
Université de CAEN
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE 2011

SERIE N°

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

PRESENTEE PAR

Laure CRESTEY

SUJET :

**EVOLUTIONS DE LA REGLEMENTATION DES PRODUITS
COSMETIQUES ET IMPACTS SUR L'EVALUATION DE LA
SECURITE POUR LA SANTE HUMAINE**

Soutenue publiquement le
25 novembre 2011

JURY :

M. François SICHEL
Mme Mathilde LECHEVREL
M. Dominique de JAVEL

Président
Examineur
Examineur

TABLES DES MATIERES

TABLES DES MATIERES.....	1
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	6
ABREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION	11
CHAPITRE 1: UNE REGLEMENTATION ET DES RECOMMANDATIONS EN COURS D'EVOLUTION	19
I. DE LA DIRECTIVE AU REGLEMENT	19
I.A. De la directive 76/768/CEE.....	19
I.A.1. La forme juridique : une directive	19
I.A.2. Le champ d'application	20
I.A.2.a. La définition du « produit cosmétique »	20
I.A.2.b. Des frontières parfois difficiles à définir	20
I.A.3. L'autorité compétente : l'Afssaps	22
I.A.4. Les obligations de l'industriel	22
I.A.4.a. La garantie de la sécurité.....	22
I.A.4.b. La composition du produit cosmétique.....	23
I.A.4.c. L'interdiction progressive de l'expérimentation animale.....	23
I.A.4.d. Le dossier cosmétique	25
I.A.4.e. La déclaration d'établissement	26
I.A.4.f. La notification aux centres antipoison	26
I.A.4.g. La cosmétovigilance	26
I.A.4.h. L'étiquetage du produit	26
I.B. Vers le règlement (CE) N°1223/2009.....	27
I.B.1. Des objectifs clairement définis	27
I.B.2. Le déroulement du projet	29
I.B.3. Les modifications de fond du règlement.....	30
I.B.3.a. Le renforcement de l'évaluation de la sécurité	30
I.B.3.b. Le renforcement des contrôles sur le marché	32
I.B.3.c. Les responsabilités tout le long de la chaîne	32
I.B.3.c.i. Personne responsable.....	32
I.B.3.c.ii. Traçabilité le long de la chaîne	32

I.B.3.c.iii. Avec de nouvelles obligations pour le distributeur.....	32
I.B.3.c.iv. Jusqu'au consommateur	33
I.B.3.d. La notification	33
I.B.3.e. Le cas des substances CMR.....	33
I.B.3.f. Le cas des nanomatériaux	34
II. UNE NOUVELLE REVISION DES LIGNES DIRECTRICES DU SCCS	35
II.A. Le SCCS.....	35
II.B. Les lignes directrices	37
II.B.1. Généralités.....	37
II.B.2. La 7^{ème} révision des lignes directrices	38
II.B.2.a. La dichotomie des responsabilités de l'évaluation	38
II.B.2.b. Les principes généraux de l'évaluation.....	39
II.C. L'enjeu majeur des méthodes alternatives.....	42
II.C.1. Les «3R »	43
II.C.1.a. « Réduire »	43
II.C.1.b. « Raffiner »	44
II.C.1.c. « Remplacer »	45
II.C.2. Le processus de validation	45
II.C.3. Les méthodes alternatives disponibles pour les produits cosmétiques.....	46
II.C.3.a. Toxicité aiguë	46
II.C.3.a.i. Toxicité aiguë par voie orale.....	47
II.C.3.a.ii. Toxicité aiguë par voie inhalée	47
II.C.3.a.iii. Toxicité aiguë par voie dermale	47
II.C.3.b. Corrosion et irritation	48
II.C.3.b.i. Corrosion	48
II.C.3.b.ii. Irritation cutanée.....	49
II.C.3.b.iii. Irritation oculaire.....	50
II.C.3.c. Sensibilisation cutanée.....	51
II.C.3.d. Absorption cutanée.....	52
II.C.3.e. Toxicité à doses répétées	53
II.C.3.f. Mutagénicité / génotoxicité	54
II.C.3.g. Cancérogenèse	55
II.C.3.h. Toxicité sur la reproduction et le développement	56
II.C.3.i. Toxicocinétique.....	57
II.C.3.j. Toxicité photo-induite.....	58
II.C.3.k. Conclusions du SCCS.....	58
III. LE CAS DES PRODUITS DESTINES AUX ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS	60

III.A. Un débat autour des produits cosmétiques	61
III.A.1. Les accusations du Comité de Développement Durable en Santé.....	61
III.A.1.a. Le dossier de presse du 18 septembre 2008 : « l'industrie des cosmétiques bébé s'assure la caution des maternités ! »	61
III.A.1.b. La médiatisation de la polémique	62
III.A.2. Les différentes réactions	62
III.A.2.a. Les professionnels de l'industrie cosmétique	62
III.A.2.b. Les autres scientifiques, dont l'Académie de médecine	63
III.A.2.c. Les autorités de santé : l'Afssaps	63
III.A.2.c.i. Une enquête auprès des fabricants.....	64
III.A.2.c.ii. Un groupe de travail.....	65
III.B. Les recommandations de l'Afssaps concernant les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.....	66
III.B.1. Les principales caractéristiques des enfants de moins de trois ans.....	66
III.B.1.a. La peau chez le nouveau-né	66
III.B.1.a.i. Rappels généraux sur la structure de la peau	66
III.B.1.a.ii. La fonction de barrière de la couche cornée	69
III.B.1.a.iii. Le développement et la maturation de la barrière cutanée.....	72
III.B.1.a.iv. La structure de la peau à la naissance.....	72
III.B.1.a.v. L'efficacité de la barrière cutanée mesurée par la perte transépidermique d'eau.....	74
III.B.1.a.vi. L'importance du pH cutané.....	75
III.B.1.b. D'autres facteurs à prendre en compte	76
III.B.1.b.i. Le rapport surface/masse corporelle	76
III.B.1.b.ii. Le système Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination	77
III.B.1.b.iii. Les facteurs comportementaux.....	79
III.B.1.b.iv. Les facteurs liés aux modalités d'application du produit	80
III.B.2. Les 2 cas particuliers mis en évidence par l'Afssaps.....	81
III.B.2.a. Le cas particulier du siège.....	81
III.B.2.b. Le cas particulier des produits sans rinçage.....	84
CHAPITRE 2 : CAS CONCRET DE L'ÉVALUATION DE LA SECURITE D'UN PRODUIT COSMETIQUE SUR LA SANTE HUMAINE	85
I. PREREQUIS	85
I.A. Vérification du cadre législatif.....	85
I.B. Un rapport pour une formule	86
I.C. Eléments mis à disposition de l'expert.....	86
I.D. Aspects réglementaires	87

<i>I.D.1. Responsabilités</i>	87
<i>I.D.2. Conformité réglementaire par rapport aux substances listées dans les annexes</i>	87
II. EVALUATION DU RISQUE TOXICOLOGIQUE	88
II.A. Risque systémique lié aux matières premières	88
II.A.1. Evaluation des dangers	88
II.A.1.a. Propriétés physico-chimiques	88
II.A.1.b. Profil toxicologique des ingrédients	89
II.A.1.b.i. Recueil des données existantes	91
II.A.1.b.ii. Acquisition de données nouvelles	92
II.A.1.c. Choix des NOAEL	92
II.A.2. Détermination de l'exposition des consommateurs dans les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation	93
II.A.2.a. Scénarios d'exposition	93
II.A.2.b. Calcul de l'exposition systémique journalière	97
II.A.3. Evaluation des risques par le calcul des marges de sécurité	99
II.A.3.a. Calcul des marges de sécurité	99
II.A.3.b. Valeurs attendues pour les marges de sécurité	100
II.A.3.c. Discussion des marges de sécurité	102
II.B. Risque lié à la tolérance du produit	104
II.B.1. Tests préalables à la mise sur le marché	104
II.B.2. Cosmétovigilance	106
III. EVALUATION DES AUTRES RISQUES LIES AU PRODUIT	106
III.A. Le risque lié à la stabilité du produit fini	106
III.B. Le risque microbiologique	107
III.C. Le risque lié au conditionnement du produit	110
IV. CONCLUSIONS DE L'EXPERTISE	110
V. CAS PARTICULIER DE L'EVALUATION DE LA SECURITE SPECIFIQUE POUR LES PRODUITS DESTINES AUX ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS	111
V.A. Risque toxicologique systémique	111
V.B. Autre risques	118
DISCUSSION & PERSPECTIVES	119
REFERENCES	139
ANNEXES	147

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution du marché cosmétique français (en milliards d'euros) entre 1997 et 2007.....	13
Figure 2 : Calendrier de mise en application des interdictions d'expérimentation et de commercialisation pour les produits cosmétiques et leurs matières premières.....	25
Figure 3 : Dates clés concernant la mise en place du règlement cosmétique.....	29
Figure 4 : Dichotomie de l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques.....	39
Figure 5 : Etapes majeurs de l'évaluation du risque	41
Figure 6 : Structure de la peau.....	67
Figure 7 : Structure de l'épiderme et cycle de maturation des kératinocytes	69
Figure 8 : Image au microscope électronique à balayage d'une section lyophilisée du <i>stratum corneum</i>	69
Figure 9 : Formation des lipides épidermiques.....	70
Figure 10 : Voies de pénétration transcutanée des substances dans l'organisme.....	71
Figure 11 : Coefficients de perméabilité cutanée chez le prématuré, le nouveau-né à terme et l'adulte	75
Figure 12 : Interactions des différents facteurs favorisant l'augmentation de la perméabilité cutanée au niveau du siège	83
Figure 13 : Données de sécurité requises selon la dichotomie de l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques.....	90
Figure 14 : Extraits (pages 67 et 70) des données d'exposition des recommandations du SCCS : crème visage (« <i>face cream</i> »).....	95
Figure 15 : Représentation schématique de l'extrapolation de l'animal à une population.....	100
Figure 16 : Subdivision des facteurs d'incertitudes dans le calcul des marges de sécurité.....	101

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Evolution du comité consultatif de la Commission européenne dans le domaine des produits cosmétiques	36
Tableau II : Evolution des recommandations relatives à l'évaluation des ingrédients cosmétiques établies par le SCCS et ses prédécesseurs	37
Tableau III : Disponibilité des méthodes alternatives	59
Tableau IV : Différences des structures de la peau chez le prématuré, le nouveau-né à terme et l'adulte	73
Tableau V : Différences de surface et de poids corporels influençant sur la dose systémique chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adulte	76
Tableau VI : Différences d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion entre le nouveau-né, l'enfant et l'adulte	77
Tableau VII : Coefficients d'absorption en fonction du site d'application du produit.....	80
Tableau VIII : Formule du produit « Crème hydratante visage XXXX – réf. 1234 »	86
Tableau IX : Données de caractérisation à prendre en compte pour les matières premières cosmétiques	89
Tableau X : Données de sécurité à prendre en compte pour les substances et matières premières cosmétiques.....	89
Tableau XI : Valeurs toxicologiques retenues pour les substances entrant dans la composition du produit XXXX	93
Tableau XII : Conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation et niveau d'exposition pour le produit XXXX (crème pour le visage)	97
Tableau XIII : Calculs des valeurs d'exposition systémique journalière pour les substances entrant dans la composition du produit XXXX	99
Tableau XIV : Calcul des marges de sécurité pour les substances entrant dans la composition du produit XXXX	100
Tableau XV : Comparaison des marges de sécurité calculées et attendues pour les substances entrant dans la composition du produit XXXX	103
Tableau XVI : Justification de l'innocuité des substances entrant dans la composition du produit XXXX et dont la marge de sécurité n'a pu être calculée (cas n°3)	103

Tableau XVII : Liste (non exhaustive) des différents tests permettant l'évaluation de la tolérance d'un produit cosmétique	105
Tableau XVIII : Résumé des tests de tolérance réalisés avant la mise sur le marché du produit XXXX...	105
Tableau XIX : Spécifications physico-chimiques du produit XXXX	107
Tableau XX : Spécifications microbiologiques selon la catégorie du produit.....	108
Tableau XXI : Facteurs d'incertitudes prenant en considération la différence du rapport surface/masse corporelle en fonction de l'âge de l'enfant	111
Tableau XXII : Paramètres à prendre en compte pour les produits destinés aux enfants de moins de trois ans	113
Tableau XXIII : Conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation et niveau d'exposition pour le produit XXXX (crème pour le change)	114
Tableau XXIV : Tableau récapitulatif (doses systémiques journalières, marges de sécurité calculées et attendues) pour les substances entrant dans la composition du produit XXXX destiné aux enfants de moins de trois ans	116

ABREVIATIONS

3T3 NRU PT	<i>3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test</i> (essai de phototoxicité <i>in vitro</i> par la méthode de relargage du rouge neutre)
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AFNOR	Association Française de NORmalisation
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
BCOP	<i>Bovine Corneal Opacity Permeability test</i> (essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine)
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BMD	<i>Benchmark Dose</i>
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BUAV	<i>British Union for Abolition of Vivisection</i>
C2DS	Comité de Développement Durable en Santé
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CI	<i>Colour Index</i>
CIR	<i>Cosmetic Ingredient Review</i>
CL50	Concentration Létale 50
CMR	Cancérogène, Mutagène ou Reprotoxique
Colipa	Comité de liaison des associations européennes de l'industrie de la parfumerie, des produits cosmétiques et de toilette ou fédération européenne des industries cosmétiques
CSC	Comité Scientifique de Cosmétologie (<i>voir SCC</i>)
CSPC	Comité Scientifique des Produits de Consommation (<i>voir SCCP</i>)
CSPCPNA	Comité Scientifique des Produits Cosmétiques et des Produits Non Alimentaires destinés aux consommateurs (<i>voir SCCNFP</i>)
CSSC	Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (<i>voir SCCS</i>)
DG SANCO	Direction Générale de la SANTé et des CONSommateurs
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DJA	Dose Journalière Admissible
DL50	Dose Létale 50
ECETOC	<i>European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals</i>
ECVAM	<i>European Centre for the Validation of Alternative Methods</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EINECS	<i>European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances</i>
ELINCS	<i>European List of Notified Chemical Substances</i>
ESAC	<i>ECVAM Scientific Advisory Committee</i>
EST	<i>Embryonic Stem cell Test</i> (étude sur les cellules souches embryonnaires)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEBEA	Fédération des Entreprises de la BEAUTé
GRAS	<i>Generally Recognised As Safe</i>
HERA	<i>Human and Environmental Risk Assessment</i>

HET CAM	<i>Hen's Egg Test-ChorioAllantoïc Membrane</i> (essai sur la membrane chorio-allantoïde des œufs de poule)
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICCVAM	<i>Interagency Coordination Committee on the Validation of Alternative Methods</i>
ICE	<i>Isolated Chicken Eye test</i> (essai sur œil de poulet isolé)
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IFRA	<i>International Fragrance Association</i>
INCI	<i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i>
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IRE	<i>Isolated Rabbit Eye test</i> (essai sur l'œil de lapin isolé)
ITS	<i>Integrated Test Strategies</i> (stratégies intégrées d'essais)
JECFA	<i>Joint Expert Committee on Food Additives</i>
LLNA	<i>Local Lymph Node Assay</i> (essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques)
LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
Log Po/w	<i>Log Octanol-Water Partitioning Coefficient</i> (coefficient de partage octanol/eau)
MM	<i>MicroMass test</i> (test de culture de cellules embryonnaires en micromasse)
NF	Norme Française
NICNAS	<i>National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme</i>
NMF	<i>Natural Moisturing Factor</i> (facteur naturel d'hydratation)
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
NTP	<i>National Toxicology Program</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBPK	<i>Physiologically Based Pharmacokinetic</i> (modélisation toxicocinétique à base physiologique)
PBT	<i>Persistent, Bioaccumulative and Toxic</i> (Persistant, Bioaccumulable et Toxique)
pH	potentiel d'Hydrogène
QSAR	<i>Quantitative Structure Activity Relationship</i> (relation structure-activité quantitative)
REACH	<i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substance</i>
RET	Résistance Electrique Transcutanée
RHE	<i>Reconstructed Human Epidermis</i> (épiderme humain reconstruit)
RIVM	<i>Rijksinstituut voor Volksgezondheid & Milieu</i>
rLLNA	<i>reduced Local Lymph Node Assay</i> (version réduite de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques)
SA	Semaines d'Aménorrhées
SCC	<i>Scientific Committee on Cosmetology</i> (voir CSC)
SCCNFP	<i>Scientific Committee on Cosmetic products and Non-Food Products intended for consumers</i> (voir CSPCPNA)
SCCP	<i>Scientific Committee on Consumer Products</i> (voir CSPP)
SCCS	<i>Scientific Committee on Consumer Safety</i> (voir CSSC)
SED	<i>Systemic Exposure Dosage</i> (exposition systémique journalière)
SHE	<i>Syrian Hamster Embryo</i> (embryon de hamster syrien)

SIT	<i>Skin Irritation Test</i> (test d'irritation cutanée)
SVHC	<i>Substances of Very High Concern</i> (substances jugées très préoccupantes)
TEWL	<i>Trans Epidermal Water Loss</i> (perte trans-épidermique d'eau)
UEAPME	Union Européenne de l'Artisanat des Petites et Moyennes Entreprises
ufc	Unités formant colonie
US EPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
UV	UltraViolets
vPvB	<i>very Persistent, very Bioaccumulative</i> (très persistant, très bioaccumulable)
WEC	<i>Whole Embryo Culture</i> (culture d'embryon entier)

INTRODUCTION

Le véritable culte voué à la beauté par notre société confère aux produits cosmétiques une place prépondérante dans notre quotidien. Tant dans la sphère privée que dans le cadre professionnel, l'apparence est particulièrement valorisée. Pour s'en convaincre, rien de plus simple, il suffit d'observer la beauté insolente des « créatures » qui peuplent nos magazines, véhiculant ainsi la notion que la réussite appartient à ceux qui sont jeunes et beaux.

La publicité et les médias, à travers des modèles stéréotypés et des messages aguicheurs, imposent une véritable dictature de la beauté, plongeant la société dans une quête obsédante et incessante de perfection, une course effrénée vers une éternelle jeunesse, une minceur excessive ou une peau toujours plus lisse...

Dans ce contexte, les industries cosmétiques proposent des produits toujours plus spécifiques, innovants et révolutionnaires pour satisfaire leurs clients dans leur recherche du corps parfait. Dynamique et en constante évolution, le marché des produits cosmétiques ne cesse de croître au fil des ans, suscitant un réel engouement des consommateurs (De Thuin *et al.*, 2005).

544 000 produits pour la douche et le bain, 525 000 shampoings, 309 000 produits de soin spécifiques pour le visage, 157 000 flacons de parfum... Ces chiffres étourdissants représentent les ventes moyennes françaises... par jour en 2007 (FEBEA, 2007).

En Grèce antique, le mot grec *kosmos* était utilisé pour désigner l'ordonnance harmonieuse de l'Univers. La notion de « bon ordre » ne s'appliquait pas uniquement à l'Univers, *kosmos* servait également à évoquer le bel agencement de la parure féminine. Ainsi Platon désignait sous l'expression *kosmêtikê tekhnê*, l'art de se parer et de s'embellir.

La cosmétologie s'intéresse notamment à la peau, interface entre l'individu et l'autre, et par conséquent, entre l'individu et la société. Sur la peau, s'inscrivent les cicatrices indélébiles des blessures et les empreintes du temps qui s'écoule. A travers elle, peuvent transparaître les émotions et les sentiments, comme par exemple un rougissement embarrassé ou une pâleur extrême.

Même si les habitudes esthétiques diffèrent selon les époques, les cultures et les coutumes, l'apparence physique reste une préoccupation essentielle. En effet, la peau de chaque individu est modelée par le regard de ses contemporains en fonction des standards de la société.

De tout temps, la peau a été ornée, maquillée, épilée, blanchie ou au contraire bronzée (Revuz, 2009). Les hommes préhistoriques pratiquaient probablement déjà la peinture corporelle, pour embellir leur corps, mettre en valeur leurs attributs guerriers, pour des raisons spirituelles, pour se différencier des autres individus ou, au contraire, marquer une appartenance à un groupe ou une tribu.

Dans l'Antiquité, les Egyptiens, qu'ils soient paysans ou pharaons, employaient de nombreux produits cosmétiques pour des raisons esthétiques mais également pour se protéger du climat chaud et sec. Ainsi, le khôl permettait de traiter les irritations oculaires et de prévenir les effets secondaires du soleil sur les yeux. Les huiles parfumées servaient à réhydrater la peau et à lui redonner sa souplesse. Onguents, fards à paupières, baumes pour les lèvres ou encore dentifrices étaient déjà utilisés à cette époque.

Au Moyen-Âge, le maquillage, réservé aux plus riches, permettaient aux femmes de correspondre à l'idéal occidental de l'époque : teint blanc comme la fleur de lys et joues rouges comme les roses.

Tout au long de l'histoire, les produits cosmétiques ont été plus ou moins employés en fonction des modes, des périodes et des matières premières disponibles.

De nos jours, le secteur des cosmétiques connaît un succès certain comme en témoignent les chiffres de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) de 2006. En effet, chaque français dépenserait en moyenne plus de 205 euros par an en produits d'hygiène et de beauté (FEBEA, 2007).

D'après le syndicat professionnel de l'industrie cosmétique, la Fédération des Entreprises de la Beauté (FEBEA), le secteur des cosmétiques en 2007 représentait à lui seul 16,3 milliards d'euros de chiffres d'affaires en France (dont 43% pour le marché intérieur et 57% pour l'exportation), soit le 4^{ème} secteur exportateur de l'économie française¹ (FEBEA, 2007).

L'analyse du marché montre que celui-ci est en continuelle expansion, bien qu'en Europe, il existe de réelles disparités entre les pays. En France, entre 2006 et 2007, le marché de l'industrie cosmétique a

¹ Ce rang a été établi en calculant la balance entre les exportations et les importations.

connu une progression de 6,4 % s'inscrivant dans une dynamique de croissance ininterrompue ces 40 dernières années (Figure 1) (FEBEA, 2007).

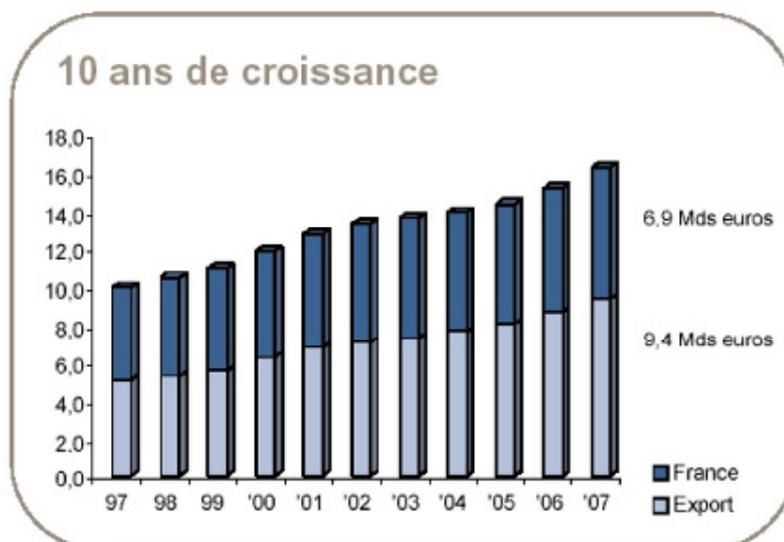


Figure 1: Evolution du marché cosmétique français (en milliards d'euros) entre 1997 et 2007
[source : FEBEA, 2007]

En 2008, les ventes en France ont poursuivi leur progression dépassant la barre des 7 milliards d'euros malgré le net ralentissement de cette croissance consécutif à la crise économique (Beyond Beauty, 2008).

Selon une étude du *National Purchase Diary Group*, société internationale d'études marketing, l'année 2010 a permis au marché des parfums et de la beauté de se redresser (avec une augmentation de 3%) après une année 2009 difficile (NPD Group, 2011).

Il est à noter que le chiffre d'affaires des produits cosmétiques bio et naturels représentait 280 millions d'euros en 2008, avec une croissance moyenne annuelle de 30% depuis 2004. Ces chiffres révèlent l'engouement actuel pour les produits naturels et « authentiques » de consommateurs plus soucieux de leur impact sur l'environnement et de plus en plus méfiants vis-à-vis des substances chimiques synthétiques. Même si ce marché ne représente encore qu'une niche (4 % du marché cosmétique total), il dispose d'un potentiel de croissance très élevé (estimé à 30% du marché d'ici 5 ans) (mescoursespourlaplanete.com, 2009).

Les produits cosmétiques ont longtemps été considérés comme anodins et sans risque. Cependant, dès le XVIII^{ème} siècle, certains produits cosmétiques sont pointés du doigt pour leurs effets nocifs potentiels. C'est, par exemple, le cas des produits à base de céruse (ou carbonate de plomb). Ce pigment était utilisé dans la préparation de fards tant pour sa couleur blanche que pour ses propriétés détersives atténuant les irrégularités de la peau. Dès le XVI^{ème} siècle, l'usage des fards blancs et rouges est introduit à la Cour de France, le blanc du visage témoignant, à cette époque, de la distinction des aristocrates. Au XVIII^{ème} siècle, la blancheur du teint est devenue une exigence permettant de distinguer l'élite du peuple laborieux.

Pourtant, certains soupçonnent déjà les effets nocifs de la céruse et mettaient en garde contre ces derniers. En 1582, Jean Liébaut, par exemple, écrit dans son manuel de cosmétique qu'il faut « *se garder [de ces préparations²] comme de la peste d'autant qu'on s'y accoutume [...] on se trouvera vieux et tout ridé à 30 ans* ». Cependant, il faut attendre la seconde moitié du XVIII^{ème} siècle pour que l'utilisation de la céruse soit remise en cause en cosmétique, consécutivement à la condamnation de l'utilisation du plomb en médecine.

En effet, en 1760, le docteur Maurice Deshais-Gendron s'inquiète de la survenue de pathologies oculaires chez des femmes utilisant ces fards. Il décrit également des sécheresses buccales et des gingivites. Il évoque, parmi les classes élevées, des maladies de poitrine et des affections pulmonaires qui pourraient être consécutives à l'utilisation de ces blancs sur une large surface du corps. Sa dénonciation des cosmétiques est sans appel : « *vous ne trouverez dans leur composition que poisons, que corrosifs, que dessicatifs, qu'astringents* ». D'autres, comme le docteur Lorry, précisent les dangers des préparations au plomb sur la base de raisonnements fondés sur l'observation et la comparaison des signes cliniques.

A partir des années 1770, les effets toxiques de la céruse sont reconnus de tous et condamnés. Les recettes cosmétiques envoyées à la Société Royale de Médecine pour obtenir une autorisation de vente en témoignent : aucune recette contenant de la céruse n'est acceptée, concourant ainsi à l'élimination progressive de cet ingrédient des préparations (Lanoë, 2002).

Nous nous apercevons, qu'à cette époque déjà, le corps médical souhaitait contrôler la production des cosmétiques pour éviter les nuisances et les risques liés à leur utilisation.

² L'auteur évoque des préparations métalliques telles que le sublimé (chlorure mercurique) et le blanc d'Espagne (carbonate de calcium).

Que l'on se trouve à l'Ouest ou à l'Est du globe, les produits cosmétiques obéissent à des définitions et des réglementations plus ou moins anciennes et plus ou moins complexes. Si les États-Unis et le Japon se sont dotés de systèmes de contrôle avant la fin de la première moitié du XX^{ème} siècle, cela n'a pas été le cas en France. Il a fallu, comme souvent, que les pouvoirs publics se trouvent dans l'incapacité d'agir face à un problème grave de santé publique, pour que soit adoptée la première réglementation spécifique aux produits cosmétiques en France (Laissus-Leclerc, 2008). En effet, jusqu'en 1975, il n'existe, en France, aucun texte spécifique aux produits cosmétiques en dehors des réglementations d'ordre général, parmi lesquelles des textes relatifs aux vices cachés d'un produit ou à la réparation obtenue par un consommateur suite à un dommage consécutif à l'emploi de tels produits. Il ne s'agissait alors que de textes engageant la responsabilité d'un individu *à posteriori* du dommage (Fluckiger, 2006).

Il faut attendre la crise sanitaire majeure du talc Morhange pour mettre en lumière le vide juridique et la nécessité de légiférer dans le domaine des cosmétiques (Fluckiger, 2006 ; Canorel, 2007). Paradoxalement, une vingtaine d'année auparavant, un autre drame en tout point comparable n'a pas suscité de réactions aussi vives des pouvoirs publics. En 1952, 73 nourrissons étaient morts empoisonnés avec de la poudre Baumol dont l'oxyde de zinc avait été remplacé par de l'anhydride arsénieux. Toujours est-il qu'en 1972, la tragique histoire du « *talc maudit* » survient dans un contexte politique agité et devient une véritable affaire de santé publique.

En avril 1972, dans l'Yonne et les Ardennes, de nombreux cas d'encéphalites du nourrisson sont recensés présentant les mêmes symptômes. Les enfants, âgés de trois mois à trois ans, présentent des brûlures, des éruptions cutanées, des convulsions, un coma, conduisant parfois jusqu'au décès. Ce n'est qu'en juillet 1972 qu'une épidémie est évoquée. Le Ministère de la Santé décide alors de réunir, dès le mois suivant, les autorités de santé locales et nationales, des épidémiologistes, des virologues, des toxicologues et des pédiatres.

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) est chargé de conduire et coordonner les investigations sur cette épidémie « mystérieuse », supposée virale à l'époque. La maladie présente une distribution géographique inhabituelle. La quasi-totalité des cas sont circonscrits dans quatre régions (Champagne Ardennes au Nord et pourtour méditerranéen au Sud). Les investigateurs se rendent dans les maisons des victimes et les parents sont interrogés afin de trouver l'origine de l'épidémie. Les nourrissons n'ont eu aucun contact les uns avec les autres. Cependant, tous semblent utiliser le même produit d'hygiène « Bébé Talc Morhange ».

Dès juillet, des analyses sont menées sur des échantillons de talc Morhange issues de l'usine mais ne révèlent aucune anomalie. En août, une nouvelle analyse est réalisée mais sur un échantillon obtenu auprès d'un des parents : une concentration de 6,3 % en hexachlorophène est retrouvée dans le produit.

Cette substance, synthétisée par GIVAUDAN, entre, à l'époque, dans la composition de nombreux produits cosmétiques du fait de ses propriétés antifongiques et antibactériennes. Pourtant, des études menées aux Etats-Unis ont démontré la toxicité de l'hexachlorophène, conduisant à l'interdiction de son utilisation par la *Food and Drug Administration* (FDA) dès février 1972, soit deux mois avant le début des intoxications survenues en France.

La psychose gagne le pays tout entier avec l'annonce de nouveaux cas. Le gouvernement réagit en faisant supprimer toutes les boîtes de talc Morhange du marché. Au total, le bilan est de 36 enfants morts et environ 200 intoxications dont 8 ayant entraîné une infirmité totale.

L'enquête a permis de révéler qu'il s'agissait d'une erreur de manipulation de la société de conditionnement (SETICO). Le surplus de talc avait été récupéré dans un fût contenant un fond d'hexachlorophène destiné à une autre utilisation. Il avait ensuite été réintroduit dans la chaîne de fabrication, apportant ainsi 38 kg du bactéricide à 600 kg de talc (soit environ 6,3 % dans 2898 flacons). En mars 1972, ces flacons avaient ensuite été distribués dans les magasins de quatre grandes chaînes situées dans les quatre régions touchées par la supposée épidémie.

Des analyses et des autopsies ont été réalisées confirmant la présence d'hexachlorophène dans le sang et les tissus des nourrissons. Des études chez l'animal ont également permis de mettre en évidence les mêmes symptômes (convulsions, paralysies, coma et mort) après administration par voie orale chez la souris et par voie cutanée chez le singe), ainsi que les mêmes signes histopathologiques au niveau cérébral (Martin-Bouyer *et al.*, 1982).

L'affaire du talc Morhange a donc mis en évidence les lacunes du droit français en matière de culpabilité des sociétés face aux risques sanitaires potentiels liés à leurs produits. Le principe de responsabilité pénale des personnes morales n'existant pas encore, seuls des individus pouvaient, en effet, être poursuivis. Ce scandale industriel, politique et social a incité les pouvoirs publics à renforcer les conditions de mise sur le marché de nouvelles substances, en particulier des produits cosmétiques. C'est ainsi que fut adoptée la première loi française relative à la fabrication, au conditionnement, à l'importation et à la mise sur le marché des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle du 10 juillet 1975 (Fluckiger, 2006 ; Canorel, 2007).

Un an plus tard, en 1976, les pays membres de la Communauté Européenne adoptent la première directive européenne relative aux produits cosmétiques. Depuis, la directive 76/768/CEE a été modifiée plus d'une cinquantaine de fois. Après 35 ans d'existence, elle va bientôt céder définitivement sa place à un nouveau texte européen, d'ores et déjà entré en vigueur, le règlement (CE) N°1223/2009.

De manière générale, et cela vaut également pour les cosmétiques, il existe une réelle ambiguïté concernant les attentes des consommateurs. D'un côté, ces derniers, de plus en plus exigeants, demandent des produits spécifiques : gamme masculine, gamme enfant... D'autre part, l'apparition de nouvelles substances et de nouvelles technologies toujours plus complexes suscite l'inquiétude grandissante des associations de consommateurs, de certains scientifiques ou d'organismes tels que Greenpeace. Les polémiques, fondées ou infondées, se multiplient et s'amplifient au travers de leur médiatisation : parabènes, aluminium, perturbateurs endocriniens, phtalates... Même s'ils ne sont pas les seuls mis en cause, les produits cosmétiques ont mauvaise réputation. Les risques liés à leur utilisation déchaînent les passions et la controverse. Récemment, ce sont les produits cosmétiques pour « bébés » qui ont fait débat.

Une véritable ambivalence existe donc chez les consommateurs qui veulent des produits toujours plus innovants avec l'assurance d'une sécurité toujours plus proche du « risque zéro ». Pour faire face à ces attentes diverses, la réglementation, toujours plus exigeante, est en constante évolution. Qu'en est-il aujourd'hui ? Est-elle suffisante pour assurer la sécurité du consommateur ? Qu'en sera-t-il demain ?

Nous ferons, tout d'abord, le point sur la réglementation existante ainsi que sur les évolutions qui se mettent en place actuellement. Il ne s'agira pas de faire une revue exhaustive de toutes les obligations des industriels mais de mettre en exergue les différents éléments relatifs à la sécurité des produits cosmétiques.

Dans un deuxième temps, nous examinerons les recommandations établies par le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSCC ou SCCS pour *Scientific Committee on Consumer Safety*³) pour guider les industriels et les autorités concernant l'évaluation de la sécurité des ingrédients

³ Les acronymes anglais désignant ce comité (SCCS), ainsi que ces prédécesseurs sont largement utilisés dans le domaine de l'évaluation de la sécurité des ingrédients et produits cosmétiques, y compris dans les recommandations publiées par l'Agence

et des produits cosmétiques. Une attention particulière sera portée aux méthodes alternatives qui représentent, à l'heure actuelle, un enjeu capital dans le domaine cosmétique.

Nous évoquerons également le cas particulier des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans qui ont fait l'objet d'une polémique récente lancée à propos des mallettes distribuées dans les maternités, débat qui a entraîné l'établissement de recommandations spécifiques pour cette population.

Nous expliciterons, ensuite, l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine à travers l'exemple d'un cas concret.

Enfin, nous discuterons de l'impact de l'évolution de la réglementation et des recommandations sur l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques et des différentes problématiques qui en découlent.

française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps). Nous utiliserons donc préférentiellement les acronymes anglais pour désigner ce comité.

CHAPITRE 1: UNE REGLEMENTATION ET DES RECOMMANDATIONS EN COURS D'EVOLUTION

Tant en France qu'en Europe, le cadre réglementaire des produits cosmétiques connaît, à l'heure actuelle, une période de transition. La directive 76/768/CEE, texte de référence depuis 1976, sera abrogée en juillet 2013 et remplacée définitivement par le règlement (CE) N°1223/2009. Dans ce contexte, le SCCS a révisé ses recommandations portant sur l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques et des produits finis.

Au niveau national, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a également mis en place des recommandations spécifiques pour les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans suite à une polémique visant les malles distribuées dans les maternités.

I. DE LA DIRECTIVE AU REGLEMENT

I.A. De la directive 76/768/CEE...

I.A.1. La forme juridique : une directive

Comme évoqué précédemment, la directive européenne 76/768/CEE (ou « directive cosmétique ») a fait suite à l'affaire du talc Morhange et à l'instauration, en France, de la loi relative à la fabrication, au conditionnement, à l'importation et à la mise sur le marché des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Une directive doit être transposée en droit national au sein de chaque Etat membre dans un délai, en général, imparti. En France, la directive 76/768/CEE a été transposée très tardivement par la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire des produits destinés à l'homme ainsi que par le décret n° 2000-569 du 23 juin 2000.

Cette directive cosmétique a fait l'objet de nombreuses modifications (sept amendements et une cinquantaine d'adaptations depuis 1976) afin de s'adapter aux progrès techniques, modifications qui, par la suite, ont également été transposées en droit français par le biais d'arrêtés.

I.A.2. Le champ d'application

I.A.2.a. La définition du « produit cosmétique »

Il est avant tout important de délimiter le champ d'application de cette directive.

Selon l'article 1^{er} de la directive 76/768/CEE⁴, on entend par produit cosmétique, « *toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain notamment, l'épiderme, les systèmes pileux et capillaires, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* ».

I.A.2.b. Des frontières parfois difficiles à définir

Cette définition précise le lieu d'application du produit, à savoir les parties superficielles du corps humain, ainsi que le but poursuivi. Cependant, elle laisse la place à de nombreuses interprétations révélant ainsi quelques limites.

Le produit cosmétique est « *destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain* ». Il a donc longtemps été considéré que le produit cosmétique ne pénétrait pas les couches superficielles de l'épiderme. Cependant, la définition ne spécifie pas ce qui peut survenir entre l'application (mise en contact avec les parties superficielles) et le résultat. De ce fait, elle n'exclut pas totalement une action en profondeur, contrairement à ce qui avait été avancé par certains. Une première limite apparaît, puisqu'aucun effet systémique ne devrait résulter de cette absorption du produit cosmétique afin qu'il reste bien distinct du médicament⁵.

La définition ne précise pas non plus que les produits cosmétiques sont destinés uniquement aux peaux saines. Les peaux pathologiques peuvent donc également être concernées à condition qu'aucune revendication thérapeutique ne soit effectuée. La délimitation de la frontière entre le médicament et le produit cosmétique en est donc d'autant plus difficile.

⁴ Cet article est transposé dans le droit français par l'article L 5131-1 du Code de la Santé Publique.

⁵ On entend par médicament « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* » (Article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique).

Les termes « *exclusivement ou principalement* » sont également à l'origine de certaines ambiguïtés. En effet, ils évoquent l'existence de fonctions à caractère accessoire. Initialement, cette partie de la définition était prévue pour les produits cosmétiques possédant deux fonctions cosmétiques dont l'une était principale par rapport à l'autre (par exemple, un déodorant dont la fonction principale est de corriger les odeurs corporelles et dont la fonction secondaire est de parfumer). Cependant, ces termes autorisent des fonctions secondaires sans qu'il ne soit précisé lesquelles. Comme pour les peaux pathologiques, les allégations ne doivent évidemment pas relever de la thérapeutique sous peine de basculer vers la définition du médicament. En revanche, rien n'empêche la revendication d'effets bénéfiques pour la santé, allégations thérapeutiques déguisées, puisque tempérées.

Une zone d'ombre existe notamment entre les médicaments destinés à être administrés par voie topique et les produits cosmétiques qui peuvent avoir des effets préventifs (produits solaires, dentifrices en prévention des caries...) ou une action sur des fonctions organiques (anti-transpirant, anti-rides...) (Audouard et Aulois-Griot, 2004).

La fonction principale du produit ne doit pas entrer dans le champ d'autres réglementations. Par exemple, une crème hydratante avec un effet répulsif sera soumise à la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides⁶ et non à celle des produits cosmétiques.

Cette difficulté à définir les frontières des produits cosmétiques ne concerne pas uniquement les médicaments et les biocides, mais également les dispositifs médicaux⁷, en particulier ceux utilisés par voie topique (gel, crème, pommade...) comme par exemple, un gel filmogène permettant de protéger une lésion cutanée (pansement liquide).

