sans rinçage. Il s'agit d'une substance hautement controversée et avec un fort potentiel allergisant.

PHENOXYETHANOL

Le phenoxyéthanol est un agent conservateur appartenant à la famille des éthers de glycol et utilisé dans de nombreux produits.

Cependant, en 2012, l'ANSM recommande de ne plus utiliser cette substance dans les produits destinés au siège des enfants de moins de 3 ans, et pour cette population, une restriction de la teneur maximale à 0,4% au lieu de 1% dans tous les autres produits.

Le phenoxyéthanol est suspecté d'être toxique pour la reproduction et le développement chez l'animal, à forte dose. Mais cette recommandation n'est plus en vigueur depuis le 4 décembre 2019, après décision du Conseil d'Etat.⁸¹

L'ANSM souhaite également que de faire figurer sur l'étiquetage des produits non rincés contenant du phenoxyéthanol, l'interdiction d'utilisation sur le siège des enfants de moins de 3 ans.⁸²

Mais cette décision est contestée par FEBEA qui demande son annulation.⁸³

Le phenoxyéthanol est une substance actuellement très controversée et est l'objet d'un désaccord entre l'ANSM et FEBEA.

⁸¹ ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques – Information actualisée. 2019 Dec 12, [en ligne]. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques-Information-actualisee>

⁸² ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les produits cosmétiques non rincés contenant du phénoxyéthanol ne doivent pas être utilisés sur les fesses des enfants de 3 ans ou moins – Point d'information. 2019 Mar 20, [en ligne]. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-produits-cosmetiques-non-rinces-contenant-du-phenoxyethanol-ne-doivent-pas-etre-utilises-sur-les-fesses-des-enfants-de-3-ans-ou-moins-Point-d-Information>

⁸³ FEBEA - Fédération des entreprises de la beauté. (page consultée le 06/04/20). Phénoxyéthanol : ce que l'ANSM oublie de nous dire, [en ligne]. <https://www.febea.fr/fr/vos-produits-cosmetiques/actualites/phenoxyethanol-ce-que-lansm-oublie-dire>

3.2. Remplacement par d'autres agents conservateurs plus naturels :

De nombreux laboratoires ont préféré trouver des alternatives plus naturelles pour suivre la tendance actuelle chez les consommateurs.

ETHANOL

L'éthanol peut être une alternative car il possède des effets antimicrobiens. Il s'agit de l'alcool le plus utilisé dans les produits pour ses qualités conservatrices.

Cependant, l'éthanol ne peut pas être utilisé chez toute la population, comme chez les enfants ou chez les personnes avec des peaux sensibles par exemple.

De plus l'éthanol ne fait pas l'unanimité au sein de la population car il est asséchant et irritant pour la peau.

CONSERVATEURS BIOLOGIQUES

Les marques de produits biologiques utilisent des conservateurs autorisés par les labels.

Parmi eux, il y a l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide formique, l'acide propionique, l'acide sorbique et leurs sels.

Ces composés sont retrouvés dans la nature dans de nombreuses plantes comme les orties, la reine des prés ou dans les fleurs d'Ylang Ylang par exemple.

Ils sont utilisés dans les produits cosmétiques mais aussi dans les médicaments.

HUILES ESSENTIELLES

Les huiles essentielles sont des liquides odorants, concentrés en substances végétales extraits de plantes.

Ce sont des mélanges complexes regroupant principalement des hydrocarbures terpéniques, des alcools, des cétones et des aldéhydes. Les molécules responsables de l'activité antimicrobienne sont les hydrocarbures et les alcools.

Les huiles essentielles ont deux modes d'action différents. Elles peuvent inhiber la multiplication cellulaire microbienne et avoir un effet microbiostatique, ou alors, elles peuvent entraîner la mort des micro-organismes et avoir un effet microbicide. Ces actions sont principalement exercées par les composés phénoliques présents dans les huiles essentielles, comme par exemple dans l'huile essentielle de thym.

Mais les huiles essentielles ont aussi des désavantages : une odeur marquée et la présence d'allergènes pouvant entraîner de l'eczéma ou des allergies de contact.

Enfin, les huiles essentielles comportant des terpènes augmentent le risque de convulsion chez l'enfant et chez la femme enceinte.

Les huiles essentielles ne sont donc pas adaptées dans tous les produits cosmétiques et médicaments.

3.3 Développement de nouveaux conditionnements :

Afin d'enlever totalement les conservateurs des formules des produits cosmétiques ou des médicaments, les laboratoires se sont tournés vers de nouveaux conditionnements.

En effet, le conditionnement joue un rôle important dans la conservation des produits car moins le produit a de contact avec l'extérieur et moins il sera contaminé lors de son utilisation.

LES FLACONS AIRLESS

Des conditionnements spécifiques ont été conçus afin de répondre à cette problématique.

Parmi eux figure les pompes « *airless* ». Il s'agit d'une pompe qui bloque l'entrée d'oxygène et d'eau dans le contenant où se trouve le produit et limite ainsi les contacts directs entre le consommateur et le produit lors de son utilisation.

Ces pompes possèdent une valve de non-retour du produit. La limite de son utilisation par les industries est son coût, beaucoup plus élevé qu'un conditionnement classique.

Les laboratoires Théa ont développé un flacon multidose qui assure la conservation et la stérilité des collyres, grâce à une membrane filtrante qui empêche toute contamination.

Il s'agit du flacon ABAK®. Etant le laboratoire pharmaceutique pionnier dans le domaine des médicaments ophtalmiques sans conservateurs, les laboratoires Théa ont aussi développé le tube Steri-Free®.⁸⁴

⁸⁴ <https://www.laboratoires-thea.com/fr/groupe/le-labo-du-sans-conservateur>

LES MONODOSES

Une autre solution apportée par les industriels est de modifier le conditionnement de leur produit pour en faire des flacons monodoses.

Il s'agit d'un conditionnement stérile et ne nécessite pas l'ajout d'un agent conservateur dans la formule.

Il est conseillé d'utiliser le produit en une seule fois et de le jeter ensuite.

Cependant, il s'agit d'une solution peu écologique.

CHAPITRE IV :

ETUDE **EXPERIMENTALE**

1. Tableau des Solutions buvables commercialisé en Algérie :

Description :

Le tableau ci-dessous représente un groupe de médicaments (solutions buvables) sur lesquels nous avons basé notre étude selon la possibilité de contenir le Parabène ou pas.

Voici le clé de tableau :

- PAS DE PARABENE	●
- NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	●
- PARABENE	○

Voir l'annexe page : 79

1.2. PROBLEMATIQUE :

Probabilité de trouver le parabène dans les produits pharmaceutiques non stériles (solutions buvables) commercialisés en Algérie

1.3. L'OBJECTIF :

Le parabène a un rôle important dans le domaine pharmaceutique, son importance majeure en tant que conservateur dans plusieurs médicaments (solutions buvables), c'est pourquoi nous avons fait cette étude pour :

- A). Déterminer les produits qui contiennent le parabène
- B). Déterminer les types de parabène
- C). Déterminer le type le plus utilisé
- D). Déterminer la dose journalière admissible du parabène si possible

1.4. MATERIEL ET METHODE :

Notre étude s'est déroulée selon de nombreuses étapes :

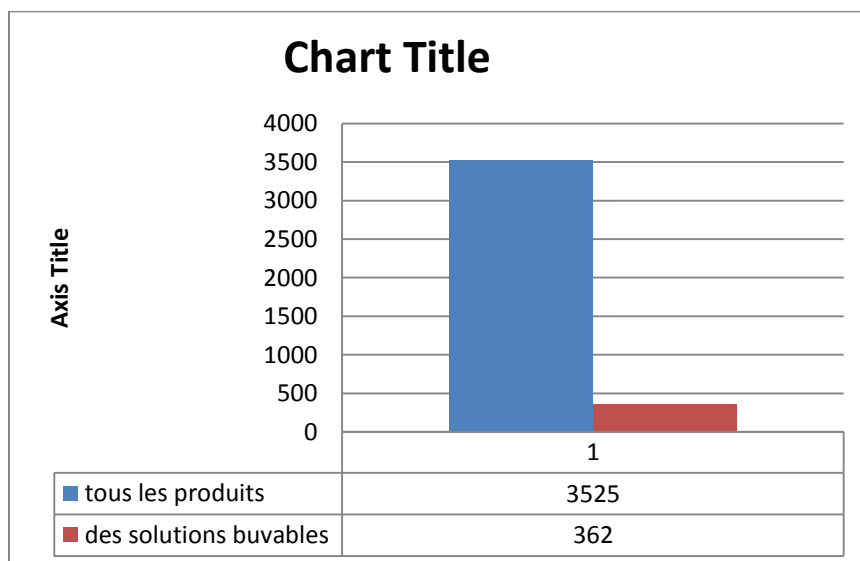
- Le tableau de NOMENCLATURE ALGERIENNE DES MEDICAMENTS (www.sante.gov.dz)
- Les sites en ligne et l'officine pour avoir les notices des médicaments

- Les sites : - <https://pharmnet-dz.com/>
- Sites des laboratoires (HIKMA / SAIDAL..)

1.5. RESULTATS ET INTERPRETATIONS :

- Dans le tableau de la nomenclature algérienne des médicaments, il y a 3525 produits dont 362 buvables

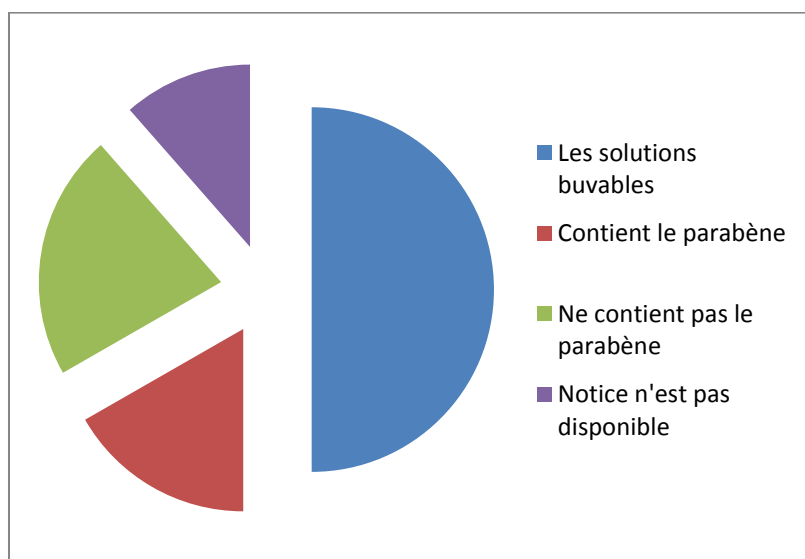
LES PRODUITS	NOMBRE
tous les produits	3525
des solutions buvables	362



A). Déterminé les produits qui contient le parabène :

- La majorité de ces produits buvables ne contient pas de parabène : 43,65% (158 produits parmi 362)
- Les notices ne sont pas disponibles pour 83 produits (22,93%) car ces produits ne se trouvent pas sur le marché algérien ou dans les sites mentionnés ci-dessus
- Il nous reste 121 produits sur 362 qui contiennent des parabènes (33.43%)

PRODUITS	NOMBRE
Les solutions buvables	362
Contient le parabène	121
Ne contient pas le parabène	158
Notice n'est pas disponible	83



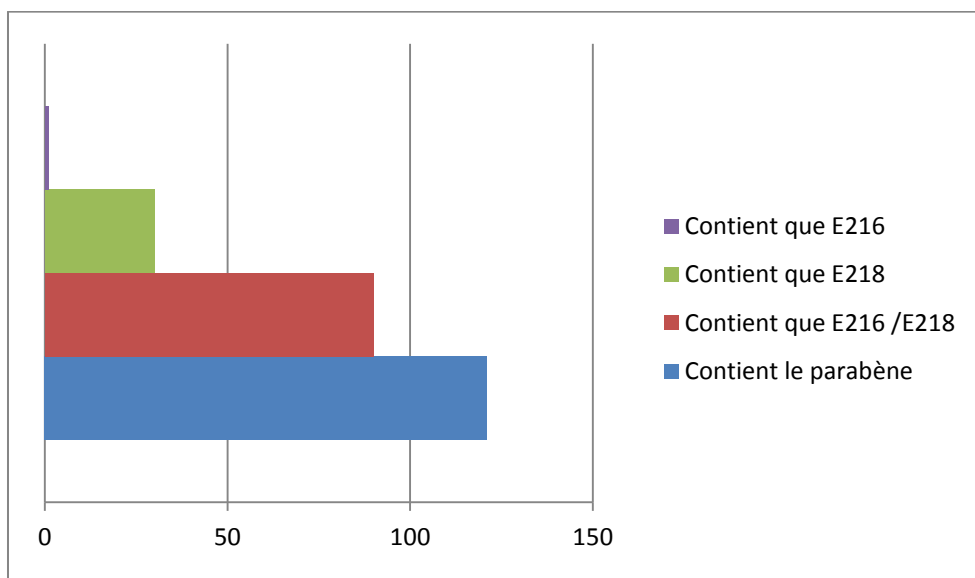
B. Déterminé les types du parabène :

- il existe plusieurs type du parabène (identifiés sur les étiquettes/notices par E214 jusqu'à E219) , les plus utilisé dans cette 121 produits sont :
 - Les 4-hydroxybenzoate de propyle ou propylparabène (E216)
 - Le 4-hydroxybenzoate de méthyle ou méthylparabèn (E218)

C). Déterminé le type le plus utilisé :

- ✓ La plupart des produits qui contiennent les parabens ont les deux types (E216/E218) : 90 parmi 121 (74.38%)
- ✓ 30 produits ne contiennent que de l'E218 (24,8 %)
- ✓ Un seul produit ne contient que de l'E216 (0,83%)

PRODUITS	NOMBRE
Contient le parabène	121
Contient que E216 /E218	90
Contient que E218	30
Contient que E216	1



D. détermination de la dose tolérable du parabène :

A ce jour, il n'existe pas de valeur toxicologique de référence (VTR) pour les parabènes en France et en Europe. La seule valeur de référence retrouvée provient d'un avis d'expert de l'OMS et la FAO (Food and Agriculture Organisation) en 2007 (« Food Additives Series n°58 »).

Ce groupe d'experts avait recommandé une **dose journalière acceptable (par ingestion) de maximum 10 mg de parabènes / kg de poids corporel / jour**. Le propylparabène n'est pas concerné par cette valeur car des effets sur des cellules reproductrices animales ont été observés en dessous de cette concentration.

Dans notre étude, sur les 121 produits qui contiennent des parabènes, 4 produits mentionnent les concentrations de parabènes dans leurs notices.