Cette notion de produits frontières se révèle un enjeu extrêmement important pour le développement d'un produit. En effet, selon la catégorie de produit, la réglementation sera totalement

⁶ On entend par produits biocides « *les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur, qui sont destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique.* » (98/8/CE)

⁷ On entend par dispositif médical « *tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.* » (Article L. 665-3 du Code de la Santé Publique)

différente en terme de prérequis, de temps et de coûts de développement. Contrairement à un médicament qui nécessite un développement long, coûteux et très rigoureux, un produit cosmétique bénéficiera d'une démarche plus courte et ne nécessitera pas d'autorisation préalable à la mise sur le marché.

I.A.3. L'autorité compétente : l'Afssaps

En France, comme tous les autres produits de santé, les produits cosmétiques entrent dans le champ de compétence de l'Afssaps. Créée en 1999, dans la logique de la loi du 1^{er} juillet 1998 précédemment citée, elle s'est substituée à l'Agence du médicament afin d'élargir ses compétences à l'ensemble des produits sanitaires destinés à l'homme. Les produits visés sont énumérés à l'article L.5311-1 du Code de la Santé Publique comprenant quinze catégories dont les médicaments, les aliments diététiques, ou encore, nous concernant ici, les produits cosmétiques.

I.A.4. Les obligations de l'industriel

Contrairement aux médicaments, les produits cosmétiques ne requièrent pas d'autorisation de mise sur le marché préalable et à l'inverse des dispositifs médicaux, ils ne sont pas soumis aux exigences du marquage « Conformité Européenne » attribué par les organismes notifiés. Les autorités administratives ne pratiquent donc pas, pour les produits cosmétiques, de contrôle avant la mise sur le marché mais les réalisent éventuellement *a posteriori* de leur commercialisation.

Néanmoins, pour être mis sur le marché, les produits cosmétiques doivent satisfaire à certaines exigences réglementaires.

I.A.4.a. La garantie de la sécurité

Afin de garantir la sécurité des produits cosmétiques mis sur le marché et protéger ainsi la santé du consommateur, le législateur impose aux fabricants un certain nombre d'obligations. Parmi ces obligations, le principe fondateur énoncé à l'article 2 de la directive 76/768/CEE⁸ stipule que les produits cosmétiques « *ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation, compte tenu notamment de la présentation du produit, de son étiquetage, des instructions éventuelles concernant son utilisation et son élimination*

⁸ Cet article est transposé dans le droit français par l'article L 5131-4 du Code de la Santé Publique.

ainsi que de toute autre indication ou information émanant du fabricant ou de son mandataire ou de tout autre responsable de la mise sur le marché communautaire de ces produits ».

L'article 7 bis de la directive mentionne que l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini est établie en prenant « *en considération le profil toxicologique général des ingrédients⁹, leur structure chimique et leur niveau d'exposition* » ainsi que « *les caractéristiques spécifiques des zones corporelles sur lesquelles le produit sera appliqué ou de la population à laquelle il est destiné* ». Une évaluation spécifique est exigée pour les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans et les produits cosmétiques destinés exclusivement à l'hygiène intime externe (76/768/CEE).

I.A.4.b. La composition du produit cosmétique

Un grand nombre de substances sont réglementées :

- certaines ne peuvent en aucun cas entrer dans la composition des produits cosmétiques. C'est le cas des substances listées dans l'annexe II de la directive cosmétique. L'utilisation de substances classées comme substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR) de catégories 1A et 1B¹⁰ est aussi strictement interdite ;
- d'autres substances ne peuvent être contenues dans le produit que dans le cas où les restrictions et conditions prévues à l'annexe III de la directive sont respectées;
- les colorants, les agents conservateurs et les filtres ultraviolets (UV) autorisés dans la composition des produits cosmétiques sont listés respectivement dans les annexes IV, VI et VII de la directive.

I.A.4.c. L'interdiction progressive de l'expérimentation animale

Introduite par la directive 2003/15/CE du 27 février 2003 (7^{ème} amendement de la directive 76/768/CEE), l'interdiction progressive de l'expérimentation animale pour satisfaire aux exigences de la présente directive représente un point réglementaire crucial pour l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques.

⁹ Les termes « ingrédient » et « matière première » seront utilisés pour désigner « *toute substance chimique ou mélange d'origine synthétique ou naturelle, à l'exclusion des compositions parfumantes et aromatiques, entrant dans la composition des produits cosmétiques* » (SCCS, 2011). Une substance étant « *un élément chimique et ses composés à l'état naturel ou obtenus par un processus de fabrication, y compris tout additif nécessaire pour en préserver la stabilité et toute impureté résultant du processus mis en œuvre, mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ou modifier sa composition* » et un mélange étant « *composé de deux substances ou plus* ».

¹⁰ La catégorie 1A inclut les agents dont le potentiel cancérigène, mutagène ou reprotoxique est avéré pour l'être humain ; la catégorie 1B, les agents pour lesquels ce potentiel est supposé.

La directive distingue deux types d'interdictions :

- **l'interdiction d'expérimentation** : qui exclut la réalisation de tests sur les animaux au sein de l'Union européenne,
- **l'interdiction de commercialisation** : qui proscriit la mise sur le marché d'un produit dont la formulation finale ou les ingrédients ont été testés sur des animaux quel que soit le pays dans lequel les tests ont été réalisés (au sein ou en dehors de l'Union européenne).

L'interdiction d'expérimentation s'applique aux produits cosmétiques finis depuis le 11 septembre 2004.

L'interdiction d'expérimentation des ingrédients ou mélanges d'ingrédients ainsi que l'interdiction de commercialisation ont été mises en place de manière progressive au fur et à mesure de la validation et l'adoption des méthodes alternatives. Toutefois, la directive 2003/15/CE fixe des dates limites qui s'échelonnent jusqu'en 2013, indépendamment de la disponibilité de méthodes substitutives. Ainsi, les interdictions ont pris effet le 11 mars 2009 (6 ans après l'entrée en vigueur du texte) à l'exception des tests évaluant la toxicité à doses répétées, de la toxicité sur la reproduction et la toxicocinétique¹¹.

Pour ces effets spécifiques, une échéance de 10 ans après l'entrée en vigueur de la directive a été prévue, l'interdiction prenant donc effet le 11 mars 2013 (Figure 2) (CE, 2004 ; FEBEA, 2009).

¹¹ Concernant les tests de toxicité à doses répétées, la Commission considère que cette mention couvre différents critères dont la sensibilisation cutanée, la toxicité subaiguë et subchronique, les effets toxiques induits par les UV (photosensibilisation), la cancérogenèse et les effets sur la reproduction et le développement. Ces effets toxicologiques sont ainsi regroupés car ils sont le résultat d'une administration répétée.

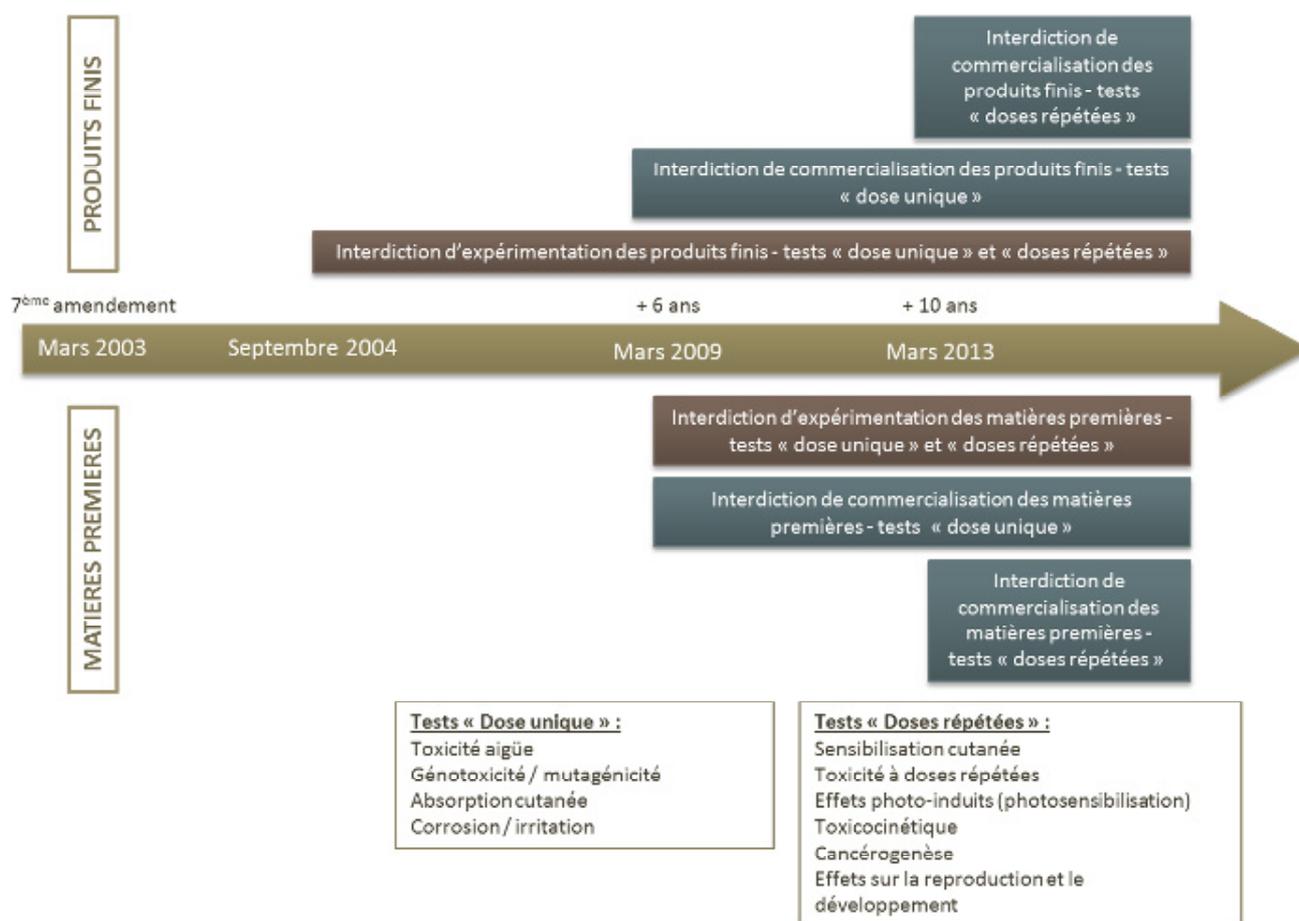


Figure 2 : Calendrier de mise en en application des interdictions d'expérimentation et de commercialisation pour les produits cosmétiques et leurs matières premières

I.A.4.d. Le dossier cosmétique

Pour chaque produit cosmétique, un dossier technique doit être tenu à la disposition des autorités à l'adresse indiquée sur l'étiquetage (article 7 bis de la directive 76/768/CE). Le dossier doit contenir, entre autres, la formule qualitative et quantitative du produit, les spécifications physico-chimiques et microbiologiques des matières premières et du produit fini, la méthode de fabrication conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini, les données existantes en matière d'effets indésirables pour la santé humaine, les preuves de l'effet revendiqué, les données relatives aux expérimentations animales...

I.A.4.e. La déclaration d'établissement

L'article L. 5131-2 du Code de la Santé Publique prévoit que « *l'ouverture et l'exploitation de tout établissement de fabrication, de conditionnement ou d'importation, même à titre accessoire, de produits cosmétiques [...]* » doivent être déclarées.

I.A.4.f. La notification aux centres antipoison

L'article L. 5131-7 du Code de la santé publique prévoit que « *la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux d'un produit cosmétique est subordonnée à la transmission aux centres antipoison [...] d'informations adéquates et suffisantes* ». L'objectif est que les centres antipoison aient à disposition la composition du produit cosmétique en cas d'accident afin de savoir comment agir sur le plan médical.

I.A.4.g. La cosmétovigilance

La loi du 9 août 2004 a instauré une déclaration obligatoire et sans délai des effets indésirables graves¹² par les professionnels de santé auprès de l'Afssaps.

D'autre part, la loi précitée indique les différentes personnes responsables de la fabrication, de la mise sur le marché ou encore de la distribution sont tenus de participer au système national de cosmétovigilance. D'après l'article L. 221-1-3 du Code de la Consommation, les industriels doivent déclarer à la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) tout effet contraire à l'obligation de sécurité d'un produit cosmétique. La DGCCRF, quant à elle, transmet ces signalements à l'Afssaps.

I.A.4.h. L'étiquetage du produit

L'emballage doit porter en caractères indélébiles, facilement lisibles et visibles, les mentions suivantes :

« *a) le nom ou la raison sociale et l'adresse ou le siège social du fabricant ou du responsable de la mise sur le marché du produit cosmétique,*

b) le contenu nominal au moment du conditionnement, indiqué en poids ou en volume [...];

c) La date de durabilité minimale indiquée par la mention : « à utiliser de préférence avant fin ... » [...] L'indication de la date de durabilité n'est pas obligatoire pour les produits cosmétiques dont la durabilité

¹² Un effet indésirable grave est un effet ayant entraîné un décès, une hospitalisation, une menace vitale, une incapacité ou invalidité ou des malformations néonatales ou encore tout effet jugé grave par le professionnel de santé.

minimale excède trente mois. Pour ces produits, les mentions sont complétées par l'indication de la durée d'utilisation autorisée après ouverture sans dommages pour le consommateur. Cette information est indiquée par le symbole visé à l'annexe VIII bis, suivi de la durée d'utilisation (exprimée en mois et/ou années) ;

d) les précautions particulières d'emploi et, notamment, celles indiquées dans la colonne « Conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage » des annexes III, IV, VI et VII ;

e) le numéro de lot de fabrication ou la référence permettant l'identification de la fabrication [...] ;

f) la fonction du produit, sauf si cela ressort de la présentation du produit ;

g) la liste des ingrédients dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale au moment de leur incorporation. Cette liste est précédée du mot « ingrédients ». [...]

Toutefois, ne sont pas considérées comme ingrédients :

- les impuretés contenues dans les matières premières utilisées,
- les substances techniques subsidiaires utilisées lors de la fabrication mais ne se retrouvant pas dans la composition du produit fini,
- les substances qui sont utilisées dans les quantités absolument indispensables en tant que solvants ou vecteurs de compositions parfumantes et aromatiques.

Les compositions parfumantes et aromatiques et leurs matières premières sont mentionnées par le mot « parfum » ou « arôme » [...]. Les ingrédients en concentration inférieure à 1 % peuvent être mentionnés dans le désordre après ceux dont la concentration est supérieure à 1 % ».

L'article R. 5131-4 du Code de la Santé Publique impose que les ingrédients soient déclarés sous la dénomination INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*), nomenclature de référence adoptée par la Commission européenne.

Au niveau de la liste des ingrédients présente sur l'étiquetage, la directive 2003/15/CE impose l'indication de 26 substances identifiées comme susceptibles de susciter des réactions allergiques, dès que leur concentration dépasse 0,001% dans les produits non rincés et 0,01% dans les produits rincés et ce, quelle que soit leur fonction.

I.B. Vers le règlement (CE) N°1223/2009

I.B.1. Des objectifs clairement définis

La simplification de la directive 76/768/CEE a été annoncée dans la Communication de la Commission intitulée: « Mettre en œuvre le programme communautaire de Lisbonne : une stratégie de simplification

de l'environnement réglementaire » (CE, 2005a) et dans la stratégie politique annuelle de la Commission pour 2007. La Commission a mis en avant trois objectifs principaux (CE, 2008) :

1. Éliminer les incertitudes juridiques et les incohérences.

Ces incohérences étaient liées au grand nombre de modifications de la directive et à l'absence complète d'un ensemble de définitions. Il s'agissait donc de refondre le dispositif, afin de le simplifier et de le rendre plus cohérent.

2. Éviter les divergences au niveau de la transposition nationale qui ne contribuent pas à la sécurité du produit mais au contraire alourdissent la charge réglementaire et les frais administratifs.

Contrairement à la directive européenne, le règlement a vocation à s'appliquer directement aux entreprises et aux particuliers, et ne nécessite pas de transposition. Il est obligatoire dans tous ses éléments. Avec la directive, les dispositions des lois, règlements et mesures administratives en vigueur pouvaient différer d'un Etat membre à l'autre, contraignant l'industrie à s'adapter aux exigences des pays destinataires. En conséquence, les différences entre les diverses transpositions nationales entravaient les échanges et avaient, de ce fait, une incidence directe en termes de coût.

Le règlement constitue l'instrument juridique approprié, car il impose des règles claires et détaillées ne laissant aux Etats membres aucune possibilité de transposition divergente. Le règlement garantit également que les dispositions juridiques soient mises en œuvre au même moment dans l'ensemble de la Communauté européenne.

Enfin, la proposition de ce nouveau règlement permet de rassembler toutes les modifications en un seul et même texte juridique.

3. Assurer que les produits cosmétiques mis sur le marché dans l'Union européenne soient sûrs, compte tenu de l'innovation.

Il s'agissait d'apporter les modifications de fond nécessaires pour garantir la sécurité des produits, compte tenu de l'innovation et des progrès de la science.

I.B.2. Le déroulement du projet

Suite à une consultation des parties prenantes organisée en 2007, un texte a été proposé. Accepté par le Parlement Européen et le Conseil, le règlement (CE) N°1223/2009 est entré en vigueur en janvier 2010 et entrera en application en juillet 2013 (Figure 3).

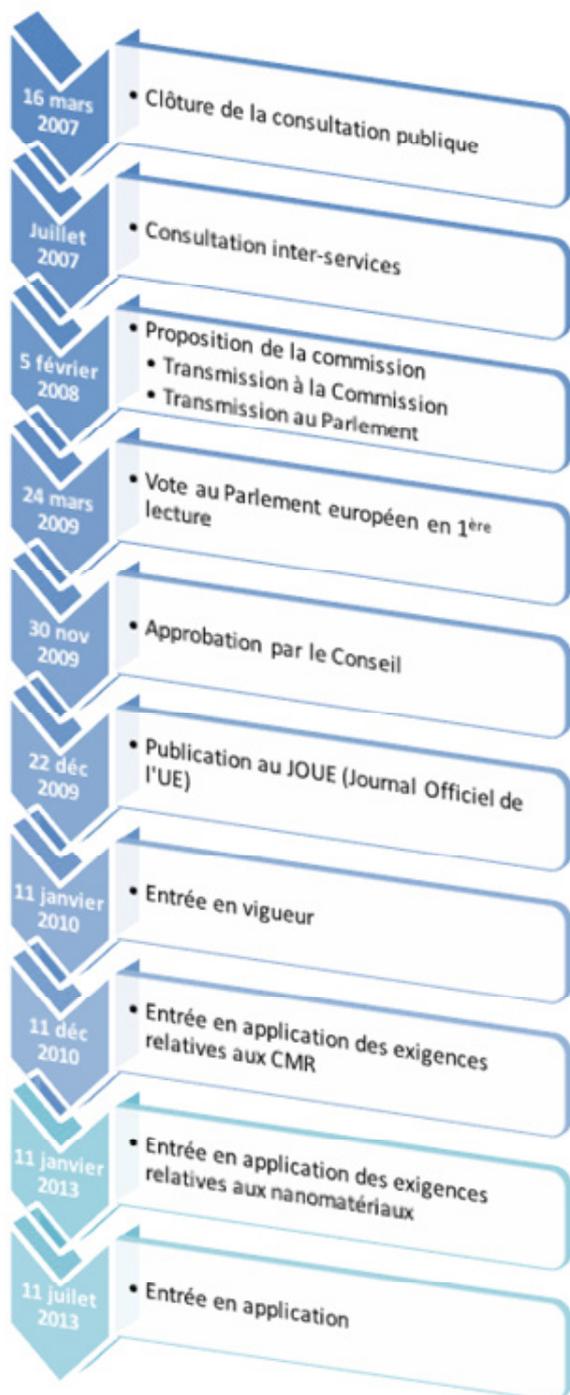


Figure 3 : Dates clés concernant la mise en place du règlement cosmétique

Entre janvier 2010 et juillet 2013, une période transitoire de 42 mois a été prévue pour laisser aux opérateurs économiques, ainsi qu'aux Etats membres et à la Commission européenne, une période suffisante pour s'adapter aux différentes modifications introduites par le texte. Afin de garantir une transition sans heurts, les opérateurs économiques sont autorisés à mettre sur le marché des produits cosmétiques conformes au règlement avant la fin de la période de transition.

Il convient que tous les produits cosmétiques sur le marché à la date d'entrée en application, le 11 juillet 2013, soient conformes aux exigences en termes d'évaluation de la sécurité, de dossier d'information sur le produit et de notification, même si des obligations similaires ont déjà été respectées au titre de la directive 76/768/CEE.

I.B.3. Les modifications de fond du règlement

Entre la directive et le règlement, certains aspects ne sont pas modifiés. C'est le cas par exemple, de la définition du produit cosmétique, du principe des listes en annexe, du principe reliant un produit à un dossier cosmétique ou encore de l'abolition définitive de l'expérimentation animale. D'autres points sont, quant à eux, modifiés afin d'atteindre les trois objectifs précédemment cités.

I.B.3.a. **Le renforcement de l'évaluation de la sécurité**

D'après l'analyse d'impact réalisée par la Commission (CE, 2008), l'élément le plus important est l'introduction d'exigences minimales claires pour l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques.

La directive cosmétique exigeait déjà de procéder à une telle évaluation avant la mise du produit sur le marché. Toutefois, comme évoqué précédemment, les informations devant figurer dans l'évaluation de la sécurité n'ont jamais été spécifiées. Selon l'analyse de la Commission (CE, 2008), « *cette lacune a entraîné un degré relativement élevé de non-conformité. Des exigences minimales claires augmentent les coûts pour les entreprises qui, jusque-là, s'abstenaient de mettre en place une évaluation rigoureuse de la sécurité des produits cosmétiques avant leur mise sur le marché* ».

Les articles relatifs à la sécurité dans le règlement (CE) N°1223/2009 sont les suivants.

L'**article 3** donne les principes généraux relatifs à la sécurité des produits cosmétiques. Cet article rappelle qu'ils « *doivent être sans danger pour la santé humaine lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles, compte tenu notamment des éléments suivants:*

- a) *leur présentation, y compris la conformité avec la directive 87/357/CEE¹³;*
- b) *leur étiquetage;*
- c) *les instructions concernant l'utilisation et l'élimination;*
- d) *et toute autre indication ou information émanant de la personne responsable* ».

¹³ La directive 87/357/CEE du Conseil du 25 juin 1987 concerne les produits qui, n'ayant pas l'apparence de ce qu'ils sont, compromettent la santé ou la sécurité des consommateurs. Elle stipule que « *la présentation d'un produit cosmétique, et en particulier sa forme, son odeur, sa couleur, son apparence, son emballage, son étiquetage, son volume ou sa taille ne devraient pas compromettre la santé et la sécurité des consommateurs en raison d'une confusion possible avec des denrées alimentaires* ».

L'**article 10**, relatif à l'évaluation de la sécurité, est composé des trois points suivants :

« 1. Avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique, la personne responsable veille, afin de démontrer que ce produit est conforme à l'article 3, à ce que sa sécurité soit évaluée sur la base des informations appropriées et à ce qu'un rapport sur la sécurité du produit cosmétique soit établi conformément à l'annexe I.

La personne responsable s'assure:

a) que l'usage auquel le produit cosmétique est destiné et l'exposition systémique attendue aux différents ingrédients dans une formulation finale sont pris en compte dans l'évaluation de la sécurité;

b) qu'une approche appropriée fondée sur la force probante est utilisée dans l'évaluation de la sécurité pour passer en revue les données émanant de toutes les sources existantes;

c) que le rapport sur la sécurité du produit cosmétique est actualisé en tenant compte des informations pertinentes complémentaires apparues après la mise sur le marché du produit [...].

2. L'évaluation de la sécurité du produit cosmétique, exposée à l'annexe I, partie B, est effectuée par une personne titulaire d'un diplôme ou autre titre sanctionnant une formation universitaire d'enseignement théorique et pratique en pharmacie, toxicologie, médecine ou dans une discipline analogue, ou une formation reconnue équivalente par un Etat membre.

3. Les études de sécurité non cliniques visées dans l'évaluation de la sécurité [...] pour évaluer la sécurité d'un produit cosmétique sont conformes à la législation communautaire relative aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire [...] ».

Enfin, l'**annexe I** liste les exigences concernant le rapport sur la sécurité en termes d'informations et de documents à fournir, de démarche d'expertise et de structure. Cette annexe détaille notamment le plan du rapport en distinguant :

- la partie A dans laquelle sont récapitulés les documents et les différentes informations,
- et la partie B correspondant à l'expertise de ces données.

Les différentes parties et sous-parties exigées par la réglementation sont récapitulées en annexe (Annexe 1).

Ce rapport sur la sécurité représente la difficulté centrale du règlement. Son établissement apporte une charge de travail considérable avec une augmentation importante du formalisme et du nombre d'éléments et de documents à rassembler (CE, 2008).

I.B.3.b. Le renforcement des contrôles sur le marché

Dans l'Union européenne, les contrôles des produits cosmétiques par les autorités compétentes sont effectués après leur mise sur le marché. Il est donc crucial que ces contrôles soient efficaces. Afin de renforcer le niveau de surveillance du marché, une coopération administrative étroite et organisée est prévue entre les autorités compétentes des différents Etats membres concernant l'évaluation des produits, leur documentation, mais également les règles pour le retrait des produits du marché.

I.B.3.c. Les responsabilités tout le long de la chaîne

I.B.3.c.i. Personne responsable

Le règlement (CE) N°1223/2009 introduit la notion de « personne responsable ». Il s'agit, pour chaque produit cosmétique mis sur le marché, du garant de la conformité aux obligations établies dans le règlement. Le texte clarifie ces obligations qui portent, entre autres, sur le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), l'évaluation de la sécurité et le dossier d'information sur le produit, la notification, les règles d'étiquetage, l'accès du public aux informations ou encore la communication des effets indésirables graves.

I.B.3.c.ii. Traçabilité le long de la chaîne

Afin d'assurer la traçabilité des produits cosmétiques tout au long de la chaîne d'approvisionnement, les autorités compétentes demandent que :

- les personnes responsables puissent identifier les distributeurs qu'ils approvisionnent en produits cosmétiques;
- le distributeur puisse identifier les personnes par qui le produit cosmétique a été fourni, ainsi que ceux à qui le produit a été livré.

I.B.3.c.iii. Avec de nouvelles obligations pour le distributeur

Avant de mettre un produit sur le marché, le distributeur doit notamment vérifier que :

- l'étiquetage mentionne les informations prévues,

- les exigences linguistiques sont respectées,
- la date de durabilité minimale est spécifiée et qu'elle n'est pas arrivée à expiration.

Le distributeur devient la personne responsable s'il procède à une modification susceptible de modifier la conformité (hormis la traduction).

I.B.3.c.iv. *Jusqu'au consommateur*

En plus d'assurer la sécurité des produits, le règlement (CE) N°1223/2009 améliore le niveau d'information fourni aux consommateurs. « *Outre les renseignements figurant sur l'étiquetage, les consommateurs devraient avoir la possibilité de demander certaines informations concernant le produit à la personne responsable, afin de choisir en toute connaissance de cause* ».

I.B.3.d. **La notification**

Jusqu'à présent, la directive cosmétique exigeait la notification des formules aux centres antipoison. Les modalités pouvaient différer considérablement d'un Etat membre à l'autre et de multiples enregistrements étaient parfois nécessaires. En France, par exemple, la notification devait obligatoirement être effectuée auprès de trois centres antipoison différents.

Dans le règlement (CE) N°1223/2009, une notification simplifiée, centralisée et électronique est prévue et remplacera l'envoi des formules aux centres antipoison. Celle-ci permettra d'informer toutes les autorités compétentes du marché intérieur à travers un portail de notification unique. L'analyse d'impact (CE, 2008) montre qu'il serait possible de réduire d'approximativement 80 % les frais administratifs liés à la notification aux centres antipoison.

Bien que la démarche soit simplifiée en termes de notification, tous les produits doivent être conformes au moment de l'entrée en application du texte. Les formules déjà envoyées aux centres antipoison devront donc être re-notifiées, ce qui représente une importante charge de travail.

Afin de garantir un passage sans heurts à la nouvelle interface électronique, les opérateurs économiques devraient pouvoir notifier les informations demandées avant l'entrée en application du règlement. En effet, le portail devrait être disponible à partir de janvier 2012.

I.B.3.e. **Le cas des substances CMR**

Selon la directive 76/768/CEE, les substances classées en CMR 1A et 1B étaient strictement interdites dans les produits cosmétiques. Cette interdiction automatique, sans possibilité d'exception, rendait la réglementation des produits cosmétiques tributaire d'une classification basée sur la dangerosité des

substances, sans prendre en compte leur exposition et leur utilisation effective et donc sans considérer le risque encouru par le consommateur.

Les notions de danger et de risque sont souvent source d'amalgame. Le danger intrinsèque à certaines substances ne doit pas être confondu avec le risque lié à leur utilisation dans certaines circonstances. Le risque, lui, peut être évalué et réduit, notamment par le respect de règles d'exposition précises. Souvent, pour différencier les deux notions, l'exemple du lion est utilisé. Cet animal est considéré comme dangereux. Lorsque l'animal est en liberté, les personnes se trouvant à proximité sont exposées à ce danger. Par conséquent, il existe un risque que ces personnes soient victimes d'une attaque. A l'inverse, lorsque l'animal est enfermé dans une cage, il reste « dangereux » mais personne n'est exposé à ce danger. Par conséquent, il n'y a pas de risque.

Cette différence assez peu connue du consommateur peut donc aisément entraîner des interprétations faussées.

Compte tenu de l'interdiction systématique des CMR dans les produits cosmétiques, cette confusion pouvait entraîner des situations absurdes. L'exemple le plus frappant est celui de l'éthanol largement utilisé dans les produits cosmétiques. Son classement en tant que CMR 1A a été envisagé en 2006. Un tel classement aurait eu un impact énorme pour l'industrie cosmétique européenne. Cette substance aurait donc été strictement interdite dans les produits cosmétiques. A l'inverse, elle aurait pu être utilisée dans l'alimentation avec un degré d'exposition beaucoup plus élevé (CE, 2008).

Dans certaines situations précises, l'éventualité d'une dérogation paraît donc pertinente. Elle est envisagée dans le règlement (CE) N°1223/2009 et devra répondre à des conditions strictes à respecter (avis favorable du SCCS, substance non substituable, autorisation dans le domaine alimentaire, réévaluation continue...).

I.B.3.f. Le cas des nanomatériaux

Un nanomatériau est, d'après la définition du règlement (CE) N°1223/2009, « *un matériau insoluble ou bio-persistant, fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm* ».

Selon les estimations de la Commission européenne, 5% des produits cosmétiques contenaient des nanomatériaux en 2006, un chiffre qui pourrait même avoir doublé depuis.

Cependant, les risques qui leur sont imputables restent largement inexplorés. Afin de mieux évaluer leur sécurité, le SCCS devrait donner des orientations sur des méthodologies d'essai tenant compte de leurs caractéristiques spécifiques.

A partir de janvier 2013, la personne responsable devra notifier un produit contenant des nanomatériaux à la Commission, six mois avant sa mise sur le marché. Si la Commission a des inquiétudes quant à la sécurité des nanomatériaux, elle demandera sans délai au SCCS de donner son avis sur la sécurité desdits nanomatériaux pour les catégories de produits cosmétiques concernées, ainsi que sur les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles.

A compter de la demande de la Commission, le SCCS donnera son avis dans les six mois. S'il identifie des données manquantes, des informations seront demandées à la personne responsable.

L'étiquetage d'un nanomatériau devient également obligatoire (nom INCI suivi du mot nano entre crochets) dans le règlement (CE) N°1223/2009.

Le secteur de l'industrie cosmétique est l'un des premiers à voir apparaître l'instauration de normes minimales concernant les nanomatériaux et notamment en matière d'étiquetage.

II. UNE NOUVELLE REVISION DES LIGNES DIRECTRICES DU SCCS

Suite à l'entrée en vigueur du règlement (CE) N°1223/2009, une nouvelle révision des recommandations du SCCS portant sur l'évaluation des ingrédients et des produits cosmétiques a été publiée en 2011, remplaçant ainsi la précédente version de 2006.

II.A. Le SCCS

Dans le domaine des produits cosmétiques, depuis la création du premier comité consultatif de la Commission européenne en 1977, plusieurs structures se sont succédées ([Tableau I](#)) :

- Le Comité Scientifique de Cosmétologie (CSC) établi dans le but d'assister la Commission européenne dans l'examen des problèmes scientifiques et techniques liés à l'élaboration et la modification des règles communautaires;
- Le Comité Scientifique des Produits Cosmétiques et des Produits Non Alimentaires destinés aux consommateurs (CSPCPNA) créé en 1997 et composé d'experts scientifiques couvrant un large éventail de disciplines;

- le Comité Scientifique des Produits de Consommation (CSPC) constitué en 2004 lors d'une réorganisation à grande échelle des différents comités scientifiques européens dans le domaine de la sécurité des consommateurs, de la santé publique et de l'environnement;
- le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) renommé ainsi en 2008. Il peut désormais faire appel à une réserve, créée la même année, de conseillers scientifiques en matière d'évaluation des risques.

Période	Acronymes (anglais/ français)	Nom du comité (anglais/ français)	Domaine de compétence	Décision de la Commission
Entre 1977 et 1997	SCC	<i>Scientific Committee on Cosmetology</i>	Composition, caractéristiques de fabrication, conditionnement et étiquetage des produits cosmétiques	78/45/CEE
	CSC	Comité Scientifique de Cosmétologie		
Entre 1997 et 2004	SCCNFP	<i>Scientific Committee on Cosmetic products and Non-Food Products intended for consumers</i>	Santé des consommateurs : produits cosmétiques et produits non alimentaires destinés à l'usage du consommateur (notamment les substances utilisées dans la préparation de ces produits, leur composition, leur utilisation ainsi que les caractéristiques de l'emballage et de l'étiquetage)	97/579/CE
	CSPCNA	Comité Scientifique des Produits Cosmétiques et des Produits Non Alimentaires destinés aux consommateurs		
Entre 2004 et mars 2009	SCCP	<i>Scientific Committee on Consumer Products</i>	Sécurité des produits de consommation (produits non alimentaires destinés aux consommateurs) et incidence sur la santé du consommateur: sécurité et propriétés allergènes des produits cosmétiques et de leurs ingrédients, jouets, textiles, habillement, produits d'hygiène corporelle et produits à usage domestique (tels que les détergents) ainsi que services aux consommateurs (tatouages)	2004/210/CE
	CSPC	Comité Scientifique des Produits de Consommation		
Depuis mars 2009	SCCS	<i>Scientific Committee on Consumer Safety</i>	Tous les types de risques pour la santé et la sécurité (notamment risques chimiques, biologiques, mécaniques et autres risques physiques) des produits de consommation non alimentaires (produits cosmétiques et leurs ingrédients, jouets, textiles, habillement, produits d'hygiène corporelle et produits à usage domestique tels que les détergents) ainsi que des services aux consommateurs	2008/721/CE
	CSSC	Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs		

Tableau I : Evolution du comité consultatif de la Commission européenne dans le domaine des produits cosmétiques

Le SCCS émet des avis sur les risques en matière de santé et de sécurité (risques chimiques, biologiques, mécaniques et autres risques physiques) des produits de consommation non alimentaires

(par exemple, les produits cosmétiques et leurs ingrédients, les jouets, les textiles...), ainsi que des services aux consommateurs (par exemple, les tatouages, le bronzage artificiel...).

Composé de 17 membres (essentiellement des experts en chimie et toxicologie), ce comité scientifique produit des rapports principalement en réponse à une demande spécifique, émanant généralement de la Commission européenne. Cependant, ces scientifiques peuvent également, de leur propre initiative, publier des déclarations sur des sujets particuliers.

À l'issue du processus d'évaluation des risques, le comité émet des avis (ou opinions) qui deviennent la base des futures réglementations européennes.

II.B. Les lignes directrices

II.B.1. Généralités

L'une des responsabilités du SCCS est d'établir un ensemble de recommandations pour guider les différents acteurs du secteur cosmétique (fabricants, fournisseurs de matières premières, experts...). Dans ce cadre, le SCCS et ses prédécesseurs ont adopté une succession de lignes directrices regroupant des informations pertinentes sur les différents aspects relatifs aux tests et à l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques en Europe (Tableau II). Des révisions et actualisations régulières permettent d'y intégrer les nouvelles connaissances et avancées scientifiques, l'expérience acquise ainsi que les changements normatifs.

Notes of Guidance for the toxicity testing of cosmetic ingredients
28 June 1982, EU Report 8794
Notes of Guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation
1 ^{ère} révision: SPC/803/5/90
2 ^{ème} révision: DGXXIV/1878/97
3 ^{ème} révision: SCCNFP/0119/99
4 ^{ème} révision: SCCNFP/0321/00
Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation
5 ^{ème} révision: SCCNFP/0690/03
6 ^{ème} révision: SCCP/1005/06
7 ^{ème} révision: SCCS/1416/11

Tableau II : Evolution des recommandations relatives à l'évaluation des ingrédients cosmétiques établies par le SCCS et ses prédécesseurs
[source : SCCS, 2011]

Plus qu'une liste exhaustive, ces lignes directrices constituent un instrument d'orientation pour les autorités publiques et l'industrie cosmétique.

II.B.2. La 7^{ème} révision des lignes directrices

Depuis 2006, date d'adoption de la précédente version, des groupes de travail thématiques organisés sur des sujets spécifiques ont conduit à la publication de plusieurs avis importants. Ces opinions, intégrées¹⁴ à la nouvelle révision, détaillent par exemple certains aspects relatifs à l'évaluation des colorants capillaires ou encore des nanotechnologies.

La 7^{ème} révision (SCCS, 2011), adoptée le 14 décembre 2010 (et parue en avril 2011) évoque bien évidemment la refonte de la directive cosmétique. Cependant, bien que le règlement (CE) N°1223/2009 renforce l'évaluation de la sécurité en clarifiant les exigences minimales requises, la démarche d'évaluation du risque décrite dans les recommandations du SCCS demeure inchangée. En effet, les principes généraux restent identiques à ceux évoqués dans les versions antérieures.

II.B.2.a. La dichotomie des responsabilités de l'évaluation

Au niveau européen, l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques suit la dichotomie suivante (Figure 4) :

- les ingrédients soumis à l'inscription dans l'une des annexes¹⁵ sont placés sous la responsabilité du SCCS;
- les ingrédients non soumis à l'inscription dans l'une de ces annexes relèvent de la responsabilité d'un évaluateur qualifié, la responsabilité finale du produit cosmétique incombant au responsable de la mise sur le marché.

¹⁴ Les avis ne sont pas repris dans leur intégralité mais sont brièvement résumés. Les références sont mises à disposition dans la ligne directrice pour permettre une consultation approfondie.

¹⁵ Les annexes mentionnées correspondent soit à la directive 76/768/CEE (II, III, IV, VI et VII), soit au règlement (CE) N°1223/2009 (II, III, IV, V et VI).

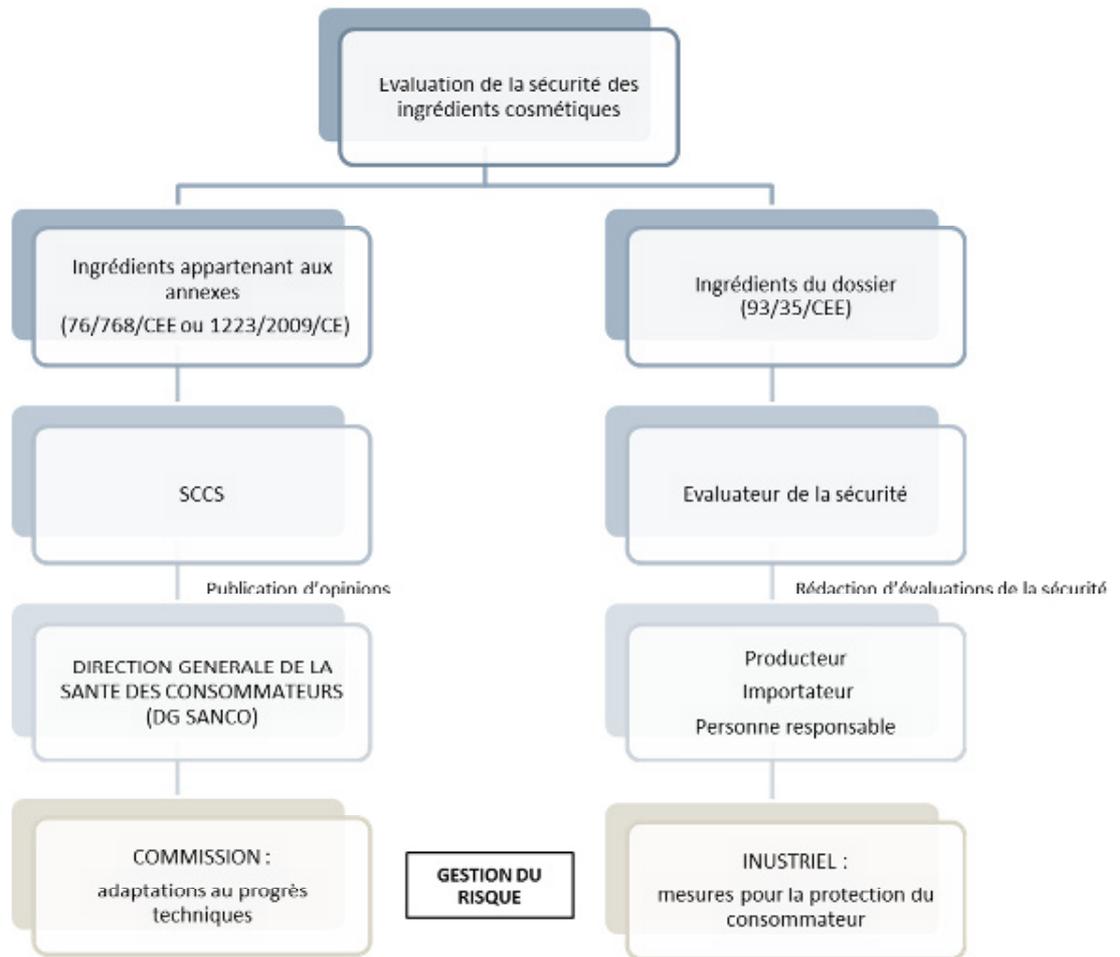


Figure 4 : Dichotomie de l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques
[source : SCCS, 2011]

II.B.2.b. Les principes généraux de l'évaluation

L'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques par le SCCS répond aux principes généraux de l'évaluation du risque. Ces mêmes principes sont également utilisés dans d'autres domaines, par exemple pour l'évaluation des substances entrant dans la composition de médicaments, de pesticides ou encore d'additifs alimentaires.

D'après l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), l'évaluation du risque est définie comme « *un processus destiné à calculer ou estimer le risque que court un organisme, un système ou une (sous-) population cible donné [...] à la suite d'une exposition à un agent particulier, en tenant compte des caractéristiques inhérentes de l'agent concerné et de celles du système cible donné* » (OCDE, 2003).

Le processus d'évaluation des risques (Figure 5) est communément divisé en quatre étapes¹⁶ (INERIS, 2003 ; Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2011) :

1 - identification du danger

L'identification du danger consiste à déterminer le type et la nature (aspect qualitatif) des effets indésirables qu'une substance est intrinsèquement capable de provoquer sur un organisme, un système ou une (sous-) population - en l'occurrence, pour les produits cosmétiques, chez le consommateur. Les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés toxicologiques de la substance sont donc étudiées sur la base des tests *in vitro*, *in vivo*, des données humaines et/ou des approches *in silico*¹⁷.

2 - évaluation de la dose-réponse ou caractérisation des dangers

L'évaluation de la dose-réponse estime la relation quantitative entre la dose administrée ou absorbée et l'incidence de l'effet délétère.

Certains effets toxiques comme la cancérogénicité ou la mutagénicité sont généralement exprimés sous la forme d'une réponse binaire (ou réponse quantique) : cancérogène/non cancérogène ; mutagène/non mutagène. Ce type de données ne permet qu'une classification purement qualitative.

Concernant l'irritation cutanée et oculaire et récemment, la sensibilisation cutanée, des classes telles que « légère », « modérée », « extrême » ont été identifiées, permettant une réponse graduelle semi-quantitative.

Enfin, pour d'autres critères comme la toxicité à doses répétées, les essais permettent d'obtenir des données quantitatives (NOAEL : *No Observed Adverse Effect Level*, LOAEL : *Lowest Observed Adverse Effect Level*, BMD : *Benchmark Dose...*), qui vont permettre des calculs supplémentaires lors de l'étape de caractérisation du risque.

3 - évaluation de l'exposition

L'exposition d'un individu à une substance dépend de la concentration de la substance dans un milieu, de son comportement physico-chimique et des voies et conditions d'exposition. Pour chaque voie d'exposition, il conviendra de caractériser la durée, la fréquence et le niveau de concentration.

¹⁶ Selon les sources, le processus d'évaluation des risques peut également être divisé en trois étapes regroupant sous le même terme « évaluation du danger », les étapes d'identification des dangers (aspect qualitatif) et d'évaluation de la dose-réponse (aspect quantitatif).

¹⁷ Par analogie avec les termes « *in vivo* » et « *in vitro* », « *in silico* » (« dans le silicium ») désigne les méthodes de recherche utilisant l'informatique comme outil.

Le terme «exposition» recouvre deux aspects distincts:

- le niveau d'exposition externe, c'est à dire la quantité de substance ou formulation qui :
 - est ingérée par voie orale,
 - entre en contact avec la peau,
 - et / ou est présente dans l'air ambiant ;
- et la dose disponible au niveau systémique, c'est-à-dire la fraction de la dose qui franchit les barrières physiologiques (gastro-intestinale, cutanée ou pulmonaire) et atteint la circulation sanguine.

4 - caractérisation du risque

La caractérisation du risque est l'étape finale de l'évaluation de risque. Les informations issues de l'évaluation de l'exposition et de l'évaluation de la toxicité des substances sont synthétisées et intégrées sous la forme d'une expression quantitative ou qualitative du risque. Si les données le permettent, il conviendra de calculer une marge de sécurité définie comme le rapport entre la dose non toxique chez l'animal (NOAEL) et le niveau d'exposition prévu chez l'homme.

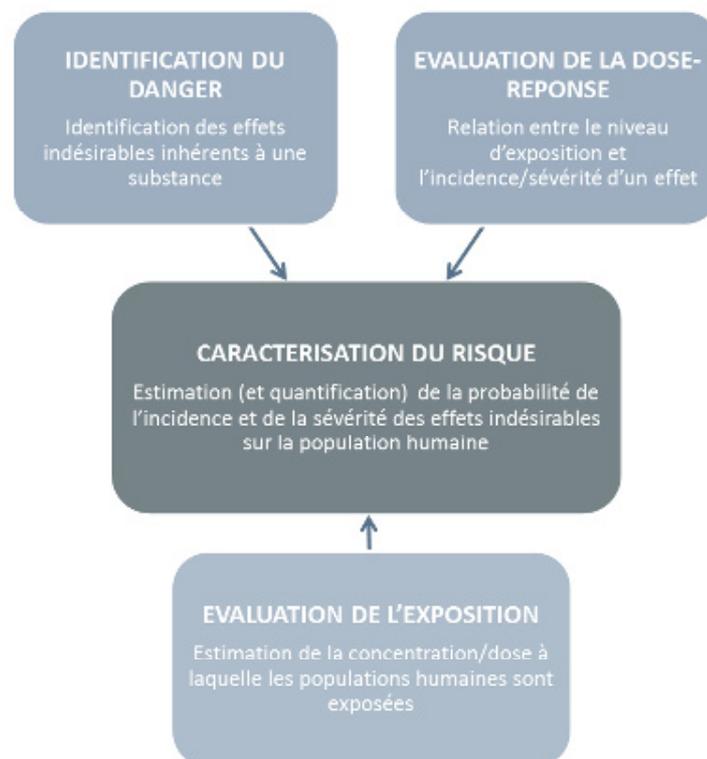


Figure 5 : Etapes majeures de l'évaluation du risque
[source : Pauwels et Rogiers, 2010]

Après l'évaluation du risque, les aspects de maîtrise et de communication du risque n'entrent pas dans les attributions du SCCS mais sont pris en charge par la Commission européenne. Il s'agira, par exemple, de l'inclusion d'une substance dans les annexes du règlement pour en restreindre l'utilisation.

Chaque produit cosmétique est considéré comme la résultante d'une combinaison d'ingrédients. L'évaluation de la sécurité sera donc principalement fondée sur l'établissement et l'analyse du profil toxicologique de chaque ingrédient entrant dans sa composition. Toutefois, comme nous venons de l'expliquer, l'évaluation de la sécurité (ou évaluation du risque) d'un produit cosmétique ne repose pas uniquement sur ses propriétés toxicologiques intrinsèques (évaluation du danger) mais également sur la manière dont il est utilisé par le consommateur (évaluation de l'exposition).

De plus, l'évaluation de la sécurité d'un produit fini ne sera pas uniquement basée sur l'analyse du risque toxicologique mais devra également tenir compte des risques liés à la stabilité, à la microbiologie et au conditionnement du produit (SCCS, 2011).

Dans ses recommandations, le SCCS explicite l'ensemble de ces éléments que nous détaillerons ultérieurement par le biais d'un cas concret.

II.C. L'enjeu majeur des méthodes alternatives

Compte tenu de la suppression progressive, et prochainement définitive, de l'expérimentation animale, non seulement pour les produits finis mais également pour les ingrédients cosmétiques, le SCCS porte une attention toute particulière au développement des méthodes alternatives. La nouvelle révision des recommandations a donc été mise à profit pour dresser un état des lieux et répertorier les méthodes alternatives validées, ainsi que les critères pour lesquels elles ne sont pas encore disponibles.

L'émergence des méthodes alternatives s'inscrit dans le cadre d'une évolution progressive des mentalités depuis le début du XIX^{ème} siècle, qui se traduit par une sensibilité grandissante quant au bien-être et aux droits des animaux.

En 1959, Russell et Burch élaborent la règle qui constitue depuis lors le fondement de la démarche éthique liée à l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord, la règle des « 3R » (Russell et Burch, 1959) qui signifie :

1- REDUIRE (*Reduce*) : réduire le nombre d'animaux en expérimentation

2- RAFFINER (*Refine*) : optimiser la méthodologie appliquée aux animaux pour limiter ou éviter la douleur et la souffrance subie par les animaux

3- REMPLACER (*Replace*) : remplacer les modèles animaux

Les principes éthiques structurés par la règle des « 3R » servent aujourd'hui de base à différents cadres législatifs. La réglementation cosmétique, même si elle est la seule à prévoir l'interdiction totale et définitive de l'expérimentation animale fait partie d'une démarche globale mise en place au niveau européen. Par exemple, le règlement REACH¹⁸ concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances, compte parmi ses objectifs principaux la nécessité de « *promouvoir le développement de méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers liés aux substances* » (2006/1907/CE).

Les méthodes « alternatives », terminologie établie en 1978 par le physiologiste David Smyth, regroupent les méthodes permettant de satisfaire un ou plusieurs principes des « 3R » (INERIS, 2011).

II.C.1. Les «3R »

II.C.1.a. « Réduire »

D'après l'article 7.3 de la directive 86/609/CEE¹⁹, « *le choix des expériences sera guidé par le souci de sélectionner celles qui utilisent le nombre minimal d'animaux [...] et pour lesquelles il y a le plus de chances d'obtenir des résultats satisfaisants* ».

En pratique, la notion de réduction comporte deux aspects : d'une part, la réduction du nombre d'animaux utilisés dans les tests et, d'autre part, la réduction du nombre de tests nécessaires.

Il s'agira de :

- fournir un niveau d'information équivalent en recourant à un nombre réduit d'animaux ou d'avoir une meilleure information à nombre d'animaux égal grâce au choix minutieux de l'espèce et de la souche, la vérification de la pertinence de l'étude (doses, modalités, critères évalués) et la sélection de méthodes statistiques adaptées ;

¹⁸ L'acronyme « REACH » est utilisé pour désigner en anglais « *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances* ».

¹⁹ La directive 86/609/CEE du Conseil concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

- substituer partiellement des tests sur animaux dans une stratégie globale grâce à la réalisation d'études pilotes, la mise à profit des données historiques, l'examen attentif des contrôles et la mise en place de stratégies intégrées d'essais ²⁰ (INERIS, 2011).

II.C.1.b. « Raffiner »

Le raffinement est mandaté par l'article 7.3 de la directive 86/609/CEE indiquant que : « *le choix des expériences sera guidé par le souci de sélectionner celles qui utilisent [...] les animaux les moins sensibles du point de vue neurophysiologique, qui causent le moins de douleur, de souffrance, d'angoisse et de dommages durables et pour lesquelles il y a le plus de chances d'obtenir des résultats satisfaisants* ».

Ces alternatives désignent les modifications apportées dans le but de réduire la douleur et l'anxiété des animaux et améliorer leur bien-être pendant toute leur durée de vie, que ce soit au niveau des conditions de transport, d'élevage, d'hébergement ou au niveau des procédures expérimentales.

Il pourra s'agir de :

- fixer des points limites ou critères d'interruption,
- diminuer la douleur lors des examens cliniques,
- mettre à profit des techniques non invasives : imagerie du petit animal *in vivo* (imagerie à résonance magnétique, ultrasons, scintigraphie...) ou télémétrie (enregistrement de paramètres physiologiques en continu).

Le raffinement, outre les considérations éthiques, permet également d'améliorer la qualité des résultats expérimentaux. En effet, la douleur et l'anxiété subie par un animal sont susceptibles d'entraîner des modifications comportementales et physiologiques compromettant la validité des résultats obtenus (INERIS, 2011). Par exemple dans les tests de reprotoxicité, un avortement spontané pourra survenir chez une femelle soumise à un stress important faussant ainsi les données expérimentales.

²⁰ Les stratégies intégrées d'essais (ou ITS pour *Integrated Test Strategies*) sont des approches intégrant différents types de tests dans un processus séquentiel. Ces stratégies consistent en des séries de tests avec, à chaque étape de la démarche, une évaluation des résultats obtenus et une prise de décision « arrêt » ou « poursuite » de la séquence. Bien qu'aucune des méthodes prise séparément ne permette de générer toutes les informations nécessaires, les stratégies intégrées basées sur leur combinaison pourraient fournir un niveau d'information suffisant.

II.C.1.c. « Remplacer »

L'article 7.2 de la directive 86/609/CEE précise qu' « *il ne sera pas effectué d'expérience s'il existe une possibilité raisonnable et pratique d'avoir recours à une autre méthode scientifiquement acceptable et n'impliquant pas l'utilisation d'un animal pour obtenir le résultat recherché* ».

Le remplacement, but ultime de la règle des « 3R », peut être subdivisé en deux types :

- **le remplacement absolu** : lorsqu'aucun animal n'est nécessaire (par exemple lors de l'utilisation des lignées cellulaires permanentes ou de modélisation informatique);
- **le remplacement relatif** : lorsque l'utilisation d'animaux reste nécessaire au déroulement du test (par exemple, l'utilisation de cultures de cellules primaires).

Les méthodes de remplacement incluent :

- l'amélioration du stockage, de l'échange et de l'utilisation des informations disponibles sur l'expérimentation animale pour faciliter l'exploitation de données expérimentales déjà obtenues (au moyen de de recherches documentaires et de méta-analyses) ;
- l'acceptation mutuelle des données issues de tests menés selon des méthodes nationales et des lignes directrices internationales;
- la reconnaissance mutuelle, selon laquelle l'enregistrement d'un produit par une seule autorité réglementaire est valable pour d'autres autorités, sans nécessité d'apport de données supplémentaires ;
- les prédictions basées sur les propriétés physiques et chimiques d'une substance et les modèles *in silico* y compris la modélisation moléculaire, les approches de rapports structure-activité (QSAR pour *Quantitative Structure Activity Relationship*) et la modélisation pharmacocinétique à base physiologique (*physiologically based pharmacokinetic* ou PBPK);
- l'utilisation d'organismes possédant un développement neurophysiologique inférieur (par exemple certains invertébrés, les bactéries ou les plantes) ;
- l'utilisation de méthodes *in vitro* (comme la culture cellulaire ou l'utilisation de tissus et organes isolés) (INERIS, 2011).

II.C.2. Le processus de validation

Les méthodes alternatives doivent permettre d'évaluer les risques avec, au minimum, le même niveau de fiabilité que les expérimentations animales actuelles. Elles doivent donc être soumises à un

processus de validation²¹ avant de pouvoir remplacer des méthodes existantes. L'utilisation d'une méthode alternative dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques requiert donc un certain nombre d'étapes (INERIS, 2011 ; SCCS, 2010) :

- l'élaboration de la méthode (précédée généralement par de la recherche fondamentale);
- le processus de validation scientifique par l'ECVAM (*European Centre for the Validation of Alternative Methods*) et son comité consultatif, l'ESAC (*ECVAM Scientific Advisory Committee*) qui évaluent la pertinence et la fiabilité de la méthode, établies au cours de trois étapes :
 - la prévalidation;
 - la validation;
 - la révision par les pairs;
- la reconnaissance réglementaire : après avoir démontré que la méthode est applicable de façon fiable et répétable en dehors de laboratoires de recherche, elle doit être adoptée au niveau réglementaire (par l'OCDE par exemple);
- la vérification de l'applicabilité au domaine cosmétique. En effet, une fois la méthode alternative validée, le SCCS peut encore mettre en doute son applicabilité dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques. Par exemple, il conviendra de s'assurer que les substances de références utilisées pour valider la méthode soient suffisamment représentatives des ingrédients cosmétiques (SCCS, 2010).

II.C.3. Les méthodes alternatives disponibles pour les produits cosmétiques

II.C.3.a. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë correspond aux effets toxiques pouvant résulter d'une exposition unique à une substance par voie orale, inhalée ou dermale. Elle correspond aux effets néfastes sur la santé pouvant survenir lors d'une exposition accidentelle ou délibérée de courte durée (CNRS, 2007).

²¹ La validation désigne le processus qui consiste à prouver qu'une méthode pour effectuer un test convient à l'usage auquel il est destiné.

II.C.3.a.i. Toxicité aiguë par voie orale

La méthode originale de toxicité aiguë par voie orale *in vivo* [CE B.1, OCDE 401²²] a été développée pour déterminer la valeur de la dose létale 50 (DL50, dose causant la mort de 50 % de la population animale exposée), dans le but de classer les substances dangereuses. Ce test, utilisant un grand nombre d'animaux (entre 3 et 5 groupes de 5 à 10 animaux chacun), a été abandonné et remplacé par les méthodes alternatives suivantes :

- la **méthode de la dose prédéterminée** [CE B.1 bis, OECD 420] : dans ce test, la mortalité n'est plus le point final du test. Le design de l'étude ne doit pas entraîner la mort, une douleur ou une souffrance trop importante de l'animal ;
- la **méthode par classe de toxicité aiguë** [CE B.1 tris, OCDE 423] : cet essai ne permet pas de déterminer une valeur précise de DL50 mais un ordre de grandeur des expositions auxquelles la mortalité est attendue. Le schéma de doses étant complexe, le test peut, dans certains cas, s'avérer plus long que la méthode originale ;
- la **méthode de l'ajustement des doses** [OCDE 425] : ce test permet une estimation de la valeur de la DL50 et des intervalles de confiance, ainsi qu'une observation des signes de toxicité.

Ces trois méthodes permettent une réduction significative du nombre d'animaux utilisés, ainsi qu'un raffinement par rapport au test original. Cependant, elles ne fournissent pas d'alternatives pour remplacer le modèle animal (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

II.C.3.a.ii. Toxicité aiguë par voie inhalée

Seule la **méthode par classe de toxicité aiguë** [OCDE 436] a été développée comme alternative au test original de toxicité aiguë par inhalation [CE B.2, OCDE 403] (SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

II.C.3.a.iii. Toxicité aiguë par voie dermale

Aucune méthode alternative validée n'existe pour remplacer l'essai de toxicité cutanée aiguë *in vivo* [CE B.3, OCDE 402] (SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

²² Le terme « CE B.suivi d'un numéro » correspond au référencement du test dans le règlement (CE) n°440/2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n°1907/2006. Le terme « OCDE suivi d'un numéro » correspond à la ligne directrice correspondante validée par l'OCDE.

II.C.3.b. Corrosion et irritation

L'irritation et la corrosion sont des effets locaux qui se produisent au niveau du site de contact de la substance avec la peau, l'œil ou un épithélium muqueux (tel que le tractus respiratoire). Les substances corrosives sont capables de détruire les tissus vivants lors d'une exposition unique. Les substances irritantes sont des substances non corrosives qui, par contact immédiat avec le tissu concerné, peuvent provoquer une inflammation après une exposition unique (CNRS, 2007).

II.C.3.b.i. Corrosion

La corrosion cutanée correspond à des dommages irréversibles causés par la substance au niveau de la peau (nécrose visible au niveau de l'épiderme et du derme après l'application d'une substance pendant une durée de 3 minutes à 4 heures). La corrosion n'est pas supposée survenir lors de l'utilisation de produits cosmétiques, toutefois elle peut être observée suite à une erreur de fabrication ou un mésusage par le consommateur. De plus, un ingrédient corrosif n'est pas obligatoirement exclu de la composition des produits cosmétiques. En effet, il est nécessaire de tenir compte de la concentration finale dans le produit, du pH, de la présence de substances neutralisantes, de l'exposition, de la voie d'exposition, ainsi que des conditions d'utilisation (CNRS, 2007).

Pour l'étude de la corrosion cutanée, plusieurs méthodes *in vitro* sont validées :

- l'**essai de résistance électrique transcutanée (RET)** [CE B.40, OCDE 430] : le matériel d'essai est appliqué à la surface de disques de peau qui font office de séparation entre deux compartiments. Les matières corrosives sont identifiées sur la base de leur capacité à provoquer la perte de l'intégrité du *stratum corneum* normal et de la fonction de barrière. Cette perte est mesurée par la diminution de la RET en dessous d'une valeur seuil ;
- les **essais sur modèle tridimensionnel de peau humaine** [CE B.40 bis, OCDE 431] : ils reposent sur l'hypothèse selon laquelle les substances corrosives peuvent pénétrer à travers le *stratum corneum* (par diffusion ou érosion) et sont cytotoxiques pour les couches cellulaires sous-jacentes. La cytotoxicité est mesurée par la réduction de la viabilité cellulaire. Il existe quatre méthodes (Episkin™, EpiDerm™, SkinEthic™, Epidermal Skin Test 1000) qui présentent, selon l'ESAC, certaines limites pour les substances volatiles et les substances ayant tendance à polymériser en contact avec l'air ;
- le test **Corrositex** [OCDE 435] : basé sur la détection de dommages provoqués par des substances corrosives sur une membrane d'étanchéité. Cette méthode, validée par l'ECVAM,

n'est pas reprise dans la réglementation. L'ESAC considère qu'elle n'est utile que pour les acides et les bases (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

II.C.3.b.ii. Irritation cutanée

L'irritation cutanée est définie par des dommages réversibles de la peau après l'application d'une substance.

Depuis quelques années, la méthode originale *in vivo* [CE B.4, OCDE 404] a subi des modifications de réduction et de raffinement :

- le nombre maximal de lapins utilisés a été réduit à 3 au lieu de 6 initialement,
- plusieurs étapes ont été ajoutées avant la réalisation de l'essai *in vivo* (par exemple, l'évaluation des données humaines et animales, l'analyse QSAR, l'analyse des propriétés physico-chimiques et de la réactivité chimique, la vérification des données de toxicité par voie dermale et des résultats des tests *in vitro* et *in vivo*) (SCCS, 2010).

Récemment, un certain nombre de tests *in vitro* sur **modèle d'épiderme humain reconstitué** [CE B.46] ont été validés officiellement : *Episkin*TM, *Modified EpiDerm*TM *Skin Irritation Test* (SIT) et *SkinEthic*TM *Reconstructed Human Epidermis* (RHE).

Le test *Episkin*TM a été proposé comme test de remplacement suffisant pour distinguer les substances irritantes/non irritantes. Cependant, le SCCS remet en cause l'utilisation de ce test pour les substances réductrices, les colorations capillaires et les colorants capables de créer des interférences liées à la formation de couleur (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

En vue de l'interdiction totale d'expérimentation, le Colipa²³ a proposé l'utilisation d'arbres décisionnels. Deux arbres ont été suggérés : l'un pour l'identification du risque d'une substance et l'autre, pour l'évaluation du risque de l'ingrédient dans une formulation finale.

Toutefois, le SCCS insiste sur le fait que le domaine d'applicabilité est restreint pour le premier arbre décisionnel proposé. Pour le second, la BMD étant obtenue chez l'homme, le SCCS remet en cause son utilisation estimant que les tests sur volontaires ne doivent pas être des tests prédictifs mais seulement des tests permettant la confirmation de la compatibilité (SCCS, 2011).

²³ Le Colipa est la fédération européenne des industries cosmétiques. Elle représente les entreprises auprès des instances européennes et répercute auprès d'elles les informations réglementaires ou de sécurité.

II.C.3.b.iii. Irritation oculaire

L'irritation oculaire est une atteinte de l'œil survenant après l'application d'une substance à la surface antérieure de l'œil et qui est totalement réversible dans les 21 jours suivant l'application²⁴.

Depuis quelques années, la méthode originale (test de Draize) [CE B.5, OCDE 405] a subi des modifications de réduction et de raffinement similaires à celles évoquées pour l'irritation cutanée. A l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode permettant de remplacer totalement l'essai *in vivo* mais les tests suivants ont été proposés :

- la **méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine** (*Bovine Corneal Opacity Permeability test* ou BCOP) [OCDE 437] ;
- et la **méthode d'essai sur œil de poulet isolé** (*Isolated Chicken Eye test* ou ICE) [OCDE 438].

Ces méthodes sont dites « de criblage », elles ne permettent pas de procéder à une évaluation quantitative du risque. En effet, elles s'avèrent utiles pour l'identification des irritants sévères mais ne distinguent pas les substances modérément irritantes, souvent rencontrées parmi les ingrédients cosmétiques, des substances non irritantes. Selon l'ICCVAM (*Interagency Coordination Committee on the Validation of Alternative Methods*), ces méthodes pourraient faire partie d'une stratégie intégrée d'essais ou d'une batterie de tests pour identifier les substances corrosives et les irritants sévères. Ces deux tests complétés par la **méthode d'essai sur l'œil de lapin isolé** (*Isolated Rabbit Eye test* ou IRE) et la **méthode d'essai sur la membrane chorio-allantoïde des œufs de poule** (*Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane* ou HET CAM) peuvent uniquement fournir des informations de soutien dans l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient cosmétique.

Les autres tests basés sur la cytotoxicité ou la fonction cellulaire (relargage du rouge neutre, microphysiomètre, perte en fluorescéine) sont jugés inappropriés pour déterminer la force du potentiel irritant.

Actuellement, plusieurs essais sur modèles de tissus humains reconstruits sont en cours de validation mais ne sont pas encore disponibles (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

²⁴ La corrosion oculaire, contrairement à l'irritation oculaire, correspond à l'apparition d'effets irréversibles dans les 21 jours suivant l'application de la substance.

Comme pour l'irritation cutanée, le Colipa a proposé deux arbres décisionnels. Cependant, le SCCS estime qu'en l'absence d'une méthode ou d'une batterie de tests validée, cette approche reste prématurée. Une nouvelle fois, le comité insiste sur le fait que l'essai chez l'homme doit être la dernière étape de l'évaluation (les tests sur volontaires ne pouvant être des tests prédictifs, d'autant plus pour l'irritation oculaire qui peut avoir des conséquences graves et entraîner des séquelles).

L'ECVAM, quant à lui, propose l'utilisation un schéma de tests par stratégie ascendante (en commençant par les tests permettant d'identifier les substances non irritantes) ou descendante (en commençant par les méthodes permettant d'identifier les irritants sévères), permettant de classer les substances restantes dans une catégorie intermédiaire « moyennement/modérément irritant » (SCCS, 2011).

II.C.3.c. **Sensibilisation cutanée**

Une substance sensibilisante est capable de provoquer une réaction immunologique chez des individus prédisposés. La réaction allergique survient lorsqu'une exposition préalable à la substance a conduit au développement d'une immunité à son égard (sensibilisation à la substance). Les effets apparaissent ensuite lors des contacts ultérieurs.

La sensibilisation cutanée peut se caractériser, chez l'homme, par l'apparition d'un prurit, d'un érythème, d'un œdème, de papules, de vésicules, de bulles ou par une combinaison de ces différentes manifestations (CNRS, 2007).

Dans les méthodes originales (**test de Magnusson Kligman, test de Buehler**) [CE B.6, OCDE 406], l'essai se déroule en trois phases distinctes qui miment la réaction immunologique :

- l'exposition d'induction : l'exposition expérimentale (par injection intradermique et/ou par application topique) à une substance d'essai permet d'induire un état d'hypersensibilité ;
- la période d'induction : il s'agit de la période au cours de laquelle peut se créer un état d'hypersensibilité (environ 10 à 14 jours) ;
- et l'exposition déclenchante : l'exposition expérimentale d'un sujet précédemment traité avec la substance d'essai permet de déterminer si le sujet réagit d'une manière hypersensible.

Dans le test de Magnusson Kligman (ou test de maximalisation), la réponse allergique est potentialisée par l'injection intradermique de l'adjuvant complet de Freund. Ce test s'avère pertinent

pour réaliser des révélations répétées, évaluer des réactions croisées entre substances ou encore mesurer l'effet du véhicule. Le test de Buehler est une technique sans adjuvant qui n'utilise que des applications topiques. Par conséquent, il dispose d'une sensibilité moindre que celle du test de Magnusson Kligman.

Deux méthodes alternatives de réduction et de raffinement ont été proposées pour la sensibilisation cutanée :

- **l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques** (*Local Lymph Node Assay* ou LLNA) [CE B.42, OCDE 429] : basé sur le principe que les substances sensibilisantes induisent une prolifération de lymphocytes dans les ganglions lymphatiques drainant le site d'application de la substance d'essai. Cette prolifération est proportionnelle à la dose appliquée et à la puissance de l'allergène. Elle permet d'obtenir facilement une mesure quantitative de la sensibilisation par la détermination de l'indice de stimulation. Cette méthode permet de mimer de manière réaliste la réponse allergique avec une sensibilité équivalente au test de Magnusson Kligman.
- **la version réduite de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques** (*reduced Local Lymph Node Assay* ou rLLNA) [ESAC, 2007²⁵] : cette méthode utilise uniquement les témoins négatifs et l'équivalent de la plus haute dose du LLNA original. Il s'agit d'une méthode de criblage pour distinguer les substances sensibilisantes, des non sensibilisantes. Cependant, elle ne permet pas de déterminer la force de l'effet sensibilisant.

De nombreuses méthodes *in vitro* sont en cours d'évaluation (QSAR, *peptide reactivity assay*, tests sur cellules, modèles tridimensionnels sur peau reconstituée) mais aucune méthode *in vitro* n'est actuellement disponible (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

II.C.3.d. Absorption cutanée

L'absorption cutanée est un terme global qui décrit le transfert d'une substance à travers la peau du milieu extérieur jusqu'au système sanguin. Ce processus peut être divisé en trois étapes :

- la pénétration : qui est l'entrée d'une substance dans une couche cutanée ou une structure (par exemple, l'entrée d'un composé dans le *stratum corneum*) ;

²⁵ Le terme « ESAC suivi d'une année » correspond au référencement du test par le comité consultatif de l'ECVAM.

- la perméation : qui est la migration de la substance entre deux couches structurellement et fonctionnellement différentes ;
- la résorption : qui est le passage de la substance dans le système vasculaire (circulation sanguine et/ou lymphatique) qui représente le compartiment central.

De nombreux facteurs peuvent influencer le résultat obtenu dans les études d'absorption cutanée (la lipophilie de la substance, l'épaisseur et la composition du *stratum corneum* au site d'application, la durée d'exposition, la quantité appliquée, l'occlusion...).

L'absorption cutanée peut être évaluée *in vivo* [CE B.44, OCDE 427] ou *in vitro* [CE B.45, OCDE 428]. Pour les ingrédients cosmétiques, cette méthode doit être complétée avec les critères de bases établis par le SCCS. Une attention particulière doit porter sur 13 points distincts (dont le design de l'étude, les cellules de diffusion, le fluide récepteur, l'intégrité de la peau, la température de la peau, la caractérisation de la substance, la dose, le volume et le temps de contact qui doivent mimer les conditions réelles d'utilisation, la détermination de la substance dans tous les compartiments....) (SCCS, 2011).

II.C.3.e. Toxicité à doses répétées

La toxicité à doses répétées correspond aux effets toxiques généraux (hormis les effets sur la reproduction, génotoxiques et cancérogènes) résultant de l'exposition journalière répétée à une substance sur une durée spécifique. Il peut s'agir d'effets sur le poids ou le gain de poids corporel, sur le poids absolu et/ou relatif des organes et tissus, sur les paramètres urinaires et/ou hématologiques, sur les perturbations fonctionnelles des tissus et organes ou d'altérations pathologiques observables à l'examen macroscopique et microscopique.

L'objectif est de mettre en évidence des effets qui nécessitent une longue période de latence ou des effets cumulatifs. Les tests de toxicité à doses répétées permettent également de déterminer les organes cibles et le caractère réversible des effets toxiques, ainsi que de définir la relation dose-réponse et le seuil pour chaque effet toxique observé (CNRS, 2007).

De nombreux tests *in vivo* sont disponibles en fonction de la durée de l'étude et de la voie d'administration de la substance :

- la toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs [CE B.7, OCDE 407] ;
- la toxicité cutanée à doses répétées: 21/28 jours [CE B.9, OCDE 410] ;

- la toxicité subaiguë par inhalation : étude sur 28 jours [CE B.8, OCDE 412] ;
- la toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours [CE B.26, OCDE 408] ;
- la toxicité orale à doses répétées - non-rongeurs: 90 jours [CE B.27, OCDE 409] ;
- la toxicité cutanée subchronique: 90 jours [CE B.28, OCDE 411] ;
- la toxicité subchronique par inhalation : 90 jours [CE B.29, OCDE 413] ;
- les études de toxicité chronique [CE B.30, OCDE 452].

Les études les plus communes sont les celles par voie orale chez le rongeur sur une durée de 28 ou 90 jours. Compte tenu de la complexité de mise en œuvre et de la faible pertinence pour la plupart des produits cosmétiques, peu d'études par voie inhalée sont réalisées dans ce domaine.

Bien que des efforts aient été réalisés dans domaine de la neurotoxicité et de la néphrotoxicité, aucune méthode ou batterie de tests n'est prévalidée à l'heure actuelle (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

II.C.3.f. Mutagénicité / génotoxicité

Un agent mutagène induit des modifications permanentes et transmissibles de la quantité ou de la structure du matériel génétique. Trois types de mutations existent :

- les mutations géniques (au niveau d'un gène),
- les mutations chromosomiques (des cassures chromosomiques provoquées par exemple par des substances clastogènes ou encore des réarrangements de chromosomes),
- les mutations génomiques (des aberrations numériques des chromosomes provoquées par des substances aneugènes).

Un agent génotoxique induit des lésions primaires au niveau de l'ADN (acide désoxyribonucléique). En l'absence de réparation, la cellule peut être éliminée ou la lésion peut être stabilisée.

Pour évaluer les différents types de mutations, le SCCS recommande d'utiliser une batterie de trois tests :

1. **l'essai de mutation réverse sur des bactéries** [CE B.13/14, OCDE 471] (mutations géniques) ;
2. **l'essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères** [CE B.15, OCDE 476] (mutations géniques);

3. un troisième test à choisir entre :

- l'essai *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères [CE B.12, OCDE 487] (aneugénicité / clastogénicité) ;
- l'essai d'aberration chromosomique *in vitro* chez les mammifères [CE B.10, OCDE 473] (mutations chromosomiques).

Comparativement à une batterie de deux tests, l'ajout d'un troisième test ne permet pas d'obtenir une meilleure prédictivité mais permet d'avoir un résultat plus sûr (« safer »). Avec l'augmentation du nombre de tests, les faux-négatifs diminuent et les faux-positifs augmentent.

Avec cette batterie de trois tests, le potentiel mutagène d'un composé peut être exclu suite à l'obtention de résultats négatifs. Cependant, des résultats positifs peuvent être liés aux conditions expérimentales, ils ne sont donc pas systématiquement pertinents pour une extrapolation *in vivo*.

Compte tenu de l'abolition de l'expérimentation animale, le SCCS estime qu'il serait donc impossible de confirmer ou d'exclure le potentiel mutagène d'un ingrédient cosmétique « candidat » qui aurait montré des résultats positifs *in vitro*. A l'heure actuelle, des efforts sont réalisés pour diminuer le nombre de faux-positifs *in vitro* et améliorer les tests existants.

De nouveaux tests (modèles tridimensionnels sur peau, test des comètes...) sont également en développement mais ne sont pas encore validés (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

II.C.3.g. Cancérogénèse

Les substances sont définies comme cancérogènes si elles induisent des tumeurs, une augmentation de leur incidence et/ou de leur caractère malin ou encore si elles diminuent le délai de d'apparition des tumeurs. De manière conventionnelle, les agents cancérogènes sont divisés en deux catégories selon leur mode d'action supposé :

- génomotoxique : provoquant des altérations génétiques par une interaction directe du produit avec l'ADN;
- non génotoxique : provoquant des changements épigénétiques, c'est-à-dire des effets qui n'impliquent pas des altérations de l'ADN, mais qui influencent l'expression génique, la communication entre cellules ou d'autres facteurs du processus cancérogène.

Les méthodes originales *in vivo* les plus communément utilisées sont les suivantes :

- les études de cancérogénèse [CE B.32, OCDE 451] ;

- les études combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse [CE B.33, OCDE 453].

Lorsqu'il existe une alerte structurelle de cancérogénèse ou des résultats positifs dans les tests de mutagénicité *in vitro*, un essai de transformation cellulaire sur cellules d'embryon de hamster syrien (*Syrian hamster embryo* (ou SHE) *transformation test*) peut être réalisé. Les tests de transformation cellulaire, permettant de détecter autant les cancérogènes génotoxiques que non génotoxiques, sont actuellement en cours de validation au niveau de l'ECVAM.

A l'heure actuelle, aucune méthode alternative ne permet de remplacer totalement le modèle animal, notamment pour les cancérogènes non génotoxiques. Par conséquent, les tests *in vivo* chez le rongeur restent, selon le SCCS, nécessaires dans certains cas (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

II.C.3.h. Toxicité sur la reproduction et le développement

La reprotoxicité décrit les effets toxiques sur la reproduction des mammifères. Ils couvrent toutes les phases du cycle de reproduction y compris les dysfonctionnements des capacités de reproduction mâle et femelle, l'induction d'effets indésirables sur la progéniture (mortalité, retard de croissance, effets structurels et fonctionnels) ainsi que les effets sur ou médiés par la lactation et/ou l'allaitement (CNRS, 2007).

Les méthodes originales *in vivo* les plus communément utilisées sont les suivantes :

- l'étude de toxicité pour la reproduction sur une/deux générations [CE B.34, OCDE 415/416] ;
- l'étude de la toxicité pour le développement prénatal [CE B.31, OCDE 414] ;
- l'essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement [OCDE 421].

Des méthodes alternatives ont été développées mais sont restreintes à l'embryotoxicité :

- la **culture d'embryon entier** (*Whole Embryo Culture* ou WEC) [ESAC, 2002] ;
- le **test de culture de cellules embryonnaires en micromasse** (*MicroMass test* ou MM) [ESAC, 2002] ;
- l'**étude sur les cellules souches embryonnaires** (*Embryonic Stem cell Test* ou EST) [ESAC, 2002].

La méthode WEC nécessite l'utilisation d'embryons et permet d'identifier uniquement les substances fortement embryotoxiques. Les tests MM et EST, validés par l'ESAC, permettent de classer les substances dans trois catégories : « non embryotoxique », « faiblement/modérément embryotoxique », « fortement embryotoxique ».

Le champ d'application de ces méthodes est en cours de discussion. A l'heure actuelle, elles ne peuvent pas être utilisées pour réaliser une évaluation quantitative du risque.