PRODUIT	type de parabene	concentration de parabene	LA DOSE JOURNALIERE TOLERABLE
CETIRIZINE GL	E216	0,15mg/ml	67ml/kg
	E218	1,35mg/ml	7,4ml/kg
CITICOLINE GL	E216	0,45mg/ml	22,22ml/kg
	E218	1,6mg/ml	6,25ml/kg
SUPRIL	E216	0,8mg/ml	12,5ml/kg
	E218	0,2mg/ml	50ml/kg
RHUMAFRO	E218	1mg/ml	10ml/kg

2. Étude quantitative

2.1. Matériel de la recherche :

Dans le cadre de notre mémoire de fin d'étude sur l'utilisation de parabène dans les produits pharmaceutiques non stériles, nous avons réalisé un questionnaire destiné aux professionnels qui sont : étudiants en pharmacie, internes en pharmacie, pharmaciens titulaires, pharmaciens assistants et autres...

2.2. Objectif des enquêtes :

Cette enquête a pour but d'évaluer les connaissances des professionnels de la santé (de la pharmacie en particulier) sur les parabènes et aussi la mise en évidence de la place de cette substance dans le marché algérien de médicament, c'est-à-dire ses avantages et ses inconvénients.

2.3. Méthodologie :

2.3.1. Définition de la méthode utilisée:

La réalisation des enquêtes se fait à travers des études quantitatives basées sur des questionnaires.

Une étude quantitative sert à prouver des faits en quantifiant un phénomène, les résultats sont souvent exprimés sous forme de données chiffrées (statistiques).

Les enquêtes, se présentent sous forme de questionnaires, les questions sont à choix unique, multiples ou à réponses courtes afin d'en extraire les données et les traiter facilement.

Ce choix est également fait dans le but d'éviter que les personnes y répondant ne se dispersent. Cela évite de compliquer le traitement de réponses en les bornant afin de ne pas fausser les résultats avec des réponses aberrantes ou n'ayant plus de sens avec les questions posées.

2.4. Réalisation :

2.4.1 Réalisation de questionnaire pour les professionnels :

1. Quel est votre poste professionnel (étudiant en pharmacie, pharmacien titulaire, pharmacien assistant, autres ...)?

2. Quel est votre âge (20-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50 ans et plus)?

3. Connaissez-vous les Parabènes ?

4. Si oui , Comment (cours, revue scientifique, articles, réseaux sociaux, autres..) ?

5. Quel est l'utilité des Parabènes ?

6. Quel formes galéniques sont utilisées ?

7. Mentionnez un Produit qui contiennent les Parabènes (naturel , chimique (agro , médicament , cosmétique)) ?

8. Les Parabènes sont-ils dangereux pour la santé humaine ?

9. Si oui, dite quel est le canal d'information qui vous a permis de forger votre opinion (en entend par canal d'information : personne et sa fonction, presse, revue scientifique, documentaire, livres, des OUI-DIRE...etc.) ?

10. Peut-on s'en affranchir ?

11. Si oui , veuillez indiquer les alternatives possibles ?

12. Est-ce-que l'utilisation des Parabènes peut-on réglementées ?

13. Si oui , Expliquez ?

2.5. Distribution :

Le questionnaire dédié aux professionnels est distribué selon la forme Google forme publié sur des groupes professionnels on Facebook, ce moyen est facile et rapidement diffusable.

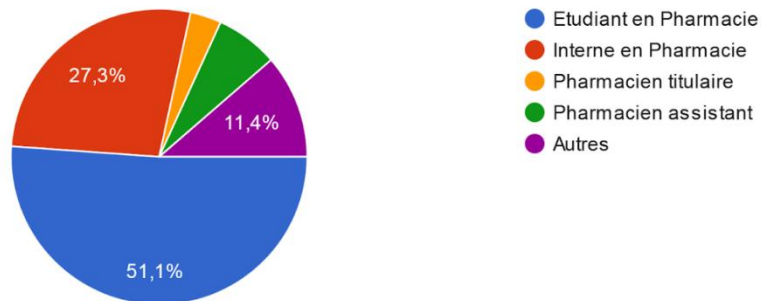
2.6. Analyse statistique:

Notre enquête à donner lieu à 89 réponses, les réponses récoltées ont été traitées sous forme de graphiques lorsque cela était possible.

1. Quel est votre poste professionnel ? (89 Réponses)

1. Quel est votre poste professionnel ?

88 réponses

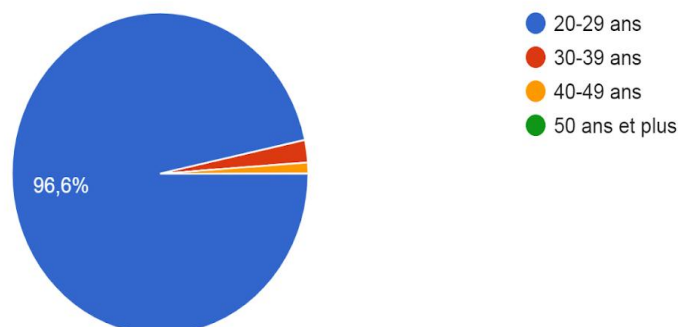


Les étudiants en pharmacie représentent 51 % sont au nombre de 45 à voir répondu ; internes en pharmacie représentent 27 % (nombre de 24); les personnes occupant d'autre postes professionnels représentant 11% (nombre de 10), les pharmaciens assistants représentent 6.7 % (nombre de 6) et les pharmaciens titulaires représentent 3.4 % (nombre de 3).

2. Quel est votre âge ?

2. Quel est votre âge ?

89 réponses



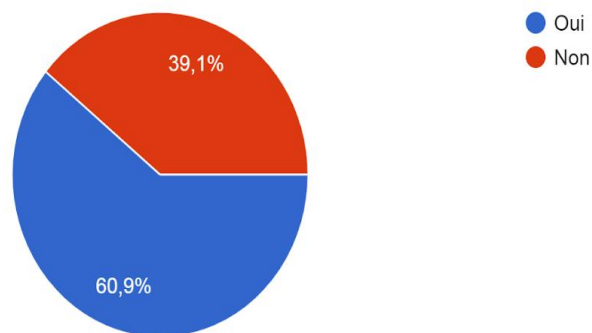
Les tranches d'ages des personnes qui ont répondu à cette question variaient de 20 ans à 50ans, parmi celles-ci, 86 d'entre eux font partis des 20ans à 29 ans, 2

personnes des 30 à 39 ans , et une seule personne entre 40 à 50 ans, et aucune personne plus de 50 ans n'était présente .

3. Connaissez-vous les Parabènes ?

3. Connaissez vous les Parabènes ?

87 réponses

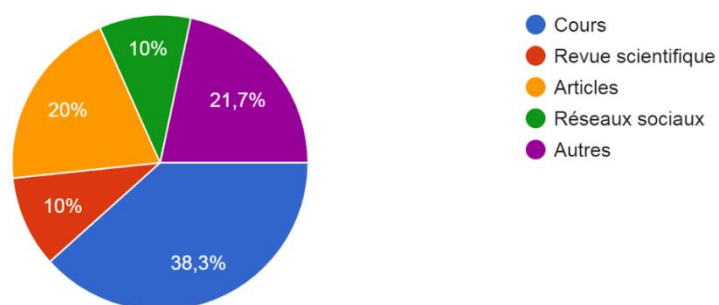


2 personnes n'ont pas répondu à cette question. 53 personnes connaissent les parabens (61%) et 39 personnes ne les connaissent pas (34%).

4. Si oui, Comment?

4. Si oui , Comment ?

60 réponses



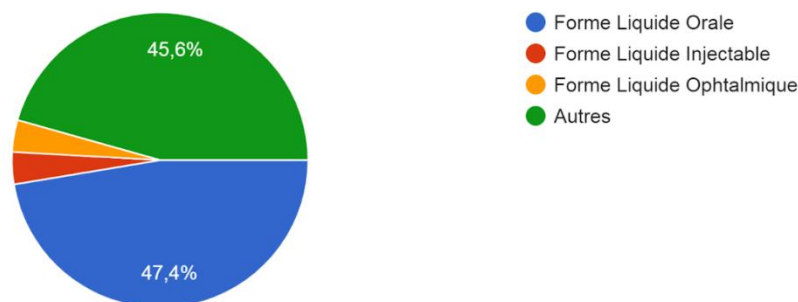
Parmi les 53 personnes qui connaissaient les parabenes, 27 personnes n'ont pas répondu à cette question, 38% des personnes (nombre de 23) connaissent les parabenes grace aux cours, 21 % (nombre de 13) par d'autres sources, 20 % des personnes (nombre de 12) grace aux articles, 10 % (nombre de 6) via les réseaux scientifique et 10 % aussi via les revues scientifiques.

5. Quel est l'utilité des Parabènes ?

La majorité des personnes ont répondu que le parabène est un conservateur dans les produits cosmétiques 42% (environ 25 réponses étaient dans ce contexte), certain ont répondu qu'il est utilisé dans le domaine pharmaceutiques, et très peu de professionnels ont dit qu'il est impliqué dans le domaine alimentaire 5 % (3 personnes).

6. Quel forme galénique sont utilisées ?

6. Quel forme galénique sont utilisées ?
57 réponses



La plupart des réponses étaient : la forme liquide orale avec 47 % (nombre de 27), et les autres formes pharmaceutiques avec 45% (nombre de 26), et très peu des réponses étaient la forme liquide (injectables et ophtalmique) avec 3.5% (nombre de 2).

7. Mentionnez un Produit qui contient les Parabènes (naturel , chimique (agro , médicament , cosmétique)) ?

La plupart de ceux qui ont répondu ne donne pas des réponses claires, où ils ont mentionné les types des produits contenant des parabènes, en particulier les produits cosmétiques tels que les shampoings et le maquillage...

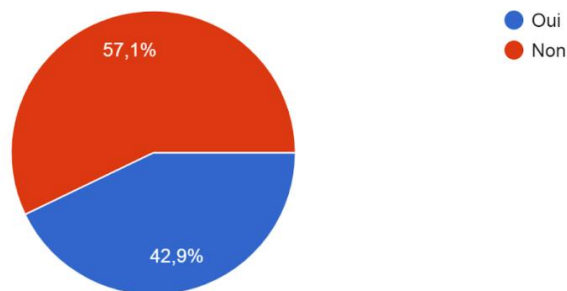
Voici quelques-uns des produits mentionnés :

Biafine pommade, Maalox sirop, Gaviscon sirop

8. Les Parabènes sont-ils dangereux pour la santé humaine ?

8. Les Parabènes sont-ils dangereux pour la santé humaine ?

84 réponses



Presque la moitié des gens interrogés pensent que les parabènes ne sont pas dangereux 57.1% (nombre de 48), et pour 42.9% (nombre de 36) ils les trouvent dangereux.

9. Si oui, dite quel est le canal d'information qui vous a permis de forger votre opinion (en entend par canal d'information : personne et sa fonction, presse, revue

scientifique, documentaire, livres, des OUI-DIRE...etc.)

?

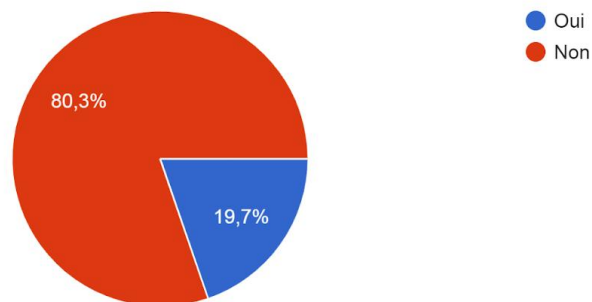
Pour cette question, on a constaté 25 réponses (nombre faible par rapport aux autres questions).

sur ce nombre, la majorité (8 personnes) était leur canal d'information des revus scientifiques. le reste des réponses a été réparti entre : les médias, livres, cours, personne et sa fonction, documentaire ect

10. Peut-on s'en affranchir ?

10. Peut-on s'en affranchir ?

76 réponses



La majorité pensent qu'on ne peut pas éliminer ses usages avec 80 % (nombre de 61), et une minorité d'entre eux pensent le contraire avec 20% (nombre de 15).

11. Si oui , veuillez indiquer les alternatives possibles

?

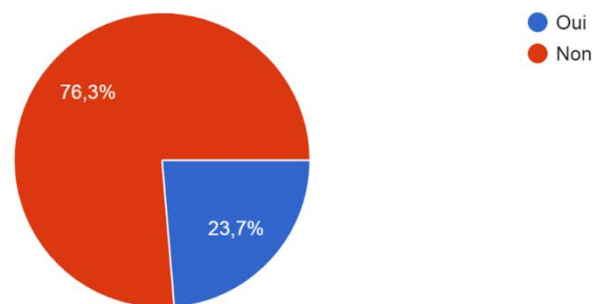
un très peu des réponses à cette question (13 personnes), et voici quelques suggestions des alternatives :

- Utilisation des autres excipients à leurs places avec des propriétés similaires et non nocif.
- Utilisation des produits bio.

12. Est-ce-que l'utilisation des Parabènes peut-on réglementées ?

12. Est-ce-que l'utilisation des Parabènes peut-on réglementées ?

76 réponses



Sur 89 personnes enquêtés : 13 participants n'ont pas répondu à cette question, 56 participants (76.3%) répondent par NON ,et 20 personnes (23.7%) répondent par OUI afin de réglementer l' utilisation des parabènes.

13. Si oui, Expliquez ?

13 participants à cette question, les réponses sont liées à la nécessité du contrôle de qualité et à l'étude de l'efficacité, respecter les limites maximales autorisées par les pharmacopées internationales, respecter la dose journalière admissible (DJA) du parabène, limiter l'utilisation des produits qui contiennent le parabène.

Voici quelques exemples de ces réponses :

- Contrôle qualité et étude de toxicité
- respecter la dose minimale d'utilisation
- Limiter son utilisation (produits cosmétiques) + concentration min
- Définir une dose maximale à ne pas dépasser
- Utilisation limitée des produits qui contiennent le paraben
- Par limiter leur utilisation et chercher d'autres alternatives.

Discussion

La majorité des personnes interrogées sont les étudiants et les internes en pharmacie. Ceci expliqué puisque le questionnaire a été diffusé sur internet dans les communautés professionnels en pharmacie auprès de participants entre 20 et 29 ans. La diffusion de l'enquête sur internet a révélé que les les pharmaciens assistants et titulaires ne sont pas dans ces communautés, ce qui explique pourquoi ils ne sont pas présents en abondance dans cette questionnaire. La classe « autre » correspond aux apprentis préparateurs ainsi qu'aux pharmaciens ayant travaillé au cours de leurs études en officine puis se sont ensuite orientés vers une carrière en industrie, à l'hôpital, ...

Parmi les professionnels interrogés les classes des 30-39 ans ainsi que les 40-49 ans sont les moins présentent dans ces communautés.

Dans le cadre de notre sujet sur les parabènes, nous avons remarqué que 61% des gens connaissent les parabènes et que leurs principales sources sont: les cours, les revues scientifiques, articles et autres sources avec des proportions variables.

Cela peut être dû à la forte dépendance des entreprises de fabrication à cette substance dans divers produits et à la grande controverse qui l'entoure.

Un grand pourcentage des participants ont mentionné que les parabènes sont utilisés dans les cosmétiques, et quelques-uns ont lié ses utilisations aux domaines pharmaceutique et alimentaire, ce qui signifie qu'ils jouent un rôle important dans le domaine cosmétique plus que dans d'autres domaines.

Selon les professionnels, la forme galénique orale (45%) et les autres formes tels que les pommades, les crèmes ... ect sont les formes les plus courante sous laquelle cette substance est présente, avec peu de pourcentages de formes ophtalmiques et injectables. En ce qui concerne notre demande de mentionner certaines substances qui contiennent les parabènes, la majorité d'entre eux étaient des matières cosmétiques comme le maquillage, les shampoings.... etc et certaines formes pharmaceutiques comme les sirops.

Concernant la polémique sur la dangerosité ou non du parabène, la majorité des personnes ne trouvent pas la dangerosité de son utilisation par 57%, et cela peut être dû au manque d'études suffisantes pour prouver ses effets indésirables par les organisations responsables international. Par contre, un nombre important de participants estimaient que son utilisation présentait un danger pour la santé humaine, ce qui peut se référer aux articles publiés à ce sujet et provenant de diverses sources : les revues scientifiques et les médias ...

Exclure les parabènes de l'utilisation était l'opinion de la minorité des participants, 20 %, qui pensaient qu'il existait de meilleures alternatives que cela, ce qui ont :

- Utilisation des autres excipients a leurs places avec des propriétés similaires et non nocif
- Utilisation des excipients naturels
- Utilisation des produits bio

Contrairement à la majorité qui a répondu qu'il est impossible de l'exclure ou qu'il existe des alternatives à celle-ci, Cela confirme les résultats de la question n°12 sur la possibilité de la modifier ses usages où la majorité a répondu oui à 76,3% et a expliqué son avis sur les modifications possibles.

Conclusion

La controverse des parabènes est née au sein de la population française en 2004, à la suite de la publication d'une étude très médiatisée de Philippa Dabre. Cette étude est suivie par la publication du livre de Rita Stiens en 2005 et par le reportage d'envoyé spécial, questionnant sur les dangers des excipients dans les produits. La méfiance de la population envers les parabènes s'est rapidement propagée, et notamment à l'aide des réseaux sociaux. Très vite, les parabènes sont accusés d'être des perturbateurs endocriniens.

Pourtant, ces agents conservateurs sont utilisés depuis plus d'un siècle et sont très présents dans notre quotidien : alimentation, médicaments, produits cosmétiques... Cette controverse s'explique par l'apparition d'études scientifiques démontrant la similitude des structures chimiques entre les parabènes et l'oestradiol mais aussi par la tendance à généraliser les parabènes alors qu'il s'agit d'une famille regroupant de nombreuses substances. Parmi celles-ci, certaines sont considérées comme des perturbateurs endocriniens.

Au fil du temps, la réglementation des parabènes dans les produits a évolué afin d'en interdire un certain nombre ou de restreindre leur utilisation. Cependant, les agents conservateurs sont nécessaires dans les produits cosmétiques et dans les médicaments afin d'éviter leur dégradation et leur perte d'efficacité.

Avec cette controverse, de nombreux laboratoires ont choisi de substituer les parabènes.

Différentes alternatives ont vu le jour comme la création de nouveaux conditionnements tandis que d'autres laboratoires prenaient exemple sur les alternatives qui existent déjà dans les produits cosmétiques bio.

Mais certaines substitutions n'ont pas eu un effet positif puisque parfois les parabènes ont été substitués par des substances elles aussi controversées. Le remplacement des parabènes peut être difficile en fonction des produits et celui-ci ne doit pas se faire au détriment de la santé humaine et de l'environnement.

Référence bibliographique

- 1) Clara Del Rio Y Quintana (Rédactrice spécialisée en Naturopathie) article : additifs alimentaires 15/11/2021
- 2) <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
- 3) https://sciencesnaturelles.ch/synthetic-biology-explained/what_is_synthetic_biology_elements/microorganisms
- 4) <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/concours-paramedicaux/lorigine-des-contaminations-les-micro-organismes>
- 5) Marc-André Selosse, Jamais seul. Ces microbes qui construisent les plantes, les animaux et les civilisations, Actes Sud Nature, 2017, p. 101.
- 6) Thierry Magnin, Penser l'humain au temps de l'homme augmenté : Face aux défis du transhumanisme, 2017, 304 p. (ISBN 978-2-226-42398-6, lire en ligne [archive]), p. 112.
- 7) by David B Dusenbery ; Review by: Howard A Review: The Mechanical World of Microorganisms ; Living at Micro Scale: The Unexpected Physics of Being Small [archive] ; StoneBioScience, Vol. 60, No. 11 (décembre 2010), p. 950-951
- 8) <https://www.cairn.info/revue-economique-2010-3-page-543.htm>
- 9) <https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1997/14contami.htm>
- 10) <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/antimicrobial-resistance>
- 11) https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/fr/biocides-resistance-antibiotiques/index.htm
- 12) Evaluation of synergistic effects of three bactericidal agents associated in an antiseptic formulation J. Chevalier et al., Pharmaceutica Acta Helvetiae, Vol.70, Issue 2, July 1995, Pages 155-159 [archive]
- 13) Evaluation of synergistic effects of three bactericidal agents Vol.70, Issue 2, July 1995, Pages 155-159 [archive]
- 14) <https://be-cosmetiques.be/fr/conservateurs-cosmetiques>
- 15) <https://www.eurolab.net/fr/testler/medikal-cihaz-testleri/antimikrobiyal-koruyucu-etkinlik-testi/>
- 16) « PARABENES - INERIS » [archive]
- 17) <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Parabene.html>
- 18) <https://tpecosmetiques1s.wikeo.fr/les-parabens.html>
- 19) NGUYEN T., CLARE B., GUO W., MARTINAC B., The effects of parabens on the mechanosensitive channels of E. coli, Eur. Biophys. J., 2005, 34(5), 385-95
- 20) SONI M.G., CARABIN I.G., BURDOCK G.A., Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens), Food and Chemical Toxicology, 2005, 43 (7), 985-1015
- 21) CREMIEUX A., FLEURETTE J., FOURTILLAN J.B., JOLY B., SOUSSY C.J., Les antiseptiques, Ed Sarget, 1980
- 22) NGUYEN T., CLARE B., GUO W., MARTINAC B., The effects of parabens on the mechanosensitive channels of E. coli, Eur. Biophys. J., 2005, 34(5), 385-95
- 23) THOMPSON D.P., Minimum inhibitory concentration of esters of p- hydroxybenzoic acid (paraben) combination against toxigenic fungi, Journal Food Protection, 57, 133-135

- 24) ELDER R.L., Final Report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben, *Journal of the American College of Toxicology*, 1984, 3 (5), 147-209
- 25) MCVAY L.V., SPRUNT D.H., Moniliasis in aureomycin therapy, *Society for Experimental Biology and Medicine*, 1951, 78, 759-761
- 26) SONI, M.G., I.G. CARABIN, and G.A. BURDOCK. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 2005, 43(7), p. 985-1015.
- 27) WILKINSON, R., et al. The effect of in vitro receptor media choice on the percutaneous absorption of methyl paraben. *Toxicology*, 2007, 240(3), p. 178-179
- 28) PAŽOUŘKOVÁ, S., et al. Dermal absorption and hydrolysis of methylparaben in different vehicles through intact and damaged skin: Using a pig-ear model in vitro. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 59(0), p. 754-765
- 29) <http://www.bio-beaute.fr/esprit-bio-beaute/le-pacte-bio-beaute.html>
- 30) Tasukamoto .H and Terada.S : «Metabolism of drugs. XLVII. Metabolic fate of p-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits.»; *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*; 1964; 12, 765-769
- 31) MATTHEWS, C., et al. p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives II : Acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. *Journal of American Pharmaceutical Association*, 1956, 45, p. 260-267
- 32) YAMAMOTO, H., et al. Preliminary ecological risk assessment of butylparaben and benzylparaben-1. Removal efficiency in wastewater treatment, acute/chronic toxicity for aquatic organisms, and effects on medaka gene expression. *Environmental sciences : an international journal of environmental physiology and toxicology*, 2007, 14 Suppl, p. 73-87.
- 33) BARSE, A., et al. Vitellogenin Induction and Histo-metabolic Changes Following Exposure of *Cyprinus carpio* to Methyl Paraben. *Asian-Australasian Association of Animal Production Societies*, 2010, 23(12), p. 1557-1565
- 34) Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Science of The Total Environment*, 2011, 410–411(0), p. 102-111.
- 35) <https://123dok.net/document/q06116gq-parab%C3%A8nes-eau-introduction-environnement-occurrence-toxicit%C3%A9.html>
- 36) (Terasaki et al. 2015)
- 37) ELDER, R.L. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben. *Journal of the American College of Toxicology*, 1984, 3, p. 147-209
- 38) YAMAMOTO, H., et al. Preliminary ecological risk assessment of butylparaben and benzylparaben-1. Removal efficiency in wastewater treatment, acute/chronic toxicity for aquatic organisms, and effects on medaka gene expression. *Environmental sciences : an international journal of environmental physiology and toxicology*, 2007, 14 Suppl, p. 73-87.
- 39) EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E214-219). *The EFSA Journal*, 2004, 83, p. 1-26
- 40) TAYAMA, S., Y. NAKAGAWA, and K. TAYAMA. Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2008, 649(1–2), p. 114-125.

- 41) SHAW, J. and D. DECATANZARO. Estrogenicity of parabens revisited: Impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice. *Reproductive Toxicology*, 2009, 28(1), p. 26-31
- 42) Ji, X., et al. Propyl paraben inhibits voltage-dependent sodium channels and protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury. *Life Sciences*, 2004, 74(24), p. 3043-3052
- 43) HANDA, O., et al. Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicology*, 2006, 227(1–2), p. 62-72.
- 44) PRUSAKIEWICZ, J.J., et al. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: Possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology*, 2007, 232(3), p. 248-256.
- 45) TAXVIG, C., et al. Differential effects of environmental chemicals and food contaminants on adipogenesis, biomarker release and PPAR γ activation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012, 361(1–2), p. 106-115
- 46) Soni, M. G., Carabin, I. G. & Burdock, G. A. (2005) Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 43, 985-1015.
- 47) Valkova, N., Lepine, F., Valeanu, L., Dupont, M., Labrie, L., Bisaillon, J. G., BelON DESaudet, R., Sharek, F. & Villemur, R. (2001) Hydrolysis of 4-hydroxybenzoic acid esters (parabens) and their aerobic transformation into phenol by the resistant *Enterobacter cloacae* strain EM. *Applied Environmental Microbiology*, 67, 2404-9.
- 48) Charnock C, Finsrud T. Combining esters of para-hydroxy benzoic acid (parabens) to achieve increased antimicrobial activity. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:567–72. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00854.x
- 49) Routledge EJ, Parker J, Odum J, et al. Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;153:12–9. doi:10.1006/taap.1998.8544
- 50) Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, et al. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1335–73. doi:10.1016/S0278-6915(02)00107-2
- 51) INERIS. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Parabènes, DRC-15-136881-10349A. 2015
- 52) Médicaments et Parabènes - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Actualisé le 25/05/2011. ANSM http://ansm.sante.fr/S-informer/Points_dinformationPointsdinformation/Medicaments-et-Parabenes-Point-dinformation (accessed 24Apr 2017)
- 53) European Medicines Agency. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. 2013
- 54) Moreta C, Tena M-T, Kannan K. Analytical method for the determination and a survey of parabens and their derivatives in pharmaceuticals. *Environ Res* 2015;142:452–60. doi:10.1016/j.envres.2015.07.014
- 55) Ma W-L, Zhao X, Lin Z-Y, et al. A survey of parabens in commercial pharmaceuticals from China and its implications for human exposure. *Environ Int* 2016;95:30–5. doi:10.1016/j.envint.2016.07.013
- 56) KOROTKOVA E.I., AVRAMCHIK O.A., ANGELOV T.M., KARBEINOV Y.A., Investigation of antioxidant activity and lipophilicity parameters of some preservatives, *Electrochimica Acta*, 2005, 51, 324-332

- 57) NATHAN P.W., SEARS T.A., Action of methylhydroxybenzoate on nervous conduction, *Nature* (London), 1961, 192, 668
- 58) SOULIOTI A.M.A., WOODS N.M., COBBOLD P.H., ROGER I.W., Preservatives in the vehicle of naloxone: pharmacological effects, *Biomed. Pharmacother.*, 1989, 43, 771
- 59) DORON S., FRIEDMAN M., FALACH M., SADOVNIC E., ZVIA H., Antibacterial effect of parabens against planktonic and biofilm *Streptococcus sobrinus*, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, 18(6), 575-578
- 60) KOROTKOVA E.I., AVRAMCHIK O.A., ANGELOV T.M., KARBEINOV Y.A., Investigation of antioxidant activity and lipophilicity parameters of some preservatives, *Electrochimica Acta*, 2005, 51, 324-332
- 61) KOROTKOVA E.I., AVRAMCHIK O.A., ANGELOV T.M., KARBEINOV Y.A., Investigation of antioxidant activity and lipophilicity parameters of some preservatives, *Electrochimica Acta*, 2005, 51, 324-332
- 62) Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Les perturbateurs endocriniens, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>
- 63) Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998 Nov;153(1):12–9.
- 64) Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2001 Dec;39(12):1225–32.
- 65) Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol.* 2005 Jul 1;43(7):985–1015.
- 66) Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998 Nov;153(1):12–9.
- 67) Hossaini A, Larsen JJ, Larsen JC. Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2000 Apr;38(4):319–23.
- 68) Lemini C, Hernández A, Jaimez R, Franco Y, Avila ME, Castell A. Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicol Ind Health.* 2004 Sep;20(6–10):123–32.
- 69) Terasaka S, Inoue A, Tanji M, Kiyama R. Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. *Toxicol Lett.* 2006 May 25;163(2):130–41.
- 70) Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2011 Feb;119(2):252–7.
- 71) Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol JAT.* 2004 Feb;24(1):5–13.
- 72) ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments et Parabènes – Point d'information. 2011 May 23, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/S->

informer/Points-d-information-Points-d- information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d- information