Aujourd'hui, il n'existe pas de méthodes alternatives qui couvrent le large champ de la reprotoxicité. Plusieurs méthodes *in vitro* sont en cours de développement dans le cadre du 6^{ème} programme cadre de l'Union européenne ReProTect, chacune couvrant une des trois composantes du cycle de reproduction (fertilité, implantation et développement pré et post-natal). Ces tests reflètent divers mécanismes toxicologiques comme les effets sur les cellules de Sertoli et de Leydig, la folliculogénèse, la maturation des cellules germinales, la mobilité des spermatozoïdes, la stéroïdogénèse, le système endocrinien, la fertilisation ou encore la pré-implantation embryonnaire (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

II.C.3.i. Toxicocinétique

La toxicocinétique correspond à l'étude descriptive et quantitative du devenir des toxiques dans l'organisme. Les études ont pour objet de fournir des informations adéquates sur l'absorption, la distribution, la biotransformation (c'est-à-dire le métabolisme) et l'excrétion d'une substance (ADME).

Les données obtenues sont d'une grande importance pour l'extrapolation des *données in vivo* et *in vitro* à l'homme car :

- elles permettent d'évaluer l'adéquation et la pertinence des données de toxicité animale,
- elles facilitent l'établissement d'une relation entre la concentration (ou la dose) et la toxicité observée,
- elles aident à comprendre le ou les mécanismes de toxicité (CNRS, 2007).

Actuellement, aucune méthode alternative validée ne permet de remplacer l'essai de toxicocinétique *in vivo* [CE B.36, OCDE 417] et couvrir le large champ du système ADME.

Un certain nombre de tests *in vitro* en cours de développement ou de validation semblent prometteurs pour permettre d'étudier :

- l'absorption des substances à travers la peau (sur épidermes reconstruits),

- l'absorption des substances à travers le tractus gastro-intestinal (sur cultures cellulaires, par exemple sur la lignée cellulaire humaine colique Caco-2),
- ou encore le métabolisme (hépatocytes isolés et cultures) (SCCS, 2010).

II.C.3.j. Toxicité photo-induite

La toxicité photo-induite correspond aux effets toxiques cutanés consécutifs à une modification photochimique d'une substance par des rayons UV. Absorbée localement au niveau cutané ou par d'autres voies, la substance atteint la surface de la peau par la circulation systémique puis elle est transformée en surface par les rayons qui pénètrent les couches superficielles de l'épiderme.

Cette toxicité peut se manifester sous différentes formes : une irritation localisée (photoirritation), une allergie cutanée (photosensibilisation) mais également des effets mutagènes et cancérigènes (photoclastogénicité/photomutagénicité et photocancérogénèse).

L'essai de phototoxicité *in vitro* par la méthode de relargage du rouge neutre (3T3 neutral red uptake phototoxicity test ou 3T3 NRU PT) [CE B.41 bis, OCDE 432] est basé sur une mesure de la cytotoxicité en présence et en absence d'UV. Validée pour les filtres UV, cette méthode permet de mettre en évidence uniquement les effets de phototoxicité aiguë.

Pour l'évaluation de substances photosensibilisantes, aucune méthode n'est validée. Cependant, il est attendu que ces substances donnent des résultats positifs dans le 3T3 NRU PT.

Les tests de photoclastogénicité/photomutagénicité, précédemment décrit par le SCCNFP, sont en cours de révision par le SCCS. Ils ont récemment été remis en cause par un rapport de l'Agence Européenne du Médicament (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS, 2011).

II.C.3.k. Conclusions du SCCS

Malgré les progrès réalisés depuis quelques années, les méthodes alternatives validées et applicables à l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques restent peu nombreuses (Adler *et al.*, 2011 ; Pauwels et Rogiers, 2010). Celles-ci sont résumées dans le [Tableau III](#) en fonction des différents critères d'évaluation²⁶ précédemment cités.

²⁶ Le terme « critère d'évaluation » est utilisé pour désigner le terme anglais « *endpoint* ».

Chapitre 1: Une réglementation et des recommandations en cours d'évolution

Méthode	Raffinement	Réduction	Remplacement
Toxicité aiguë par voie orale	PAS DE METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR DE COMMERCIALISATION : 2009)		
<i>Méthode originale : Toxicité orale aiguë [CE B.1, OCDE 401]</i>			
Méthode de la dose prédéterminée [CE B.1 bis, OCDE 420]	X	X	
Méthode par classe de toxicité aiguë [CE B.1 tris, OCDE 423]	X	X	
Méthode de l'ajustement des doses [OCDE 425]	X	X	
Toxicité aiguë par voie inhalée	PAS DE METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR DE COMMERCIALISATION : 2009)		
<i>Méthode originale : Toxicité aiguë par inhalation [CE B.2, OCDE 403]</i>			
Méthode par classe de toxicité aiguë [OCDE 436]	X		
Toxicité aiguë par voie dermale	PAS DE METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR DE COMMERCIALISATION : 2009)		
<i>Méthode originale : Toxicité cutanée aiguë [CE B.3, OCDE 402]</i>			
Pas de méthode validée			
Corrosion cutanée	METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR : 2009)		
<i>Méthode originale : Effet irritant/corrosif aigu sur la peau [CE B.4, OCDE 404]</i>			
Essai de résistance électrique transcutanée (RET) [CE B.40, OCDE 430]			X
Essai sur modèle de peau humaine (EpiSkin™ / EpiDerm™ / SkinEthic™ / Epidermal Skin Test 1000) [CE B.40 bis, OCDE 431]			X
Corrositex [OCDE 435]			X
Irritation cutanée	METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR : 2009)		
<i>Méthode originale : Effet irritant/corrosif aigu sur la peau [CE B.4, OCDE 404]</i>			
Essai sur modèle d'épiderme humain reconstitué : EpiSkin™ / Modified EpiDerm™ Skin Irritation Test (SIT) / SkinEthic™ Reconstructed Human Epidermis (RHE) [CE B.46, OCDE draft RHE]			X
Irritation oculaire	PAS DE METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR DE COMMERCIALISATION : 2009)		
<i>Méthode originale : Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux [CE B.5, OCDE 405]</i>			
Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification de substances corrosives et fortement irritantes (BCOP) [OCDE 437]		X	
Méthode d'essai sur œil de poulet isolé pour l'identification de substances corrosives et fortement irritantes pour les yeux (ICE) [OCDE 438]		X	
Sensibilisation cutanée	PAS DE METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR DE COMMERCIALISATION : 2013)		
<i>Méthodes originales : Sensibilisation de la peau (Magnusson Kligman, Buehler) [CE B.6, OCDE 406]</i>			
Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (Local Lymph Node Assay/LLNA) [CE B.42, OCDE 429]	X	X	
Version réduite de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (reduced Local Lymph Node Assay/rLLNA) (ESAC 2007)	X	X	
Absorption cutanée	METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR : 2009)		
<i>Méthode originale : Absorption cutanée : méthode in vivo [CE B.44, OCDE 427]</i>			
Absorption cutanée : méthode <i>in vitro</i> [CE B.45, OCDE 428]			X
Mutagenicité / Géotoxicité	METHODES DE REMPLACEMENT VALIDEES (DATE BUTOIR : 2009)		
Essai de mutation réverse sur des bactéries [CE B.13/14, OCDE 471]			X
Essai <i>in vitro</i> de mutation génique sur des cellules de mammifères [CE B.15, OCDE 476]			X
Essai <i>in vitro</i> de micronoyaux sur cellules de mammifères [CE B.12, OCDE 487]			X
Essai d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> chez les mammifères [CE B.10, OCDE 473]			X
Toxicité à doses répétées	PAS DE METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR DE COMMERCIALISATION : 2013)		
<i>Méthodes originales :</i>			
<i>Toxicité orale à doses répétées rongeurs - 28 jours [CE B.7, OCDE 407]</i>			<i>Toxicité orale à doses répétées - non-rongeurs: 90 jours [CE B.27, OCDE 409]</i>
<i>Toxicité cutanée à doses répétées: 21/28 jours [CE B.9, OCDE 410]</i>			<i>Toxicité cutanée subchronique: 90 jours [CE B.28, OCDE 411]</i>
<i>Toxicité subaiguë par inhalation : étude sur 28 jours [CE B.8, OCDE 412]</i>			<i>Toxicité subchronique par inhalation : 90 jours [CE B.29, OCDE 413]</i>
<i>Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours [CE B.26, OCDE 408]</i>			<i>Études de toxicité chronique [CE B.30, OCDE 452]</i>
Pas de méthode validée			
Toxicocinétique	PAS DE METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR DE COMMERCIALISATION : 2013)		
<i>Méthode originale : Toxicocinétique [CE B.36, OCDE 417]</i>			
Pas de méthode validée			
Cancérogénèse	PAS DE METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR DE COMMERCIALISATION : 2013)		
<i>Méthodes originales :</i>			
<i>Études de cancérogénèse [CE B.32, OCDE 451]</i>			<i>Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse [CE B.33, OCDE 453]</i>
Pas de méthode validée			
Reprotoxicité	PAS DE METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR DE COMMERCIALISATION : 2013)		
<i>Méthodes originales :</i>			
<i>Étude de toxicité pour la reproduction sur une / deux générations [CE B.34, OCDE 415/416]</i>			<i>Étude de la toxicité pour le développement prénatal [CE B.31, OCDE 414]</i>
<i>Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement [OCDE 421]</i>			
Culture d'embryon entier (Whole Embryo Culture / WEC) (ESAC 2001)			X
Test de culture de cellules embryonnaires en micromasse (MicroMass test/MM) (ESAC 2001)			X
Etude sur les cellules souches embryonnaires (Embryonic Stem cell Test / EST) (ESAC 2001)			X
Toxicité photo-induite aiguë	METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR : 2009)		
3T3 NRU PT (test de phototoxicité par la méthode de relargage du rouge neutre) [CE B.41 bis, OCDE 432]			X
Photoclastogénicité/photomutagenicité, photoallergie et photocancérogénèse	PAS DE METHODE DE REMPLACEMENT VALIDEE (DATE BUTOIR DE COMMERCIALISATION : 2013)		
Pas de méthode validée			

Tableau III : Disponibilité des méthodes alternatives
[sources : Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; SCCS 2011]

A l'heure actuelle, le SCCS estime que seuls cinq critères d'évaluation peuvent être évalués par des méthodes de remplacement. Il s'agit de :

- la corrosion cutanée,
- l'irritation cutanée,
- la mutagénicité / génotoxicité,
- la phototoxicité aiguë
- et l'absorption cutanée.

Du fait notamment de la complexité des organismes vertébrés, certains critères d'évaluation comme les études de toxicité à doses répétées et de reprotoxicité ne disposent actuellement d'aucune méthode *in vitro* de remplacement, ni même de propositions pertinentes susceptibles d'être soumises à une prévalidation/validation (Adler *et al.*, 2011 ; Pauwels et Rogiers, 2010).

III. LE CAS DES PRODUITS DESTINES AUX ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS

Dès la naissance, les enfants sont exposés à différents composés chimiques, en partie via l'utilisation de produits cosmétiques. Une étude de 1991, menée aux Etats-Unis, indique que durant les cinq premiers mois de la vie, 8 produits cosmétiques en moyenne sont appliqués sur la peau, soit environ 48 substances différentes (Cetta *et al.*, 1991).

Afin de garantir leur sécurité, la réglementation impose une évaluation spécifique pour les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans²⁷. Toutefois, en 2008, lorsqu'une polémique concernant les malles distribuées dans les maternités est lancée, ni la réglementation nationale, ni la réglementation communautaire ne fixent les caractéristiques à prendre en compte pour l'évaluation des produits destinés à cette population particulière.

²⁷ L'exigence d'une évaluation spécifique pour cette population a été introduite par le 7^{ème} amendement de la directive cosmétique (directive 2003/15/CE).

III.A. Un débat autour des produits cosmétiques

III.A.1. Les accusations du Comité de Développement Durable en Santé

III.A.1.a. Le dossier de presse du 18 septembre 2008 : « l'industrie des cosmétiques bébé s'assure la caution des maternités ! »

Le 18 septembre 2008, une association indépendante pilotée par des professionnels de santé (médecins, chimistes, oncologues et toxicologues) lance un cri d'alarme à propos des malles cadeaux distribuées dans les maternités, estimant qu'il s'agit d'un « cocktail toxique » pour des enfants jugés particulièrement réceptifs (C2DS, 2008a).

Depuis les années 1960, à la naissance d'un enfant, les maternités offrent traditionnellement aux jeunes parents une ou plusieurs boîtes-cadeaux contenant divers échantillons de produits d'usage courant : produits de toilette et soins pour la peau, couches jetables, magazines ainsi que beaucoup de prospectus publicitaires. Génératrices de déchets, et surtout coupables d'inciter à la consommation, elles représentent une cible idéale pour les groupes d'action écologistes. Le Comité de Développement Durable en Santé (C2DS), quant à lui, est allé plus loin en incriminant le contenu des trousseaux de naissance.

D'après le dossier de presse, « le C2DS s'est penché sur le contenu de ces cadeaux offerts avec toute la caution des blouses blanches : un cocktail toxique ! ». Il estime que « chez le bébé, la peau est particulièrement perméable aux substances chimiques. Beaucoup plus fine que chez l'adulte, elle est en voie de structuration tissulaire ».

Le C2DS pose, entre autres, les questions suivantes : « Quels sont les effets directs et différés de ces substances suspectes sur des organismes immatures, à des stades cruciaux de leur développement ? Quelles sont les conséquences de ces doses, même faibles, lorsque les expositions sont répétées et que les molécules sont susceptibles de s'accumuler ? Et quel peut être l'« effet cocktail » des différentes substances chimiques auxquelles les bébés peuvent être exposés (alimentation, habitat, pollution extérieure...) avec ces autres substances présentes dans les produits cosmétiques ? »

André Cicoella, chimiste toxicologue du C2DS déclare que « nous sommes confrontés à une épidémie de cancers » dont un certain nombre ont leurs origines « dès la gestation » et qu'« il faut agir sur les éléments susceptibles de favoriser cette épidémie ».

En résumé, les membres du C2DS estiment que les produits contenus dans les malles distribuées dans les maternités contiennent des ingrédients auxquels les jeunes enfants ne devraient pas être exposés. Ils citent notamment les parabènes, le phénoxyéthanol, l'hydroxytoluène butylé... Le président

du C2DS déclare : « *on a de fortes présomptions pour nombre de ces produits* » et « *on n'arrive pas à avoir la preuve de leur innocuité* ».

Les membres du C2DS défendent l'application du « principe de précaution » et réclament l'arrêt de distribution de ces mallettes par les maternités et les cliniques. Ils demandent également aux autorités de santé de soumettre les produits cosmétiques à une autorisation de mise sur le marché, à l'instar des médicaments (C2DS, 2008a).

III.A.1.b. La médiatisation de la polémique

Relayée par de nombreux médias, la crise informationnelle enflé et se propage. Pour preuve, la revue de presse nationale regroupe à elle seule plus d'une vingtaine d'articles qui reprennent les propos du C2DS en l'espace de quatre jours, sans compter la presse régionale et tous les articles publiés sur internet. Des titres toujours plus alarmistes et effrayants fleurissent dans tout le paysage médiatique : « *les Baby trousse sont-elles nocives ?* » s'interroge France Soir, « *Contaminés dès le biberon* » titre L'Express, « *Cancer en couche-culotte* » déclare Le Journal du Dimanche ou encore « *Mallettes maternité, un cadeau empoisonné ?* », « *Cosmétiques pour bébé : attention danger* », « *Protégez les bébés !* » (C2DS, 2008b).

III.A.2. Les différentes réactions

Les propos du C2DS suscitent des réactions diverses tant de la part des professionnels de l'industrie cosmétique via la FEBEA, que des groupes scientifiques comme l'Académie de médecine ou encore des autorités de santé avec l'Afssaps. Ces différents acteurs cherchent ainsi à replacer les considérations du C2DS dans leur contexte réel, à corriger les inexactitudes et à modérer les propos terrifiants tenus par le C2DS afin d'éviter l'affolement des parents et des consommateurs.

III.A.2.a. Les professionnels de l'industrie cosmétique

Pour tenter d'endiguer la polémique qui se répand telle une traînée de poudre, la FEBEA réagit le jour même en rendant public un communiqué axé sur la réglementation (FEBEA, 2008). Le syndicat professionnel rappelle que « *tous les produits cosmétiques, y compris les produits pour enfants, font l'objet d'un encadrement très strict : à la fois à travers la réglementation cosmétique et via les recommandations professionnelles* ».

D'une part, explique la FEBEA, « *les substances avérées cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction sont interdites en cosmétique* » et, d'autre part, les autorités chargées de contrôler le secteur « *peuvent, à tout moment, ordonner le retrait du marché* » des produits non conformes à la réglementation ou présentant un risque pour la santé. Par ailleurs, « *avant d'être commercialisé, tout produit cosmétique doit faire l'objet d'une stricte évaluation de sa sécurité* » et la réglementation européenne impose depuis quelques années une évaluation spécifique des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans (FEBEA, 2008).

III.A.2.b. Les autres scientifiques, dont l'Académie de médecine

Les positions du C2DS sont loin d'être unanimes. A la suite de la mise en garde sur la toxicité des produits distribués dans les maternités, d'autres scientifiques invitent à plus de mesure. L'Académie de médecine notamment, appelle au calme et à la précaution dans un communiqué du 11 décembre 2008 (Vert *et al.*, 2008). Après avoir constitué un groupe de travail sur le sujet, cette société savante met en cause l'absence de preuves scientifiques à la base des accusations formulées par le C2DS. L'Académie de médecine rappelle « *qu'il ne peut y avoir de médecine que fondée sur les faits* », qu'« *inquiéter l'opinion sans preuves n'est en aucun cas une démarche scientifique et éthique* » et ajoute que « *le principe de précaution ne saurait justifier une attitude systématiquement alarmiste, surtout quand celle-ci est fondée sur une expérimentation non pertinente* ».

L'Académie de médecine resitue également le problème évoqué dans son contexte. En effet, la question du risque des cosmétiques pour bébés intervient dans le cadre de l'exposition de l'organisme humain à des milliers de composés chimiques présents dans l'environnement, composés dont les effets toxiques à long terme sont difficiles à analyser (Vert *et al.*, 2008).

III.A.2.c. Les autorités de santé : l'Afssaps

Suite à cette polémique initiée par le C2DS, l'Afssaps, quant à elle, lance plusieurs actions. « *En l'absence d'éléments permettant d'identifier un risque immédiat pour la santé publique, l'Afssaps a décidé de renforcer son dispositif de surveillance de ce marché spécifique des produits cosmétiques pour bébés. L'objectif visé est à la fois de dresser un état des lieux des données disponibles et des travaux menés par les fabricants, en vue d'émettre des recommandations sur l'évaluation des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans. Le programme d'actions s'attache aussi à*

vérifier le respect des obligations incombant aux firmes pour ces catégories de produits et à s'assurer de leur qualité » (Afssaps, 2009).

III.A.2.c.i. Une enquête auprès des fabricants

Un programme coordonné d'inspections de sites et de contrôles de produits a été prévu conjointement avec la DGCCRF. Les contrôles ont porté sur des malles distribuées dans les maternités, mais également sur des produits cosmétiques destinés aux jeunes enfants commercialisés sur le territoire national. Les produits non rincés susceptibles d'être utilisés de manière prolongée sous un système occlusif (couche) ont fait l'objet d'une attention particulière.

L'inspection a été réalisée entre l'automne 2008 et début 2009 auprès d'établissements représentatifs de l'ensemble du marché²⁸.

L'enquête a permis de constater que le nombre de produits cosmétiques présents dans les malles distribuées dans les maternités était assez limité et que les produits mis à disposition des consommateurs respectaient les dispositions réglementaires en vigueur concernant la composition, la qualité microbiologique, l'étiquetage et le contenu du dossier réglementaire.

Il a été observé que certains des produits contenaient des conservateurs en nombre relativement important. Toutefois, les analyses effectuées sur les prélèvements ont montré que les restrictions d'emploi concernant les agents conservateurs étaient bien respectées.

Sur 47 produits contrôlés, 3 produits commercialisés par une même entreprise ne disposaient pas de l'évaluation de la sécurité exigée par la réglementation. Cette constatation a abouti à une décision de police sanitaire.

La société *Cattier Dislab* n'ayant pas été en mesure de fournir l'évaluation de la sécurité spécifique à l'utilisation chez les enfants de moins de trois ans s'est vu interdire la fabrication, le conditionnement, la distribution et la mise sur le marché de son produit « Gel moussant cheveux et corps » jusqu'à mise en conformité du dossier.

L'absence totale d'expertise s'est révélée moins fréquente que celle constatée dans le cadre des inspections concernant les autres produits cosmétiques. Néanmoins, malgré ce constat globalement favorable, des progrès restent à accomplir pour ce qui concerne la qualité de ces évaluations. L'Afssaps a adressé plusieurs demandes de mise en conformité à des sociétés ayant présenté des données

²⁸ L'échantillon représentatif comprend les produits vendus en pharmacie, en parapharmacie ou dans la grande distribution (incluant des grandes marques ou des marques distributeurs).

parcellaires d'évaluation jugées insuffisantes faute d'un raisonnement étayé et de conclusions spécifiques pour les bébés²⁹.

Suite aux demandes de l'Afssaps, les entreprises ont fait évoluer de manière favorable la qualité des rapports d'évaluation, sans pour autant que les progrès réalisés puissent, à ce stade, être considérés comme suffisants (Afssaps, 2009 ; Afssaps et DGCCRF, 2010).

III.A.2.c.ii. *Un groupe de travail*

En l'absence de référentiel opposable sur le sujet, l'Afssaps a mis en place un groupe de travail pour engager une réflexion sur l'évaluation spécifique des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.

Les principales missions de ce groupe étaient :

- de préciser les caractéristiques spécifiques de la peau des enfants de moins de trois ans qui doivent être prises en considération pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques,
- de dresser un état des lieux des stratégies d'évaluations spécifiques mises en œuvre par les fabricants,
- et d'identifier les paramètres importants de cette évaluation afin d'élaborer des recommandations visant à garantir l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans (Afssaps, 2009).

Le groupe de travail, composé de douze personnalités scientifiques choisies pour leurs compétences en matière de produits cosmétiques, de dermopédiatrie, de galénique, de pharmaco-toxicologie, de dermo-allergologie, de chimie analytique et de microbiologie, s'est réuni pour la première fois en octobre 2008.

Les recommandations formulées par ce groupe de travail ont fait l'objet d'une consultation publique à l'issue de laquelle elles ont été approuvées par la Commission de cosmétologie réunie le 11 mars 2010 (Afssaps, 2010a ; Afssaps, 2010d).

Il est prévu que ces recommandations soient portées au niveau européen pour contribuer à l'harmonisation du niveau d'exigences au sein de l'Union européenne.

²⁹ Les constats des inspecteurs de l'Afssaps portaient notamment sur des imprécisions quant aux modalités d'utilisation du produit, au nombre d'applications journalières, à la surface concernée, à l'application de produit sous la couche qui représente un système semi-occlusif...

III.B. Les recommandations de l'Afssaps concernant les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans

Dans son document (Afssaps, 2010d), l'Afssaps rappelle que l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans doit s'effectuer à partir des lignes directrices du SCCS³⁰. Comme évoqué précédemment, ces dernières ne constituent pas, en tant que tel, des recommandations spécifiques de la population infantile mais des recommandations générales.

L'Afssaps s'est donc attachée à mettre en exergue certains points, pour lesquels une attention particulière doit être portée au regard de la population considérée.

III.B.1. Les principales caractéristiques des enfants de moins de trois ans

III.B.1.a. La peau chez le nouveau-né

Il est souvent préjugé que la peau des enfants est plus fine que la peau des adultes et donc plus perméable. Cette idée reçue est sans doute imputable aux nombreux empoisonnements accidentels survenus chez des nouveau-nés suite à l'application d'agents topiques (Hoath et Maibach, 2003). Cependant, les différents cas rapportés impliquaient principalement des prématurés (Rutter, 2000).

Afin de rectifier cette idée préconçue, il paraît donc essentiel d'analyser les spécificités anatomiques et fonctionnelles de la peau du nourrisson en distinguant, les nouveau-nés à terme d'une part, et les prématurés d'autre part.

III.B.1.a.i. *Rappels généraux sur la structure de la peau*

La peau prévient l'entrée d'agents exogènes (notamment les microorganismes) et agit comme une protection physique contre les agressions (Rutter, 2000). Elle est constituée de trois couches distinctes, qui sont de l'intérieur vers l'extérieur : l'hypoderme, le derme, et l'épiderme (Figure 6).

La peau renferme également diverses formations dites annexes cutanées :

- le follicule pilo-sébacé formé du poil et de la glande sébacée qui sécrète un produit lipidique, le sébum ;

³⁰ Les recommandations de l'Afssaps, rédigées entre 2008 et 2010, font référence à la 6^{ème} révision des lignes directrices du SCCP (SCCP, 2006), remplacée depuis par la 7^{ème} révision mise à jour par le SCCS.

- les glandes sudoripares de deux types, eccrines et apocrines, qui diffèrent par leurs fonctions et par la composition de la sueur qu'elles excrètent.

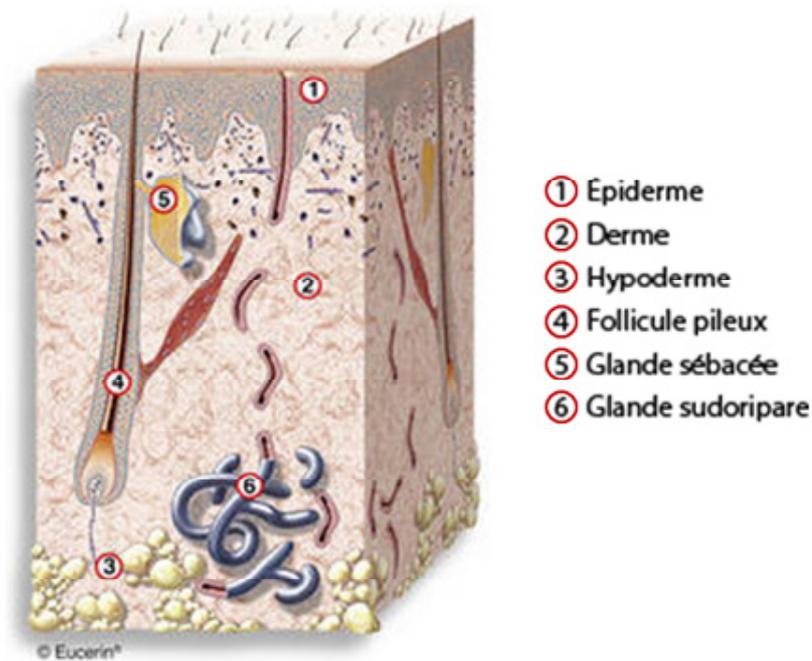


Figure 6 : Structure de la peau
[source : www.eurcerin.fr]

L'**hypoderme** est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui contient une quantité variable de tissu adipeux (en fonction des conditions de nutrition et des zones du corps).

Le **derme** est un tissu conjonctif généralement dense en profondeur (fibres conjonctives) et plus lâche en périphérie. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles.

Enfin, l'**épiderme**, la couche la plus externe, assure la fonction essentielle de barrière protégeant efficacement le milieu interne de l'environnement extérieur et limitant la perte de l'eau corporelle (Crick, 2005). Cet épithélium stratifié kératinisé est en perpétuel renouvellement. Il est constitué de kératinocytes, disposés en quatre à cinq types de couches superposées (Figure 7) (Crick, 2005 ; Lafforgue, 2008 ; Démarchez, 2011).

1 - La couche basale (*stratum germinativum*) est la couche cellulaire la plus profonde qui repose sur le derme sous-jacent. Elle constitue le compartiment germinatif ou prolifératif qui donne naissance aux kératinocytes qui vont migrer vers les couches plus superficielles. Les cellules basales (de forme cubiques ou prismatiques) sont attachées par des hémidesmosomes à une membrane basale acellulaire qui sépare l'épiderme du derme et constitue la jonction dermo-épidermique.

2 - La couche épineuse (*stratum spinosum*) est composée de cellules polygonales dans les couches inférieures, qui s'aplatissent dans les couches supérieures. Les cellules sont liées l'une à l'autre par des desmosomes³¹.

3 - La couche granuleuse (*stratum granulosum*) est constituée de cellules granuleuses aplaties qui contiennent des grains de kératohyaline et des granules lamellaires composés pour majorité de lipides polaires (glycosphingolipides, stérols libres et phospholipides) et d'enzymes.

4 - La couche claire (*stratum lucidum*) est présente uniquement dans les épidermes épais (comme la plante des pieds et les parties du corps où le frottement est intense). Elle est composée de cellules translucides.

5 - La couche cornée (*stratum corneum*) constituée de cinq à quinze assises cellulaires représente la couche la plus externe de l'épiderme en contact avec l'environnement extérieur. Dénommés cornéocytes, les kératinocytes au stade ultime de leur différenciation ne comportent plus ni noyau, ni organites. Ils s'organisent en couches de cellules mortes, anucléées, aplaties, dont le cytoplasme est rempli de faisceaux denses de kératine. En surface, les cornéocytes se détachent de l'épiderme en un phénomène de desquamation et sont remplacés par de nouvelles cellules différenciées issues de la prolifération continue des cellules basales.

³¹ Les desmosomes font apparaître les cellules hérissées d'épines sur une coupe histologique, d'où le nom de couche épineuse.

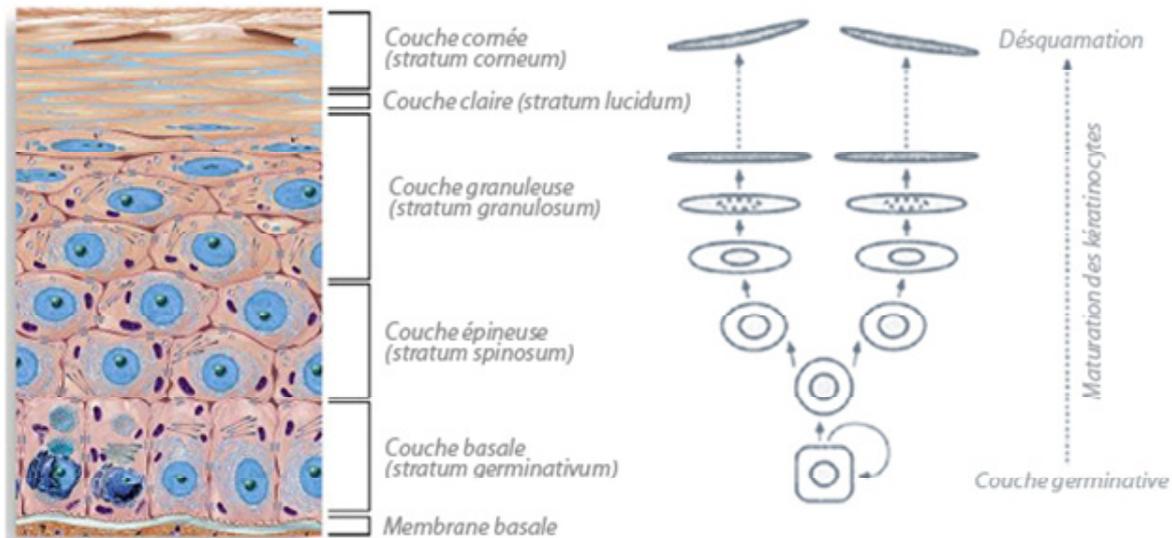


Figure 7 : Structure de l'épiderme et cycle de maturation des kératinocytes
[sources : www.eucerin.fr; www.udsmmed.u-strasbg.fr]

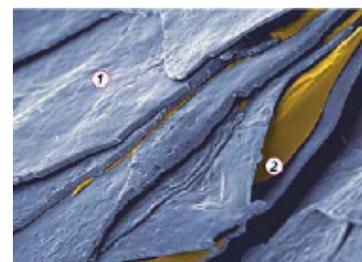
III.B.1.a.ii. La fonction de barrière de la couche cornée

La fonction de barrière cutanée est assurée en quasi-totalité par le *stratum corneum*. Les couches inférieures de l'épiderme ainsi que le derme, bien que plus épais, offre une faible résistance aux substances et à l'eau (Cartlidge, 2000).

L'organisation dense et imperméable de la couche cornée est assurée par :

- la **forme des cornéocytes**, qui par une interdigitation le long de leurs extrémités périphériques, permet aux cellules adjacentes de se bloquer physiquement les unes aux autres ;
- les **cornéodesmosomes**, des complexes protéinés qui fixent efficacement les cellules entre elles ;
- et les **lipides épidermiques**, qui forment un ciment (ou « mortier ») autour des « briques » que sont les cornéocytes (Figures 8 et 9).

Figure 8 : Image au microscope électronique à balayage d'une section lyophilisée du *stratum corneum*
(1. cornéocytes – 2. lipides intercornéocytaires)
[source : www.eucerin.fr]



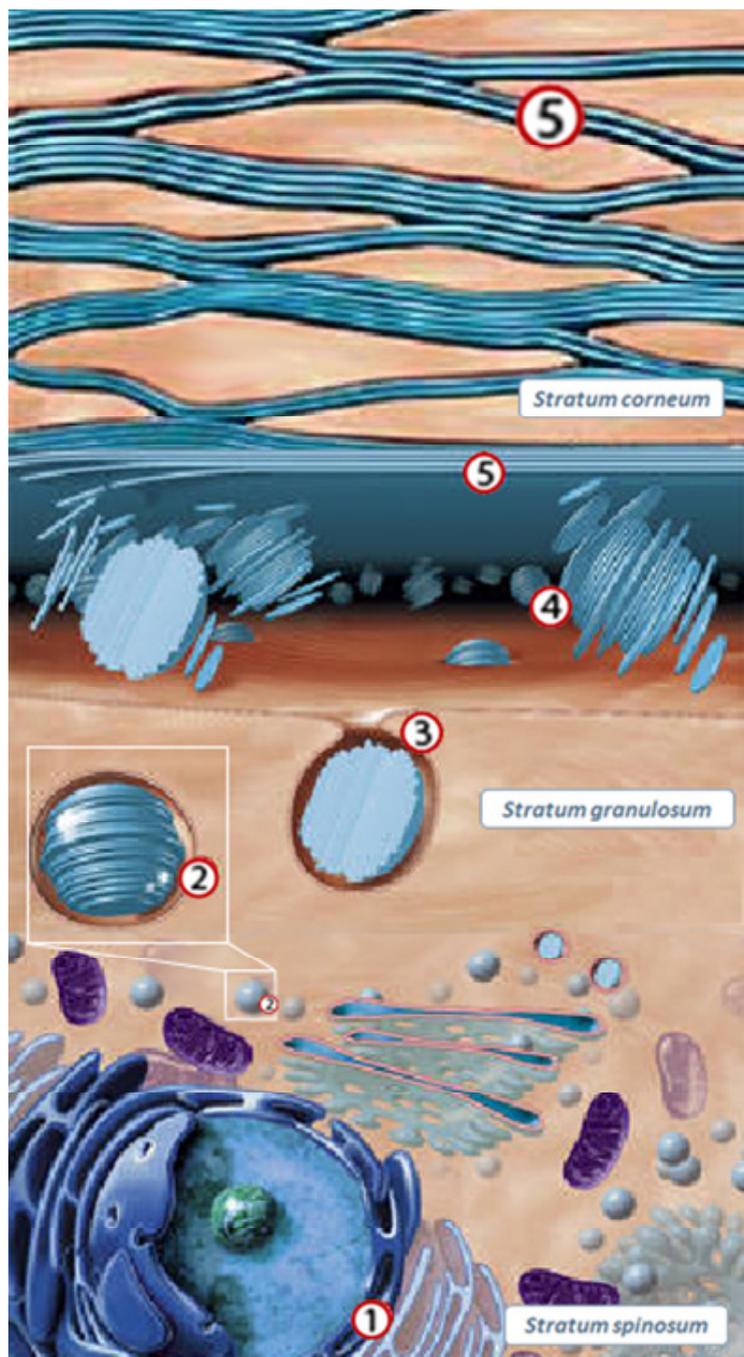


Figure 9 : Formation des lipides épidermiques
[adaptée de schémas de www.eucerin.fr]

donne des céramides, tandis que les phospholipides sont transformés par les phospholipases en acides gras libres. Ces lipides apolaires fusionnent pour former d'amples lamelles superposées parallèlement à la surface des cellules pour formant un ciment intercornéocyttaire^⑤ qui a une fonction majeure dans le maintien de la barrière cutanée (Cartlidge, 2000 ; Madison, 2003 ; Crick, 2005 ; Lafforgue, 2008 ; Fluhr, 2009 ; Démarchez, 2011).

Les précurseurs des lipides épidermiques sont formés dans l'appareil de Golgi des kératinocytes dans la partie supérieure du *stratum spinosum* ^①. Ils sont ensuite stockés au sein de la cellule dans des granules microscopiques appelés corps d'Odland (ou corps lamellaires) ^②. En microscopie électronique, ils ont l'aspect d'un empilement de lamelles (une seule structure membranaire pliée en accordéon) ceinturé par une membrane. Les lamelles sont riches en glucosylcérosides, en phospholipides et en cholestérol. Les corps lamellaires contiennent également des enzymes (par exemple, des phospholipases et de la sphingomyélinase acide).

Les corps lamellaires augmentent en nombre et en taille dans la couche granuleuse où ils occupent jusqu'à 25% du volume cytoplasmique. Lors de la différenciation kératinocytaire, à l'interface entre le *stratum granulosum* et le *stratum corneum*, les corps lamellaires fusionnent avec la membrane plasmique des kératinocytes, et leur contenu lipidique et enzymatique est expulsé par exocytose dans les espaces intercornéocytaires ^③. Les lipides polaires sont alors modifiés par les enzymes en lipides apolaires ^④: l'hydrolyse des glycolipides

En superficie de la couche cornée, la lyse du ciment intercellulaire et des cornéodesmosomes est responsable du phénomène de desquamation mentionné précédemment.

Anatomiquement, trois voies distinctes permettent la pénétration des substances (Figure 10) (Crick, 2005 ; Lafforgue, 2008) :

- la voie transépidermique intercellulaire : la diffusion à travers la couche cornée s'effectue majoritairement par passage intercellulaire dans les espaces libres intercornéocytaires (les substances parcourent une longueur de 880 μm , soit 40 à 80 fois l'épaisseur de la couche cornée),
- deux autres voies minoritaires :
 - la voie transépidermique transcellulaire (directement à travers les cornéocytes),
 - la voie transannexielle (via les follicules pilosébacés et/ou les glandes sudoripares), notamment pour les molécules ionisées.

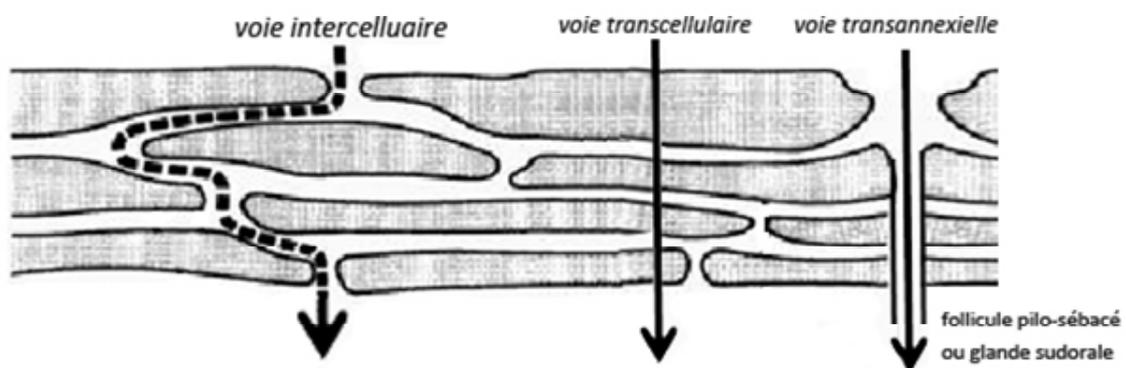


Figure 10 : Voies de pénétration transcutanée des substances dans l'organisme
[adaptée de www.ijbtr.com]

Le passage de substances à travers la peau fait intervenir deux éléments principaux (Bourillon, 2008):

- les facteurs liés à la substance comme sa taille, sa solubilité, sa concentration ou encore la nature du véhicule,
- et les facteurs liés à la peau comme son hydratation, son intégrité, les conditions d'application (sous pansement occlusif) ou l'épaisseur de la couche cornée.

III.B.1.a.iii. *Le développement et la maturation de la barrière cutanée*

Chez le fœtus, l'épiderme se développe lors du second trimestre de la grossesse, à partir de la 23^{ème} semaine environ. Après la 24^{ème} semaine, il y a une augmentation constante du nombre de couches cellulaires et de l'épaisseur de l'épiderme, bien que le *stratum corneum* ne soit bien défini qu'à partir de la 34^{ème} semaine (Cartlidge, 2000).

Après avoir baigné dans le liquide amniotique stérile et protecteur, la peau du nouveau-né est soudain confrontée à un nouvel environnement fait d'air, de variations de température, de frictions... La peau du nouveau-né devient la « première interface » avec le monde extérieur.

Dès lors, un processus d'adaptation se met en place pour compenser le passage d'un milieu intra-utérin hautement protégé à un environnement potentiellement plus hostile. L'exposition à l'environnement gazeux accélère la maturation de la barrière cutanée et une augmentation du renouvellement cellulaire se met en place pour compenser les forces abrasives exercées sur la peau (Cartlidge, 2000 ; Stadler, 2006 ; Bourillon, 2008).

III.B.1.a.iv. *La structure de la peau à la naissance*

Enfant né à terme

L'enfant né à terme possède un épiderme mature avec un *stratum corneum* bien développé, structurellement et fonctionnellement très similaire à celui de l'adulte (Revuz, 2009).

Bien que l'épaisseur totale de la peau soit plus faible chez le nouveau-né, l'épaisseur de la couche cornée et de celle l'épiderme sont quasiment similaires à celles de l'adulte (Amoric, 2000 ; Rutter, 2000) (Tableau IV). Histologiquement, le nombre de couches cellulaires de chaque compartiment de l'épiderme est comparable à celui de l'adulte, tout comme la structure cellulaire, le nombre de couches et l'épaisseur du *stratum corneum*.

Ces constatations sont confirmées par Fairley et Rasmussen qui n'ont trouvé aucune différence histologique au niveau du *stratum corneum* de nouveau-nés (âge moyen de 17,9 jours), de jeunes enfants (âge moyen de 3,9 ans) et d'adultes (entre 17 et 46 ans) (Fairley et Rasmussen, 1983).

La fonction de résistance mécanique de la jonction dermo-épidermique est également identique chez le nouveau-né à terme et l'adulte.

Contrairement aux idées reçues, la fonction de barrière cutanée quasiment dévolue au *stratum corneum* est donc considérée comme fonctionnelle dès la naissance pour les enfants nés à terme.

Prématurés

Dès les années 1980, les prématurés³² sont considérés comme un cas à part (West *et al.*, 1981 ; Harpin et Rutter, 1983). En effet, les principaux accidents liés à l'application de médicaments ou de substances par voie topique impliquent des enfants prématurés.

Il a été mis en évidence que leur tissu cutané présente une immaturité structurelle et fonctionnelle. Leur peau, contrairement aux enfants nés à terme, est très peu kératinisée (Barker *et al.*, 1987). L'épiderme, et notamment la couche cornée, responsable de l'effet de barrière est d'une faible épaisseur comparativement à l'enfant né à terme. Les autres structures cutanées présentent également un certain degré d'immaturité (Tableau IV).

	Prématuré	Nouveau-né à terme	Adulte
Peau totale	90 µm	120 µm	210 µm
Epiderme	20 - 25 µm	40 - 50 µm	50 µm
Couche cornée	4-5 µm	9- 10 µm	9-10 µm
	5-6 couches	15 couches	15 couches
Jonction dermo-épidermique	Fragilité	Identique à l'adulte	
Derme	Immaturité structurelle	Hyperélasticité physiologique	
Hypoderme	Peu développé	Protection et thermorégulation efficace	
Vascularisation	Immaturité	Immaturité transitoire (4 semaines)	

Tableau IV : Différences des structures de la peau chez le prématuré, le nouveau-né à terme et l'adulte
[sources : Amoric, 2000 ; Bourillon, 2008]

Chez les très grands prématurés³² à la limite de la viabilité, l'épiderme est très peu développé. Il ne possède que deux ou trois couches de cellules, le *stratum corneum* est quasiment inexistant ou très peu défini et la concentration en lipides est faible (Rutter, 2000).

Une corrélation inversement proportionnelle entre l'âge gestationnel et le degré de perméabilité de la peau est observée. Des données indiquent une absorption 100 à 1000 fois plus importante chez des prématurés nés avant 30 semaines en comparaison avec des nouveau-nés à terme (avec des substances telles que le salicylate et la diamorphine). Après 32 semaines, le degré de perméabilité tend à se rapprocher de celui des nouveau-nés à terme mais reste 3 à 4 fois supérieur (Afssaps, 2010c ; Ginsberg *et al.*, 2004).

³² La prématurité se définit par une naissance avant le terme de 37 semaines d'aménorrhées (SA). Trois groupes sont distingués en fonction du terme de naissance : prématuré (<37 SA), grand prématuré (≤32 SA) et très grand prématuré (≤28 SA).

Le développement de la peau du fœtus est précipité par la naissance prématurée. L'exposition de l'épiderme immature à l'air provoque une maturation structurelle rapide. L'épaisseur de l'épiderme et le nombre de couches cellulaires augmentent rapidement et un *stratum corneum* bien kératinisé est formé. Après deux ou trois semaines, l'épiderme de l'enfant prématuré ressemble à celui de l'enfant né à terme (Cartlidge, 2000 ; Rutter, 2000).

> Sur la base de l'immatunité cutanée présentée par les prématurés dont l'âge gestationnel est inférieur à 37 semaines, l'Afssaps estime que les produits cosmétiques ne leurs sont pas destinés. Par conséquent, cette population n'entre pas dans le champ des recommandations relatives aux produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans (Afssaps, 2010d).

III.B.1.a.v. *L'efficacité de la barrière cutanée mesurée par la perte trans-épidermique d'eau*

La fonction de barrière imputable à la couche cornée n'est pas absolue. En effet, il existe une perte trans-épidermique d'eau (TEWL en référence au terme anglais *Trans Epidermal Water Loss*) (Crick, 2005). Cette TEWL peut être mesurée par des méthodes non invasives permettant d'avoir un aperçu global de la fonction de barrière du *stratum corneum*. Une corrélation entre ce paramètre et l'absorption percutanée a été mise en évidence pour l'acide acétylsalicylique, la caféine, l'acide benzoïque, le sel de sodium ou encore l'hydrocortisone (Giusti *et al.*, 2001). Une TEWL plus élevée correspond à une moindre efficacité de la barrière et de ce fait, une augmentation de la perméabilité. Une augmentation de la TEWL s'avère également prédictive d'une susceptibilité accrue à l'irritation (Revuz, 2009).

Dès 1980, Wilson et Maibach montrent, grâce à la mesure de la TEWL, que la fonction de barrière est moins efficace chez les prématurés (Wilson et Maibach, 1980). Selon Mancini, la TEWL est 10 fois plus élevée chez l'enfant prématuré de 24 semaines que chez l'enfant né à terme (Mancini, 2004). Ce dernier présente une TEWL faible (valeur d'environ 6 à 8 g/m²/h) proche de celle d'un adulte non exposé à des conditions de sudation excessive (Barbarot et Stadler, 2003 ; Stadler, 2006) (Figure 11).

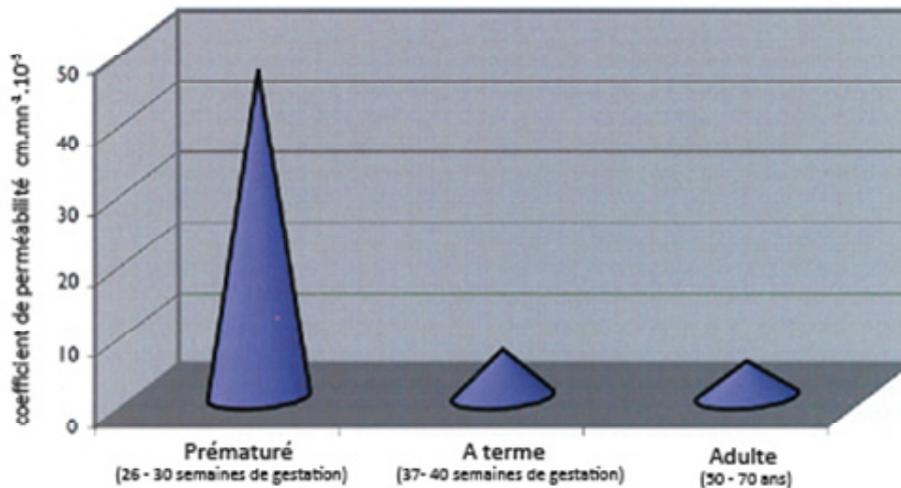


Figure 11 : Coefficients de perméabilité cutanée chez le prématuré, le nouveau-né à terme et l'adulte [source : Stadler, 2006]

Dans une étude menée chez des enfants (âgés de 1 à 6 ans) et leurs parents, les paramètres physiologiques de la peau comme la TEWL mais également l'hydratation du *stratum corneum* et les valeurs de pH ne diffèrent pas significativement (Fluhr *et al.*, 2000).

> Hormis pour les prématurés, la peau des nouveau-nés et des enfants de moins de trois ans de manière générale, est donc considérée comparable à celle de l'adulte en termes d'épaisseur et de perméabilité (Afssaps, 2010d).

III.B.1.a.vi. L'importance du pH cutané

Indépendamment de l'âge gestationnel, des processus de maturation supplémentaires se déroulent au cours des premières semaines de vie, notamment la formation de l'acidité de surface de la peau.

Chez un nouveau-né, le pH est neutre et baisse très rapidement dans les premiers jours suivant la naissance compte tenu de la présence d'un certain nombre d'acides au niveau de la couche cornée (acide lactique, acides aminés libres). Le pH s'établit entre 4,5 et 6 permettant le maintien d'une flore microbienne normale saprophyte (Afssaps, 2010c).

L'acidité de la surface cutanée joue un rôle essentiel dans la formation et la structure des lipides épidermiques et, par conséquent, sur l'effet de barrière de l'épiderme. En effet, l'acidité permet l'activation des enzymes responsables de la synthèse des lipides épidermiques. Par exemple, la

transformation des glycolipides en céramides est catalysée par une enzyme appartenant au groupe des hydrolases acides (Lafforgue, 2008). Le pH cutané intervient également dans le processus de régulation de la desquamation des cornéocytes ainsi que dans le maintien de l'intégrité et la cohésion de la couche cornée (Fluhr, 2009).

III.B.1.b. D'autres facteurs à prendre en compte

La peau du nouveau-né, prématurité exclue, étant fonctionnelle et le passage transcutané étant comparable à celui retrouvé chez l'adulte, d'autres facteurs doivent être pris en compte pour expliquer un risque accru de toxicité systémique dans cette population.

III.B.1.b.i. Le rapport surface/masse corporelle

Chez le nouveau-né, la surface d'exposition de la peau rapportée au poids du corps est proportionnellement beaucoup plus importante que chez l'adulte (Stadler, 2006). Pour une surface donnée, l'absorption reste identique chez le nouveau-né et la dilution des produits absorbés se fera dans un volume moins important que chez l'adulte (Tableau V). La concentration plasmatique après absorption sera donc plus élevée chez l'enfant, ce qui peut induire une toxicité systémique plus importante ou différente de celle observée chez l'adulte³³ (Amoric, 2000 ; Bourillon, 2008).

	Nouveau-né	Nourrisson	Enfant	Adulte
Surface (en cm ² / en %)	2 200 13%	4 300 25%	11 000 65%	17 000 100%
Poids (en kg)	3,4	10	30	70
Dose systémique (en mg/kg)	2,7	1,7	1,5	1

Tableau V : Différences de surface et de poids corporels influençant sur la dose systémique chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adulte
[source : Stadler, 2006]

³³ Une étude a été menée sur l'absorption cutanée de l'acide salicylique (absorption de 20%). La surface corporelle du nourrisson représentant 13 % de celle de l'adulte, la dose administrée chez l'enfant a donc été rapportée à 13% par rapport à la dose utilisée chez l'adulte (soit 13 mg administré chez l'enfant pour 100 mg chez l'adulte). Finalement, la dose systémique absorbée est de 0,76 mg/kg chez le nourrisson contre 0,28 mg/kg chez l'adulte soit quasiment une multipliée d'un facteur 3.

III.B.1.b.ii. Le système Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination

Des différences d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (Tableau VI) existent entre l'enfant et l'adulte (Afssaps, 2010c ; Ginsberg *et al.*, 2004 ; Scheuplein *et al.*, 2002).

Distribution	
<i>Eau</i>	Eau extracellulaire représente 40% du poids total chez le nouveau-né 26-30% chez l'enfant de 1 an 50-60% chez l'adulte
<i>Tissu adipeux</i>	Enfant : tissu proportionnellement plus élevé (par rapport à l'adulte)
<i>Muscle</i>	Nouveau-né: masse musculaire plus faible (par rapport à l'adulte)
<i>Cerveau</i>	Enfant: masse relative du cerveau plus élevée, contenu myélinique plus faible, flux sanguin plus élevé et barrière sanguine réduite (par rapport à l'adulte)
<i>Protéines plasmatiques totales</i>	Taux plus faible entre nouveau-né et enfant qu'entre enfant et adulte Composition différente entre nouveau-né/enfant Enfant : affinités de liaisons aux protéines sériques plus faibles (par rapport à l'adulte) → Enfant : proportion plus élevée des substances libres circulantes (par rapport à l'adulte)
<i>Volume de distribution</i>	Enfant : compartiment hydrique extracellulaire environ 2 fois plus élevé (par rapport à l'adulte) → Enfant : volume de distribution pour des substances polaires plus important (par rapport à l'adulte)
Métabolisme	
<i>Phase I</i>	Cytochromes P 450 : Développement fœtal graduel, immatures à la naissance, nécessitent une maturation postnatale. Certains sont plus actifs chez le nouveau-né (par rapport à l'adulte) Variations individuelles importantes
<i>Phase II</i>	Glucuroconjugaison déficiente à la naissance. Maturation en 3-4 semaines. Sulfoconjugaison active à la naissance et chez le jeune enfant
<i>Biotransformation</i>	Nouveau-né : biotransformation plus faible (par rapport à l'adulte) Mécanismes alternatifs chez le nouveau-né.
Elimination	
<i>Filtration glomérulaire</i>	Faible chez le nouveau-né. Augmente rapidement au cours de la première année
<i>Sécrétion tubulaire</i>	Maturation plus tardive que la filtration glomérulaire. Comparable à l'adulte vers un an.
<i>Clairance</i>	Plus importante chez le nourrisson que chez l'enfant plus âgé (par rapport à l'adulte)
Eau corporelle	
Totale	90% du poids corporel durant le 2 nd trimestre de gestation, 75% à la naissance, atteint le niveau adulte (60%) vers l'âge de 3 mois
<i>Extracellulaire</i>	60% du poids corporel durant le 2 nd trimestre de gestation, 40-45% à la naissance, décroit jusqu'à 30% vers l'âge de 1 an.
<i>Intracellulaire</i>	Augmente rapidement jusqu'à environ 35% du poids corporel vers le 2 nd trimestre de gestation. Taux constant durant l'enfance autour de 40%
<i>Plasmatique</i>	Taux constant autour de 4-5% du poids corporel
Lipides corporels	
	Passent de 1-3% du poids corporel en milieu de gestation, à environ 16% à terme avec un pic à environ 25% vers 6-9 mois, diminuent vers 6-7 ans pour atteindre le niveau adulte.

Tableau VI : Différences d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion entre le nouveau-né, l'enfant et l'adulte
[source : Afssaps, 2010c]

Il faut donc tenir compte des particularités pharmacocinétiques du nouveau-né :

- une moindre fixation sur les protéines plasmatiques entraîne une augmentation de la fraction libre,
- une faible activité du métabolisme des cytochromes P450 induit une baisse du métabolisme oxydatif et donc une baisse d'inactivation des produits,
- une diminution des processus de conjugaison et de détoxification limite l'inactivation des substances,
- une diminution de la filtration glomérulaire conduit à une diminution de l'élimination urinaire,
- une teneur corporelle en eau plus importante et en lipides plus faible que chez l'adulte entraîne des modifications de répartitions des substances dans l'organisme.

Il résulte de ce profil métabolique un allongement de la vie plasmatique des substances et un risque accru de toxicité, plus important encore chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme (Bourillon, 2008).

D'après la synthèse réalisée par le groupe de travail de l'Afssaps, les enfants ne sont généralement pas plus sensibles à la toxicité des substances chimiques que les adultes et ne présentent pas davantage de risque tant que le niveau d'exposition ne dépasse pas les doses de saturation des systèmes de détoxification.

Les capacités métaboliques des nouveau-nés sont rapidement matures. Les variations inter-individuelles du système ADME semblent être en constante évolution jusqu'à l'âge de deux ans environ (Afssaps, 2010c).

Concernant la barrière hémato-encéphalique (BHE), à l'interface entre le sang et le système nerveux central, la notion d'immatunité ne doit plus être retenue, la communauté scientifique s'orientant vers une fonctionnalité différente plutôt qu'une immaturité du système.

D'anciennes données avaient suggéré un fonctionnement immature de la BHE, alors que chez l'enfant, cette dernière serait une barrière fonctionnelle et dynamique, différente des adultes, mais adaptée à des besoins et un environnement spécifiques (Johansson *et al.*, 2008).

Quel que soit le degré de maturation cérébrale, plusieurs paramètres conditionnent la diffusion d'une substance à travers la BHE, dont sa liposolubilité, son poids moléculaire, sa concentration plasmatique et son degré de liaison aux protéines plasmatiques.

Une substance traversera d'autant plus facilement la BHE si elle est liposoluble, que son poids moléculaire est faible, que sa concentration plasmatique est élevée et que son degré de liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Pour apprécier l'exposition à une substance, il semble donc plus pertinent d'évaluer la probabilité de passage en fonction des propriétés physicochimiques et pharmacologiques de chaque substance.

Les substances liposolubles diffusent facilement dans tous les cas, que la BHE soit mature ou non. Pour les substances non liposolubles, il est maintenant acquis que les jonctions serrées sont présentes et fonctionnelles dès la naissance. Chez l'adulte, il existe une diffusion passive des substances non liposolubles tandis que le mode de transport est plus complexe dans le cerveau immature (Auvin, 2009).

Beaucoup, sinon la plupart des mécanismes enzymatiques cérébraux prenant en charge les substances chimiques exogènes sont matures entre l'âge de six mois et un an (Johansson *et al.*, 2008).

Beaucoup de variations inter-individuelles sont observées dans la population des enfants de moins de trois ans. Cependant, l'extrapolation est limitée par le faible niveau de données *in vivo*³⁴ obtenues chez cette population. Pour pallier ce manque d'information, des modélisations sont en cours de développement (Pohl *et al.*, 2005).

> En l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y a pas donc pas de données précises sur les tranches d'âges exactes pour lesquelles les différents degrés de maturité métabolique sont atteints. L'Afssaps estime donc que le rapport surface/masse corporelle est le seul paramètre réellement approché et relativement homogène dans la population enfant (Afssaps, 2010d).

III.B.1.b.iii. *Les facteurs comportementaux*

D'autre part, il est bien précisé dans le document de l'Afssaps, qu'il convient de prendre en compte les caractéristiques évolutives de l'enfant sur le plan physiologique (par exemple, la variation des proportions relatives des différentes parties du corps en fonction de l'âge) et comportemental

³⁴ Les études *in vivo* chez les nouveau-nés ou sont restreintes pour des raisons éthiques et techniques.

(sucements, frottements...). L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans n'est donc pas seulement une extrapolation linéaire des risques potentiels encourus par les adultes mais bien l'analyse du risque inhérent à l'âge et l'étape de la vie de l'enfant.

Il conviendra, par exemple, d'examiner la possibilité d'une exposition secondaire par voie orale résultant du contact main - bouche après application d'un produit cosmétique sur le corps, y compris les mains (Afssaps, 2010d).

III.B.1.b.iv. Les facteurs liés aux modalités d'application du produit

Site anatomique d'application

Le site anatomique d'application est également un paramètre important à considérer compte tenu des variations d'épaisseur et de composition de la couche cornée (lipides, hydratation) ou encore de la densité des annexes pilo-sébacées qui peuvent modifier l'absorption cutanée. L'absorption est très variable d'une zone à l'autre du tégument, expliquant les variations de pénétration transcutanée d'une même préparation en fonction de son site d'application (Bourillon, 2008).

Par exemple, le coefficient d'absorption peut varier de 1 à 200 selon l'endroit du corps considéré (Tableau VII) (Stadler, 2006).

Site d'application	Coefficients d'absorption
Plante	0,14
Paume	0,83
Avant-bras	1
Dos	1,7
Scalp	3,5
Front	6
Scrotum	42

Tableau VII : Coefficients d'absorption en fonction du site d'application du produit
[source : Stadler, 2006]

Mode d'application

Introduite par le SCCS³⁵, la notion de facteur de rétention permet de tenir compte du rinçage et/ou de la dilution de produits finis lors de l'application sur peau mouillée ou sur cheveux (gels douches, shampoings, teintures capillaires).

³⁵ Cette notion a été introduite par la 4^{ème} version des recommandations du SCCNFP (prédécesseur du SCCS) (SCCNFP, 2000).

Pour les adultes, les valeurs des facteurs de rétention varient entre 1 et 10 % selon la catégorie de produits.

> Pour les « produits à rincer », l'Agence recommande (Afssaps, 2010d) :

- de faire figurer la nécessité du rinçage du produit sur l'étiquetage et, si nécessaire, les modalités de ce rinçage doivent être explicitées sur le conditionnement primaire ou dans le mode d'emploi ;
- de démontrer l'efficacité du rinçage, afin de déterminer un facteur de rétention cutané du produit après rinçage qui sera utilisé pour estimer l'exposition du consommateur ;
- d'appliquer, en l'absence de valeurs expérimentales, un facteur de sécurité additionnel en considérant une rétention de 10%. Plus réaliste que la valeur de 1%, il évite d'appliquer le cas le plus maximalisant (ou « *worst case scenario* »), soit un facteur de rétention de 100%, qui serait en contradiction avec le principe même du rinçage.

III.B.2. Les 2 cas particuliers mis en évidence par l'Afssaps

Afin de garantir l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, l'Afssaps recommande de renforcer l'évaluation de la sécurité pour deux catégories de produits spécifiques :

- d'une part, les produits destinés à être appliqués sur le siège,
- d'autre part, les « produits sans rinçage ».

Tant sur le plan des données de sécurité requises, que sur le plan des scénarios d'exposition, les conditions particulières de surface, de conditions d'utilisation, de site et de fréquence d'application devront être pris en compte (Afssaps, 2010d).

III.B.2.a. Le cas particulier du siège

Dans son document, l'Afssaps considère que le siège représente une zone d'exposition très spécifique qui constitue un risque majeur à prendre en compte lors de l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.

En effet, le siège représente une surface corporelle importante (10% de la surface corporelle chez l'enfant soit 220 cm²).

De plus, la couche cornée, dont l'épaisseur est déjà faible au niveau des zones génitales, peut être soumise à plusieurs facteurs externes d'agression et des facteurs favorisant la pénétration des substances (Figure 12) (Beguin, 2006) :

- **l'humidité**, qui entraîne une hydratation et une macération excessives de la couche cornée. La peau humide devient plus sensible aux frottements et aux irritants comme les enzymes fécales. L'humidité est également à l'origine d'une altération cutanée augmentant la sensibilité aux bactéries et qui peut, par conséquent, entraîner une éventuelle croissance microbienne;
- **les selles**, composées d'enzymes (protéases et lipases) ainsi que de sels biliaires. Les protéases vont attaquer les protéines des cornéocytes. Les lipases, dont l'effet est potentialisé par les sels biliaires, modifient le *stratum corneum* en agissant sur les lamelles lipidiques interstitielles. Les sels biliaires provoquent également un effet irritant qui diminue la perméabilité de la peau et favorise l'apparition d'érythèmes fessiers;
- **l'urine**, qui en entrant en contact avec les selles, est soumise aux uréases des microbes fécaux qui transforment l'urée en ammoniac, une substance alcaline;
- **l'élévation du pH cutané** (liée à la libération d'ammoniac mais également à l'humidité, à l'utilisation de savons alcalins ou encore à l'occlusion) réactive les protéases et les lipases fécales. La désorganisation de la structure de la couche cornée liée à l'action de ces enzymes entraîne donc une diminution de l'efficacité de barrière cutanée. Le pH alcalin va également déséquilibrer la flore microbienne au profit de la prolifération des bactéries pathogènes et des levures, responsables de l'érythème fessier.

Compte tenu de tous ces facteurs, le risque de lésions au niveau du siège est donc particulièrement élevé. Bien que l'utilisation de changes à usage unique ait permis une diminution significative de l'incidence et de la sévérité de l'érythème fessier, cette zone représente un environnement occlusif, avec une température et une humidité élevées jusqu'à l'acquisition de la propreté (vers l'âge de deux ou trois ans). Ces conditions cinétiques sont potentialisées par des applications répétées de produit à chaque change de l'enfant (en moyenne six fois par jour) et exacerbent donc l'absorption des substances déjà favorisée par une barrière cutanée fine et fragile.

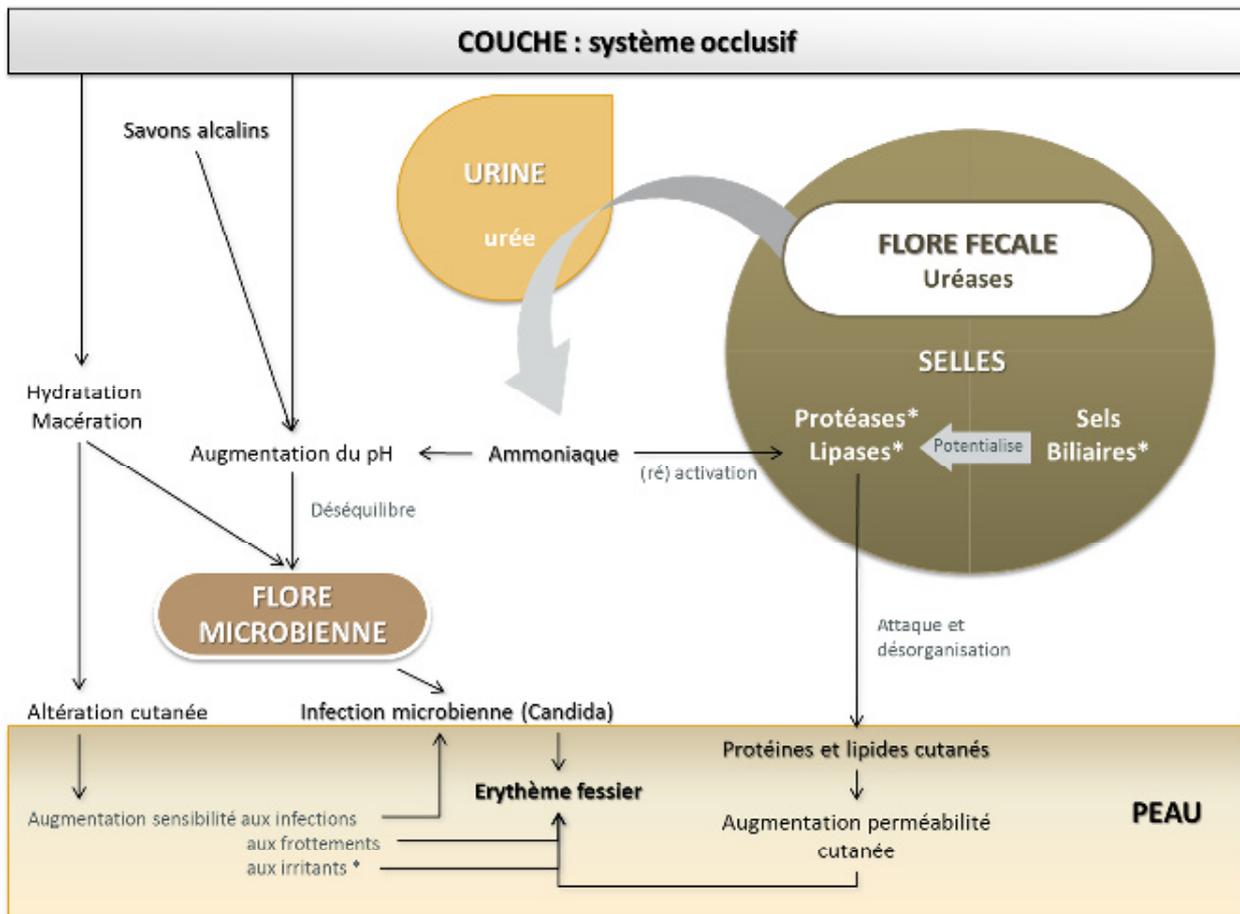


Figure 12 : Interactions des différents facteurs favorisant l'augmentation de la perméabilité cutanée au niveau du siège [adapté de Beguin, 2006]

> Pour les produits susceptibles d'être appliqués sur le siège, l'Afssaps recommande (Afssaps, 2010d) :

- d'obtenir certaines données toxicologiques minimales requises sur les ingrédients,
- d'appliquer, à titre de précaution, un scénario le plus maximalisant (ou « *worst case scenario* »), c'est-à-dire de considérer systématiquement une absorption cutanée totale (valeur de 100%).

III.B.2.b. Le cas particulier des produits sans rinçage

Les produits sans rinçage sont susceptibles d'être appliqués plusieurs fois par jour et sans limitation de durée. Ils entrent en partie dans la problématique des toxicités à très long terme et des multi-expositions potentielles pour lesquelles, il manque actuellement un certain nombre de connaissances.

> Pour les produits sans rinçage, l'Afssaps recommande d'obtenir certaines données toxicologiques minimales requises sur les ingrédients (Afssaps, 2010d).

CHAPITRE 2 : CAS CONCRET DE L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ D'UN PRODUIT COSMÉTIQUE SUR LA SANTÉ HUMAINE

L'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique est une démarche intellectuelle qui permet de faire la synthèse de tous les éléments et informations disponibles sur un produit et les ingrédients entrant dans sa composition.

Bien que des lignes directrices donnent un cadre général, l'expertise est réalisée au cas par cas, chaque produit ayant ses propres spécificités. Il est donc impossible de détailler de manière exhaustive tous les aspects de cette expertise mais nous tenterons d'en montrer l'approche globale. Pour cela, la démarche sera illustrée au fur et à mesure par l'exemple d'un *produit XXXX*. Il sera représenté par :

- *le texte bleu en italique pour le produit destiné aux adultes,*
- *le texte marron en italique pour le produit destiné aux enfants de moins de trois ans.*

Afin de mettre en évidence le processus d'évaluation, nous utiliserons un plan qui sera discuté ultérieurement et qui nous semble plus pertinent que celui détaillé dans l'annexe I du règlement. Seule l'évaluation de la sécurité est réalisée dans cette expertise, les aspects relatifs à l'efficacité du produit ne sont donc pas traités dans le rapport sur la sécurité d'un produit cosmétique.

I. PREREQUIS

I.A. Vérification du cadre législatif

Comme évoqué précédemment, il est primordial de s'assurer que le produit appartient bien au cadre cosmétique et qu'il ne tombe pas dans d'autres domaines d'expertises qui nécessitent des exigences particulières. Il convient donc de vérifier, en amont de l'expertise, que les fonctions et allégations prévues pour le produit concordent réellement avec la définition du produit cosmétique.

Le produit XXXX est une crème hydratante destinée à être appliquée sur les zones sèches et sensibles du visage de l'adulte.

I.B. Un rapport pour une formule

L'expertise doit être réalisée sur une formule strictement définie. En effet, la formule qualitative et quantitative du produit représente le point de départ de l'ensemble du dossier et sera le support de travail de l'évaluateur de la sécurité pour mener à bien son expertise.

Il conviendra de décrire de manière précise chacune des matières premières entrant dans la composition du produit (dénomination, fournisseur, composition exacte y compris les conservateurs ajoutés pour préserver le mélange, les antioxydants ou encore les solvants, ainsi que l'origine et la fonction de la matière) et sa concentration.

La formule du produit XXXX est récapitulée dans le Tableau VIII.

Réf.	Dénomination INCI	N° CAS	N° EINECS/ ELINCS	% (m/m) incorporation dans la formule	% (m/m) dans la matière première	% (m/m) dans le produit fini	Fonction prévue	Fournisseurs
MP001	AQUA	7732-18-5	231-791-2	56,55	100	56,55	SOLVANT	-
MP002	ZINC OXIDE	1314-13-2	215-222-5	10	100	10	ACTIF	A
MP003	GLYCERIN	56-81-5	200-289-5	20	100	20	HUMECTANT	B,C
MP004	PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL	8007-69-0	-	12	99	11,88	ACTIF	B
	TOCOPHEROL	10191-41-0	233-466-0		1	0,12	ANTI OXYDANT	
MP005	PHENOXYETHANOL	97-59-6	202-592-8	0,7	100	0,7	CONSERVATEUR	D
MP006	TOCOPHEROL	10191-41-0	233-466-0	0,4	100	0,4	ANTI OXYDANT	E
MP007	SODIUM HYDROXIDE	5949-29-1	201-069-1	0,25	100	0,25	AJUSTEUR DE PH	A
MP008	METHYLISOTHIAZOLINONE	2682-20-4	220-239-6	0,1	9,5	0,0095	CONSERVATEUR	F
	AQUA	7732-18-5	231-791-2		90,5	0,0905		

total 100

Tableau VIII : Formule du produit « Crème hydratante visage XXXX – réf. 1234 »

I.C. Eléments mis à disposition de l'expert

En plus de la formule qualitative et quantitative, il est important que l'évaluation de la sécurité soit réalisée à partir d'un certain nombre d'informations et de documents mis à disposition par la personne responsable. Une liste non exhaustive de ces éléments est disponible en [Annexe 1](#).

I.D. Aspects réglementaires

I.D.1. Responsabilités

Le règlement cosmétique insiste sur les notions de responsabilités, notamment par l'introduction de la « personne responsable » détaillée précédemment. Il paraît donc pertinent de rappeler, en préambule du rapport sur la sécurité, les responsabilités incombant aux différentes personnes physiques ou morales impliquées : la personne responsable, les responsables de la production, du conditionnement et de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine.

I.D.2. Conformité réglementaire par rapport aux substances listées dans les annexes

Avant d'effectuer l'évaluation de la sécurité en termes d'innocuité et de tolérance, il est nécessaire de vérifier la conformité du produit, d'un point de vue réglementaire par rapport aux différentes annexes listant les substances autorisées, soumises à restriction et interdites. Dans notre exemple, nous nous appuyerons sur les annexes de la directive 76/768/CEE. En effet, bien que le règlement reprenne les différentes annexes déjà présentes dans la directive, elles ne sont, à l'heure actuelle, pas totalement mises à jour.

Aucune substance entrant dans la composition du produit XXXX n'est listée dans l'annexe II de la directive (substances interdites).

Le SODIUM HYDROXIDE appartient à l'annexe III (substances soumises à restrictions). En tant que régulateur de pH, sa présence ne doit pas entraîner un pH supérieur à 11, ce qui est bien le cas du produit expertisé (pH entre 5,2 et 6).

Concernant les colorants (annexe IV de la directive), le ZINC OXIDE (ou CI 77947) est un colorant admis pour tous produits cosmétiques.

En ce qui concerne les conservateurs (annexe VI de la directive), la METHYLISOTHIAZOLINONE (0,00950 %) et le PHENOXYETHANOL (0,7%) sont bien présents en concentrations inférieures aux concentrations maximales autorisées, respectivement de 0,01% et 1%.

La formule expertisée est donc conforme aux annexes de la directive 76/768/CE consolidée.

De plus, la formule ne nécessite pas l'étiquetage d'allergènes car aucune des vingt-six substances potentiellement allergisantes définies dans la directive du 2003/15/CE n'est présente à un taux supérieur à 0,001 % dans ce produit non rincé.

II. EVALUATION DU RISQUE TOXICOLOGIQUE

II.A. Risque systémique lié aux matières premières

La démarche d'évaluation de la sécurité suit les différentes étapes de l'évaluation du risque décrites précédemment :

- l'identification et la caractérisation des **dangers liés** aux propriétés intrinsèques des ingrédients,
- l'évaluation de l'**exposition** du consommateur dans les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation,
- puis la caractérisation des **risques** par le calcul des marges de sécurité.

II.A.1. Evaluation des dangers

L'évaluation des dangers est basée sur deux types de données :

- les données de caractérisation ou spécifications physico-chimiques,
- et les données de sécurité ou données toxicologiques.

II.A.1.a. **Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés physico-chimiques des ingrédients sont considérées comme des informations cruciales dans la mesure où elles peuvent influencer la biodisponibilité et la toxicité d'une substance. Par exemple, un composé hydrophobe de faible poids moléculaire est plus susceptible de pénétrer à travers la peau qu'un composé hydrophile de haut poids moléculaire. De plus, certains modèles *in silico* utilisent les propriétés physico chimiques pour réaliser des prédictions sur la toxicité des substances.

Les données de caractérisation à prendre en compte sont détaillées dans les recommandations du SCCS et sont représentées dans le [Tableau IX](#).

Les données sur les impuretés sont particulièrement importantes et peuvent varier considérablement d'un fournisseur à l'autre. Il conviendra de leur porter une attention particulière lors de l'expertise. Selon la teneur et le profil toxicologique, l'expert pourra décider de calculer des marges de sécurité pour les impuretés présentes dans le produit fini.

Données de caractérisation ou propriétés physico-chimiques	
1	Identité chimique (dénomination INCI, composition qualitative et quantitative, n° CAS, structure, origine et principales étapes de fabrication)
2	Forme physique
3	Poids moléculaire
4	Caractérisation et pureté de la substance
5	Caractérisation des impuretés ou contaminants associés (métaux lourds, résidus phytosanitaires, solvants résiduels, monomères)
6	Solubilité
7	Coefficient de partage octanol/eau (Log Po/w)
8	Stabilité et homogénéité
9	Utilisation et fonctions
10	Autres spécifications physico-chimiques pertinentes

Tableau IX : Données de caractérisation à prendre en compte pour les matières premières cosmétiques
[source : SCCS, 2011]

II.A.1.b. Profil toxicologique des ingrédients

Chaque produit cosmétique est considéré comme la résultante d'une combinaison d'ingrédients. Pour évaluer de manière objective la sécurité du produit fini, toutes les données toxicologiques disponibles de tous les ingrédients doivent être prises en considération par l'évaluateur dans la mesure où elles sont pertinentes.

Dans les opinions du SCCS, les données de sécurité peuvent être regroupées de la manière suivante (Tableau X) :

Données de sécurité ou données toxicologiques		
1	<i>Toxicité aiguë</i>	Toxicité aiguë par voie orale Toxicité aiguë par cutanée Toxicité aiguë par inhalation
2	<i>Irritation et corrosivité</i>	Irritation cutanée Irritation des muqueuses / irritation oculaire
3	<i>Sensibilisation cutanée</i>	
4	<i>Absorption percutanée</i>	
5	<i>Toxicité à doses répétées</i>	Toxicité subaiguë (28 jours) Toxicité subchronique (90 jours) Toxicité chronique (>12 mois)
6	<i>Mutagenicité/génotoxicité</i>	
7	<i>Cancérogenèse</i>	
8	<i>Reprotoxicité</i>	Reprotoxicité sur 2 générations Tératogenèse
9	<i>Toxicocinétique</i>	
10	<i>Phototoxicité induite</i>	Photoirritation et photosensibilisation Photomutagenicité et photoclastogénicité
11	<i>Données chez l'homme</i>	

Tableau X : Données de sécurité à prendre en compte pour les substances et matières premières cosmétiques
[source : SCCS, 2011]

En fonction du type d'évaluation (SCCS ou évaluateur indépendant), le niveau des données minimales requises pourra varier (Figure 13).