- 73) SCCP – Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Parabens;2006 Oct 9.
- 74) Directive 2006/52/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 juillet 2006 modifiant la directive 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants et la directive 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires. Journal officiel de l'Union européenne;2006 Jul 26.
- 75) Oishi S. Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 2004 Nov;42(11):1845–9.
- 76) ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments et Parabènes – Point d'information. 2011 May 23, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d- information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d- information>
- 77) CosmeticOBS – L'Observatoire des cosmétiques. Parabens : pourquoi tant de haine ? 2011 Sept 22, [en ligne]. <https://cosmeticobs.com/fr/articles/lactualite-des-cosmetiques-7/parabens-pourquoi- tant-de-haine-862/>
- 78) Lachaud Y – Assemblée Nationale. Proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols. 2010 Jul 13, [en ligne]. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/propositions/pion2738.asp>
- 79) Académie Nationale de Pharmacie. Parabènes et médicaments : un problème de Santé Publique ?;2013 May 27.
- 80) Sénat. Effets chimiques des substances contenues dans certains produits cosmétiques utilisés sur les bébés,[enligne].<https://www.senat.fr/questions/base/2016/qSEQ160320510.html>
- 81) ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques – Information actualisée. 2019 Dec 12, [en ligne]. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d- information/Concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques- Information-actualisee>
- 82) ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les produits cosmétiques non rincés contenant du phénoxyéthanol ne doivent pas être utilisés sur les fesses des enfants de 3 ans ou moins – Point d'information. 2019 Mar 20, [en ligne]. <https://www.ansm.sante.fr/S- informer/Points-d-information-Points-d-information/Les- produits-cosmetiques-non- rinces-contenant-du-phenoxyethanol-ne-doivent-pas-etre- utilises-sur-les-fesses-des- enfants-de-3-ans-ou-moins-Point-d-Information>
- 83) FEBEA - Fédération des entreprises de la beauté. (page consultée le 06/04/20). Phénoxyéthanol : ce que l'ANSM oublie de nous dire, [en ligne]. <https://www.febea.fr/fr/vos- produits-cosmetiques/actualites/phenoxyethanol-ce-que- lansm-oublie-dire>
- 84) <https://www.laboratoires-thea.com/fr/groupe/le-labo-du-sans-conservateur>

ملخص :

البارابينات هو اسم عائلة كاملة من المواد الكيميائية الحافظة التي يشيع استخدامها في تصنيع بعض المواد الصيدلانية يستعمل هذا النوع من المواد الحافظة عادة لإطالة عمر المنتجات المذكورة آنفاً، ولمنع نمو وتكاثر البكتيريا الضارة والعفن في داخل هذه المنتجات، وبالتالي فهي تعد مواد تساعد على حماية المنتج من التلف وتساعد كذلك على حماية المستهلك من أضرار ومخاطر المنتجات التالفة.

يستعمل البارابين بالخصوص في الأدوية في شاكلة السوائل المركزة. يعتقد الكثير من المختصين بوجود أضرار من استخدام هذه المادة أبرزها إختلالات النظام الهرموني و جدلية السرطان والبارابين ، واطروحتنا تناقش هذه الفكرة وفق الدراسات المتاحة وتناقش ايضاً اهمية هذه المادة في المجال الصيدلاني و امتدادات استعمالها في المستقبل .

كذلك امكانية وجود بدائل بنفس خصائصها الحافظة .

Résumé :

Les parabènes sont le nom de toute une famille de conservateurs chimiques couramment utilisés dans la fabrication de certaines substances Pharmaceutique

Ce type de conservateur est généralement utilisé pour prolonger la durée de vie des produits susmentionnés et pour empêcher la croissance et la reproduction de bactéries et de moisissures nocives à l'intérieur de ces produits. Ce sont donc des matériaux qui aident à protéger le produit contre les dommages et aident également à protéger le consommateur. Contre les dommages et les risques de produits endommagés. Les parabènes sont notamment utilisés dans les médicaments sous forme de liquides concentrés.

De nombreux spécialistes pensent qu'il y a des méfaits à utiliser cette substance, notamment les déséquilibres hormonaux, la controverse du cancer et des parabènes, et notre mémoire discute cette idée selon les études disponibles et discute également de l'importance de cette substance dans le domaine pharmaceutique et les extensions de son utilisation dans le futur.

Ainsi que la possibilité de l'existence d'alternatives avec les mêmes propriétés de conservation.

Abstract :

Parabens are the name of a whole family of chemical conservative commonly used in the manufacture of certain Pharmaceutical substances.

This type of conservative is generally used to extend the life of the aforementioned products and to prevent the growth and reproduction of harmful bacteria and molds inside these products. They are therefore materials that help to protect the product from contamination and also help to protect the consumer against damage and risk of deficient products.

Parabens are notably used in medicines in the form of concentrated liquids.

Many scholars believe that there are harms of using this substance including hormonal imbalances and cancer. Regarding parabens controversy, our thesis discusses this idea according to available studies, also discusses the importance of this substance in the pharmaceutical field and the extensions of its use in the future.

As well as the possibility of the existence of alternatives with the same conservation properties.

Annexe

Le tableau:

N°	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	NOM DE MARQUE	FORME	LABORATOIRES DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	CLASSE PHARMACOLOGIQUE	TYPE DE PARABENE	CONCENTRATION DE PARABENE
1	Abacavir sulfate experime en abacavir	ABAVIR OS	SOL BUV	HETERO LABS LIMITED	Infectiologie - Parasitologie	antiviraux	NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
2	ALGINATE DE SODIUM / BICARBONATE DE SODIUM	GASTRIUM	SUSP. BUV.	SARL LABORATOIRES GROUPEMENT PHARMACEUTIQUE ALGERIEN (LGPA)	gastro-entérologie	anti-reflux gastro-œsophagien	E216 / E218	//
3	ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM	GATIMOX AROME FENOUIL	SUSP BUV	NADPHARMADIC PRODUCTION			E216 / E218	//
4	ALPHA-AMYLASE	LAMYLASE	SIROP	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM) SARL	anti-inflammatoire	antibactériens et/ou antalgiques	E216 / E218	//
5	AMBROXOL	MUCOREX	SOL. BUV.	ISOPHARM	pneumologie	fluidifiants bronchiques et mucoregulateurs	E216 / E218	//
6	AMBROXOL (SOUS FORME DE CHLORHYDRATE)**	TOUXOL	SOL. BUV.	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (LAD)			E216 / E218	//
7	AMBROXOL (CHLORHYDRATE)	AMBOLAR	SOL. BUV.	DAR AL DAWA DEVELOPPEMENT & INVESTMENT Co Ltd			E216 / E218	//

8	AMBROXOL (CHLORHYDRATE)	AMBRODAL	SOL. BUV.	PHARMIDALS			PAS DE PARABENE	//
9	AMBROXOL (CHLORHYDRATE)	FLUXOL	SOL BUV	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)			E216 / E218	//
10	AMBROXOL (CHLORHYDRATE)	BROXOL	SIROP	GROUPE SANTE			E216 / E218	//
11	AMBROXOL (SOUS FORME DE CHLORHYDRATE)	IXOL	SOL. BUV.	INPHA-MEDIS			PAS DE PARABENE	//
12	AMIDOTRIZOATE DE SODIUM / AMIDOTRIZOATE DE MEGLUMINE	GASTROGRAFINE	SOL.BUV. OU REC. (APPLIC. GASTRO- INTESTINALE)	BAYER PHARMA AG	diagnostic	opacifiant iodes a elimination rénale	PAS DE PARABENE	//
13	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRATE EXPRIME EN AMITRIPTYLINE	ATRYLINE	GTTES. BUV.	GENERICLAB SARL	psychiatrie	anti-depresseurs	pas de parabene	//
14	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRATE EXPRIME EN AMITRIPTYLINE	ISOPTYL	SOL. BUV. GTTES.	ISOPHARM			pas de parabene	//
15	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRATE EXPRIME EN AMITRIPTYLINE	AMITRIPTYLINE KPMA	SOL. BUV. GTTES.	KPMA			pas de parabene	//
16	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRATE EXPRIME EN AMITRIPTYLINE	ANXIOL	SOL. BUV. GTTES.	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE SARL (LAD PHARMA)			pas de parabene	//
17	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRATE EXPRIME EN AMITRIPTYLINE	AMITRIPTYLINE	SOL. BUV. GTTES.	PHARMAGHREB			pas de parabene	//

18	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRAT E EXPRIME EN AMITRIPTYLINE	MITRIL	SOL. BUV. EN GTTES	GROUPE SANTE			pas de parabene	//
19	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRAT E EXPRIME EN AMITRIPTYLINE	GEROXYL	SOL. BUV. GTTES	ARAB PHARM			pas de parabene	//
20	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRAT E EXPRIME EN AMITRIPTYLINE	LAROXYLINE	COMPRI ME PELLICUL E	HUP.P.PHAR MA SARL			pas de parabene	//
21	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRAT E EXPRIME EN AMITRIPTYLINE	LAROXYLINE	COMPRI ME PELLICUL E	HUP.P.PHAR MA SARL			pas de parabene	//
22	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRAT E EXPRIME EN AMITRIPTYLINE	AMATRILINE	SOL.BUV. GTTES.	SOMEDIAL			pas de parabene	//
23	AMOXICILLINE	HIMOXYL	PDRE. P. SUSP. BUV.	GENIS SARL	Infectiolo gie	Antibiotique	pas de parabene	//
24	AMOXICILLINE TRIHYDRATE E EXPRIME EN AMOXICILLINE ANHYPRE	HIMOXYL	PDRE P. SUSP. BUV. EN SACHET- DOSE	EURL GENIS			pas de parabene	//
25	AMOXICILLINE TRIHYDRATE EXPRIME EN AMOXICILLINE	AMOXYPEN	PDRE. P. SUSP. BUV.	EPE GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL/SPA			pas de parabene	//
26	AMOXICILLINE TRIHYDRATE EXPRIME EN AMOXICILLINE	AMOXAL	PDRE. P. SUSP. BUV.	SOCIETE PHARMACEU TIQUE ALGERIENNE (SOPHAL)			pas de parabene	//

27	AMOXICILLINE TRIHYDRATE EXPRIME EN AMOXICILLINE	BIOPAMOX	PDRE. P. SUSP. BUV.	BIOCARE SARL			pas de parabene	//
28	AMOXICILLINE TRIHYDRATE EXPRIME EN AMOXICILLINE	AMOXICILLIN E EG	PDRE. SUSP. BUV.	HUP.P.PHAR MA SARL			pas de parabene	//
29	AMOXICILLINE TRIHYDRATE EXPRIME EN AMOXICILLINE	AMOXICILLIN E EG	PDRE. P. SUSP. BUV.	HUP.P.PHAR MA SARL			pas de parabene	//
30	AMOXICILLINE TRIHYDRATE EXPRIME EN AMOXICILLINE	AMOXIMEX	PDRE. P. SUSP. BUV.	KHROUB PHARMA CEUTICAL MANUFACTU RING ALGERIA SARL (KPMA)			pas de parabene	//
31	AMOXICILLINE TRIHYDRATE EXPRIME EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE SEL DE POTASSIUM EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQUE	CLAVODEX	PDRE.P.S UP.BUV.	CONTINENTAL PHARM			pas de parabene	//
32	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE	PENAMOX	PDRE P/ SUSP BUV	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL			pas de parabene	//
33	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE	AMOXAL	PDRE. P. SUSP. BUV.	SOCIETE PHARMA CEUTIQUE ALGERIENNE (SOPHAL)			pas de parabene	//
34	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE	AMOXAL	PDRE. P. SUSP. BUV.	SOCIETE PHARMA CEUTIQUE ALGERIENNE (SOPHAL)			pas de parabene	//

35	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE	BIOPAMOX	PDRE. P. SUSP. BUV.	BIOCARE SARL			pas de parabene	//
36	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE	AMOXICILLIN E EG	PDRE. P. SUSP. BUV.	HUP.P.PHAR MA SARL			pas de parabene	//
37	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE	BIOPAMOX	GRANUL és POUR SUSPENS ION BUVABLE	BIOCARE SARL			pas de parabene	//
38	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQU E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQU E	AMOCLAN 8:1	PDRE. P. SUSP. BUV. ENFANT ET NOURRIS SON	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL			pas de parabene	//
39	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQU E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQU E	CLAMOXYPEN	PDRE. P. SUSP. BUV. ENFANT ET NOURRIS SON	SAIDAL (SAIDALGRO UPE INDUSTRIEL EPE/SPA)			pas de parabene	//

40	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQUE E	BIOCLAV	PDRE. P. SUSP. BUV. ENFANT	BIOCARE SARL			pas de parabene	//
41	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQUE E	BIOCLAV	COMPRI ME PELLICUL E	BIOCARE SARL			pas de parabene	//
42	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQUE E	AUGMENTIN ENFANT ET AUGMENTIN NOURRISSON	PDRE. P. SUSP. BUV.	GLAXO SMITHKLINE			pas de parabene	//
43	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQUE E	CLAVODEX	PDRE. P. SUSP. BUV.	CONTINENTAL PHARM			pas de parabene	//

44	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE /ACIDE CLAVULANIQU E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQU E	CLAMOCLAV ENFANT ET NOURRISSON	PDRE POUR SUSPENSION BUVABLE	EURL GENIS PHARMACEUTIQUE ET PARAPHARMACEUTIQUE			pas de parabene	//
45	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE /ACIDE CLAVULANIQU E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQU E	AMOCLAN 8:1	PDRE P. SUSP. BUV. EN SACHET-DOSE	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL			pas de parabene	//
46	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE /ACIDE CLAVULANIQU E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQU E	BIOCLAV 8:1	PDRE P. SUSP. BUV. EN SACHET-DOSE	BIOCARE SARL			pas de parabene	//
47	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE /ACIDE CLAVULANIQU E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQU E	AUGMENTIN ADULTE	PDRE P. SUSP. BUV. EN SACHET-DOSE	GLAXOSMITH KLINE ALGERIE			pas de parabene	//