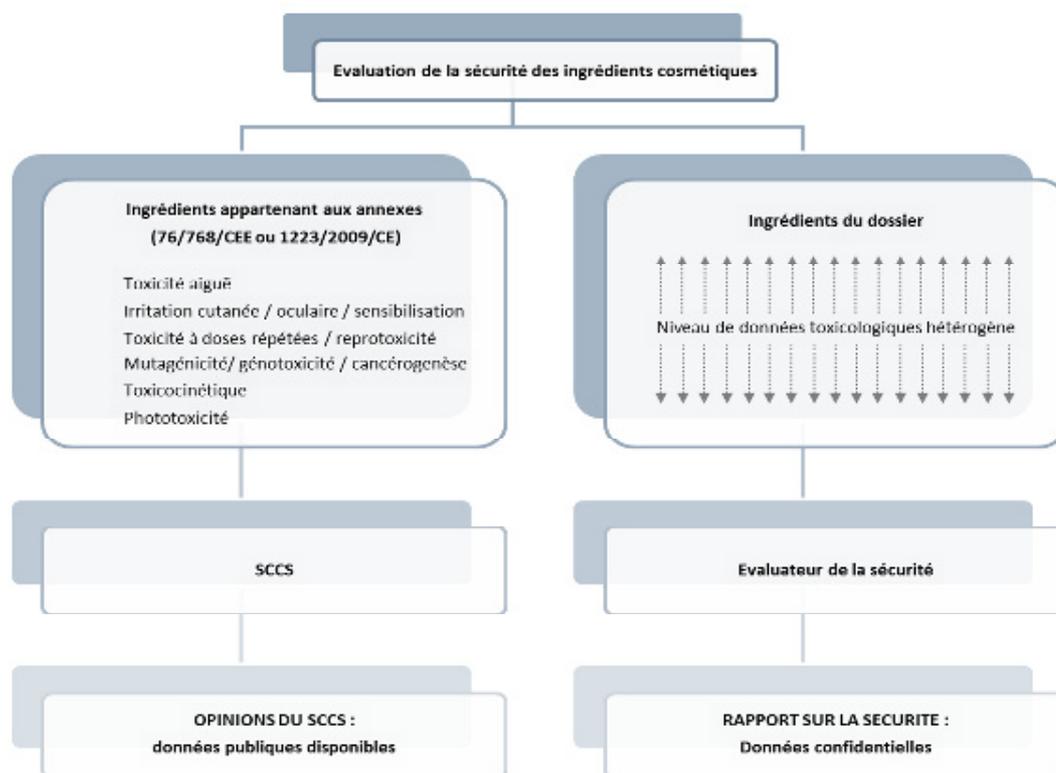


Figure 13 : Données de sécurité requises selon la dichotomie de l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques [source : Pauwels et Rogiers, 2010]

Les points 1 à 6 présentés dans le [Tableau X](#) constituent les données de sécurité minimales requises lors d'une évaluation de la sécurité d'un ingrédient par le SCCS. Les points 7, 8 et 9, ainsi que des données complémentaires de génotoxicité et/ou mutagénicité peuvent devenir nécessaires dès lors qu'une exposition par voie orale est prévisible ou dans les cas où l'absorption percutanée est importante. Les données de phototoxicité sont requises si le produit cosmétique est destiné à être appliqué sur une peau exposée au soleil.

Pour les ingrédients à la charge des évaluateurs, il est généralement admis qu'il existe un minimum en dessous duquel l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient devient quasiment impossible. Il conviendra de disposer au minimum des données toxicologiques suivantes :

- toxicité aiguë (orale, cutanée, inhalée),
- irritation cutanée et oculaire,

- essai de sensibilisation,
- données de mutagénicité.

Il est important de noter qu'une matière première peut contenir plusieurs substances (*dans le produit XXXX, le cas de la matière MP004*) : les données de sécurité portant sur la matière première dans sa globalité doivent donc être considérées dès lors qu'elles sont disponibles. En leur absence, les données toxicologiques de chacune des substances seront prises en compte.

D'une manière générale, l'évaluation est basée sur des données expérimentales provenant d'études non cliniques effectuées *in vivo* (chez l'animal) ou *in vitro* (selon des méthodes alternatives validées). Cependant, il est aussi possible d'utiliser les données obtenues chez l'homme, dérivées de la pratique médicale ou d'études spécifiques telles que des études cliniques sur des volontaires ou sur des groupes fortement exposés (données épidémiologiques sur des travailleurs).

Les données ainsi que leur source doivent être clairement référencées dans le profil toxicologique.

Les compositions parfumantes représentent un cas particulier. Leur sécurité est assurée par le fabricant de la matière première qui doit fournir des certificats³⁶ permettant de garantir l'innocuité de la composition parfumante dans certaines conditions d'utilisation.

II.A.1.b.i. *Recueil des données existantes*

La recherche de données de sécurité pourra se faire à partir de plusieurs sources (Afsaps, 2006 ; Pauwels et Rogiers, 2007a) :

- les fiches de données de sécurité établies par le fabricant ou le fournisseur de l'ingrédient,
- les informations émises par les organisations professionnelles et de santé : Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS),
- la littérature scientifique non clinique, clinique et épidémiologique obtenue dans les revues scientifiques ou via les banques de données électroniques : Medline, Toxline,
- les avis de comités d'experts scientifiques : SCCS, Conseil de l'Europe, *Cosmetic Ingredient Review* (CIR), *National Toxicology Program* (NTP), *International Agency for Research*

³⁶ Par exemple, le certificat IFRA (*International Fragrance Association*) autorise l'utilisation de la composition parfumante à un certain pourcentage en fonction du type de produit cosmétique.

on Cancer (IARC), Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA), Organisation mondiale de la Santé (OMS), European Food Safety Authority (EFSA), High Production Volume Challenge Program, Human and Environmental Risk Assessment (HERA), United States Environmental Protection Agency (US EPA), National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS)...

- les données issues de la cosmétovigilance.

Dans un premier temps, la recherche portera sur la substance elle-même. Les données pourront ensuite être complétées en analysant des informations portant sur des substances proches ou analogues.

L'évaluateur de la sécurité devra apprécier la recevabilité des données disponibles et si elles sont jugées insuffisantes, il devra préciser les données supplémentaires à obtenir.

II.A.1.b.ii. *Acquisition de données nouvelles*

De nouvelles études *in vitro* et/ou *in vivo* (non cliniques et cliniques) pourront être réalisées à la demande de l'évaluateur. En vue de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais non cliniques, toute nouvelle étude devra être effectuée selon les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Compte tenu de sa nature et de ses utilisations, nous considérons l'eau comme atoxique quelle que soit sa concentration dans le produit fini et nous nous affranchissons d'établir son profil toxicologique (sous réserve que les données physico-chimiques et microbiologiques sur la matière première soient acceptables).

Tous les autres profils toxicologiques sont établis sur la base des données fournies par le fabricant et des données de la littérature ou encore des bases de données disponibles sur internet. Les informations disponibles sont listées, ainsi que leurs références selon le même ordre que celui utilisé dans les opinions du SCCS. Pour exemple, le profil de la METHYLISOTHIAZOLINONE est présenté dans l'Annexe 2.

II.A.1.c. **Choix des NOAEL**

Le choix de la valeur toxicologique d'une matière première ou d'une substance dépend des données disponibles et de leur pertinence (voie d'administration, durée, espèce...).

De manière générale, les valeurs toxicologiques (NOAEL, LOAEL ou BMD) sont obtenues dans des études de toxicité à doses répétées (28 ou 90 jours notamment). A l'heure actuelle, peu d'études par voie dermale sont disponibles comparativement aux essais réalisés par voie orale.

Dans certains cas, aucune valeur toxicologique n'est disponible. Il conviendra alors d'analyser d'autres éléments (historique d'utilisation, caractère physiologique ou alimentaire...).

Pour les matières premières entrant dans la composition du produit XXXX, aucune valeur n'étant disponible, les valeurs toxicologiques retenues portent sur les substances (Tableau XI).

SUBSTANCE	Valeur toxicologique retenue (mg/kg pc/j)	Justification de la valeur toxicologique retenue (type d'étude, espèce, voie, durée)			
GLYCERIN	24000	Etude clinique	Homme	Orale	50 jours
PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL	ND *				
ZINC OXIDE	1,03	Etude clinique	Homme	Orale	10 jours (population sensible : femmes)
TOCOPHEROL (ALPHA)	2	DJA	Homme	Orale	
PHENOXYETHANOL	80	Etude subchronique	Rat	Orale	13 semaines
SODIUM HYDROXIDE	ND*				
METHYLISOTHIAZOLINONE	19	Etude subchronique	Rat	Orale	90 jours

*ND : non déterminé

Tableau XI : Valeurs toxicologiques retenues pour les substances entrant dans la composition du produit XXXX

II.A.2. Détermination de l'exposition des consommateurs dans les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation

II.A.2.a. Scénarios d'exposition

L'évaluation de la sécurité n'est pas uniquement basée sur les propriétés toxicologiques intrinsèques des ingrédients mais également sur la manière dont le produit cosmétique est utilisé. La réglementation stipule que les « *produits cosmétiques ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation* » (76/768/CEE ; 2009/1223/CE). Il convient donc de distinguer l'utilisation raisonnablement prévisible (usage sortant du cadre délimité par la personne responsable mais cependant prévisible) du mésusage (utilisation non conforme du produit).

Par exemple, l'utilisation normale et raisonnablement prévisible du produit XXXX est une application sur la peau avec un éventuel contact avec les yeux. Le mésusage sera, par exemple, l'ingestion volontaire du produit.

Compte tenu de la diversité des types de produits, de nombreux scénarios d'exposition sont envisageables (SCCS, 2011). Par exemple,

- les savons seront appliqués dilués, bien que la surface d'application puisse être très étendue, ils seront rincés rapidement ;
- les produits utilisés sur les lèvres pourront être ingérés ;
- les produits cosmétiques utilisés sur le contour des yeux et au niveau des organes génitaux externes pourront entrer en contact respectivement avec la conjonctive et la muqueuse ;
- les lotions et crèmes pour le corps pourront être appliquées sur de larges surfaces et rester en contact avec la peau pendant plusieurs heures.

Dans la version révisée de ses recommandations, le SCCS fournit des données d'exposition, mises à jour pour un certain nombre de types de produits cosmétiques, provenant de deux sources :

- d'une part, du document « *Cosmetic fact sheet* » établi par le *Rijksinstituut voor Volksgezondheid & Milieu*³⁷ (RIVM) qui synthétise un grand nombre de données (RIVM, 2006),
- d'autre part, d'une vaste étude européenne menée par des industries cosmétiques sous la direction du Colipa. L'étude a été menée entre 2003 et 2009 sur 12 types de produits³⁸ (Hall *et al.*, 2007 ; McNamara *et al.*, 2007 ; Hall *et al.*, 2011). Le but était de construire un modèle de population statistique probabiliste basé sur des données réelles en combinant plusieurs bases de données à l'aide d'un modèle statistique. Au total, les données recueillies sont représentatives d'un échantillon de 284,5 millions d'habitants dans 15 Etats membres et permettent d'obtenir des résultats robustes qui pourront être utiles tant aux industriels qu'aux autorités.

³⁷ L'Institut national pour la santé publique et l'environnement (RIVM) est un centre d'expertise travaillant principalement pour le gouvernement hollandais dans les domaines de la santé, de la nutrition et de la protection de l'environnement.

³⁸ La première partie menée entre 2003 et 2005 comptait 7 types de produits (lotion pour le corps, déodorant spray, déodorant non spray, produit hydratant pour le visage, shampoing, rouge à lèvres et dentifrice). La deuxième partie menée entre 2006 et 2008 portait sur 5 types de produits complémentaires (bain de bouche, gel douche, fond de teint liquide, crème pour les mains et produit coiffant pour les cheveux).

L'étude du Colipa a démontré que, pour certains produits, il existait une corrélation inverse entre la fréquence d'utilisation du produit et la quantité utilisée par application. Compte tenu que la quantité de produit appliquée diminue avec la fréquence d'utilisation, il ne semble donc plus pertinent de calculer l'exposition quotidienne par une simple multiplication des valeurs de fréquence et de quantité maximales d'application.

Le format des données fournies jusqu'alors dans les recommandations du SCCS a donc été revu en conséquence dans la 7^{ème} révision et ce, pour tous les produits pour lesquels de nouvelles valeurs étaient disponibles. De plus, pour respecter les unités de valeurs décrites dans l'étude du Colipa, les données d'expositions journalières (précédemment en g/j) tiennent désormais compte du facteur de rétention et du poids humain moyen (mg/kg de poids corporel/j).

Les tableaux du SCCS mentionnent les items suivants :

- la surface d'application (en cm²),
- la fréquence d'application (en nombre par jour),
- la quantité appliquée par jour (en g),
- le facteur de rétention³⁹ (sans unité),
- l'exposition journalière estimée (en g/j et en mg/kg de poids corporel/j).

Pour le produit XXXX, nous pouvons utiliser les données d'exposition du SCCS qui sont disponibles pour les crèmes destinées à être appliquées sur le visage (Figure 14).

Product type	Skin surface area involved (RIVM)		Frequency of application*
	Surface area (cm ²)	Parameters (if specified)	
Skin care			
Face cream	565	1/2 area head female	2.14/day

Product type	Estimated daily amount applied	Relative amount applied (mg/kg bw/day)	Retention factor ¹	Calculated daily exposure (g/day)	Calculated relative daily exposure (mg/kg bw/day)
Skin care					
Face cream	1.54 g	24.14	1.0	1.54	24.14

Figure 14 : Extraits (pages 67 et 70) des données d'exposition des recommandations du SCCS : crème visage (« face cream »)
[source : SCCS, 2011]

³⁹ La notion de facteur de rétention a été développée dans le chapitre précédent (produits rincés/non rincés destinés aux enfants de moins de trois ans).

Le SCCS souligne que l'objet de ces tableaux n'est pas d'établir une liste exhaustive mais seulement de mentionner le cas des produits cosmétiques les plus courants.

Pour tous les autres produits finis, il appartient aux industriels et / ou aux évaluateurs de sécurité de faire une étude au cas par cas du niveau d'exposition du produit expertisé en raisonnant sur la base de la présentation du produit (type de produit, conditionnement...) et de l'étiquetage (mode d'emploi, précautions d'emploi, allégations et autres données figurant sur l'emballage).

Il conviendra donc de déterminer les conditions réelles d'utilisation du produit par les consommateurs finaux en prenant en compte l'hétérogénéité des comportements et des usages d'un même produit et de définir le niveau d'exposition en prenant en compte au minimum les paramètres suivants :

- la catégorie du produit,
- les conditions d'application (massage, pulvérisation, ...),
- la quantité de produit utilisée à chaque application,
- la fréquence d'application,
- la surface de contact,
- le site de contact (muqueuse, peau lésée, ...),
- la durée du contact (rinçage),
- les facteurs susceptibles de modifier l'exposition,
- la population cible (enfants, peaux sensibles, ...)
- le nombre de consommateurs potentiels (grand public ou professionnel),
- l'exposition éventuelle des zones d'application au soleil.

Les voies secondaires d'exposition doivent également être considérées (ingestion des produits appliqués sur les lèvres, inhalation pour les produits en spray...).

Pour le produit XXXX, les conditions d'utilisation normales et raisonnablement prévisibles et le niveau d'exposition sont établis en fonction du type de produit et de l'étiquetage (Tableau XII).

Description du produit	
Catégorie du produit	Crème pour la peau
Présentation du produit	Tube en polyéthylène haute densité – 50 mL
Unité vendue à ce jour	Non commercialisé

Présentation du produit	
Précautions d'emploi portées sur l'étiquetage	Absence de précautions d'emploi
Revendications particulières en rapport avec la sécurité	Produit testé dermatologiquement, peaux sensibles

Conditions normales d'utilisation	
Mode d'emploi mentionné sur l'étiquetage	Le matin, appliquer la crème sur le visage en massant délicatement

Conditions raisonnablement prévisibles d'utilisation	
Risques particuliers liés aux conditions raisonnablement prévisibles d'utilisation	Risque de contact avec les yeux lors de l'application sur le contour des yeux

Niveau d'exposition	
Consommateur cible	Adultes (peaux sensibles) [grand public]
Site anatomique de contact	Visage (y compris sur le contour des yeux)
Expositions au soleil	Zones exposées au soleil
Surface d'application	Environ 565 cm ²
Dose appliquée	1,54 g par jour * SCCS, 2011
Fréquence d'application	1 fois par jour (mode d'emploi : « <i>le matin</i> »)
Rinçage	Non rincé
Durée de contact	Non défini
Durée d'utilisation	Durée d'utilisation non limitée
Voies d'expositions normales ou raisonnablement prévisibles	Voie cutanée
Voies secondaires d'exposition	Risques éventuels de contact avec les yeux
Modalités particulières influençant l'exposition	/
Risques particuliers liés à la taille des particules	Absence de nanoparticules

Tableau XII : Conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation et niveau d'exposition pour le produit XXXX (crème pour le visage)

II.A.2.b. Calcul de l'exposition systémique journalière

Chaque scénario d'exposition peut être corrélé à une certaine quantité de substance absorbée par la peau ou la muqueuse et/ou ingérée. Après avoir préalablement défini les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation du produit, il faudra donc calculer l'exposition systémique journalière (ou SED pour *Systemic Exposure Dosage*) de chaque substance entrant dans la composition du produit fini.

Différents paramètres d'exposition doivent être connus afin de pouvoir calculer la SED. Deux formules de calculs existent en fonction de l'unité des données d'absorption percutanée ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ou pourcentage).

1. Si l'absorption percutanée est reportée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

$$\text{SED} = \frac{\text{DA}_a (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3} \text{ mg}/\mu\text{g} \times \text{SA} (\text{cm}^2) \times \text{F} (\text{j}^{-1})}{60 \text{ kg}}$$

Avec :

SED (mg/kg de poids corporel/j) : exposition systémique journalière (*Systemic Exposure Dosage*)

DA_a ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) : dose absorbée par voie cutanée

SA (cm^2) : surface d'application du produit dans les conditions normales d'utilisation

F (j^{-1}) : fréquence d'application

60 kg : poids humain moyen

2. Si l'absorption percutanée est reportée en %

$$\text{SED} = \text{A} (\text{mg}/\text{kg pc}/\text{day}) \times \text{C} (\%)/100 \times \text{DA}_p (\%)/100$$

Avec :

SED (mg/kg de poids corporel/j) : exposition systémique journalière (*Systemic Exposure Dosage*)

A (mg/kg de poids corporel/j) : exposition journalière estimée au produit cosmétique ⁴⁰ (tenant compte de la quantité et de la fréquence d'application, du facteur de rétention du produit ainsi que du poids humain moyen)

C (%) : concentration de l'ingrédient dans le produit fini au niveau du site d'application

DA_p (%) : pourcentage d'absorption cutanée

⁴⁰ Dans la 7^{ème} révision des recommandations du SCCS, la variable A n'est plus définie de la même manière qu'auparavant. Jusqu'alors la variable A (exprimée en en g/j) représentait la quantité totale de produit cosmétique appliquée par jour (tenant compte de la quantité de produit par application et de la fréquence d'application journalière). Désormais, la variable A (exprimée en mg/kg pc/j) inclut également le facteur de rétention du produit ainsi que le poids humain moyen.

Généralement, la biodisponibilité des ingrédients cosmétiques est déterminée grâce à des tests d'absorption percutanée. Cependant, en pratique, très peu de données de ce type sont disponibles. L'absorption pourra éventuellement être approximée en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance. Par exemple, pour une substance dont le poids moléculaire est supérieur à 500 g/mol **et** dont le coefficient de partage octanol/eau est compris entre -1 et 4, il sera possible d'utiliser une valeur d'absorption de 10% (DG SANCO, 2004).

Quand aucune donnée pertinente n'est disponible pour chiffrer ou estimer l'absorption cutanée d'un ingrédient ou d'une substance (DA_p), nous supposerons que son absorption est complète (valeur par défaut de 100%) afin de se placer dans le cas du scénario le plus maximalisant.

La quantité de produit appliqué par jour est estimée à 1,54 g/j (soit 24,14 mg/kg de poids corporel/j) dans des conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation. Les valeurs de SED (calculées avec $A = 24,14$ mg/kg de poids corporel/j) sont récapitulées dans le Tableau XIII.

SUBSTANCE	C (%)	DA_p (%)	SED (mg/ kg pc/j)
AQUA	56,6405%	100	13,673017
GLYCERIN	20,0000%	100	4,828000
PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL	11,8800%	100	2,867832
ZINC OXIDE	10,0000%	0,34	0,008208
TOCOPHEROL (ALPHA)	0,5200%	100	0,125528
PHENOXYETHANOL	0,7000%	60	0,101388
SODIUM HYDROXIDE	0,2500%	100	0,060350
METHYLISOTHIAZOLINONE	0,0095%	100	0,002293

Tableau XIII : Calculs des valeurs d'exposition systémique journalière pour les substances entrant dans la composition du produit XXXX

II.A.3. Evaluation des risques par le calcul des marges de sécurité

II.A.3.a. Calcul des marges de sécurité

La dernière étape de l'évaluation du risque toxicologique systémique lié aux matières premières est le calcul de la marge de sécurité qui permet de prendre en compte le danger et l'exposition.

Pour chaque matière première (ou substance) et en fonction des données disponibles, le calcul sera effectué de la manière suivante :

$$\text{Marge de sécurité} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}}$$

Les marges de sécurité des substances entrant dans la composition du produit XXXX sont récapitulées dans le Tableau XIV.

SUBSTANCE	C (%)	SED (mg/ kg pc/j)	Valeur toxicologique retenue (mg/ kg pc/j)	Marge de sécurité calculée
GLYCERIN	20,0000%	4,828000	24000	4971,0
PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL	11,8800%	2,867832	ND*	ND*
ZINC OXIDE	10,0000%	0,008208	1,03	125,4
TOCOPHEROL (ALPHA)	0,5200%	0,125528	2	15,9
PHENOXYETHANOL	0,7000%	0,101388	80	789,0
SODIUM HYDROXIDE	0,2500%	0,060350	ND*	ND*
METHYLISOTHIAZOLINONE	0,0095%	0,002293	19	8285,0

*ND : non déterminé

Tableau XIV : Calcul des marges de sécurité pour les substances entrant dans la composition du produit XXXX

II.A.3.b. Valeurs attendues pour les marges de sécurité

Pour permettre l'interprétation d'une marge de sécurité calculée, il faut déterminer une marge de sécurité attendue en fonction de la nature de la valeur toxicologique retenue. Afin d'extrapoler les données observées chez l'animal ou chez l'homme à une population, il convient de tenir compte des différences de sensibilité grâce à des facteurs de sécurité (Figure 15). La multiplication de ces facteurs permet l'obtention de la marge de sécurité attendue.

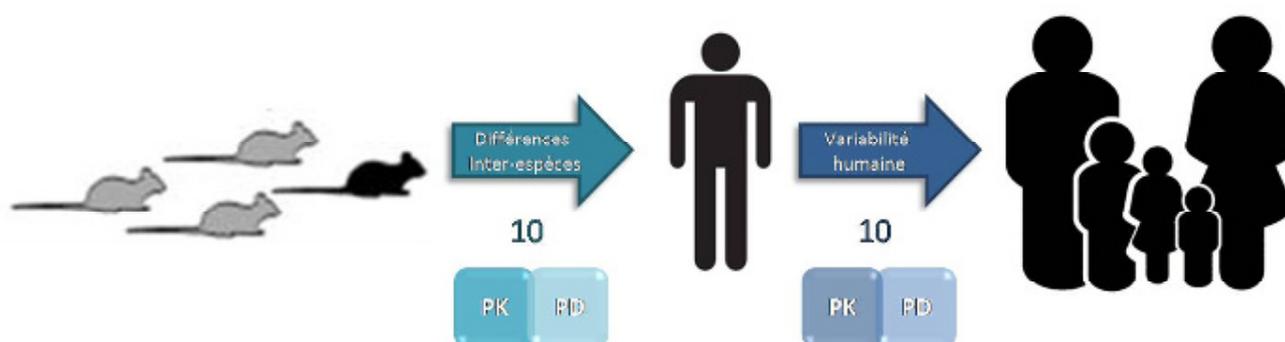


Figure 15 : Représentation schématique de l'extrapolation de l'animal à une population
(PK : différences pharmacocinétiques – PD : différences pharmacodynamiques)
[adaptée de SCCS, 2011]

Il est généralement admis qu'une marge de sécurité doit être au minimum égale à 100 pour conclure sur l'innocuité d'un ingrédient. En effet, la valeur de 100 permet de s'affranchir des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques inter-espèces et interindividuelles et d'extrapoler à la population cible, la valeur toxicologique déterminée pour l'ingrédient.

Ce facteur de 100 peut être décomposé en plusieurs facteurs (Figure 16).



Figure 16 : Subdivision des facteurs d'incertitudes dans le calcul des marges de sécurité [adaptée de SCCS, 2011]

Il est possible d'affiner le calcul des marges de sécurité attendues en faisant varier les différents facteurs d'incertitudes (ou facteurs de sécurité) au cas par cas selon nature de la valeur toxicologique retenue. Bien que les valeurs de ces facteurs de sécurité ne fassent pas l'objet d'un consensus entre les différents organismes (comme l'US EPA, l'OMS, le RIVM ou encore l'ECETOC (*European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals*)), le SCCS propose, par exemple, d'appliquer les facteurs de sécurité supplémentaires suivants :

- si c'est une LOAEL qui est utilisée pour le calcul de marge de sécurité, le SCCS recommande l'application d'un facteur supplémentaire de 3 (SCCS, 2011). Par défaut, il est généralement suggéré que ce facteur puisse varier de 1 à 10 (EChA, 2010). La valeur pourra être choisie au cas par cas, en tenant compte de l'espacement des doses dans les essais de

toxicité à doses répétées, la forme et la pente de la courbe dose-réponse et dans certaines approches de la gravité de l'effet observé à la LOAEL.

- Lorsque la valeur toxicologique sélectionnée provient d'une étude subaiguë (28 jours) au lieu d'une étude subchronique (90 jours), un facteur de 3 est ajouté.

Dans le produit XXXX, par exemple, on attendra une marge de sécurité de 100 si la valeur toxicologique retenue est issue d'une étude menée chez l'animal (soit un facteur de 10 pour extrapoler de l'animal à l'homme multiplié par un facteur de 10 pour permettre de prendre en compte les variations inter-individuelles au sein d'une population).

Si la valeur retenue est une Dose Journalière Admissible (DJA), des facteurs de sécurité adéquats ayant déjà été appliqués pour obtenir cette valeur, nous attendrons une marge de sécurité de 1 (absence de facteur de sécurité).

II.A.3.c. Discussion des marges de sécurité

Les marges de sécurité calculées doivent ensuite être discutées en fonction des valeurs attendues. Trois cas peuvent se présenter :

Cas n°1 - La **marge de sécurité calculée est supérieure à la marge attendue**, l'utilisation de la matière première (ou substance) est jugée adaptée pour garantir la sécurité du consommateur.

Cas n° 2 - La **marge de sécurité calculée est inférieure à la marge de sécurité attendue**, l'utilisation de la matière première (ou substance) est jugée non adaptée pour garantir la sécurité du consommateur.

Cas n° 3 - Pour les substances dont on ne dispose **pas de valeur toxicologique** pertinente et dont on ne peut pas calculer la marge de sécurité, l'évaluation de la sécurité a été établie sur d'autres critères.

Les comparaisons entre les marges de sécurité calculées et attendues pour chaque substance entrant dans la composition du produit XXXX sont récapitulées dans le Tableau XV.

SUBSTANCE	Marge de sécurité calculée	Marge de sécurité attendue	CAS1	CAS2	CAS 3
GLYCERIN	4971,0	10	X		
PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL	ND *	ND *			X
ZINC OXIDE	125,4	1	X		
TOCOPHEROL (ALPHA)	15,9	1	X		
PHENOXYETHANOL	789,0	100	X		
SODIUM HYDROXIDE	ND *	ND *			X
METHYLISOTHIAZOLINONE	8285,0	100	X		

*ND : non déterminé

Tableau XV : Comparaison des marges de sécurité calculées et attendues pour les substances entrant dans la composition du produit XXXX

Dans le produit XXXX, la marge de sécurité est acceptable pour les substances suivantes : GLYCERIN, ZINC OXIDE, TOCOPHEROL, PHENOXYETHANOL et METHYLISOTHIAZOLINONE.

Pour 2 substances (PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL et SODIUM HYDROXIDE), nous ne disposons d'aucune valeur toxicologique pertinente. Leur innocuité doit donc être établie sur d'autres critères (Tableau XVI).

SUBSTANCE	Justification
PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL	<p>Cette substance bénéficie d'un très long historique d'utilisation. Aucun risque systémique lié à son utilisation n'a été mis en évidence. De plus, l'huile d'amande douce peut être absorbée via l'alimentation. Il semble donc plus pertinent de prendre en compte la potentielle toxicité cutanée (irritation et sensibilisation éventuelles).</p> <p>La substance a été jugée pratiquement non irritante (au niveau cutané et oculaire) chez l'animal et chez l'homme et non sensibilisante chez l'animal et chez l'homme également.</p> <p>De plus, le <i>Cosmetic Ingredient Review</i> estime que le PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL peut être utilisé de manière sûre jusqu'à une concentration de 76% dans les produits cosmétiques (la concentration dans le produit expertisé étant de 11,88 %).</p>
SODIUM HYDROXIDE	<p>La substance appartient à la liste GRAS (<i>Generally Recognised As Safe</i>) et dispose de nombreuses utilisations.</p> <p>La toxicité du SODIUM HYDROXIDE peut être attribuée à son effet local irritant et/ou corrosif (aux fortes concentrations et notamment au niveau oculaire), effet tributaire du pH notamment.</p> <p>La concentration en SODIUM HYDROXIDE doit être inférieure à 0,5% (0,5% étant la concentration maximale non irritante chez l'homme) pour être jugée acceptable. La concentration présente dans le produit expertisé étant de 0,25%.</p> <p>De plus, le paramètre essentiel pour l'utilisation de cet ingrédient dans un produit cosmétique est le pH du produit fini. Ce dernier doit respecter le pH physiologique cutané (autour de 5,5) ce qui est le cas du produit expertisé (pH compris entre 5,2 et 6).</p>

Tableau XVI : Justification de l'innocuité des substances entrant dans la composition du produit XXXX et dont la marge de sécurité n'a pu être calculée (cas n°3)

II.B. Risque lié à la tolérance du produit

Après l'analyse du risque toxicologique systémique, une attention particulière sera portée à l'évaluation de la tolérance locale du produit, notamment l'irritation cutanée et oculaire, la sensibilisation et la phototoxicité (en cas d'absorption des rayons UV).

II.B.1. Tests préalables à la mise sur le marché

La bonne tolérance du produit fini peut être anticipée lors de la formulation par un choix consciencieux des matières premières et de leur concentration. Toutefois, il reste nécessaire de réaliser des essais *in vitro* et cliniques pour s'assurer de la bonne tolérance de la formulation finale.

Actuellement, dans le domaine cosmétique, aucun référentiel opposable ne précise la liste des tests spécifiques à réaliser pour l'évaluation de la sécurité. Il convient que l'évaluateur analyse au cas par cas les données requises et les tests à réaliser pour évaluer la tolérance en fonction notamment du type de produit, des conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation et de sa composition.

Il est possible de s'appuyer sur différentes recommandations émanant d'organismes officiels sur le type de tests et la méthodologie à suivre :

- les recommandations du SCCS,
- les recommandations de l'Afssaps aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique,
- les lignes directrices de l'OCDE,
- les lignes directrices ICH (*International Conference on Harmonization*).

Le **Tableau XVII** établit une liste non exhaustive des tests qui peuvent être réalisés pour évaluer la tolérance du produit fini.

Type d'étude	Exemples de tests
Tolérance cutanée	Modèles <i>in vitro</i> Episkin® (sur modèle de peau reconstituée tridimensionnelle) Prediskin® (sur explant de peau) Tests sur volontaires Patch test (application unique) Test d'usage (applications réitérées)
Tolérance oculaire	Modèles <i>in vitro</i> Het cam Test de relargage du rouge neutre
Sensibilisation	Test sur volontaires Test de sensibilisation (Marzulli-Maibach)
Phototoxicité	Modèle <i>in vitro</i> Test du 3T3 NRU Test sur volontaires Test clinique final de sécurité phototoxique

Tableau XVII : Liste (non exhaustive) des différents tests permettant l'évaluation de la tolérance d'un produit cosmétique

Pour le produit XXXX, les tests de tolérance réalisés sont les suivants :

- tolérance cutanée : un test *in vitro* (PREDISKIN®) et un test d'usage sur volontaires sous contrôle dermatologique,
- tolérance oculaire : un test *in vitro* (HET-CAM).

Les résultats sont résumés dans le Tableau XVIII.

Tolérance cutanée		
<u>Essai de cytotoxicité sur explants de peau par la méthode MTT (PREDISKIN®)</u>	Testé pur Application unique	% viabilité = 96 % +/- 2 % Non irritant
Etude SOCIETE Y n°XXXX-1234/PK (25/11/2011)		
<u>Evaluation de la tolérance cutanée - Test sous contrôle dermatologique sur volontaires</u>	Application pendant 28 jours Testé sur 22 volontaires (peaux sensibles)	Aucun signe cutané à l'examen clinique Sensation d'inconfort rapportée chez 1 volontaire (picotements de faible intensité)
Etude SOCIETE Z n°XXXX-1234/TU (25/11/2011)	Utilisation quotidienne	Très bonne tolérance au niveau cutané
Tolérance oculaire		
<u>Evaluation du potentiel irritant oculaire par application sur la membrane chorio-allantoidienne de l'oeuf de poule (Het-cam)</u>	Testé pur	N = 0 Pratiquement non irritant
Etude SOCIETE Y n°XXXX-1234/HC (25/11/2011)		

Tableau XVIII : Résumé des tests de tolérance réalisés avant la mise sur le marché du produit XXXX

II.B.2. Cosmétovigilance

Les tests de tolérance réalisés préalablement à la mise sur le marché d'un produit cosmétique portent sur un nombre limité de volontaires. Certains effets peuvent être détectés uniquement lors de la commercialisation du produit suite à son utilisation par un grand nombre de consommateurs. La cosmétovigilance permet de suivre les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché d'un produit cosmétique.

Les données sur les effets indésirables (symptomatologie, chronologie, évolution, gravité, fréquence) et leur imputabilité (de « très vraisemblable » à « exclue ») sont analysées afin de mettre en œuvre les mesures correctives qui s'imposent. Ainsi, l'évaluateur de la sécurité devra être informé des cas rapportés de cosmétovigilance et pourra décider de mettre à jour le rapport sur la sécurité, de réviser l'étiquetage ou encore, dans le pire cas, de reformuler le produit.

L'évaluation de la sécurité du produit XXXX est réalisée avant sa mise sur le marché. Aucun cas de cosmétovigilance n'a pu être rapporté pour le produit compte tenu du fait qu'il ne soit pas encore commercialisé.

III. EVALUATION DES AUTRES RISQUES LIES AU PRODUIT

III.A. Le risque lié à la stabilité du produit fini

La stabilité du produit dans des conditions de stockage raisonnablement prévisibles doit être établie afin de s'assurer qu'il n'y a pas de changement de l'état physique du produit fini (coalescence des émulsions, séparations de phase, cristallisation ou précipitation des ingrédients...) lors du transport, du stockage, de la manipulation du produit et de l'utilisation du produit par l'utilisateur.

En effet, les variations de température ou l'humidité peuvent provoquer une diminution de la qualité du produit et, de ce fait, une moindre sécurité pour le consommateur.

Des tests de stabilité pertinents, adaptés au type de produit et à l'utilisation prévue de celui-ci, doivent être réalisés avant sa mise sur le marché. Il s'agira de suivre l'évolution du produit et de certains critères déterminés à l'avance dans différentes conditions (de température, d'humidité, de lumière).

Des tests physico-chimiques et des critères d'acceptation appropriés doivent donc être caractérisés sous forme de fourchettes, de limites numériques ou d'une description qualitative. Ces critères serviront

de base à l'acceptation des contrôles réalisés par des méthodes analytiques référencées sur chaque lot de produit fini avant la mise sur le marché.

Les paramètres peuvent être les suivants :

- les propriétés organoleptiques (couleur, odeur...),
- le pH pour les solutions aqueuses,
- la viscosité pour les formes liquides,
- et tout autre paramètre adapté en fonction du produit (par exemple, dosage des conservateurs ou des filtres UV).

Les spécifications physico-chimiques du produit XXXX sont décrites dans le Tableau XIX.

Paramètres	Spécifications		
	cible	min	max
Caractères généraux	Crème blanche assez épaisse (émulsion)		
Methylisothiazolinone (%)	0,0095	0,0092	0,0097
Densité à 20°C (g/mL)	0,98	0,96	1
pH à 20°C	5,6	5,2	6
Viscosité à 20°C / 30rpm / 1min (Cps)	3000	2400	3600

Tableau XIX : Spécifications physico-chimiques du produit XXXX

Les résultats des tests de stabilité en conditions de vieillissement accéléré et en temps réel du produit XXXX sont conformes aux résultats attendus dans les différentes conditions testées (température ambiante, 45°C et en présence d'UV). Ces résultats garantissent la stabilité du produit dans les conditions de stockage raisonnablement prévisibles.

III.B. Le risque microbiologique

Bien que les cas d'infections consécutives à la contamination microbiologique de produits cosmétiques soient rares, une contamination peut mettre en péril la sécurité du consommateur et ternir l'image du produit quant à la qualité attendue par cet utilisateur.

La peau et les muqueuses sont protégées des attaques microbiennes par un mécanisme de barrière naturelle et différents mécanismes de défense. Cependant, une infection microbienne peut se développer s'il existe plusieurs facteurs favorisant : l'application du produit au niveau d'une muqueuse, sur une peau lésée ou encore sur le contour des yeux (SCCS, 2011).

Il convient de mener une analyse de risque (démarche séquentielle définie dans la norme AFNOR (Association Française de NORmalisation) NF T75-611) (AFNOR, 2007) qui permet d'évaluer la nécessité de définir des spécifications microbiologiques et de réaliser un test d'évaluation de l'efficacité de la protection antimicrobienne. En effet, dans certains cas, ces mesures ne s'avèrent pas indispensables en raison d'un faible risque de développement de microorganismes (bactéries, levures et moisissures), par exemple :

- lorsque la formulation est intrinsèquement hostile à la prolifération microbienne (pH extrêmes, faible activité de l'eau, matières premières défavorables comme l'alcool...);
- lorsque la protection d'un produit est apportée par les conditions de production (proches de la stérilité) ou le conditionnement (aérosol, unidose...).

Si l'analyse de risque en établit la nécessité, l'industriel devra procéder à des analyses microbiologiques sur chaque lot avant sa mise sur le marché afin de garantir la qualité du produit et la sécurité pour le consommateur. Les critères, les méthodes et les résultats doivent être disponibles pour chaque lot (SCCS, 2011).

Il conviendra d'évaluer l'adéquation de ces spécifications microbiologiques du produit fini avec les différentes recommandations. Une attention particulière doit être accordée aux produits cosmétiques utilisés autour des yeux, sur les muqueuses en général, sur une peau lésée, chez les enfants de moins de trois ans, chez les personnes âgées et chez les personnes au système immunitaire fragilisé (2009/1223/CE). En effet, les recommandations du SCCS classent les produits en deux catégories distinctes (Tableau XX).

Catégorie	Type de produit	Numération des bactéries aérobies mésophiles totales	Agents pathogènes (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Candida albicans</i>)
Catégorie 1	Produits destinés aux enfants de moins de trois ans, utilisés sur le contour des yeux ou sur les muqueuses	10^2 cfu/g ou 10^2 cfu/ml dans 0,5 g ou 0,5 ml de produit	Non détectable dans 0,5 g ou 0,5 ml de produit
Catégorie 2	Autres produits	10^3 cfu/g ou 10^3 cfu/ml dans 0,1 g ou 0,1 ml de produit	Non détectable dans 0,1 g ou 0,1 ml de produit

Tableau XX : Spécifications microbiologiques selon la catégorie du produit
[source : SCCS, 2011]

La contamination microbiologique peut notamment provenir de deux sources :

- l'opération de production ou de conditionnement,
- et l'utilisation du produit cosmétique par le consommateur. Entre l'ouverture du produit et les utilisations successives, une contamination microbienne peut être introduite, causée par l'environnement domestique et le contact avec la peau du consommateur (main, corps).

Des conservateurs peuvent donc être introduits afin de :

- garantir la sécurité microbiologique du produit pour le consommateur,
- et maintenir la qualité microbiologique dans la limite des spécifications du produit.

L'efficacité du système conservateur d'un produit cosmétique devra également être évaluée expérimentalement afin d'assurer la stabilité microbienne et la préservation du produit lors du stockage et de l'utilisation. L'évaluation de la protection antimicrobienne d'une formulation cosmétique repose sur un essai (challenge test) qui permet de suivre l'évolution au cours du temps du nombre de microorganismes volontairement ajoutés pour contaminer cette formulation. Une réduction logarithmique des différents microorganismes sera attendue pour considérer qu'un système conservateur est efficace. Les résultats de l'essai permettent d'attribuer, par extrapolation, l'un des trois profils A, B ou C⁴¹ à la formulation testée.