48	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE /ACIDE CLAVULANIQUE E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQUE	CLAVODEX	PDRE P. SUSP. BUV. EN SACHET- DOSE	CONTINENTAL PHARM			pas de parabene	//
49	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIME EN AMOXICILLINE /ACIDE CLAVULANIQUE E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQUE	CLAMOCLAV	PDRE P. SUSP. BUV. EN SACHET- DOSE	EURL GENIS PRODUITS PHARMACEU TIQUES ET PARA PHARMACEU TIQUES			pas de parabene	//
50	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIMEE EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQUE	AMOCLAN 8:1	PDRE. P. SUSP. BUV. EN SACHET DOSE	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL			pas de parabene	//
51	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIMEE EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQUE	AMOCLAN BID	PDRE. P. SUSP. BUV.	HIKMA PHARMACEU TICALS			pas de parabene	//

52	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIMEE EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQU E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQU E	BIOCLAV 8:1	PDRE. P. SUSP. BUV. EN SACHET DOSE	BIOCARE SARL			pas de parabene	//
53	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIMEE EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQU E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQU E	CLAVODEX	PDRE. P. SUSP. BUV. EN SACHET DOSE	CONTINENTAL PHARM			pas de parabene	//
54	AMOXICILLINE TRIHYDRATEE EXPRIMEE EN AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQU E POTASSIQUE EXPRIME EN ACIDE CLAVULANIQU E	CLAVODEX DUO	PDRE. P. SUSP. BUV.	CONTINENTAL PHARM			pas de parabene	//
55	AMOXICILLINE ** (SOUS FORME TRIHYDRATEE) / ACIDE CLAVULANIQU E** (SOUS FORME POTASSIQUE)	CLAVODAR FORTE 400/57	PDRE. P. SUSP. BUV.	DAR AL DAWA DEVELOPMENT & INVESTMENT Co Ltd			pas de parabene	//
56	AMPHOTERICINE B	FUNGIZONE	SUSP.BUV.	BRISTOL MYERS SQUIBB	inefectologie	antifongiques systémique	E216 / E218	//

57	AMPICILLINE TRIHYDRATE EXPRIME EN AMPICILLINE	AMPAL	PDRE. P. SUSP. BUV.	SOCIETE PHARMACEU TIQUE ALGERIENNE (SOPHAL)	Infectiolo gie	Penicillines	NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
58	ARGININE ASPARTATE	ARGINOR	SOL. BUV. AMP.	LABORATOIR E ALGERIEN DE DEVELOPPE MENT PHARMACEU TIQUE SARL (LAD PHARMA)	métabolis me nutrition diabète	Vitamines	E216 / E218	//
59	ARGININE ASPARTATE	ARGINOR ENFANT	SOL.BUV. AMP.	LABORATOIR E ALGERIEN DE DEVELOPPE MENT PHARMACEU TIQUE (LAD)			E216 / E218	//
60	ARGININE ASPARTATE	SARGENOR	SOL. BUV. AMP.	MEDA PHARMA			E216 / E218	//
61	ARGININE ASPARTATE	SARGENOR ENFANT	SOL. BUV. AMP.	MEDA PHARMA			E216 / E218	//
62	ARGININE ASPARTATE / ACIDE ASCORBIQUE	ARGINOR + C	AMP. BUV.	LABORATOIR E ALGERIEN DE DEVELOPPE MENT PHARMACEU TIQUE SARL (LAD PHARMA)			E216 / E218	//
63	ARGININE ASPARTATE / ACIDE ASCORBIQUE	SARGENOR VITAMINE C	SOL.BUV. AMP.	MEDA PHARMA			E216 / E218	//
64	ARIPIPRAZOLE	ABILIZOLE	SOL BUV	EL KENDI INDUSTRIE DU MEDICAMEN T			pas de parabene	//
65	ASCORBATE DE SODIUM / GLUTAMATE DE SODIUM / CHLORHYDRAT E DE LYSINE / ASPARTATE DE MAGNESIUM	TONIC + C	AMP.BUV .	LABORATOIR E ALGERIEN DE DEVELOPPE MENT PHARMACEU TIQUE SARL (LAD PHARMA)			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//

66	ASCORBATE DE SODIUM / GLUTAMATE DE SODIUM / CHLORHYDRATE DE LYSINE / ASPARTATE DE MAGNESIUM	TONI C 1000	AMP. BUV.	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (LAD)			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
67	Azithromycine Dihydratee Exprimee En Azithromycine	ZOTRIX	PDRE. P. SUSP. BUV.	PHARMALLIANCE EURL	INFECTIOLOGIE	MACROLIDES & SYNERGISTINES	pas de parabenes	//
68	BENZOATE DE SODIUM / TEINTURE DE GRINDELIA / SIROP DE POLYGALA	NEO-CODION NOURRISSONS	SIROP	BOUCHARARECORDATI	Pneumologie	ANTITUSSIFS NON OPIACES	E216 / E218	//
69	BETAMETHASONE	BETABIO	SOL.BUV. GTTES	BIOGALENIC	HORMONES	Anti-inflammatoires stéroïdiens	pas de parabene	//
70	BETAMETHASONE	CELETASONE	SOL.BUV. GTTES	BIOPHARM ALGERIE			pas de parabene	//
71	BETAMETHASONE	BETASTENE	SOL. BUV. GTTES.	INPHA MEDIS SPA			pas de parabene	//
72	BETAMETHASONE	B-CORTOSONE	SOL.BUV. GTTES	PHARMIDAL			pas de parabene	//
73	BETAMETHASONE	BETSOL	LOTION DERM.	GENCOPHARM			pas de parabene	//
74	BETAMETHASONE	BETACROVIS	SOL.BUV. GTTES	GENCOPHARM			pas de parabene	//
75	BETAMETHASONE	LESTONE	SOL. BUV. GTTES.	SOMEDIAL SPA			pas de parabene	//
76	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE PHYSIOPHARM	SOL. BUV. GTTES.	SARL PHYSIOPHARM			pas de parabene	//
77	BETAMETHASONE	BETASTENE	SOL. BUV. GTTES.	SPA/ AFROPHARM			pas de parabene	//
78	BROMHEXINE	ISOLVON	SIROP	ISOPHARM	PNEUMOLOGIE	FLUIDIFIANTS BRONCHIQUES & MUCOREGULATEURS	E218	//
79	BUTAMIRATE CITRATE	SINECOD 0,15%	SIROP	GSK CONSUMER HEALTHCARE SCHWEIZ AG	PNEUMOLOGIE	ANTITUSSIFS NON OPIACES	pas de parabene	//

80	CALCIFEDIOL	DEDROGYL	SOL. BUV GTTES	DESMA PHARMA	Métabolis me - Diabète - Nutrition	Vitamines - Vitamines D	pas de parabene	//
81	CALCIUM CARBONATE EXPRIME EN CALCIUM ELEMENT	CALCIDOSE	PDRE. SUSP. BUV. EN SACHET DOSE	MERINAL	Métabolis me - Diabète - Nutrition	Eléments minéraux (Calcium)	pas de parabene	//
82	CALCIUM CARBONATE EXPRIME EN CALCIUM ELEMENT	CALCIUM HYSA 500	PDRE. P. SUSP. BUV. EN SACH.	HYSA SARL			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
83	CALCIUM CARBONATE/C HOLECALCIFER OL	CALVITACARE	PDRE P/SUSP BUV	BIOCARE SARL			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
84	CALCIUM GLUCONOLACT ATE/CARBONA TE DE CALCIUM	CALCIUM SANDOZ	PDRE EN SACH. POUR SOL.BUV.	SANDOZ			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
85	CALCIUM PIDOLATE EXPRIME EN CALCIUM ELEMENT	CALCIAL	SIROP	LABORATOIR E ALGERIEN DU MEDICAMEN T (LAM)			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
86	CALCIUM PIDOLATE EXPRIME EN CALCIUM ELEMENT	CALCIFOR	SIROP	LABORATOIR E ALGERIEN DE DEVELOPPE MENT PHARMACEU TIQUE (LAD)			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
87	CARBAMAZEPI NE	NEUPAX	SUSP. BUV.	BIOPHARM SPA	NEUROL OGIE	ANTI-EPILEPTIQUES & ANTI- CONVULSIVANTS	NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
88	CARBAMAZEPI NE	TEGRIDIS	SUSP. BUV.	INPHA-MEDIS SPA			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
89	CARBOCISTEIN E	GRIPEX TOUX GRASSE	SOL BUV	PHARMALLIA NCE EURL	PNEUMO LOGIE	FLUIDIFIANTS BRONCHIQUES & MUCOREGULATEURS	pas de parabenes	//
90	CARBOCISTEIN E	PECTOSAN EXPECTORAN ENFANT	SIROP	BIOPHARM ALGERIE			E216 / E218	//
91	CARBOCISTEIN E	PECTOSAN EXPECTORAN T ADULTE	SIROP	BIOPHARM ALGERIE			E216 / E218	//
92	CARBOCISTEIN E	RHINOLACTO L	SIROP ADULTE	UNION PHARMACEU TIQUE CONSTANTIN OISE (UPC)			E216 / E218	//

93	CARBOCYSTEINE	HUMEX EXPECTORANT ENFANT	SIROP	URGO			E216 / E218	//
94	CARBOCYSTEINE	HUMEX EXPECTORANT ADULTE	SIROP	URGO			E216 / E218	//
95	CARBOCYSTEINE	GRIPEX TOUX GRASSE	SOLUTION BUVABLE	PHARMALLIANCE EUROL			E216 / E218	//
96	CARBOCYSTEINE	RHINATHIOL ENFANT	SIROP	INSTITUT MEDICAL ALGERIEN			E216 / E218	//
97	CARBOCYSTEINE	RHINATHIOL ADULTE	SIROP	INSTITUT MEDICAL ALGERIEN			E216 / E218	//
98	CARBOCYSTEINE	RHINATHIOL SANS SUCRE ENFANTS ET NOURRISSONS	SIROP	INSTITUT MEDICAL ALGERIEN			E216 / E218	//
99	CARBOCYSTEINE	MUCOLYSE ENFANT	SOL. BUV.	ISOPHARM			E216 / E218	//
100	CARBOCYSTEINE	MUCOLYSE AD.	SOL. BUV.	ISOPHARM			E216 / E218	//
101	CARBOCYSTEINE	CARBOLAM	SIROP ENFANTS ET NOURRISSONS	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)			E216 / E218	//
102	CARBOCYSTEINE	CARBOLAM	SIROP ADULTE	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)			E216 / E218	//
103	CARBOCYSTEINE	CARBOFLUID ENFANT	SIROP	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (LAD)			E216 / E218	//
104	CARBOCYSTEINE	CARBOFLUIDE ADULTE	SIROP	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (LAD)			E216 / E218	//
105	CARBOCYSTEINE	BIOCARB ENFANT	SIROP	BIO-GALENIC			E216 / E218	//
106	CARBOCYSTEINE	BIOCARB ADULTE	SIROP	BIO-GALENIC			E216 / E218	//
107	CARBOCYSTEINE	PULMOFOR ENFANT	SOL. BUV.	GROUPE SANTE			E216 / E218	//
108	CARBOCYSTEINE	PULMOFOR ADULTES	SOL. BUV.	GROUPE SANTE			E216 / E218	//

109	CARBOCYSTEINE	RHINOLACTOL ENFANT	SIROP	UNION PHARMACEUTIQUE CONSTANTINOISE (UPC)			E216 / E218	//
110	CARBOCYSTEINE	BRONCHOLACTOL ENFANT	SIROP	LABORATOIRE GROUPEMENT PHARMACEUTIQUE ALGERIEN (LGPA)			E216 / E218	//
111	CARBOCYSTEINE	BRONCHOLACTOL ADULTES	SIROP	LABORATOIRE GROUPEMENT PHARMACEUTIQUE ALGERIEN (LGPA)			E216 / E218	//
112	CARBOCYSTEINE	CARBODAL SANS SUCRE	SOL. ORA.	PHARMIDAL			E216 / E218	//
113	CARBOCYSTEINE	CARBOMEX	SIROP	KPMA			E216 / E218	//
114	CARBOCYSTEINE	CARBOMEX	SOL BUV	KPMA SARL			E216 / E218	//
115	CARBOCYTEINE	RHINATHIOLAD SANS SUCRE	SIROP	INSTITUT MEDICAL ALGERIEN			E216 / E218	//
116	CEFACTOR	TABICLOR	SUSP BUV	TABUK PHARMACEUTICALS MANUFACTURING COMPANY	INFECTIOLOGIE	antibiotique	pas de parabenes	//
117	CEFACTOR	TABICLOR	SUSP BUV+BOUCHON DOSEUR GRADUE	TABUK PHARMACEUTICAL MANUFACTURING COMPANY			pas de parabenes	//
118	CEFACTOR MONOHYDRATE EXPRIME EN CAFACLOR	CLORACEF FORTE 250	GRLES. P. SUSP. BUV. EN FLACON	DAR AL DAWA DEVELOPMENT & INVESTMENT Co Ltd			pas de parabenes	//
119	CEFACTOR MONOHYDRATE EXPRIME EN CAFACLOR	DICEF	PDRE. P. SUSP. BUV.	JAZEERA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES			pas de parabenes	//
120	CEFACTOR MONOHYDRATE EXPRIME EN CAFACLOR	OROCEF	SUSP BUV	PHARMALLIANCE EURL			pas de parabenes	//

121	CEFACTOR MONOHYDRATE EXPRIME EN CEFACTOR	CLORAFAL	PDRE P/ SUSP BUV	SOCIETE PHARMACEUTIQUE ALGERIENNE (SOPHAL)			pas de parabenes	//
122	CEFALEXINE	LEXINAL	PDRE .SOL BUV.	SOPHAL SPA	Infectiologie - Parasitologie	antibiotique	pas de parabenes	//
123	CEFALEXINE	CEPHADAR	PDRE.OR.	DAR AL DAWA DEVELOPMENT & INVESTMENT Co Ltd			pas de parabenes	//
124	CEFALEXINE	RAMOXIN	SUSP.OR.	RAM PHARMACEUTICAL INDUSTRIES CO.LTD.			pas de parabenes	//
125	CEFALEXINE	KEFORAL	PDRE. SUSP BUV	BIOPHARM SPA			pas de parabenes	//
126	CEFALEXINE MONOHYDRATEE	LEXINAL	PDRE POUR SUSPENSION BUVABLE	SOPHAL SPA			pas de parabenes	//
127	CEFALEXINE MONOHYDRATEE EXPRIME EN CEFALEXINE	ANCEFAL	PDRE POUR SUSPENSION BUVABLE	PHARMALLIANCE EURL			pas de parabenes	//
128	CEFALEXINE MONOHYDRATEE EXPRIME EN CEFALEXINE	CEPHALEX	PDRE .SUSP BUV.	TABUK PHARMACEUTICALS MANUFACTURING COMPANY			pas de parabenes	//
129	CEFALEXINE MONOHYDRATEE EXPRIME EN CEFALEXINE	LEXIN 250	SUSP. BUV.	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL			pas de parabenes	//
130	CEFDINIR	OMNICEF	SUSP. BUV.	HIKMA PHARMACEUTICALS	INFECTIOLOGIE	antibiotique	pas de parabenes	//
131	CEFIXIME TRIHYDRATE EXPRIME EN CEFIXIME ANHYDRE	ORAKAL	PDRE.SU SP.BUV.	SOPHAL SPA	Infectiologie - Parasitologie	antibiotique	pas de parabenes	//
132	CEFIXIME TRIHYDRATE EXPRIME EN CEFIXIME ANHYDRE	OROKEN ENF	PDRE.SU SP.BUV.	AVENTIS			pas de parabenes	//
133	CEFIXIME TRIHYDRATE EXPRIME EN CEFIXIME ANHYDRE	OROKEN NOUR	PDRE.SU SP.BUV.	SANOFI AVENTIS FRANCE			pas de parabenes	//