Le produit XXXX contient un conservateur (METHYLISOTHIAZOLINONE).

L'analyse de risque menée pour le produit XXXX indique la nécessité de :

- *définir des spécifications microbiologiques : la limite fixée à 100 ufc/ml pour les germes aérobies viables totaux et l'absence de pathogènes concordent avec la catégorie 1 du SCCS (pour ce produit destiné à être utilisé sur le contour des yeux) ;*
- *de réaliser un challenge test : le système conservateur du produit répond au profil A (selon la norme NF T75-611).*

Le risque microbiologique du produit XXXX est donc considéré maîtrisé.

⁴¹ Le profil A représentant la meilleure efficacité du système conservateur.

III.C. Le risque lié au conditionnement du produit

Il convient d'évaluer le risque lié au conditionnement du produit :

- en décrivant les caractéristiques des matériaux du conditionnement (contenant) entrant en contact avec le produit (contenu),
- et en analysant les dangers potentiels liés à l'interaction contenant/contenu (phénomène de migration, interactions entraînant l'apparition de nouvelles entités chimiques, modification du contenu dans le temps...).

Cette analyse pourra en partie être basée sur des tests de compatibilité permettant de s'assurer que le conditionnement n'est pas à l'origine de problèmes de stabilité, de migration...

Les tests de stabilité ont été réalisés dans le conditionnement final permettant ainsi d'évaluer la compatibilité contenant/contenu. L'absence de modifications permet d'établir l'absence de risque lié au conditionnement.

IV. CONCLUSIONS DE L'EXPERTISE

Après avoir clairement décrit le raisonnement scientifique de son expertise, l'évaluateur peut accepter, rejeter ou accepter sous certaines conditions la formule considérée.

Il relève de la responsabilité de l'expert de justifier si l'information sur les ingrédients, le produit fini et l'exposition est suffisante, ou bien si des données complémentaires sont nécessaires pour évaluer le produit cosmétique considéré.

Les recommandations établies par l'évaluateur peuvent porter, à titre d'exemple, sur :

- une reformulation du produit liée à des marges de sécurité non acceptables ou un système conservateur inefficace,
- l'ajout de précautions d'emploi pour tenir compte de résultats de tolérance ou cadrer les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation,
- la modification du mode d'emploi pour limiter ou cadrer l'exposition du consommateur,
- l'obtention de données complémentaires si les données fournies sont insuffisantes ou que des éléments spécifiques nécessitent une étude approfondie.

Le produit XXXX peut être commercialisé dans les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation précitées sans risque pour la santé humaine du consommateur.

La sécurité du produit fini devrait être réévaluée de façon régulière, en prenant en compte notamment les modifications réglementaires, l'évolution des connaissances sur la sécurité des ingrédients utilisés, ainsi que les cas de cosmétovigilance rapportés.

V. CAS PARTICULIER DE L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SPÉCIFIQUE POUR LES PRODUITS DESTINÉS AUX ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS

V.A. Risque toxicologique systémique

D'après les recommandations de l'Afssaps, le rapport surface/masse corporelle étant le seul paramètre relativement homogène dans la population des enfants, il doit être pris en compte :

- soit au niveau des calculs des conditions d'exposition (en faisant varier la surface⁴² et le poids dans les formules de calculs de la SED),
- soit au niveau des marges de sécurité par l'adjonction d'un facteur d'incertitude (ou facteur de sécurité) supplémentaire.

Les recommandations du SCCS et de l'Afssaps évoquent l'ajout d'un facteur d'incertitude supplémentaire pour le calcul de la marge de sécurité chez les enfants. Il permet de s'affranchir de la différence du rapport surface/masse corporelle qui existe entre les adultes et les enfants. Ce facteur est 1,3 à 2,3 fois plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte selon son âge (Tableau XXI).

Tranche d'âge	Facteur d'incertitude supplémentaire (différence du rapport surface/masse corporelle)
<i>Naissance</i>	2,3
<i>Jusqu'à 6 mois</i>	1,8
<i>Jusqu'à 12 mois</i>	1,6
<i>Jusqu'à 5 ans</i>	1,5
<i>Jusqu'à 10 ans</i>	1,3

Tableau XXI : Facteurs d'incertitudes prenant en considération la différence du rapport surface/masse corporelle en fonction de l'âge de l'enfant
[source : SCCS, 2011]

⁴² Selon les lignes directrices du SCCS, la surface corporelle de l'adulte est estimée à 17500 cm² et celle de l'enfant à 2200 cm².

Cependant, l'ajout de ce facteur supplémentaire pour la population des enfants est discuté par le SCCS. La différence du rapport surface/masse corporelle varie de 2,3 à 1,6 entre les enfants (de 0 à 1 an) et les adultes, alors que l'OMS utilise un facteur de 3,2 pour la variabilité pharmacocinétique inter-individuelle. Cela permettrait de conclure que cette différence de rapport surface/masse corporelle est déjà prise en compte dans la valeur attendue de 100 (SCCS, 2011).

De plus, le SCCNFP (prédécesseur du SCCS) conclut, en se basant sur le symposium de toxicocinétique chez l'enfant résumé par Renwick, qu'il n'est pas nécessaire, de manière générale, d'ajouter un facteur d'incertitude supplémentaire quand la zone d'application est une peau intacte (SCCNFP, 2002). Le facteur de 100 pourrait donc être accepté dans la mesure où la peau sur laquelle est appliqué le produit n'est pas lésée.

Selon Renwick toujours (Renwick *et al.*, 2000), un facteur supplémentaire pourrait tout de même être envisagé dans certains cas à condition que ce facteur soit justifié. Il cite notamment trois exemples :

- s'il n'existe pas de données de reprotoxicité disponibles,
- malgré la présence de données de reprotoxicité, si les méthodes d'essais sont considérées inadéquates,
- ou encore si les effets produits chez les animaux juvéniles sont irréversibles.

L'Afssaps, quant à elle, recommande d'appliquer une échelle graduelle pour le type de facteurs de sécurité à considérer, en fonction de l'importance et/ou de la juxtaposition des risques potentiels.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'Afssaps mentionne la nécessité de renforcer l'évaluation dans certains cas (Afssaps, 2010d) (Tableau XXII):

- les produits susceptibles d'être appliqués sur le siège,
- et les produits non rincés.

TYPE DE PRODUIT		Principaux paramètres à prendre en compte	
TOUS PRODUITS		Données toxicologiques minimales requises (1 à 6 et stabilité et en fonction des cas : 7, 8 et 9*) Conditions comportementales de l'enfant Absorption cutanée : 100% si absence de données Prise en compte de la différence rapport surface / masse corporelle (poids ou facteur d'incertitude)	
		Nécessité d'une évaluation renforcée et justification	Paramètres supplémentaires à prendre en compte
PRODUITS RINCES		NON	Mesure du facteur de rétention : sinon maximaliser à 10%
PRODUITS SANS RINCAGE	OUI	<i>Pas de limitation de durée Multi-exposition Réapplication une à deux fois par jour</i>	Données toxicologiques minimales requises (1 à 9* et stabilité)
PRODUITS SIEGE	OUI	<i>Surface importante Milieu occlusif Faible épaisseur de l'épiderme au niveau des zones génitales Peau éventuellement lésée Ré-applications fréquentes</i>	Données toxicologiques minimales requises (1 à 9* et stabilité) Absorption cutanée « worst case scenario » : 100% Nombre de changes : 6 par jour

* Catégories établies par le SCCS : 1.Toxicité aiguë / 2.Irritation et corrosivité / 3. Sensibilisation cutanée / 4.Absorption percutanée / 5. Toxicité à doses répétées / 6. Mutagénicité/génotoxicité / 7. Cancérogenèse / 8. Reprotoxicité / 9. Toxicocinétique

Tableau XXII : Paramètres à prendre en compte pour les produits destinés aux enfants de moins de trois ans [d'après les recommandations de l'Afssaps]

Pour illustrer ce cas, le produit XXXX (avec la même composition que précédemment mentionnée dans le [Tableau VIII](#), voir page 86) devient une crème pour le change destinée aux enfants de moins de trois ans. Les conditions d'utilisation normales et raisonnablement prévisibles et le niveau d'exposition sont établis en fonction du type de produit et de l'étiquetage ([Tableau XXIII](#)).

Description du produit	
Catégorie du produit	Crème pour le change
Présentation du produit	Flacon pompe en polyéthylène haute densité - 100 mL
Unité vendue à ce jour	Non commercialisé

Présentation du produit	
Précautions d'emploi portées sur l'étiquetage	Usage externe
Revendications particulières en rapport avec la sécurité	Produit testé dermatologiquement Peaux sensibles de bébé Sans parfum

Conditions normales d'utilisation	
Mode d'emploi mentionné sur l'étiquetage	Effectuer une à deux pressions de la pompe dans votre main. Appliquer délicatement sur les fesses de bébé à chaque change après une toilette soigneuse et sur une peau parfaitement sèche.

Conditions raisonnablement prévisibles d'utilisation	
Risques particuliers liés aux conditions raisonnablement prévisibles d'utilisation	Risque de contact avec les muqueuses (organes génitaux externes)

Niveau d'exposition	
Consommateur cible	Enfants de moins de trois ans (peaux sensibles) [grand public]
Site anatomique de contact	Siège et plis cutanés
Expositions au soleil	Zones non exposées au soleil
Surface d'application	Environ 220 cm ²
Dose appliquée	0,5 à 1 g par application *(mode d'emploi : « une à deux pressions ») * une pression de la pompe = 0,5 g
Fréquence d'application	plusieurs fois par jour (mode d'emploi : « à chaque change ») : jusqu'à 6 fois par jour
Rinçage	Non rincé
Durée de contact	Non défini
Durée d'utilisation	Durée d'utilisation non limitée
Voies d'expositions normales ou raisonnablement prévisibles	Voie cutanée
Voies secondaires d'exposition	Risques éventuels de contact avec les organes génitaux externes
Modalités particulières influençant l'exposition	Environnement occlusif (couche, plis cutanés) et peau susceptible d'être lésée (érythème fessier)
Risques particuliers liés à la taille des particules	Absence de nanoparticules

Tableau XXIII : Conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation et niveau d'exposition pour le produit XXXX (crème pour le change)

Pour les produits destinés aux enfants de moins de trois ans, quasiment aucune donnée d'exposition n'est disponible. Cependant, le produit étant conditionné dans un flacon pompe et l'étiquetage précisant le nombre de pressions pour chaque application (une à deux pressions de 0,5 g chacune jusqu'à 6 fois par jour), il est possible d'estimer la quantité qui pourrait entrer en contact avec la peau du nourrisson.

D'après ces éléments, la quantité de produit appliqué par jour est donc estimée entre 3 et 6 g/j dans des conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation. On prendra la valeur la plus élevée de 6 g/j pour se placer dans le cas du scénario le plus maximalisant (« worst case scenario »).

La valeur de A est donc de 100 mg/kg de poids corporel/j car :

- la quantité appliquée est de 6 g/j (ou 6000 mg/j)
- le produit étant non rincé, le facteur de rétention sera égal à 1 (ou 100%),
- nous tenons compte d'un poids moyen humain de 60 kg (car la différence du rapport surface/masse corporelle sera prise en compte ultérieurement grâce à l'ajout d'un facteur d'incertitude supplémentaire pour calculer les marges de sécurité attendues).

La population cible du produit XXXX étant les enfants de moins de trois ans dès la naissance, nous décidons d'appliquer un facteur supplémentaire de 2,3 aux marges de sécurité attendues précédemment déterminées pour la population adulte afin de prendre en compte les spécificités de la population.

Concernant les spécificités liées au site d'application, le siège :

- le passage transcutané des substances sera maximalisé lors du calcul de la SED (par défaut, absorption de 100 %) comme indiqué dans les recommandations de l'Afssaps.
- et les applications répétées ont déjà été prises en compte lors du calcul de la quantité de produit appliquée par jour (estimation à 6 changes par jour).

Pour le produit XXXX, les calculs de doses systémiques journalières et de marges de sécurité, ainsi que l'analyse des marges calculées par rapport aux marges attendues sont récapitulés dans le [Tableau XXIV](#).

SUBSTANCE	C (%)	Dap (%)	SED	Valeur toxicologique retenue	Justification de la valeur toxicologique retenue (type d'étude, espèce, voie, durée, autres)				Marge de sécurité calculée	Marge de sécurité attendue	CAS	CAS	CAS
											1	2	3
AQUA	56,6405%	100	56,64050						Non analysé				
GLYCERIN	20,0000%	100	20,00000	24000	Etude clinique	Homme	Orale	50 jours	1200,00	23	X		
PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL	11,8800%	100	11,88000	ND *					ND *			X	
ZINC OXIDE	10,0000%	100	10,00000	1,03	Etude clinique	Homme	Orale		0,10	2,3		X	
TOCOPHEROL (ALPHA)	0,5200%	100	0,52000	2	DJA	Homme	Orale		3,85	2,3	X		
PHENOXYETHANOL	0,7000%	100	0,70000	80	Etude subchronique	Rat	Orale	13 semaines	114,29	230		X	
SODIUM HYDROXIDE	0,2500%	100	0,25000	ND *					ND *			X	
METHYLISOTHIAZOLINONE	0,0095%	100	0,00950	19	Etude subchronique	Rat	Orale	90 jours	2000,00	230	X		

*ND : non déterminé

Cas n°1 - La marge de sécurité calculée est supérieure à la marge attendue, l'utilisation de la matière première / substance est jugée adaptée pour garantir la sécurité du consommateur.
 Cas n° 2 - La marge de sécurité calculée est inférieure à la marge de sécurité attendue, l'utilisation de la matière première / substance est jugée non adaptée pour garantir la sécurité du consommateur.
 Cas n° 3 - Pour les substances dont on ne dispose pas de valeur toxicologique pertinente et dont on ne peut pas calculer la marge de sécurité, l'évaluation de la sécurité a été établie sur d'autres critères.

Tableau XXIV : Tableau récapitulatif (doses systémiques journalières, marges de sécurité calculées et attendues) pour les substances entrant dans la composition du produit XXXX destiné aux enfants de moins de trois ans

Dans le produit XXXX, la marge de sécurité est acceptable pour les substances suivantes : GLYCERIN, TOCOPHEROL et METHYLISOTHIAZOLINONE.

Cependant, pour 2 substances (ZINC OXIDE et PHENOXYETHANOL), les marges de sécurité ne sont pas acceptables.

La marge de sécurité n'est pas acceptable pour le ZINC OXIDE qui est pourtant utilisé à la même concentration (10%) dans la pommade à l'oxyde de zinc de la Pharmacopée européenne. Pour le ZINC OXIDE, une absorption cutanée de 0,34% a été mise en évidence. La valeur par défaut de 100% indiquée dans les recommandations de l'Afssaps pour les produits destinés à être appliqués sur le siège ne semble donc pas pertinente pour cette substance. Nous décidons de maximaliser l'absorption cutanée, sans pour autant prendre la valeur irréaliste de 100%, en appliquant un facteur supplémentaire de 10 à la valeur d'absorption réelle. Nous recalculons donc la marge de sécurité du ZINC OXIDE avec une valeur d'absorption maximalisée à 3,4%. La marge de sécurité ainsi recalculée est de 3 pour une marge attendue de 2,3.

Pour le PHENOXYETHANOL, malgré le fait que sa concentration dans le produit reste inférieure à la limite autorisée par la réglementation, la marge de sécurité calculée n'est pas acceptable dans le produit XXXX. Bien que l'évaluation des substances réglementées soit placée sous la responsabilité du SCCS, il semble donc plus prudent d'évaluer l'ensemble des substances pour chaque produit fini.

La dose systémique journalière (SED) du PHENOXYETHANOL est trop élevée pour assurer une marge de sécurité acceptable. Il conviendra donc de prendre au minimum l'une des deux mesures suivantes :

- 1- Diminuer la quantité de la substance entrant dans la composition du produit XXXX** (diminution de la valeur de C (%) : concentration de la substance au niveau du site d'application)
- 2- Limiter l'exposition de l'utilisateur** (diminution de la valeur de A (mg/kg pc/j) : quantité de produit appliqué par jour) en modifiant le mode d'emploi

Pour les 2 dernières substances (PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL et SODIUM HYDROXIDE), nous ne disposons d'aucune valeur toxicologique pertinente. Leur innocuité doit donc être établie sur d'autres critères identiques à ceux établis chez l'adulte (Tableau XVI, page 103).

V.B. Autre risques

Sur le plan clinique, les tests réalisés devront tenir compte de la vulnérabilité de la population cible ainsi que des fréquences d'utilisation de certains produits chez cette population.

Concernant la microbiologie, rappelons que les produits cosmétiques destinés aux enfants font l'objet de spécifications particulières décrites dans les lignes directrices du SCCS (catégorie 1).

D'autre part, une attention particulière doit être portée au conditionnement primaire et au système d'ouverture/fermeture du produit aux vues du mésusage potentiel, inhérent à cette population spécifique (notamment le risque d'ingestion).

Les tests de tolérance précédemment cités n'indiquent pas de risque pour la population cible. Le test d'usage a été réalisé chez des volontaires ayant la peau sensible et a montré une très bonne tolérance du produit.

Le risque microbiologie du produit XXXX est considéré maîtrisé (spécifications conformes à la catégorie 1 du SCCS et profil A pour l'évaluation du système conservateur).

Le conditionnement (flacon pompe) limite le risque d'ingestion par l'enfant.

DISCUSSION & PERSPECTIVES

Bien que les produits cosmétiques soient rarement associés à des effets graves sur la santé, cela ne signifie pas pour autant que leur utilisation ne comporte aucun risque (SCCS, 2011). Pour preuve, dès le Moyen-Age, les fards utilisés sont condamnés pour leur teneur en plomb et plus récemment, c'est l'affaire du talc Morhange qui a défrayé la chronique. De plus en plus de débats sont lancés, à tort ou à raison, reflétant l'inquiétude grandissante des consommateurs. Citons l'exemple de l'utilisation des parabènes dans les produits de beauté et de soin qui a fait couler beaucoup d'encre depuis maintenant plusieurs années.

Ces dernières décennies, la sécurité des produits cosmétiques et de leurs ingrédients a donc suscité une attention croissante, faisant de l'évaluation de la sécurité une discipline relativement récente, qui a notamment évolué dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle.

Jusqu'aux années 1960, il était de manière générale considéré qu'un produit cosmétique restait à la surface de la peau humaine. Par conséquent, les effets locaux représentaient la préoccupation principale pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques. Les premiers tests standards *in vivo* d'irritation cutanée et oculaire ont été développés dans les années 1940 par Draize. Ensuite, entre les années 1960 et 1970, des outils complémentaires ont été mis en place comme les tests de sensibilisation, de phototoxicité, de photosensibilisation ou encore les essais cliniques de tolérance.

Durant ces dernières décennies, il a été reconnu que certaines substances appliquées par voie topique pouvaient pénétrer à travers la peau humaine entraînant une exposition systémique. Des tests standardisés ont donc été développés pour évaluer le potentiel de pénétration cutanée des ingrédients ainsi que leur potentielle toxicité systémique (Nohynek *et al.*, 2010).

De nos jours, les produits cosmétiques sont destinés à être utilisés par des millions de consommateurs, parfois sur une surface corporelle étendue, souvent de manière quotidienne et ce, durant toute la durée de la vie. Il est donc absolument nécessaire que la sécurité des produits cosmétiques soit évaluée avant leur mise sur le marché en portant une attention particulière sur les aspects de sécurité à long terme. Que ce soit dans l'Union européenne, aux Etats-Unis ou ailleurs, la réglementation actuelle impose que les produits cosmétiques soient sûrs dans des conditions normales d'utilisation.

Bien que les produits cosmétiques puissent apporter un véritable intérêt pour la qualité de vie, voire pour la santé - le dentifrice, le savon ou le gel lavant pour l'hygiène buccale et corporelle, les produits solaires pour limiter les effets néfastes des UV - leurs avantages sont difficiles à quantifier et bien souvent négligés. En l'absence de bénéfices établis, les produits cosmétiques devraient donc être théoriquement exempts de risque (Nohynek *et al.*, 2010).

L'évaluation de ce risque, qualifiée « d'évaluation de la sécurité » pour les produits cosmétiques, connaît, à l'heure actuelle, une période de transition inhérente aux évolutions réglementaires dans le domaine.

Maintes fois, la législation a évolué en réaction à des problèmes, avec un temps de retard sur les crises sanitaires, comme l'a démontré l'affaire du talc Morhange. Cependant, il semble que cette fois-ci, les instances européennes aient décidé de prendre les devants et dès 2007, le projet de refonte de la directive est lancé. En place depuis 1976 et modifiée plus d'une cinquantaine de fois depuis, la directive 76/768/CE va ainsi être remplacée par un règlement. Adopté par le Parlement Européen et le Conseil, le règlement (CE) N°1223/2009 est entré en vigueur en janvier 2010.

L'apport majeur de ce nouveau texte est l'introduction d'exigences minimales claires concernant l'évaluation de la sécurité. Jusqu'alors, l'article 7 bis de la directive cosmétique stipulait que l'évaluation de la sécurité devait être établie en prenant « *en considération le profil toxicologique général des ingrédients, leur structure chimique et leur niveau d'exposition* ». Désormais, l'annexe I du règlement (CE) N°1223/2009 indique que le profil toxicologique de chaque ingrédient doit figurer dans le rapport sur la sécurité, tout comme les éléments permettant l'évaluation de l'exposition dans les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation. Le calcul des marges de sécurité doit également apparaître dans l'expertise et les valeurs obtenues doivent être discutées. Une attention particulière doit aussi être portée aux données de pureté des ingrédients, aux données de stabilité et aux spécifications microbiologiques du produit ou encore à la pureté et la stabilité de l'emballage.

Bien que le règlement (CE) N°1223/2009 risque d'être à l'origine d'une révolution des pratiques dans le domaine de l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques, il nous semble important de noter que ces exigences représentent une « nouveauté relative ». En effet, ces mêmes principes étaient déjà évoqués dans les versions antérieures des recommandations du SCCS, bien avant l'établissement du règlement (CE) N°1223/2009. Toutefois, la clarification des exigences dans l'annexe I du règlement

cosmétique a permis de conférer aux différents éléments discutés dans les recommandations du SCCS un caractère obligatoire et opposable.

En pratique, l'impact de ces « nouvelles » exigences en matière d'évaluation de la sécurité s'avère important, tant pour les industriels que pour les sociétés prestataires de services dans le domaine de l'évaluation de la sécurité.

La mise en place du rapport sur la sécurité tel qu'il est décrit dans l'annexe I entraîne, pour l'évaluateur, une augmentation importante du temps de travail en termes de récupération des informations et des documents, de recherches bibliographiques et d'expertise. En effet, comme le supposait l'analyse d'impact effectuée par la Commission (CE, 2008), les exigences se répercutent donc sur le coût de la prestation d'évaluation de la sécurité pour la santé humaine.

Au-delà du travail de l'expert, les industriels sont également susceptibles d'être touchés par cette nouvelle réglementation. En effet, ces nouvelles « exigences » obligent les industriels à modifier profondément leur démarche. Jusqu'à présent, l'évaluation de la sécurité était plutôt réalisée après la formulation, parmi les dernières étapes de validation du produit, lorsque tous les tests étaient finalisés. Le règlement (CE) N°1223/2009 a pour avantage de mettre l'accent sur la toxicologie des matières premières et de donner à l'évaluateur de la sécurité un rôle essentiel à chaque étape du développement du produit. Alors qu'aujourd'hui la priorité semble donnée à la (ou les) fonction(s) de l'ingrédient, les formulateurs devront, à l'avenir, également porter une attention particulière aux données toxicologiques d'une matière avant de l'utiliser. En effet, la concentration d'une substance pourrait s'avérer limitante en fin de parcours lors du calcul des marges de sécurité et remettre en cause l'ensemble du développement mis en œuvre par l'industriel, ce qui représenterait une perte considérable en terme de coûts et de temps investis. Les industriels devraient donc désormais se diriger vers une validation des matières premières en amont de la formulation pour anticiper les éventuels problèmes liés à leur toxicité.

Le règlement va également avoir pour conséquence de redessiner le paysage de l'industrie cosmétique. Certains petits fabricants risquent d'être fragilisés par l'augmentation des coûts et certains ne pourront peut-être pas les assumer. De plus, la mise en place de ces exigences minimales en termes d'évaluation de la sécurité nécessite un certain niveau d'organisation pour parvenir à réunir tous les documents et informations disponibles, à faire circuler correctement ces données, à tenir à jour les évaluations de la sécurité et les dossiers cosmétiques... Il est également possible que les petites

structures n'aient pas encore pris connaissance de tous les détails et les impacts de ce texte et n'aient pas le temps d'anticiper les éventuelles restructurations à mettre en œuvre pour se préparer aux évolutions de la réglementation cosmétique.

Pour s'organiser, les industriels disposent d'une période transitoire de 42 mois (soit 3 ans et demi) entre l'entrée en vigueur et l'entrée en application du règlement. Même si ce laps de temps peut paraître assez conséquent à première vue, il ne faut pas oublier que tous les produits devront être conformes à la date d'entrée en application du règlement. Il faudra donc réévaluer tous les produits déjà présents sur le marché en établissant pour chacun un rapport sur la sécurité conforme aux exigences du règlement (CE) N°1223/2009. Il conviendra également de re-notifier toutes les formules déjà envoyées aux centres antipoison via un portail électronique.

Un travail considérable devra donc être fourni dans les prochaines années et il nécessitera un vrai partenariat entre la personne responsable de la mise sur le marché du produit cosmétique et l'évaluateur de la sécurité, mais également tout au long de la chaîne de distribution entre les fournisseurs, les producteurs et les distributeurs. Cette coopération des différents acteurs devrait permettre de renforcer la sécurité, et notamment celle du dernier maillon de la chaîne, l'utilisateur.

Concernant les produits proposés au consommateur, le règlement risque également d'avoir des retombées significatives. Jusqu'à présent, les industriels avaient pour habitude de développer de larges gammes de produits, avec des formules sans cesse modifiées pour proposer toujours plus de nouveauté. L'évaluation de la sécurité d'un produit étant plus onéreuse, cela risque de freiner le renouvellement permanent des produits, d'augmenter leur durée de vie sur le marché et de figer les formules.

Nous pouvons également nous poser la question de l'impact de telles exigences sur l'innovation. En effet, il sera plus facile et plus rentable de privilégier des ingrédients anciennement connus car les données toxicologiques seront d'ores et déjà disponibles et que, par conséquent, leur évaluation n'entraînera pas de surcoût, sans compter que ce phénomène sera d'autant plus prononcé dans le cadre de l'interdiction des tests sur animaux.

Il faut également garder à l'esprit que la toxicité d'une matière première dépend, entre autres, du type des impuretés qu'elle contient et de leur concentration. Les producteurs de produits cosmétiques devront donc réévaluer chaque matière dès lors que sa provenance changera risquant ainsi de figer les contrats entre les industriels et leurs fournisseurs de matières premières.

Il est donc envisageable que le monde de la cosmétique innovant et en perpétuel mouvement se retrouve freiné par cette nouvelle réglementation et subisse une certaine inertie liée à l'augmentation des coûts et la diminution de la flexibilité des relations entre les différents acteurs.

L'un des objectifs de la refonte de la directive était l'élimination des incertitudes juridiques et des incohérences. Cependant, l'introduction du nouveau texte législatif risque de poser certaines problématiques à différents niveaux et certaines discordances subsistent, notamment dans le domaine de l'évaluation de la sécurité.

La première difficulté est liée au manque de pertinence du plan proposé dans l'annexe I du règlement. Avant l'acceptation du texte, l'Union Européenne de l'Artisanat des Petites et Moyennes Entreprises (UEAPME) avait suggéré que le rapport sur la sécurité soit construit sur les principes généraux d'évaluation du risque énoncés par le SCCS. La proposition suivait une structure agrégeant les données et les conclusions sur l'analyse et la maîtrise de chaque risque lié à la sécurité parmi lesquels les risques physico-chimique, microbiologique et toxicologique et les risques liés à la stabilité et à la maîtrise de la production (UEAPME, 2008).

Cependant, la version du règlement adoptée par les instances européennes n'intègre pas les suggestions de l'UEAPME. En effet, l'annexe I partage le rapport sur la sécurité en deux parties, l'une informative (mise à disposition des éléments) et l'autre évaluative (explication du raisonnement). Cette structure implique des redites et des reports qui limitent la fluidité du rapport et complexifient sa lecture et sa compréhension.

C'est pour cette raison que nous avons décidé de ne pas suivre le plan établi dans l'annexe I du règlement et qu'il nous a paru plus pertinent de suivre les remarques de l'UEAPME pour faciliter la compréhension de la démarche.

L'absence d'harmonisation et de consensus risque de compliquer la mise en œuvre du texte et d'être source d'hétérogénéité, tant au niveau des évaluateurs de la sécurité qu'à plus grande échelle, au niveau international.

Concernant les évaluateurs de la sécurité, chaque expert est responsable de la manière dont il mène son analyse. Bien que le SCCS donne des lignes directrices sur l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques, ce document reste un outil d'orientation. Or, nous constatons que

l'évaluation de la sécurité est très dépendante des connaissances et de l'expérience de l'évaluateur de la sécurité, ainsi que des données dont il dispose.

Dans le domaine de la prestation de service, ce phénomène est d'autant plus délicat que les industriels peuvent faire appel à divers experts dont les exigences ou les méthodes d'évaluation peuvent être hétérogènes. Ainsi, les valeurs toxicologiques choisies, les formules de calculs ou les tests requis pourront différer entre deux prestataires et créer des incohérences. Par exemple, pour une même substance, deux experts pourront retenir deux NOAEL différentes et, par conséquent, obtenir des marges de sécurité différentes : un évaluateur pourra conclure que la concentration de la substance est acceptable et l'autre indiquera la nécessité d'une reformulation à cause d'une marge de sécurité trop faible.

L'absence d'harmonisation est également flagrante au niveau international. Même sur certains aspects basiques de l'évaluation de la sécurité, les méthodes divergent. Par exemple, les experts s'accordent à dire que l'extrapolation « voie-à-voie »⁴³ doit être évitée dans l'évaluation des risques sauf si des données sur la cinétique et le métabolisme de la substance sont disponibles. Bien que les études de toxicité réalisées par gavage semblent appropriées pour les médicaments administrés par voie orale, leur pertinence est donc discutable pour évaluer une exposition cutanée.

Pourtant, au niveau européen, l'évaluation des risques des ingrédients cosmétiques, tels que les filtres UV, les conservateurs ou les colorants capillaires s'appuie généralement sur des données de toxicité à doses répétées obtenues après administration orale qui sont ensuite extrapolées à la voie cutanée. Les réglementations américaines et japonaises, quant à elles, suggèrent que les études toxicologiques doivent être réalisées selon la voie d'administration prévue chez l'homme (Nohynek *et al.*, 2010).

De la même manière, il n'existe pas non plus de réel consensus sur les facteurs d'incertitude (ou facteurs de sécurité) à prendre en compte dans le calcul des marges de sécurité attendues.

Dans une perspective mondiale, même la définition juridique d'un produit cosmétique n'est pas clairement établie. Dans l'Union européenne, les écrans solaires sont des produits cosmétiques, alors qu'ils sont considérés comme des médicaments en vente libre (« *over-the-counter* ») aux Etats-Unis. De la même manière, les colorants capillaires disposant du statut cosmétique en Europe se révèlent être des « quasi-médicaments » (« *quasi-drugs* ») au Japon.

⁴³ Le terme « voie-à-voie » est utilisé pour désigner le terme anglais « *route to route* ».

A l'heure actuelle, il est surprenant que de telles discordances subsistent encore alors que les organisations internationales ont le même objectif, à savoir garantir la sécurité du consommateur. Dans l'intérêt de tous les acteurs du secteur (consommateurs, autorités compétentes, organismes réglementaires, fabricants, personnes responsables...), il serait donc nécessaire de mettre en place une harmonisation internationale des normes, des protocoles et des exigences réglementaires pour le secteur cosmétique comme cela a été fait pour la réglementation pharmaceutique dès les années 1990.

L'absence de consensus international joue également un rôle particulièrement important dans la problématique de l'expérimentation animale. En effet, la République populaire de Chine, par exemple, exige qu'une série de tests sur les animaux soit réalisée pour évaluer les nouveaux ingrédients cosmétiques. Les personnes responsables tenues d'assurer la sécurité de leurs produits mais aussi de garantir la conformité aux lois et règlements locaux, se retrouvent devant une situation paradoxale : garantir la sécurité des ingrédients dans un pays en les rendant illégaux dans d'autres régions du monde, notamment en Union européenne (Nohynek *et al.*, 2010).

En effet, dans l'actuelle réglementation cosmétique européenne, l'une des problématiques majeures est liée à la coexistence de deux objectifs difficilement conciliables : la protection adéquate de la santé du consommateur d'une part et l'abolition complète des tests sur animaux, d'autre part.

Rappelons que les dates limites fixées par la législation concernant l'interdiction d'expérimentation et de commercialisation ont pris effet - indépendamment de la disponibilité des méthodes alternatives - le 11 mars 2009, à l'exception des tests évaluant la toxicité à doses répétées, la toxicité sur la reproduction et la toxicocinétique pour lesquels la date butoir est prévue pour mars 2013.

Jusqu'alors, le profil toxicologique des ingrédients cosmétiques s'articulait principalement autour des résultats d'études menées *in vivo*, comme l'indique la liste des éléments nécessaires à l'évaluation de la sécurité établie par le SCCS, notamment pour les ingrédients appartenant aux annexes de la directive.

L'interdiction définitive de l'expérimentation animale, confirmée dans le règlement (CE) N°1223/2009 réduit donc considérablement les outils dont disposent les experts et fait de l'évaluation de la sécurité, un exercice particulièrement complexe voire potentiellement périlleux (SCCS, 2011).

Pour faire face à cette situation, d'énormes efforts ont été fournis au cours de ces dernières années, pour permettre le développement de méthodes alternatives appropriées répondant à la règle des « 3R » et permettant, à terme, le remplacement du modèle animal. Par exemple, la Commission européenne y

a consacré 150 millions d'euros via les 6^{ème} et 7^{ème} programmes-cadres. Le Colipa participe également activement au développement de méthodes substitutives (Nohynek *et al.*, 2010 ; Adler *et al.*, 2011).

En décembre 2009, dans le cadre de ses attributions, le SCCS a revu l'ensemble des méthodes alternatives disponibles et applicables à l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques (SCCS, 2010).

Un certain nombre de méthodes de remplacement validées sont d'ores et déjà disponibles dans les domaines de la corrosion et de l'irritation cutanée, de la mutagénicité / génotoxicité, de la phototoxicité aiguë et de l'absorption cutanée.

D'autre part, les méthodes *in silico* basées sur une modélisation informatique se développent de manière prometteuse. Parmi celles-ci, l'approche QSAR vise à prédire l'activité chimique, et plus particulièrement toxicologique, d'une substance à partir de sa structure (géométrie, nature des liaisons, polarisabilité, hydrophobicité...). Des corrélations sont établies entre des propriétés structurales et des propriétés et activités toxicologiques ou écotoxicologiques déterminées expérimentalement. Ces corrélations sont par la suite utilisées pour prévoir les propriétés de substances nouvelles ou non testées. D'autres approches *in silico* sont également en développement, notamment la modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) qui prédit les transferts et transformations des toxiques dans l'organisme.

Bien qu'ils soient considérés comme des outils précieux pour le criblage de substances, ces modèles ne permettent pas, à l'heure actuelle, d'obtenir le niveau de connaissances requis pour une évaluation quantitative complète des risques. Par conséquent, les approches alternatives *in silico* ne sont pas encore validées pour l'évaluation de la santé humaine de la sécurité des ingrédients cosmétiques. De plus, l'utilisation de ces modèles n'est applicable que pour des substances pures, excluant de ce fait, une grande partie des ingrédients cosmétiques (huiles essentielles, extraits végétaux...).

Malgré les importants progrès réalisés dans le domaine, les méthodes alternatives validées applicables aux produits cosmétiques restent donc limitées et sont loin de couvrir l'ensemble des critères d'évaluations (SCCS, 2010).

En 2010, la Commission européenne a demandé à l'ECVAM de coordonner un panel de 75 experts représentant les différentes parties (industries, association pour les droits des animaux, associations de

consommateurs, laboratoires gouvernementaux et académiques). Ce groupe avait pour objectif d'établir un rapport sur l'état actuel et les perspectives en matière de méthodes alternatives applicables aux ingrédients et produits cosmétiques afin d'estimer de manière réaliste le temps nécessaire pour leur développement (Adler *et al.*, 2011).

Selon les experts, d'importants défis scientifiques doivent encore être surmontés avant que le remplacement complet des tests sur animaux ne soit envisageable. En effet, à l'heure actuelle, même si des méthodes de réduction ou de raffinement existent, très peu permettent de remplacer totalement le modèle animal. De plus, les progrès réalisés ces dernières années concernent plutôt la toxicité locale et à court terme, alors que les études qui requièrent le plus d'animaux sont souvent des études portant sur la toxicité systémique et à long terme (Pauwels et Rogiers, 2010). Or, selon les experts, la base scientifique et les méthodes pour remplacer totalement l'expérimentation animale pour la toxicocinétique et les critères de toxicité systémique (toxicité à doses répétées, cancérogenèse, sensibilisation cutanée et toxicité pour la reproduction) ne seront pas disponibles d'ici 2013 et nécessiteront un délai supplémentaire (Adler *et al.*, 2011).

Dans le domaine de la sensibilisation cutanée par exemple, les échéances prévues pour le remplacement complet des tests sur animaux nécessiteront au minimum 7 à 9 années supplémentaires (soit aux environs de 2017 - 2019). Les experts estiment ce délai relativement court. En effet, les mécanismes mis en jeu dans le phénomène de sensibilisation cutanée sont relativement bien explicités et offrent, par conséquent, de nombreuses possibilités de développer des méthodes de remplacement (par le biais de la modélisation ou la mesure des différentes composantes du mécanisme d'action).

Au contraire, pour la toxicité systémique, les mécanismes restent mal définis pour le moment. D'ailleurs, le groupe de travail n'a pu estimer aucun délai spécifique dans les domaines de la toxicité à doses répétées, la cancérogénicité et la toxicité pour la reproduction en raison des défis scientifiques sous-jacents. En effet, la complexité des interrelations entre les différents types cellulaires d'un organe spécifique et les médiateurs relargués par les autres tissus (comme les systèmes immunitaire, inflammatoire et endocrinien) ne peut pas être représentée de manière adaptée avec les modèles monocellulaires actuels.

L'un des problèmes mis en évidence par le groupe de travail coordonné par l'ECVAM est le manque de méthodes alternatives capables d'apporter une connaissance similaire à celle obtenue par l'expérimentation animale, notamment en termes d'évaluation de la relation dose-réponse, l'une des

étapes indispensables du processus d'évaluation des risques. Ainsi, la majorité des méthodes alternatives sont appropriées pour caractériser le danger mais ne permettent pas d'évaluer le potentiel ou la force de cet effet, empêchant donc l'établissement d'une relation dose-réponse.

Ce constat constitue un réel problème pour l'évaluation quantitative de la sécurité des ingrédients cosmétiques qui requiert, selon le règlement (CE) N°1223/2009, le calcul de marges de sécurité basée sur une NOAEL permettant d'estimer une exposition sûre à laquelle aucun effet indésirable n'est attendu (Adler *et al.*, 2011).

Par conséquent, une fois la date butoir de mars 2013 dépassée, les experts du groupe de travail de l'ECVAM mais également ceux du SCCS, doutent que l'évaluation pour la sécurité humaine puisse être réalisée dans de telles conditions. Pour les composés disposant d'un historique d'utilisation, il est possible que d'anciennes données soient disponibles permettant ainsi une approche par la force probante. Toutefois, le SCCS exprime son inquiétude concernant l'évaluation de sécurité de tous les nouveaux ingrédients cosmétiques, tant pour le Comité lui-même que pour les évaluateurs indépendants (Pauwels et Rogiers, 2010 ; SCCS, 2010 ; Adler *et al.*, 2011 ; SCCS, 2011).

Suite à la parution du rapport issu du travail coordonné par l'ECVAM, la BUAV (*British Union for Abolition of Vivisection*) a publié une critique du rapport insistant notamment sur le fait que le modèle animal est loin d'être parfait en termes de prédictivité (BUAV, 2011).