134	CEFIXIME TRIHYDRATE EXPRIME EN CEFIXIME ANHYPRE	OROKAL	PDRE.SU SP.BUV.	SOPHAL			pas de parabenes	//
135	Cefuroxime axetil exprime en cefuroxime	ZINNAT	SUSP. BUV.	GLAXO WELLCOME	Infectiolo gie - Parasitolo gi	antibiotique	pas de parabenes	//
136	CETIRIZINE DICHLORHYDR ATE	CETIRIZINE GL	SOL BUV EN GTTES	GENERICLAB SARL	ALLERGOL OGIE	antihistaminique	E216 / E218	E216 (0,15mg/ ml) E218 (1,35mg / ml)
137	CETIRIZINE DICHLORHYDR ATE	CETIRIZINE PHYSIOPHAR M	SOL BUV EN GTTES	PHYSIOPHAR SARL			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
138	CETIRIZINE DICHLORHYDR ATE	RHITENE	SOL BUV EN GTTES	BIOGALENIC			E218	//
139	CETIRIZINE DICHLORHYDR ATE	TRIZ	SOL BUV EN GTTES	GROUPE SANTE			E218	//
140	CETIRIZINE DICHLORHYDR ATE	ZETIREC	SOL. BUV. GTTES.	UNION PHARMACEU TIQUE CONSTANTIN OISE (UPC)			E218	//
141	CETIRIZINE DICHLORHYDR ATE	ARTIZ	SOL BUV EN GTTES	EL KENDI PHARMACEU TICALS MANUFACTU RING COMPANY			pas de parabenes	//
142	CETIRIZINE DICHLORHYDR ATE	ZITRINE	SOL BUV EN GTTES	ISOPHARM SPA			E218	//
143	CHLORPROMA ZINE CHLORHYDRAT E EXPRIME EN CHLORPROMA ZINE	PROMAZ	SOL. OR. EN GTTES.	GROUPE SANTE	PSYCHIAT RIE	NEUROLEPTIQUES	pas de parabenes	//
144	CHLORPROMA ZINE CHLORHYDRAT E EXPRIME EN CHLORPROMA ZINE	LARGACTIL	SOL.BUV. GTTES.	BIOPHARM ALGERIE			pas de parabenes	//
145	CICLOSPORINE	SANDIMMUN NEORAL	SOL .BUV.	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	Dermatol ogie	ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS : IMMUNOSUPPRE SSEURS	pas de parabenes	//

146	CICLOSPORINE	CICLAID	SOL. BUV.	INPHA-MEDIS SPA			notice n'est pas disponible	//
147	CITICOLINE SOUS FORME SODIQUE	CITICOLINE GL	SOL. BUV.	SARL GENERIC LAB	NEUROLOGIE	Psychostimulants et nootropes	E216/E218	E216 (0,45mg/ml) E218 (1,6mg/ml)
148	CITICOLINE SOUS FORME SODIQUE	CITICOLINE ISO	SOL. BUV. GTTES.	ISOPHARM			pas de parabenes	//
149	CITICOLINE SOUS FORME SODIQUE	CITICOLINE PHARMAGHREB	SOL. BUV.	PHARMAGHREB			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
150	CITICOLINE SOUS FORME SODIQUE	SOMAZINA	SOL. BUV. GTTES.	FERRER INTERNATIONAL SA			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
151	CITICOLINE SOUS FORME SODIQUE	SOMACOLINE	SOL. BUV. GTTES.	EL KENDI INDUSTRIE DU MEDICAMENT			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
152	CITICOLINE** (SOUS FORME MONOSODIQUE)	CICOLINA	SOL. BUV.	INPHA-MEDIS			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
153	CITRATE DE BETAINE	CIBETAINE	SOL. BUV. EN AMP.	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (LAD)	Gastro - Entéro - Hépatologie		NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
154	CLARITHROMY CINE	CLARIDAR 250	PDRE. P. SUSP. BUV. EN FLACON	DAR AL DAWA DEVELOPPEMENT & INVESTMENT Co Ltd	Infectiologie - Parasitologie	antibiotique	pas de parabenes	//
155	CLARITHROMY CINE	HUCLAR	PDRE. P. SUSP. BUV. EN FLACON	HUPP PHARMA			pas de parabenes	//
156	CLARITHROMY CINE	CLARIDAR 125	PDRE. P. SUSP. BUV. EN FLACON	DAR AL DAWA DEVELOPPEMENT & INVESTMENT Co Ltd			pas de parabenes	//
157	CLARITHROMY CINE	HUCLAR	GRLES. P. SUSP. BUV. EN FLACON	HUPP PHARMA			pas de parabenes	//
158	CLARITHROMY CINE	ZECLAR 25	GRLES. SUSP. BUV.	ABBOTT			pas de parabenes	//

159	CLONAZEPAM	CLONA	SOL. BUV. GTTES.	GROUPE SANTE	NEUROLOGIE	ANTI-EPILEPTIQUES & ANTI-CONVULSIVANTS	E216/E218	//
160	CODEINE / EXTRAIT SEC AQUEUX D'ERYSIUM OFFICINAL	EUPHON ADULTE	SIROP	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (LAD)	Pneumologie	Antitussifs	E216/E218	//
161	CODEINE CAMPHOSULFONATE	NEO-CODION ADULTE	SIROP	BOUCHARA-RECORDATI			E216/E218	//
162	CODEINE CAMPHOSULFONATE EXPRIME EN CODEINE / BENZOATE DE SODIUM	NEO-CODION ENFANT	SIROP	BOUCHARA-RECORDATI			E216/E218	//
163	CODEINE/EXTRAIT FLUIDE D'ERYSIUM	POLERY ADULTE	SIROP	BIO-GALENIC			E218	//
164	COMPLEXE VITAMINIQUE	VITAM	SIROP	GROUPE SANTE	METABOLISME NUTRITION DIABETE	VITAMINES	NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
165	CYPROHEPTADINE CHLORHYDRATE EXPRIME EN CYPROHEPTADINE	ISOCTINE	SOL.BUV.	ISOPHARM ALGERIE SARL	ALLERGLOGIE	ANTIHISTAMINIQUES	E216/E218	//
166	CYPROHEPTADINE CHLORHYDRATE EXPRIME EN CYPROHEPTADINE	HEPTAL	SIROP	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)			pas de parabenes	//
167	CYPROHEPTADINE CHLORHYDRATE EXPRIME EN CYPROHEPTADINE	HEPTAFORT	SIROP	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (LAD PHARMA)			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
168	CYPROHEPTADINE CHLORHYDRATE EXPRIME EN CYPROHEPTADINE	PERIAMEX	SIROP	KPMA SARL			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//

169	DARUNAVIR ETHANOLATE EXPRIME EN DARUNAVIR	PREZISTA	SUSP BUV	JANSSEN CILAG INTERNATIO NAL N.V	Infectiolo gie - Parasitolo gie	Antiviraux	E218	//
170	Desloratadine	LORADESS	SIROP	PHARMALLIA NCE EUR L	ALLERGOL OGIE	ANTIHISTAMINIQUES	pas de parabenes	//
171	Desloratadine	RESTINE	SIROP	LABORATOIR ES GEOPHARM			pas de parabenes	//
172	Desloratadine	DESLOR	SIROP	INPHA-MEDIS			pas de parabenes	//
173	DEXCHLORPHE NIRAMINE MALEATE	FENIRAMINE	SIROP	PHARMALLIA NCE EURL	ALLERGO LOGIE	ANTIHISTAMINIQUES	NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
174	DEXCHLORPHE NIRAMINE MALEATE	GENARITYNE	SIROP	GENERIC LAB			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
175	DEXCHLORPHE NIRAMINE MALEATE	DEXCHLORPH ENIRAMINE AFRO	SOL BUVABLE	AFRO PHARM			NOTICE N'EST PAS DISPONIBLE	//
176	DEXCHLORPHE NIRAMINE MALEATE EXPRIME EN DEXCHLORPHE NIRAMINE	HISTAGAN	SIROP	EPE GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL/SPA			E218	//
177	DEXTROMETH ORPHANE BROMHYDRAT E	BRONCHOCA LM ADULTES	SIROP	ELAIA PHARM	PNEUMO LOGIE	ANTITUSSIF NON OPIACES	E218	//
178	DEXTROMETH ORPHANE BROMHYDRAT E	BRONCHOCA LM ENFANTS	SIROP	ELAIA PHARM			E218	//
179	DEXTROMETH ORPHANE BROMHYDRAT E	HUMEX TOUX SECHE ENFANT	SIROP	URGO			pas de parabenes	//
180	DEXTROMETH ORPHANE BROMHYDRAT E	HUMEX TOUX SECHE ADULTE	SIROP	URGO			pas de parabenes	//
181	DEXTROMETH ORPHANE BROMHYDRAT E	TUSSIDEX	SIROP	INPHA MEDIS SPA	PNEUMO LOGIE	ANTITUSSIFS OPIACES	E218	//
182	DEXTROMETH ORPHANE BROMHYDRAT E	TUSSIDEX	SIROP	INPHA MEDIS SPA			E218	//
183	DEXTROMETH ORPHANE BROMHYDRAT E / MEPYRAMINE MALEATE / GUAÏFENESINE	ATUSSINE ENFANTS	SIROP	UNION PHARMACEU TIQUE CONSTANTIN OISE (UPC)			E218	//

184	DEXTROMETH ORPHANE BROMHYDRATE / MEPYRAMINE MALEATE	ATUSSINE ADULTES	SIROP	UNION PHARMACEUTIQUE CONSTANTINOISE (UPC)			E216	//
185	DEXTROMETH ORPHANE HYDROBROMIDE	DEXSTOP 0,2%	SIROP	GROUPE SANTE			E216/E218	//
186	DEXTROMETH ORPHANE HYDROBROMIDE	DEXSTOP ENFANTS	SIROP	GROUPE SANTE			E216/E218	//
187	DIAZEPAM	XAVEL	SOL. BUV. GTTES.	BIO-GALENIC	PSYCHIATRIE	ANXIOLYTIQUES	pas de parabenes	//
188	DIGOXINE	XINECOR	SOL. BUV.	GENCOPHARM SARL	Cardiologie - Angéiologie	Antiarythmiques	E216/E218	//
189	DIHYDROERGOTAMINE	ISOTAMINE	GTTE BUV	ISOPHARM	NEUROLOGIE	ANTIMIGRAINEUX	E218	//
190	DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE / DEXTROMETH ORPHANE HYDROBROMIDE / PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE / AMMONIUM CHLORIDE / SODIUM CITRATE / MENTHOL	MENTEX	SIROP	EL KENDI INDUSTRIE DU MEDICAMENT	RHINOLOGIE	ANTICORYZA PAR VOIE GENERALE	pas de parabenes	//
191	DOMPERIDONE	DOMPERONE	SUSP.BUV.	PHARMALLIANCE EURL	GASTRO-ENTEROLOGIE	MEDICAMENTS DE LA MOTRICITE DIGESTIVE	E216/E218	//
192	DOMPERIDONE	PERIDIUM	SOL. BUV.	GENERICLAB SARL			E216/E218	//
193	DOMPERIDONE	MOTIDONE	SUSP. BUV.	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM) SARL			E216/E218	//
194	DOMPERIDONE	MOTILIUM	SUSP.BUV.	JANSSEN CILAG			E216/E218	//
195	DOMPERIDONE	PERIDYS	SUSP.BUV.	PIERRE FABRE			E216/E218	//
196	DOMPERIDONE	DOMPERIDONE BGL	SUSP. BUV.	BIO-GALENIC			E216/E218	//
197	DOMPERIDONE	DOPRIN	SUSP. BUV.	GROUPE SANTE			E216/E218	//

198	DOMPERIDON E	NOZEUM	SIROP	LABORATOIR E GROUPEMEN T PHARMACEU TIQUE ALGERIEN (LGPA)			E216/E218	//
199	DOMPERIDON E	MEDILIUM	SUSP.BU V.	INPHA MEDIS SPA			E216/E218	//
200	DOMPERIDON E	DOMPERIME X	SUSP. BUV.	KPMA SARL			E216/E218	//
201	DOXYLAMINE SUCCINATE	SULAMINE	SIROP	EPE GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL/SPA	Psychiatri e	Hypnotiques (Antihista miniques H1)	E218	//
202	DOXYLAMINE SUCCINATE	DORLAMINE	SIROP	AGD PHARM SARL			E218	//
203	ERGOCALCIFER OL (OU VIT D2) / GLUCONATE DE CALCIUM / PHOSPHATE BICALCIQUE	FRUBIAL FAIBLE	SOL. BUV.	EPE GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL/SPA	METABOL ISME NUTRITIO N DIABETE	VITAMINES	pas de parabenes	//
204	ERGOCALCIFER OL / GLUCONATE DE CALCIUM / LACTATE DE CALCIUM	FRUBIOSE VIT D 1000 U.I	SUSP.BU V.	BOEHRINGER INGELHEIM			pas de parabenes	//
205	ERGOCALCIFER OL / GLUCONATE DE CALCIUM / LACTATE DE CALCIUM	FRUBIOSE VIT D 5000 U.I	SUSP.BU V.	BOEHRINGER INGELHEIM			pas de parabenes	//
206	ERYTHROMYCI NE	ERYBESAN	GRLES.SU SP.BUV.	SANDOZ SPA	INFECTIO LOGIE	MACROLIDES & SYNERGISTINES	pas de parabenes	//
207	ERYTHROMYCI NE	ERYTHRODAR	SUSP.BU V.	DAR AL DAWA DEVELOPME NT & INVESTMENT Co Ltd			notice n'est pas disponible	//
208	EXTRAIT DE GINKO BILOBA TITRE A 24% D'HETEROSIDE S DE GINKGO BILOBA ET 6% DE GINKOLIDES- BILOBALIDE	TANAKAN	SOL.BUV.	IPSEN PHARMA	Neurologi e	psychoanaleptiques medicaments contre la démence	pas de parabenes	//

209	FEREDETATE DE SODIUM	FEROLAM	SIROP	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)	HEMATOLOGIE ET HEMOSTASE	ANTI-ANEMIQUES	E216/E218	//
210	FLUBENDAZOLE	FLUVERMAL	SUSP.BUV.	JANSSEN CILAG	Infectiologie - Parasitologie	Antiparasitaires systémiques - Antihelminthiques	E218	//
211	FLUBENDAZOLE	OXYDAZOLE	SUSP.BUV.	GROUPE SANTE SARL			notice n'est pas disponible	//
212	FLUBENDAZOLE	FLUVERMI	SUSP.BUV.	UPC			E218	//
213	FLUBENDAZOLE	FLUDAZOL	SUSP.BUV.	AFRO PHARM SPA			E218	//
214	FLUBENDAZOLE	FLUMOX	SUSP.BUV.	INPHA MEDIS SPA			E218	//
215	FLUBENDAZOLE	FLUVERDAL	SUSP BUV	PHARMIDAL N.S SARL			E218	//
216	FLUBENDAZOLE	FLUVERZOL	SUSP BUV	PHARMAGRE B			E218	//
217	GUAIFENESINE (DCI) / BENZOATE DE SODIUM / TERPINE / EUCALYPTOL	FLUPEX	SOLUTION BUV	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)	PNEUMOLOGIE	ANTITUSSIFS NON OPIACES	notice n'est pas disponible	//
218	HALOPERIDOL	HALOPERIDOL GENERICLAB	SOL. BUV.GTTES.	GENERICLAB SARL	PSYCHIATRIE	NEUROLEPTIQUES	E216/E218	//
219	HALOPERIDOL	ISOPERIDOL	SOL.BUV. GTTES.	ISOPHARM			E218	//
220	HALOPERIDOL	HALOL	SOL.BUV. GTTES.	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (LAD)			notice n'est pas disponible	//
221	HALOPERIDOL	HALOPERIDOL	SOL.BUV. GTTES.	PHARMAGHREB			notice n'est pas disponible	//
222	HALOPERIDOL	HALOPERIDOL BGL	SOL BUV EN GTTES	BIOGALENIC			notice n'est pas disponible	//
223	HALOPERIDOL	HOLIT FORT	SOL.BUV. GTTES.	GROUPE SANTE			notice n'est pas disponible	//
224	HALOPERIDOL	VILBAR	SOL.BUV. GTTES.	BIOPHARM ALGERIE			notice n'est pas disponible	//
225	HALOPERIDOL	HADOL	SOL. BUV. GTTES.	ARAB PHARM			notice n'est pas disponible	//

226	HALOPERIDOL	HALDOMEX	SOL. BUV. GTTES.	KPMA			notice n'est pas disponible	//
227	HALOPERIDOL	NEURALDOL	SOL. BUV. GTTES.	SOMEDIAL			notice n'est pas disponible	//
228	HUILE DE PARAFFINE LIQUIDE	ISOFFINE	SOL. BUV.	ISOPHARM	GASTRO-ENTEROLOGIE	MUCILAGES & MEDICAMENTS DE LA CONSTIPATION	pas de parabenes	//
229	HYDROXYDE D'ALUMINIUM / HYDROXYDE DE MAGNESIUM	HYSALOX	SUSP. BUV. EN SACHET-DOSE	HYSA SARL	GASTRO-ENTEROLOGIE	ANTI-ACIDES & PROTECTEURS GASTRO-INTESTINAUX	E216/E218	//
230	HYDROXYDE D'ALUMINIUM / HYDROXYDE DE MAGNESIUM	SAILOX	SUSP. BUV.	EPE GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL/ SPA			E216/E218	//
231	HYDROXYDE D'ALUMINIUM / HYDROXYDE DE MAGNESIUM	MAALOX MAUX D'ESTOMAC	SUSP. BUV. GOÛT MENTHE	SANOFI AVENTIS ALGERIE SPA			E216/E218	//
232	HYDROXYDE FERRIQUE POLYMALTOSE EXPRIME EN FER FERRIQUE	FER 3+	SOL. BUV. AMP.	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (LAD)	HEMATOLOGIE ET HEMOSTASE	ANTI-ANEMIQVES	E216/E218	//
233	HYDROXYDE FERRIQUE POLYMALTOSE EXPRIME EN FER FERRIQUE	FERRUM HAUSMANN	SIROP	ABDI IBRAHIM ILAÇ SANAYI VE TICARET AS			E216/E218	//
234	HYDROXYDE FERRIQUE POLYMALTOSE EXPRIME EN FER FERRIQUE	POLYFER	SIROP	GROUPE SANTE			E216/E218	//
235	HYDROXYDE FERRIQUE POLYMALTOSE EXPRIME EN FER FERRIQUE	GEOFER	SIROP	SARL GEOPHARM			E216/E218	//

236	HYDROXYDE FERRIQUE POLYMALTOSE EXPRIME EN FER FERRIQUE	SELOFER-50	SIROP	ABDI IBRAHIM REMEDE PHARMA SPA			E216/E218	//
237	HYDROXYDE FERRIQUE POLYMALTOSE EXPRIME EN FER FERRIQUE	SELOFER-100	SIROP	ABDI IBRAHIM REMEDE PHARMA SPA			E216/E218	//
238	HYDROXYZINE DICHLORHYDRATE	HYDROXIL	SIROP	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)	PSYCHIATRIE	ANXIOLYTIQUES	pas de parabenes	//
239	HYDROXYZINE DICHLORHYDRATE	DURRAX	SIROP	GROUPE SANTE			pas de parabenes	//
240	IBUPROFENE	ANTALFEN	SUSP. BUV.	PHARMALLIANCE EURL	ANTI-INFLAMMATOIRES	ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS	pas de parabenes	//
241	IBUPROFENE	LAMIFENE	SOL. BUV.	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)			pas de parabenes	//
242	IBUPROFENE	IBUFEN	SOL. BUV.	LABORATOIRES ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE SARL			pas de parabenes	//
243	IBUPROFENE	NEUPREN	SOL. BUV.	BIOGALENIC			notice n'est pas disponible	//
244	IBUPROFENE	RUMIFEN	SUSP. BUV.	LABORATOIRE GROUPEMENT PHARMACEUTIQUE ALGERIEN (LGPA) SARL			notice n'est pas disponible	//
245	IBUPROFENE	CALMOFEN	SUSP, BUVABLE	INPHA-MEDIS SPA			notice n'est pas disponible	//
246	IBUPROFENE	NARUFENE 2%	SUSP. BUV. GOÛT PÊCHE	PHARMIDAL N.S. SARL			notice n'est pas disponible	//
247	IBUPROFENE	POLYPHENE	SUSP. BUV.	AFRO PHARM			notice n'est pas disponible	//

248	IBUPROFENE	ADFEN	SUSP BUV	MM (SARL LABORATOIR ES MM)			pas de parabenes	//
249	JOSAMYCINE PROPIONATE EXPRIME EN JOSAMYCINE	JOSACINE	GRLES.SU SP.BUV	ASTELLAS PHARMA	Infectiolo gie - Parasitolo gie	Antibiotique	E216/E218	//
250	JOSAMYCINE PROPIONATE EXPRIME EN JOSAMYCINE	JOSACINE	GRLES.SU SP.BUV	ASTELLAS PHARMA			E216/E218	//
251	JOSAMYCINE PROPIONATE EXPRIME EN JOSAMYCINE	JOSACINE	GRLES.SU SP.BUV	ASTELLAS PHARMA			E216/E218	//
252	KETOPROFENE	PROFENID ENFANT ET NOURRISON	SIROP	SANOFI AVENTIS ALGERIE S.P.A	ANTI- INFLAMM ATOIRES	ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS	notice n'est pas disponible	//
253	KETOTIFENE	TOTILAM	SIROP	LABORATOIR E ALGERIEN DU MEDICAMEN T (LAM)	PNEUMO LOGIE	BRONCHODILATATEURS & ANTI-ASTHMATIQUES	notice n'est pas disponible	//
254	KETOTIFENE** (SOUS FORME DE FUMARATE)	ZADITEN	SIROP SANS ALCOOL	NOVARTIS PHARMA S.A. SCHWEIZ AG			E216/E218	//
255	KETOTIFENE** (SOUS FORME DE FUMARATE)	HASSALYSE	SOL. BUV.	ISOPHARM- ALGERIE			E216/E218	//
256	KETOTIFENE** (SOUS FORME DE FUMARATE)	KETOF	SOL. BUV.	GROUPE SANTE			E216/E218	//
257	LACTULOSE	DUPHALAC	SOL.BUV. SACHET	SOLVAY PHARMA	GASTRO- ENTEROL OGIE	LAXATIFS	pas de parabenes	//
258	LACTULOSE	ISOLACT	SOL. BUV. SANS SUCRE	ISOPHARM			pas de parabenes	//
259	LACTULOSE	LACTULOSE AGD	SIROP	ALGERIAN GENERICES DEVELOPPE MENT PHARM (AGD PHARM)			pas de parabenes	//
260	LACTULOSE	LACTUNAD	SOL. BUV. EN SACHET- DOSE	NADPHARMA DIC PRODUCTION SARL			pas de parabenes	//
261	LACTULOSE	EASYLACT	SOL BUV	JANIS MED SARL			notice n'est pas disponible	//

262	LACTULOSE	LACTULOSE GL	SOL BUV	GENERICLAB SARL			notice n'est pas disponible	//
263	LACTULOSE	ISOLACT	SOL BUV	ISOPHARM SARL			notice n'est pas disponible	//
264	LEVETIRACETA M	VETRAM	SIROP	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL	NEUROLO GIE	ANTI-EPILEPTIQUES & ANTI- CONVULSIVANTS	notice n'est pas disponible	//
265	LEVETIRACETA M	KEPAM	SIROP	EL KENDI INDUSTRIE DU MEDICAMEN T SPA			pas de parabenes	//
266	LEVOMEPRON AZINE CHLORHYDRAT E EXPRIME EN LEVOMEPRON AZINE	LEVOZAN	SOL. BUV. GTTES.	GROUPE SANTE	PSYCHIAT RIE	NEUROLEPTIQUES	notice n'est pas disponible	//
267	Lopéramide Chlorhydrate	INPHADIUM	SIROP	INPHA MEDIS	GASTRO- ENTEROL OGIE	ANTIDIARRHEIQUES	E218	//
268	LORATADINE	LORATINE	SIROP	JANIS MED SARL	ALLERGOL OGIE	ANTIHISTAMINIQUES	notice n'est pas disponible	//
269	LOXAPINE	LOXAPAC	SOL. BUV.	EISAI SAS	Psychiatri e - Neurolept iques	ANTIPSYCHOTIQUES	pas de parabenes	//
270	MAGNESIUM ELEMENT (SOUS FORME DE MAGNESIUM PIDOLATE)	VITAMAG	SOL.BUV. EN AMP.	LABORATOIR E ALGERIEN DE DEVELOPPE MENT PHARMACEU TIQUE (LAD)	METABOL ISME NUTRITIO N DIABETE	ELEMENTS MINERAUX & EQUILIBRE HYDRO- ELECTROLYTIQUE	E216/E218	//
271	MAGNESIUM ELEMENT (SOUS FORME DE MAGNESIUM PIDOLATE)	VITAMAG	SOL. BUV. EN FL.	LAD PHARMA			E216/E218	//
272	MAGNESIUM PIDOLATE	ISOMAG	SOL.BUV.	ISOPHARM			E216/E218	//
273	MAGNESIUM PIDOLATE	ACTIMAG	SIROP	LABORATOIR E ALGERIEN DU MEDICAMEN T (LAM) SARL			E216/E218	//
274	MAGNESIUM PIDOLATE	MAGNE	SIROP	GROUPE SANTE			notice n'est pas disponible	//

275	MAGNESIUM PIDOLATE	TONIMAG	AMP.BUV	LABORATOIRE PHARMACIE N MEHALLA (LPM)			notice n'est pas disponible	//
276	MAGNESIUM PIDOLATE**	PYROMAG	SOL. BUV.	ARAB PHARM			pas de parabenes	//
277	MALATE DE CITRILLUNE	STIMOL	SOL. BUV.	BIOCODEX	Métabolisme - Diabète - Nutrition	Antiasthéniques	pas de parabenes	//
278	MEBENDAZOLE	WORMAZOL	SUSP.BUV.	TABUK	PARASITOLOGIE	ANTI-HELMINTIQUES	notice n'est pas disponible	//
279	MEGLUMINE (BENZOATE ANHYDRE) / POLYSORBATE 20	FLUISEDAL SANS PROMETHAZINE	SIROP	MAGPHARM LABORATOIRES SARL	Pneumologie	EXPECTORANTS, SAUF ASSOCIATIONS AUX ANTITUSSIFS	pas de parabenes	//
280	METFORMINE CHLORHYDRATE	PHYSIOPHORMINE	PDRE. P. SOL. BUV. EN SACHET-DOSE	PHYSIOPHARM SARL	METABOLISME NUTRITION DIABETE	ANTIDIABETIQUES ORAUX	pas de parabenes	//
281	METFORMINE CHLORHYDRATE	PHYSIOPHORMINE	PDRE. P. SOL. BUV. EN SACHET-DOSE	PHYSIOPHARM SARL			pas de parabenes	//
282	METFORMINE CHLORHYDRATE	PHYSIOPHORMINE	PDRE. P. SOL. BUV. EN SACHET-DOSE	PHYSIOPHARM SARL			pas de parabenes	//
283	METRONIDAZOLE BENZOATE EXPRIME EN METRONIDAZOLE	METAGYL	SUSPENSION BUVABLE	INPHA-MEDIS	INFECTIOLOGIE	Antibiotique	pas de parabenes	//
284	NIFUROXAZIDE	NIFAZIDE	SUSP.BUV.	SAIDAL	GASTRO-ENTEROLOGIE	ANTISEPTIQUES & ANTI-INFECTIEUX INTESTINAUX	pas de parabenes	//
285	NIFUROXAZIDE	FUROXID	SUSP. BUV.	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE SARL (LAD PHARMA)			notice n'est pas disponible	//
286	NIFUROXAZIDE	IFFUROXAZIDE	SUSP.BUV.	INPHA MEDIS SPA			E218	//
287	NIFUROXAZIDE	MEROXAZIDE	SUSP. BUV.	SOMEDIAL SPA			notice n'est pas disponible	//
288	NIFUROXAZIDE	NIFUROXAZIDE PHYSIOPHARM	SUSP,BUV,	PHYSIOPHARM SARL			E218	//

289	NIFUROXAZIDE	NIFUROXAZIDE AFRO	SUSP,BUV,	AFROPHARM SPA			notice n'est pas disponible	//
290	ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE EXPRIME EN ONDANSETRON	NAUSETRON	SIROP	AFROPHARM SPA	GASTRO- ENTEROLOGIE	MEDICAMENTS DE LA MOTRICITE DIGESTIVE	notice n'est pas disponible	//
291	OXOMEMAZINE	OXOMEMAZINE	SOL.BUV.	ISOPHARM	Pneumologie	ANTITUSSIFS NON OPIACES	pas de parabenes	//
292	OXOMEMAZINE	OXOMERAL	SIROP	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)			notice n'est pas disponible	//
293	OXOMEMAZINE	TOPLEX	SIROP	PHARMAGHREB			pas de parabenes	//
294	OXOMEMAZINE	TOPLEXIL	SIROP	WINTHROP PHARMA SAIDAL SPA			pas de parabenes	//
295	PARACETAMOL	PARALGAN	SOL.BUV.	SAIDAL SAIDALGROUPE INDUSTRIEL EPE/SPA	ANTALGIQUES	PARACETAMOL ET DERIVES	notice n'est pas disponible	//
296	PARACETAMOL	DOLPRIV	SOL. BUV.	PHARMALLIANCE			E216/E218	//
297	PARACETAMOL	DOLI-BIEN	SOL. BUV.	PHARMIDAL N/S SARL			E216/E218	//
298	PARACETAMOL	PEDIAMOL	SOL.BUV.	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM) SARL			notice n'est pas disponible	//
299	PARACETAMOL	EFFERALGAN PEDIATRIQUE	SOL. BUV.	PROPHARMA L			pas de parabenes	//
300	PARACETAMOL	EXPANDOL	POUDRE POUR SOLUT BUVABLE EN SACHET	BIOGALENIC			pas de parabenes	//
301	PARACETAMOL	EXPANDOL	PDRE. P. SOL. BUV. EN SACH.- DOSE	BIO-GALENIC			pas de parabenes	//
302	PARACETAMOL	EXPANDOL	PDRE. P. SOL. BUV. SACH.- DOSE	BIO-GALENIC			pas de parabenes	//
303	PARACETAMOL	PARACETAMOL BIOCARE	PDRE. SOL. BUV. EN SACH.	BIOCARE SARL			pas de parabenes	//
304	PARACETAMOL	DOLIPRANE	PDRE. P. SOL. BUV.	SANOFI AVENTIS ALGERIE SPA			pas de parabenes	//

			SACH.-DOSE					
305	PARACETAMOL	PARACETAMOL PHYSIOPHARM	POUDRE POUR SOLUT BUVABLE EN SACHET	SARL PHYSIOPHARM			pas de parabenes	//
306	PARACETAMOL	PARACETAMOL PHYSIOPHARM	PDRE. P. SOL. BUV. SACH.- DOSE	SARL PHYSIOPHARM			pas de parabenes	//
307	PARACETAMOL	PLANADIX LIQUIZ	SUS BUV EN STICK UNIDOSE	NADPHARMA DIC PRODUCTION SARL			pas de parabenes	//
308	PARACETAMOL	PLANADIX LIQUIZ	SUS BUV EN STICK UNIDOSE	NADPHARMA DIC PRODUCTION SARL			pas de parabenes	//
309	PARACETAMOL	ACETADOL	SOL. BUV.	AFRO PHARM			notice n'est pas disponible	//
310	PHOLCODINE	RHINATHIOL AD TOUX SECHE	SIROP	INSTITUT MEDICAL ALGERIEN	Pneumologie	Antitussifs	pas de parabenes	//
311	PHOLCODINE	TUSSO RHINATHIOL TOUX SECHE ENFANT	SIROP	INSTITUT MEDICAL ALGERIEN			pas de parabenes	//
312	PHOLCODINE / GAIACOL	BIOCALYPTOL A LA PHOLCODINE	SIROP	PROPHARMA L SOUS LICENCE GLOBAL PHARMA INVESTISSEMENTS			pas de parabenes	//
313	PHOLCODINE/ EXTRAIT FLUIDE D'ERYSIMUM	POLERY ENFANTS	SIROP	BIO-GALENIC			E218	//
314	PHOSPHATE TRICALCIQUE / FLUORURE DE SODIUM / VITAMINE D3 / ASCORBATE DE SODIUM	NEOCALCIGENOL	SUSP.BU V.	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPE MENT PHARMACEU TIQUE (LAD PHARMA)	METABOLISME NUTRITION DIABETE	ELEMENTS MINERAUX & EQUILIBRE HYDRO- ELECTROLYTIQUE	notice n'est pas disponible	//
315	PICOSULFATE DE SODIUM/OXYDE DE MAGNÉSIUM LÉGER / ACIDE CITRIQUE	PICOPREP	POUDRE POUR SOLUTION BUVABLE EN SACHET	FERRING ARZNEIMITTE L GMBH	GASTRO- ENTEROLOGIE	laxatif	pas de parabenes	//

316	POLYETHYLENE GLYCOL 4000 / SULFATE DE SODIUM ANHYDRE / BICARBONATE DE SODIUM / CHLORURE DE SODIUM / CHLORURE DE POTASSIUM	FORTRANS	PDRE. P. SOL. BUV. EN SACHET-DOSE	IPSEN PHARMA	Gastro - Entéro - Hépatologie	LAXATIFS OSMOTIQUE	pas de parabenes	//
317	POLYSTIRENE SULFONATE DE SODIUM	KAYEXALATE	PDRE.SU SP.OR. et REC.	SANOFI SYNTHELABO	Urologie - Néphrologie	MEDICAMENTS DE L'HYPERKALIEMIE ET DE L'HYPERPHOSPHATEMIE	pas de parabenes	//
318	POSACONAZOLE	NOXAFIL	SUSP BUV	MERCK SHARP & DOHME LIMITED	Infectiologie - Parasitologie - Antifongiques systémiques	ANTIMYCOSIQUES	pas de parabenes	//
319	POTASSIUM GLUCONATE	KALIGON	SIROP	EPE GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL/SPA	METABOLISME NUTRITION DIABETE	ELEMENTS MINERAUX & EQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE	notice n'est pas disponible	//
320	PRAZEPAM	LYSANXIA	SOL .BUV .GTTES.	PFIZER	Psychiatrie - Anxiolytiques	PSYCHOLEPTIQUES	pas de parabenes	//
321	PRAZEPAM	PRAZEPAM GS	SOL .BUV .GTTES. + PIPETTE GRADUEE	GROUPE SANTE SARL			notice n'est pas disponible	//
322	PREDNISOLONE METASULFONATE SODIQUE EXPRIME EN PREDNISOLONE	CORTIDAL	SOLUTION BUVABLE	PHARMIDAL N.S. SARL	ENDOCRINOLOGIE ET HORMONES	GLUCOCORTICOIDES	pas de parabenes	//
323	Propranolol chlorhydrate exprimé en propranolol	HEMANGIOL	SOL BUV	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE	Dermatologie	BETA-BLOQUANTS	pas de parabenes	//
324	PYRANTEL	COMBANTRIN	SIROP	PFIZER PHARM ALGERIE	Infectiologie - Parasitologie	ANTHELMINTHIQUES	pas de parabenes	//

325	PYRANTEL	HELMINTOX	SIROP	INNOTECH INTERNATIONAL			pas de parabenes	//
326	RACECADOTRIL	DOCATRIL	PDRE. ORALE EN SACHET DOSE	BIOGALENIC	GASTRO-ENTEROLOGIE	ANTIDIARRHEIQUES	notice n'est pas disponible	//
327	RACECADOTRIL	TIOPAM NOURISSONS	PDRE. ORALE EN SACHET DOSE	BIOPHARM SPA			pas de parabenes	//
328	RACECADOTRIL	TIOPAM ENFANT	PDRE. ORALE EN SACHET DOSE	BIOPHARM SPA			pas de parabenes	//
329	RACECADOTRIL	CELOFON NOURRISSON	PDRE ORALE EN SACHET DOSE UNIDOSE	MERINAL			notice n'est pas disponible	//
330	RISPERIDONE	RIPERAL	SOL. BUV. GTTES.	EL KENDI INDUSTRIE DU MEDICAMENT SPA	Psychiatrie - Neuroleptiques	ANTIPSYCHOTIQUES	pas de parabenes	//
331	RIVASTIGMINE HYDROGENOT ARTRATE EXPRIME EN RIVASTIGMINE	RIVASTIG	SOL. BUV.	PHARMIDAL N.S. SARL	NEUROLOGIE	MALADIE D'ALZHEIMER	pas de parabenes	//
332	SACCHAROMYCES BOULARDII	ULTRA-LEVURE	PDRE. SOL ORALE	BIOCODEX	Gastro - Entéro - Hépatologie	ANTIDIARRHEIQUES, ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTI-INFECTIEUX INTESTINAUX	pas de parabenes	//
333	SALBUTAMOL	RABWALYSE	SIROP	ISOPHARM	PNEUMOLOGIE	BRONCHODILATEURS & ANTI-ASTHMATIQUES	E218	//
334	SALBUTAMOL SULFATE EXPRIME EN SALBUTAMOL	XABUMOL	SOL. BUV.	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE SARL (LAD PHARMA)			notice n'est pas disponible	//
335	SALBUTAMOL SULFATE EXPRIME EN SALBUTAMOL	SALBUTAMOL PHYSIOPHARM	SOL, BUV	SARL PHYSIOPHARM			notice n'est pas disponible	//

336	SALBUTAMOL (SOUS FORME DE SULFATE)	SALBULAM	SOL. BUV. SANS SUCRE	LABORATOIR E ALGERIEN DU MEDICAMEN T (LAM)			E216/E218	//
337	SPIRAMYCINE	SPIRAMYCINE AFRO	SIROP	AFRO PHARM SPA	INFECTIO LOGIE	MACROLIDES & SYNERGISTINES	pas de parabenes	//
338	SPIRAMYCINE	SPIRAMYCINE ISO	SIROP	ISOPHARM SARL			notice n'est pas disponible	//
339	SULFAMETHOX AZOLE / TRIMETHOPRI ME	BACTISOL	SUSPENS ION BUVABLE	AFROPHARM SPA	INFECTIO LOGIE	SULFAMIDES	E218	//
340	SULPIRIDE	SUPRIL	SOL.BUV.	LABORATOIR E ALGERIEN DU MEDICAMEN T SARL (LAM)	PSYCHIAT RIE	NEUROLEPTIQUES	E218/E216	E218(4m g/5ml) E216(1m g/5ml)
341	SULPIRIDE	G-SULPIRIDE	SOL. BUV.	BIO-GALENIC			notice n'est pas disponible	//
342	SULPIRIDE	SYNED	SOL. BUV.	GROUPE SANTE			notice n'est pas disponible	//
343	SULPIRIDE	Sulpiryl	SOL. BUV.	AFRO PHARM SPA			notice n'est pas disponible	//
344	SULPIRIDE	SYNEDIL Gé	SOL. BUV.	UNION PHARMACEU TIQUE CONSTANTIN OISE (UPC)			E216/E218	//
345	SULPIRIDE	SUNADIL	SOLUTIO N BUVABLE	INPHA-MEDIS SPA			notice n'est pas disponible	//
346	SULPIRIDE	SULMATIL	SOL. BUV.	ARAB PHARM			notice n'est pas disponible	//
347	SULPIRIDE	DOGMATIL SANS SUCRE	SOL. BUV.	SANOFI AVENTIS SPA			E216/E218	//
348	SULPIRIDE	SULPIMEX	SOL BUV SANS SUCRE	KPMA			notice n'est pas disponible	//
349	TIEMONIUM METHYLSULFA TE	TIMONAL	SIROP	EPE GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL SPA	GASTRO- ENTEROL OGIE	ANTISPASMODIQUES, ANTISECRETOIRES ET ANTICHOLINERGIQUES	pas de parabenes	//
350	TRIMIPRAMINE MESILATE EXPRIME EN TRIMIPRAMINE	SURMONTIL	SOL.BUV. GTTES.	BIOPHARM ALGERIE	Psychiatri e - Antidép resseurs	ANTIDEPRESSEURS	pas de parabenes	//

351	TRIPROLIDINE (CHLORHYDRATE) / PSEUDIEPHEDRINE (CHLORHYDRATE) / PARACETAMOL	RHUMOFEBRAL	SOL. BUV.	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)	RHINOLOGIE	ANTICORYZA PAR VOIE GENERALE	notice n'est pas disponible	//
352	TRIPROLIDINE (SOUS FORME DE CHLORHYDRATE)** / PSEUDOEPHEDRINE (SOUS FORME DE CHLORHYDRATE)** / PARACETAMOL	RHUMAFRO	SOL. BUV.	AFRO PHARM SPA			E218	E218(5mg/5ml)
353	VALPROATE DE SODIUM	ISOLEP	SOL. BUV.	ISOPHARM	NEUROLOGIE	ANTI-EPILEPTIQUES & ANTI-CONVULSIVANTS	pas de parabenes	//
354	VALPROATE DE SODIUM	MEVAKINE	SOL. BUV.	LABORATOIRE ALGERIEN DU MEDICAMENT (LAM)			notice n'est pas disponible	//
355	VALPROATE DE SODIUM	VALPROATE DE SODIUM BGL	SOL. BUV.	BIO-GALENIC			pas de parabenes	//
356	VALPROATE DE SODIUM	IPAKINE	SOL. BUV.	INPHA MEDIS SPA			notice n'est pas disponible	//
357	VALPROATE DE SODIUM	PAKEDAL	SOL. BUV.	SARL PHARMIDAL			pas de parabenes	//
358	VALPROATE DE SODIUM	DEPAKINE	SOL. BUV.	SANOFI AVENTIS SPA			E216/E218	//
359	VALPROATE DE SODIUM	CONVEP	SOL. BUV.	ILADJ PHARMACEUTIQUE			notice n'est pas disponible	//
360	VALPROATE DE SODIUM	PHYSIOLONE	SOL. BUV.	PHYSIOPHARM SARL			notice n'est pas disponible	//
361	VALPROATE DE SODIUM	VALPROATE AFRO	SOL. BUV.	AFROPHARM SPA			notice n'est pas disponible	//
362	ZIDOVUDINE	ZIDONE OS	SOL. BUV.	M/S HETERO LABS LIMITED	INFECTIOLOGIE	ANTIVIRAUX	notice n'est pas disponible	//