Même si le SCCS reconnaît que les essais sur les animaux ne sont pas toujours entièrement fiables pour prédire la toxicité chez l'homme, il souligne que les études chez l'homme ne peuvent être effectuées qu'à condition que les profils toxicologiques des ingrédients soient disponibles et qu'aucun risque n'ait été mis en évidence pour la santé humaine.

En effet, la réalisation de tests prédictifs chez des volontaires évaluant le potentiel irritant d'ingrédients cosmétiques semble inconcevable pour des considérations éthiques. L'évaluation du potentiel sensibilisant par les mêmes moyens s'avère encore plus irrecevable compte tenu de la sensibilisation immunologique de longue durée ou permanente qui pourrait être induite chez les volontaires. Les tests réalisés chez des volontaires doivent donc uniquement permettre de vérifier la compatibilité cutanée si, et seulement si, le risque a été évalué au préalable (SCCS, 2011).

En février 2011, la Commission européenne a lancé une enquête portant sur l'impact de l'interdiction de l'expérimentation animale pour l'industrie cosmétique dans l'Union européenne, à laquelle plus d'une centaine d'entreprises ont répondu. Le Colipa a obtenu le retour de 27 grandes entreprises et 97 petites et moyennes entreprises en Europe (France, Italie, Espagne, Allemagne et Royaume-Uni mais aussi Pologne et Bulgarie).

Le principal constat mis en évidence par cette enquête est que l'impact sur le nombre d'animaux utilisés sera faible mais, en revanche, important sur l'industrie cosmétique européenne (FEBEA, 2011).

En effet, le nombre d'animaux utilisés pour l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques s'avère relativement limité.

La Commission européenne évalue régulièrement le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques dans les États membres de l'Union Européenne. Il convient de noter qu'en 2001, avant la parution du 7^{ème} amendement de la directive cosmétique introduisant l'interdiction progressive de l'expérimentation animale, l'utilisation à des fins d'essais pour des cosmétiques et des produits d'hygiène corporelle représentait une infime partie de la totalité des animaux utilisés en Europe (environ 2600 animaux sur un total de 10,7 millions⁴⁴ au sein des 15 États membres soit 0,025%) (CE, 2005b).

La 6^{ème} version du rapport de la Commission européenne indique qu'entre 2005 et 2010, une diminution du nombre d'animaux utilisés a été observée dans le domaine cosmétique, passant de 5 500 à environ 2 000⁴⁵, ce qui concorde avec l'évolution de la réglementation (CE, 2010).

⁴⁴ Les différentes utilisations répertoriées dans le rapport de la Commission Européenne sont les suivantes (listées dans l'ordre décroissant d'animaux utilisés) : études de biologie fondamentale, recherche et développement en médecine et dentisterie humaines et en médecine vétérinaire, production et contrôle de qualité en médecine et dentisterie humaine, essais toxicologiques et autres évaluations de sécurité, enseignement et formation, production et contrôle de qualité en médecine vétérinaire, diagnostic de maladies.

L'utilisation à des fins d'essais pour des cosmétiques et des produits d'hygiène corporelle appartient à la catégorie « essais toxicologiques et autres évaluations de sécurité » au même titre que les produits ou substances utilisés en médecine et dentisterie humaines, en médecine vétérinaire, dans l'agriculture, dans l'industrie, pour l'usage domestique, les additifs alimentaires à l'usage de la consommation humaine ou animale et les contaminants potentiels ou réels dans l'environnement général ne figurant pas dans les autres catégories.

⁴⁵ Le nombre total d'animaux utilisés à des fins expérimentales en 2008 dépasse tout juste 12 millions dans les 27 États membres de l'Union européenne.

Les industriels estiment, par contre, que les conséquences de l'interdiction totale de l'expérimentation animale et de l'interdiction de commercialisation en Europe seront importantes. Ils évoquent, par exemple :

- l'impossibilité de développer de nouveaux ingrédients ou de nouvelles utilisations des ingrédients existants pour le marché européen compte tenu des exigences des Etats membres et du SCCS pour assurer la sécurité du consommateur,
- l'impossibilité de défendre des ingrédients existants si le SCCS ou les autorités demandent de données de sécurité complémentaires,
- la perte du « leadership » de l'industrie cosmétique européenne en matière d'innovation cosmétique,
- une perte de compétitivité pour les entreprises ne travaillant pas sur les autres marchés (Etats-Unis Japon, Chine),
- le risque de marchés parallèles ou de vente sur internet pour les produits innovants absents du marché européen,
- un risque de délocalisation des centres de recherches et des fournisseurs d'ingrédients.

L'ampleur de ces conséquences dépendra de l'interprétation du niveau d'interdiction (utilisation possible ou non des données obtenues dans le but de répondre aux exigences d'autres réglementations) (FEBEA, 2011).

Dans le cadre de cette enquête, la Commission européenne a également sollicité d'autres acteurs intervenant dans le secteur cosmétique comme les autorités compétentes des différents Etats membres, des organisations non gouvernementales ainsi que d'autres associations professionnelles (par exemple, l'UEAPME).

Tous les Etats membres reconnaissent les difficultés scientifiques qu'implique l'interdiction totale de l'expérimentation animale. Cependant, alors que certains (Belgique et Suède par exemple) préconisent le maintien de la date butoir de 2013, d'autres (Danemark, France ou encore Italie) proposent de maintenir le mécanisme selon lequel l'interdiction de commercialisation s'applique dès lors qu'une méthode alternative a été validée et adoptée au niveau communautaire.

Selon Pauwels (membre de l'ESAC, comité scientifique de l'ECVAM) et Rogiers (vice-président du SCCS), les délais imposés pour l'interdiction définitive de commercialisation résultent de discussions politiques qui ne tiennent pas compte de la situation actuelle dans le domaine du développement des

méthodes alternatives. La seule solution pour sortir de cette impasse serait, selon eux, la révision de cette interdiction mais cette idée a été systématiquement rejetée par les instances européennes (Pauwels et Rogiers, 2010).

Encore débattue mais loin d'être remise en cause, l'interdiction définitive de l'expérimentation animale aggrave encore davantage la problématique consécutive au manque de données rencontrée lors de l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques. L'insuffisance des données est observée autant pour l'évaluation du danger (données de caractérisation et de sécurité) que pour l'évaluation de l'exposition.

Tout d'abord, la caractérisation d'une matière première, prérequis essentiel à l'évaluation du danger peut parfois s'avérer compliquée. Les fournisseurs doivent être en mesure d'apporter certains éléments indispensables sur la caractérisation des matières premières qu'ils proposent aux fabricants. Dans ce cadre, certains composés comme les extraits végétaux représentent pour les évaluateurs de la sécurité une difficulté importante qui devient de plus en plus récurrente. En effet, les consommateurs font parfois l'amalgame entre naturel (ou bio) et sûr pour la santé humaine. Par crainte des substances chimiques de synthèse, ils se tournent donc de plus en plus vers la cosmétique bio et naturelle dont le marché s'avère florissant et connaît une croissance fulgurante. Cependant, la composition des extraits utilisés dans ce type de produits est variable en fonction de la période et des conditions de récolte, du lieu géographique ou encore du procédé d'extraction. Cette hétérogénéité peut se traduire par des taux variables en substances actives et des profils d'impuretés différents. L'impossibilité de standardiser les matières premières complique donc particulièrement l'évaluation de la sécurité du produit, qui de manière théorique devrait être réalisée pour chaque nouveau lot. Nous pouvons donc nous interroger sur la faisabilité de l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques bio ou naturels selon les exigences du nouveau règlement. Outre les problèmes de caractérisation posés par les extraits végétaux, il s'avère que certains peuvent posséder des propriétés extrêmement toxiques. Nous pouvons, par exemple, citer le cas de certaines huiles essentielles photosensibilisantes et/ou toxiques pour les femmes enceintes du fait de leurs propriétés emménagogues ou abortives. D'autre part, tant pour certaines plantes communes que pour les espèces exotiques toujours plus extravagantes utilisées par des industriels inspirés, le manque ou l'absence totale de données toxicologiques pose un réel problème lors de l'évaluation de la sécurité.

Le faible niveau d'information ne concerne pas uniquement les extraits végétaux mais représente une problématique globale pour de nombreux ingrédients cosmétiques. Actuellement, les fiches de

données de sécurité et les informations toxicologiques mises à disposition par les fournisseurs se révèlent souvent très incomplètes et les informations pertinentes disponibles ou accessibles sur internet peuvent s'avérer parcellaires voire quasi-inexistantes pour certaines substances. Généralement, pour les données disponibles, seule la conclusion ou le résumé de l'étude sont accessibles. L'insuffisance de précisions sur la méthodologie de l'essai entrave l'évaluation de sa pertinence et par conséquent, la validité du résultat obtenu. Toutefois, compte tenu du contexte actuel lié à l'interdiction de l'expérimentation animale et au manque de méthodes substitutives, ainsi que des problèmes éthiques liés aux études chez des volontaires humains, il s'avère de plus en plus difficile d'obtenir des données toxicologiques appropriées sur les substances et les matières premières cosmétiques.

L'interprétation du niveau d'interdiction d'expérimentation et de commercialisation, évoqué précédemment par les industriels dans l'analyse d'impact de la Commission européenne menée en 2011, pourrait avoir une forte influence sur la disponibilité des données toxicologiques sur les substances ou matières premières. En effet, dans la législation cosmétique, il est précisé que l'interdiction porte sur les tests réalisés dans le but « *de satisfaire aux exigences de la présente directive [ou du présent règlement]* ». Cela pourrait sous-entendre, sans pour autant que cette interprétation soit officialisée, que les données toxicologiques sur les substances pourraient être générées à la suite d'obligations relatives à d'autres législations. Si tel est le cas, la directive et le règlement cosmétiques, bien qu'ils jouent un rôle central, ne devraient plus être considérés individuellement.

Il y a plus de 40 ans, l'Union européenne a initié un processus législatif complexe dans le but de garantir la libre circulation des substances chimiques en Europe tout en garantissant la sécurité des citoyens et de l'environnement. Depuis 1965, de nombreux textes législatifs ont été mis en place :

- des législations verticales d'une part, traitant des différentes catégories de produits chimiques comme les substances dangereuses, les biocides, les produits phytopharmaceutiques, les additifs alimentaires, les médicaments et les produits cosmétiques ;
- des législations horizontales d'autre part, couvrant des domaines plus généraux tels que la protection des animaux de laboratoire, la sécurité des produits de consommation ou encore les dispositions spécifiques relatives aux aérosols.

Ces législations annexes deviendraient cruciales pour générer un certain nombre de données. En effet, un ingrédient introduit dans un produit cosmétique peut également entrer dans la composition de

biocides, de médicaments, d'additifs alimentaires ou d'autres substances et pourrait éventuellement être soumis aux exigences du règlement REACH selon le tonnage produit ou importé en Europe (Pauwels et Rogiers, 2007b ; Pauwels et Rogiers, 2010 ; Afssaps, 2010c).

Selon le règlement (CE) N°1907/2006 (REACH), il incombe désormais aux fabricants, aux importateurs et aux utilisateurs en aval de veiller à fabriquer, mettre sur le marché ou utiliser des substances qui n'ont pas d'effets nocifs pour la santé humaine ou l'environnement.

Ce règlement permettra de faire le point sur chaque substance :

- en collectant et partageant les informations existantes et leur pertinence,
- en identifiant ensuite les données nécessaires et de ce fait, les données manquantes,
- et en procédant aux tests ou en proposant une stratégie d'essai à plusieurs niveaux pour produire ces données qui seront mises à disposition dans les fiches de données de sécurité.

Le règlement REACH est « applicable sans préjudice de la directive 76/768/CEE en ce qui concerne les essais sur les animaux vertébrés qui entrent dans le champ d'application de ladite directive ». Par conséquent, aucun test *in vivo* ne pourra être réalisé pour des substances utilisées à des fins cosmétiques uniquement. Cependant, si cette même substance est utilisée dans d'autres applications, elle pourra éventuellement entrer dans le domaine d'application du règlement REACH. Dans ce cas, les exigences en termes de données de sécurité seront variables en fonction du tonnage produit ou importé annuellement.

Aucun enregistrement n'est requis pour les substances dont le tonnage est inférieur à une tonne par an, ce qui pourrait représenter une grande partie des ingrédients cosmétiques. Cet aspect pourrait donc limiter l'impact de ce texte sur la disponibilité des données susceptibles de contribuer à l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques.

Toutefois, certaines substances jugées très préoccupantes⁴⁶ sont couvertes par des dispositions contraignantes et indépendantes du tonnage.

A plus long terme, nous ne pouvons qu'espérer que les exigences du règlement (CE) N°1907/2006, permettent de rehausser le niveau d'information et le niveau de qualité des fiches de données de sécurité, notamment pour les substances les plus préoccupantes.

⁴⁶ Les substances jugées très préoccupantes sont nommées SVHC pour « *substances of very high concern* » : il s'agit des CMR, des substances Persistant Bioaccumulable et Toxique/ très Persistant très Bioaccumulable (PBT/vPvB), des perturbateurs endocriniens...

Concernant les substances actives utilisées dans le domaine pharmaceutique, leur usage dans les produits cosmétiques est fortement déconseillé et restreint (annexe III) voire interdit (annexe II). Par contre, de nombreux excipients présents dans les médicaments, et notamment ceux administrés par voie topique peuvent être utilisés dans les produits cosmétiques. Pour les médicaments mais également pour les dispositifs médicaux, les données sont généralement très complètes avec l'établissement d'un profil toxicologique rigoureux et la présence d'une évaluation clinique. Cependant, ces informations sont le plus souvent soumises à la protection des données et par conséquent, confidentielles. Lorsque les données tombent dans le domaine public, qu'elles sont publiées via la presse scientifique ou qu'elles sont mises à disposition sur le site de l'Agence Européenne du Médicament, elles peuvent s'avérer extrêmement utiles.

Les données relatives aux détergents portent principalement sur les effets locaux (irritation et sensibilisation) et sur les effets environnementaux. Pour ces produits, le nombre de nouvelles données générées est limité et de ce fait, l'intérêt de cette réglementation pour l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques.

Pour les additifs alimentaires, l'analyse de la sécurité requiert un grand nombre de données. L'EFSA calcule des doses journalières admissibles sur la base de dossiers toxicologiques complets. Ces substances sont donc des candidats idéaux pour une utilisation en cosmétique dans la mesure où le niveau de concentration dans le produit fini reste comparable à l'ingestion quotidienne chez l'homme. Il est également possible de s'appuyer sur les données rapportées pour les matériaux autorisés pour le contact alimentaire.

Les dossiers élaborés pour les biocides sont généralement assez complets et ne sont pas confidentiels. Ces données représentent une aide non négligeable, d'autant plus que les conservateurs utilisés dans les biocides peuvent être communs à ceux employés en cosmétique.

Pour les produits phytosanitaires, les données souvent complètes et accessibles mais très peu se révèlent pertinentes pour les produits cosmétiques.

Bien que les données spécifiques relatives à un usage cosmétique telles que les données d'absorption percutanée et les données de toxicité à doses répétées soient rarement disponibles, des données de sécurité pour les ingrédients seraient donc susceptibles d'être générées par diverses réglementations européennes. Par conséquent, un évaluateur de la sécurité devrait, en plus des connaissances sur la toxicologie et les principes d'évaluation des risques, avoir un bon aperçu du vaste réseau des différentes législations verticales et horizontales (Pauwels et Rogiers, 2010).

Les données toxicologiques ne sont pas les seules données nécessaires à l'évaluation de l'exposition du consommateur. En effet, l'exposition est présente à part égale avec la valeur toxicologique de référence dans le calcul des marges de sécurité et il convient donc de disposer de données pertinentes et fiables d'exposition pour évaluer correctement la sécurité d'un produit cosmétique. Dans ce domaine également, les informations sont peu nombreuses. Tout d'abord, les données d'absorption cutanée sur les substances sont très rarement disponibles. En pratique, dans le domaine cosmétique, très peu d'études sont réalisées pour évaluer le passage transcutané.

En plus des données sur les substances, il est indispensable d'établir un scénario d'exposition pour le produit fini. Jusqu'alors négligée, l'évaluation des expositions fait désormais l'objet d'une nouvelle discipline scientifique en développement qui a un rôle considérable à jouer, l'expologie (MESR/DCRI-SSRI A4, 2010). Malgré les progrès réalisés dans ce domaine, les informations concernant l'utilisation des différents types de produits utilisés par les consommateurs restent relativement peu nombreuses et particulièrement complexes à évaluer, notamment du fait de l'hétérogénéité des comportements et des usages d'un même type de produit.

Compte tenu de tous ces éléments, l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques et de leurs ingrédients devient donc un exercice particulièrement complexe qui n'est pas seulement affecté par des questions scientifiques, mais aussi par la réglementation ainsi que par d'autres aspects d'ordres éthique et politique.

Après avoir discuté de la sécurité sur les produits cosmétiques de manière générale, nous nous intéressons plus particulièrement aux produits destinés aux enfants de moins de trois ans. Jusqu'en 2010, malgré l'exigence réglementaire d'une évaluation spécifique pour ces produits, aucune recommandation n'en mentionnait les modalités d'expertise. Suite à la polémique nationale lancée par le C2DS mettant en cause les mallettes distribuées dans les maternités, différentes mesures ont été prises par l'Afssaps, autorité compétente dans le domaine des produits cosmétiques en France.

En premier lieu, l'Agence a mis en place un programme d'inspection rigoureux. Globalement, le constat s'est avéré plutôt favorable, même si des améliorations restaient nécessaires, notamment sur le rapport d'évaluation de la sécurité.

Suite à cette inspection, l’Afsaps a également réévalué la sécurité de plusieurs conservateurs retrouvés dans des produits destinés aux enfants de moins de trois ans. Les résultats de cette revue montrent que même si les marges de sécurité sont acceptables pour certaines substances, il serait nécessaire de procéder à une réévaluation complète de plusieurs conservateurs (dont le phénoxyéthanol, cas mentionné dans le chapitre précédent) (Afsaps, 2010b).

Enfin, un groupe d’experts a été chargé d’établir des recommandations précisant les caractéristiques et les paramètres à prendre en compte dans l’évaluation spécifique des produits destinés aux enfants de moins de trois ans, permettant ainsi d’améliorer la qualité des expertises parfois jugées insuffisantes lors du programme d’inspection mentionné précédemment. Les éléments retrouvés dans ces recommandations vont dans le même sens que les exigences du règlement (CE) N°1223/2009.

De manière encore plus indéniable que pour les produits destinés aux adultes, le manque de données d’exposition concernant la population des enfants de moins de trois ans se révèle problématique. Afin de pallier la quasi-inexistence de données, nous avons participé à la réalisation d’une étude permettant d’évaluer l’exposition d’enfants âgés de 0 à 2 ans pour 7 types de produits⁴⁷ dans des conditions normales d’utilisation (Annexe 3).

Selon les recommandations de l’Afsaps, la peau des enfants est considérée comme fonctionnelle et son effet de barrière est jugé comparable à celui des adultes. Toutefois, la situation ne semble pas si simple. En effet, des études récentes utilisant des méthodes innovantes et non invasives (comme l’évaporimétrie ou encore la vidéo-microscopie confocale) ont permis d’affiner les données portant sur la physiologie de la peau de l’enfant. Il a été montré que comparativement à l’adulte, la peau de l’enfant n’est pas totalement mature à la naissance et qu’elle continue à se développer durant les premières années de la vie. De façon spécifique, la peau du jeune enfant montre des cornéocytes de plus petite taille au minimum jusqu’à l’âge de deux ans. Les propriétés cutanées vis-à-vis de l’eau ne sont pas complètement développées avant l’âge d’un an et le *stratum corneum* du nouveau-né contient davantage d’eau et des quantités plus faibles de facteurs naturels d’hydratation (*Natural Moisturing Factor* ou NMF). De même, les écarts de TEWL sont plus grands chez les jeunes enfants, indiquant une variabilité inter-individuelle plus grande dans cette population en comparaison avec les adultes. La notion selon laquelle la peau est mature dès la naissance doit donc être nuancée par de tels résultats. L’impact de l’existence d’une période transitoire d’adaptation et de maturation des structures et des

⁴⁷ L’étude porte sur la quantité et la fréquence d’utilisation d’un gel lavant corps et cheveux (utilisé uniquement pour le corps d’une part, et pour le corps et les cheveux d’autre part), d’une crème destinée à être appliquée sur le siège, d’une crème hydratante (visage et corps), d’une eau nettoyante, d’un shampoing, d’un lait de toilette ainsi que de lingettes multi-usages (les résultats sur les lingettes ne sont pas présentés dans le poster).

fonctions cutanées jusqu'à l'âge de un ou deux ans devrait donc être étudié de manière plus approfondie (Nikolovski *et al.*, 2008 ; Fluhr *et al.*, 2010 ; Stamatias *et al.*, 2011).

Au-delà des difficultés engendrées par la nouvelle réglementation cosmétique et des questionnements soulevés par les études récentes portant sur la peau à la naissance, d'autres questions restent en suspens.

Par exemple, qu'en est-il de l'évaluation de la sécurité spécifique exigée dans la réglementation concernant les produits cosmétiques destinés exclusivement à l'hygiène intime externe ?

Il semble essentiel de prendre en considération les différences entre le site anatomique prévu – l'épithélium des organes génitaux externes – et la peau en termes de morphologie et de structure (existence d'un épithélium non kératinisé en fonction de la localisation), de flux sanguin, d'hydratation, d'occlusion, de frottement mécanique (Farage et Maibach, 2004). Cependant, il n'existe encore aucun référentiel opposable ni aucune recommandation concernant les spécificités à intégrer pour l'évaluation de ces produits.

De la même manière, aucune recommandation particulière n'est proposée pour les produits destinés aux femmes enceintes et allaitantes. Pour cette population d'ailleurs, la réglementation n'exige pas d'évaluation spécifique. Il est envisageable que les polémiques récentes à propos des perturbateurs endocriniens changent la donne et qu'après les mallettes distribuées dans les maternités, les produits destinés aux femmes enceintes soient également incriminés.

Enfin, d'autres aspects de l'évaluation de la sécurité sont loin d'être simples à appréhender et à analyser. Aujourd'hui, l'évaluation des dangers est principalement basée sur les propriétés toxicologiques intrinsèques des ingrédients. Cependant, les interactions entre les multiples ingrédients composant le produit, et, au-delà, avec les matériaux du conditionnement restent très difficiles à prévoir. Notons également qu'un produit cosmétique est expertisé de manière individuelle alors qu'en réalité il entre dans le cadre d'une multi-exposition, avec d'autres produits cosmétiques bien sûr, mais également avec d'autres produits d'usage domestique ou encore des polluants environnementaux. Les effets de multi-exposition s'avèrent encore, à l'heure actuelle, impossibles à prédire et à évaluer.

Nous constatons donc que l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques est un domaine en perpétuelle évolution et il risque de l'être encore dans les prochaines années. En effet, un certain nombre d'aspects nécessitent encore d'être étudiés de manière approfondie, des méthodes alternatives doivent encore être développées et validées pour pallier les différentes difficultés liées à la réglementation européenne et une harmonisation internationale devrait être mise en place pour limiter les incohérences inhérentes à l'absence actuelle de consensus.

L'ensemble de ces évolutions convergent vers un seul et même objectif : garantir au consommateur un niveau de protection toujours plus élevé.

REFERENCES

76/768/CEE. Directive 76/768/CEE du Conseil, du 27 juillet 1976, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques (*JO n° L 262 du 27 septembre 1976, p. 169 - 200*).

78/45/CEE. Décision de la Commission 78/45/CEE du 19 décembre 1977, relative à l'institution d'un comité scientifique de cosmétologie (*JO n° L 13 du 17 janvier 1978, p. 24 - 25*).

86/609/CEE. Directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques (*JO n° L 358 du 18 décembre 1986, p. 1 - 28*).

87/357/CEE. Directive 87/357/CEE du Conseil du 25 juin 1987 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits qui, n'ayant pas l'apparence de ce qu'ils sont, compromettent la santé ou la sécurité des consommateurs (*JO n° L 192 du 11 juillet 1985, p. 49 - 50*).

97/579/CE. Décision de la Commission 97/579/CE du 23 juillet 1997 instituant des comités scientifiques dans le domaine de la santé des consommateurs et de la sûreté alimentaire (*JO n° L 237 du 28 août 1997 p. 18 - 23*).

98/8/CE. Directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides (*JO n° L 123 du 24 août 1998, p. 1 - 63*).

2003/15/CE. Directive 2003/15/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques (*JO n° L 66 du 11 mars 2003, p. 26 - 35*).

2004/210/CE. Décision de la Commission 2004/210/CE du 3 mars 2004 instituant des comités scientifiques dans le domaine de la sécurité des consommateurs, de la santé publique et de l'environnement (*JO n° L 66 du 4 mars 2004, p. 45 - 50*).

2006/ 1907/CE. Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n°793/93 du Conseil et le règlement (CE) n°1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (*JO n° L 396 du 30 décembre 2006, p. 1 - 849*).

2008/440/.CE. Règlement (CE) n° 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) (*JO n° L 142 du 31 mai 2008, p. 1 - 739*).

2008/721/CE. Décision de la Commission 2008/721/CE du 5 septembre 2008 établissant une structure consultative de comités scientifiques et d'experts dans le domaine de la sécurité des consommateurs, de la santé publique et abrogeant la décision 2004/210/CE (*JO n° L 241 du 10 septembre 2008, p. 21 - 30*).

2009/1223/CE. Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (*JO n° L 342 du 22 décembre 2009, p. 59 - 209*).

- Adler, S. et al. 2011.** Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects-2010. *Arch Toxicol*, 85 (5): 367-485.
- AFNOR. 2007.** Norme NF T75-611 : Cosmétiques - Microbiologie - Évaluation de la protection antimicrobienne d'un produit cosmétique.
- Afssaps & DGCCRF. 2010.** Synthèse de l'enquête réalisée sur les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans 2008-2009.
- Afssaps. 2006.** Recommandations aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique.
- Afssaps. 2009.** Les matinées avec la presse : produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans : bilan des actions et perspectives.
- Afssaps. 2010a.** Compte rendu de la Commission de Cosmétologie du 11 mars 2010.
- Afssaps. 2010b.** Ingrédients dans les produits cosmétiques incriminés par le Comité pour le développement durable en santé (C2DS) - Analyse des données d'exposition recueillies auprès de l'Industrie et évaluation du risque pour les enfants de moins de trois ans (*saisine 2009BCT0058*).
- Afssaps. 2010c.** Rapport d'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.
- Afssaps. 2010d.** Recommandations relatives aux caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.
- Amoric, J.C. 2000.** Absorption cutanée et accidents toxiques des traitements locaux chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 40 (7): 747-753.
- Article L. 221-1-3 du Code de la Consommation.
- Article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique.
- Article L. 5131-1 du Code de la Santé Publique.
- Article L. 5131-2 du Code de la Santé Publique.
- Article L. 5131-4 du Code de la Santé Publique.
- Article L. 5131-7 du Code de la Santé Publique.
- Article L. 5311-1 du Code de la Santé Publique.
- Article L. 665-3 du Code de la Santé Publique.
- Article R. 5131-4 du Code de la Santé Publique.
- Audouard, M. & Aulois-Griot, M. 2004.** Des produits cosmétiques aux produits « frontières »: à la recherche d'un cadre juridique. *Bull Ordre pharm*, 385: 591-599.
- Auvin, S. 2009.** [Current understanding of neurotoxicity of repellents in children]. *Arch Pediatr*, 16 (6): 769-770.
- Barbarot S. & Stalder JF. 2003.** Dermatologie néonatale. *Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS*.
- Barker, N., Hadgraft, J. & Rutter, N. 1987.** Skin permeability in the newborn. *J Invest Dermatol*, 88 (4): 409-411.
- Beguïn, A. 2006.** L'érythème fessier: toujours d'actualité. *Arch Pediatr*, 13, (3 suppl): 6-9.
- Beyond Beauty. 2008.** Communiqué de presse Salon international BEYOND BEAUTY (6 au 8 octobre 2008, Paris). http://www.cosmetic-valley.com/Images/Upload/CommuniquePresse/flFI_FichierFr_55.pdf

- Bourrillon, A. 2008.** Pédiatrie, Pour le praticien. *Elsevier Masson*.
- BUAV. 2011.** Meeting the Deadline of the 2013 EU Marketing Ban A Scientific Review of Non-Animal Tests for Cosmetics.
http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/animal_testing/at_responses/eceae_ia_2013_2_en.pdf
- C2DS. 2008a.** Dossier de presse du 18 septembre 2008 : « l'industrie des cosmétiques bébé s'assure la caution des maternités! »
<http://www.cahpp.fr/res/Fichiers/7/1/DP%20cosm%C3%A9tiques%20b%C3%A9b%C3%A9%2029sept08.pdf>
- C2DS. 2008b.** Revue de presse nationale : « campagne cosmétiques bébés ».
<http://www.c2ds.com/downloads/thematiques/Revue%20de%20Presse%20C2DS%2018%20septembre%202008%20-%20national.pdf>
- Canorel F. 2007.** TOXIPEDIA: Hexachlorophène.
<http://toxipedia.org/download/attachments/8816/Toxipedia.pdf?version=1>
- Cartlidge, P. 2000.** The epidermal barrier. *Semin Neonatol*, 5 (4): 273-280.
- CE. 2004.** COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT: Timetables for the phasing-out of animal testing in the framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC) {SEC(2004)1210}.
- CE. 2005a.** Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, Comité économique et social européen et au Comité des régions - Mettre en œuvre le programme communautaire de Lisbonne : une stratégie de simplification de l'environnement réglementaire (COM/2005/0535 final).
- CE. 2005b.** Rapport de la Commission au Conseil et au Parlement européen - quatrième rapport sur les statistiques concernant le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques dans les États membres de l'Union européenne {SEC(2005) 45} (COM/2005/0007 final)
- CE. 2008.** Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (refonte) (COM/2008/0049 final - COD 2008/0035).
- CE. 2010.** Rapport de la Commission au Conseil et au Parlement européen - sixième rapport sur les statistiques concernant le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques dans les États membres de l'Union européenne {SEC(2010) 1107} (COM/2010/511 final).
- Cetta, F., Lambert, G.H. & Ros, S.P. 1991.** Newborn chemical exposure from over-the-counter skin care products. *Clin Pediatr (Phila)*, 30 (5): 286-289.
- CNRS. 2007.** REACH - Exigences concernant les données toxicologiques. *Prévention du risque chimique*.
http://www.prc.cnrs-gif.fr/reach/fr/toxicological_data.html
- Crick, B. 2005.** [Understanding the skin]. *Ann Dermatol Venereol*, 132 (11 Pt 2): 8S7-8S103.
- De Thuin C., Galli L. & Husset M .J. 2005.** Guide du consommateur averti : les produits cosmétiques - mieux les connaître et mieux les choisir.
http://www.conso.net/images_publications/produits_cosmetiques_guide.pdf
- Décret n°2000-569 du 23 juin 2000 relatif aux produits cosmétiques et modifiant le Code de la Santé Publique (JORF n° 147 du 27 juin 2000, p. 9649 - version consolidée au 08 août 2004).
- Démarchez M. 2011.** L'épiderme et la différenciation des kératinocytes.
<http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
- DG SANCO. 2004.** Guidance Document on Dermal Absorption (Sanco/222/2000 revision 7).

- ECHA. 2010.** Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health Version: 2 (ECHA-2010-G-19-EN).
- ESAC. 2002.** The Use of Scientifically-Validated In Vitro Tests for Embryotoxicity.
http://ecvam.jrc.it/publication/Embryotoxicity_statements.PDF
- ESAC. 2007.** ESAC Statement on the Reduced Local Lymph Node Assay (rLLNA).
http://ecvam.jrc.it/ft_doc/ESAC26_statement_rLLNA_20070525-1.pdf
- Fairley, J.A. & Rasmussen, J.E. 1983.** Comparison of stratum corneum thickness in children and adults. *J Am Acad Dermatol*, 8 (5): 652-654.
- Farage, M. & Maibach, H.I. 2004.** The vulvar epithelium differs from the skin: implications for cutaneous testing to address topical vulvar exposures. *Contact Dermatitis*, 51 (4): 201-209.
- FEBEA. 2007.** Les chiffres clés 2007 de la parfumerie – cosmétique.
- FEBEA. 2008.** Communiqué du 18 septembre 2008 : "Les produits cosmétiques pour enfants sont strictement contrôlés".
- FEBEA. 2009.** La lettre "méthodes alternatives", N° 4.
- FEBEA. 2011.** La lettre "méthodes alternatives", N° 5.
- Fluckiger A. 2006.** Mémoire de Master II professionnel mention droit de la prévention des risques et responsabilités : la sécurité des produits cosmétiques.
[http://www.jac.cerdacc.uha.fr/internet/recherche/Jcerdacc.nsf/NomUnique/6480C2A3006E7DE6C125725A0049BBDB/\\$file/secureite.pdf](http://www.jac.cerdacc.uha.fr/internet/recherche/Jcerdacc.nsf/NomUnique/6480C2A3006E7DE6C125725A0049BBDB/$file/secureite.pdf)
- Fluhr J. 2009.** Le point sur la barrière épidermique. *Kératin*, 15 : 5-12.
- Fluhr, J.W. et al. 2010.** Functional skin adaptation in infancy - almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol*, 19 (6): 483-492.
- Fluhr, J.W., Pfisterer, S. & Gloor, M. 2000.** Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods. *Pediatr Dermatol*, 17 (6): 436-439.
- Ginsberg, G., Hattis, D. & Sonawane, B. 2004.** Incorporating pharmacokinetic differences between children and adults in assessing children's risks to environmental toxicants. *Toxicol Appl Pharmacol*, 198 (2): 164-183.
- Giusti, F., Martella, A., Bertoni, L. & Seidenari, S. 2001.** Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol*, 18 (2): 93-96.
- Hall, B. et al. 2007.** European consumer exposure to cosmetic products, a framework for conducting population exposure assessments. *Food Chem Toxicol*, 45 (11): 2097-2108.
- Hall, B. et al. 2011.** European consumer exposure to cosmetic products, a framework for conducting population exposure assessments Part 2. *Food Chem Toxicol*, 49 (2): 408-422.
- Harpin, V.A. & Rutter, N. 1983.** Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr*, 102 (3): 419-425.
- Hoath, S.B. & Maibach, H.I. 2003.** Neonatal skin: structure and function. *M. Dekker*.
- INERIS. 2003.** Evaluation des risques sanitaires dans les études d'impacts des ICPE - substances chimiques.
http://www.ineris.fr/centredoc/guide_ERS.pdf
- INERIS. 2011.** Méthodes alternatives en expérimentation animale : Cas concrets d'outils d'évaluation *in vitro* / *in vivo* et de méthodes de prédiction *in silico*.
<http://www.ineris.fr/centredoc/dp-methodes-alternatives.pdf>

- Johansson, P.A., Dziegielewska, K.M., Liddelov, S.A. & Saunders, N.R. 2008.** The blood-CSF barrier explained: when development is not immaturity. *Bioessays*, 30 (3): 237-248.
- Lafforgue C. 2008.** Lipides épidermiques et *stratum corneum*. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 179 (2): 6-8.
- Laissus-Leclerc, A. 2008.** La réglementation des produits cosmétiques et ses évolutions. (323-324): 13-17.
- Lanoë C. 2002.** La cêruse dans la fabrication des cosmétiques sous l'ancien régime (XVI^e-XVIII^e siècles). *Techniques et culture*, 38.
- Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (*JORF n° 185 du 11 août 2004 p. 14277 - version consolidée au 12 août 2011*).
- Loi n°98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme (*JORF n° 151 du 2 juillet 1998, p. 10056 - version consolidée au 1er juillet 2010*).
- Madison, K.C. 2003.** Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol*, 121 (2): 231-241.
- Mancini, A.J. 2004.** Skin. *Pediatrics*, 113 (4 Suppl): 1114-1119.
- Martin-Bouyer, G., Lebreton, R., Toga, M., Stolley, P.D. & Lockhart, J. 1982.** Outbreak of accidental hexachlorophene poisoning in France. *Lancet*, 1 (8263): 91-95.
- McNamara, C. et al. 2007.** Probabilistic modelling of European consumer exposure to cosmetic products. *Food Chem Toxicol*, 45 (11): 2086-2096.
- Mescoursespourlaplanete.com. 2009.** Les Chiffres de la Consommation Responsable / Évolutions et tendances depuis 2006.
<http://www.mescoursespourlaplanete.com/medias/pdf/rapport2009.pdf>
- MESR/DCRI-SSRI A4. 2010.** Rapport du groupe de travail sur la stratégie nationale de recherche en Toxicologie et Écotoxicologie.
http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2010/95/0/Rapport_Tox-ecotox-v6final_148950.pdf
- Nikolovski, J., Stamatias, G.N., Kollias, N. & Wiegand, B.C. 2008.** Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*, 128 (7): 1728-1736.
- Nohynek, G.J., Antignac, E., Re, T. & Toutain, H. 2010.** Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicol Appl Pharmacol*, 243 (2): 239-259.
- NPD Group. 2011.** Belle année 2010 pour les parfumeries françaises malgré des résultats décevants en fin d'année.
http://www.greenfieldscommunications.com/rel_2011/NPD_110215_Beauty_FR.pdf
- OCDE. 1981a.** Essai n° 410: Toxicité cutanée à doses répétées: 21/28 jours.
- OCDE. 1981b.** Essai n° 411: Toxicité cutanée subchronique: 90 jours.
- OCDE. 1983.** Essai n° 415: Étude de toxicité pour la reproduction sur une génération.
- OCDE. 1987a.** Essai n° 401: Toxicité orale aiguë.
- OCDE. 1987b.** Essai n° 402: Toxicité cutanée aiguë.
- OCDE. 1992.** Essai n° 406: Sensibilisation de la peau.
- OCDE. 1995.** Essai n° 421: Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement.
- OCDE. 1997a.** Essai n° 471: Essai de mutation réverse sur des bactéries.

- OCDE. 1997b.** Essai n° 473: Essai d'aberration chromosomique *in vitro* chez les mammifères.
- OCDE. 1997c.** Essai n° 476: Essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères.
- OCDE. 1998a.** Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours.
- OCDE. 1998b.** Essai n° 409: Toxicité orale à doses répétées - non-rongeurs: 90 jours.
- OCDE. 2001a.** Essai n° 414: Étude de la toxicité pour le développement prénatal.
- OCDE. 2001b.** Essai n° 416: Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations.
- OCDE. 2002a.** Essai n° 404: Effet irritant/corrosif aigu sur la peau.
- OCDE. 2002b.** Essai n° 405: Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux.
- OCDE. 2002c.** Essai n° 420: Toxicité orale aiguë - Méthode de la dose prédéterminée.
- OCDE. 2002d.** Essai n° 423: Toxicité orale aiguë - Méthode par classe de toxicité aiguë.
- OCDE. 2003.** Descriptions of selected key generic terms used in chemical hazard/risk assessment. *OECD SERIES ON TESTING AND ASSESSMENT Number 44 (ENV/JM/MONO(2003)15)*.
- OCDE. 2004a.** Essai n° 427: Absorption cutanée : méthode *in vivo*.
- OCDE. 2004b.** Essai n° 428: Absorption cutanée : méthode *in vitro*.
- OCDE. 2004c.** Essai n° 430: Corrosion cutanée *in vitro* : Essai de résistance électrique transcutanée (RET).
- OCDE. 2004d.** Essai n° 431: Corrosion cutanée *in vitro* : Essai sur modèle de peau humaine.
- OCDE. 2004e.** Essai n° 432: Essai de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU.
- OCDE. 2006.** Essai n° 435: Méthode d'essai *in vitro* sur membrane d'étanchéité pour la corrosion cutanée.
- OCDE. 2008a.** Essai n° 407: Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs.
- OCDE. 2008b.** Essai n° 425: Toxicité aiguë par voie orale: méthode de l'ajustement des doses.
- OCDE. 2009a.** Essai n° 403: Toxicité aiguë par inhalation.
- OCDE. 2009b.** Essai n° 412: Toxicité subaiguë par inhalation : étude sur 28 jours.
- OCDE. 2009c.** Essai n° 413: Toxicité subchronique par inhalation : 90 jours.
- OCDE. 2009d.** Essai n° 436: Toxicité aiguë par inhalation – Méthode par classe de toxicité aiguë.
- OCDE. 2009e.** Essai n° 437: Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification de substances corrosives et fortement irritantes pour l'œil.
- OCDE. 2009f.** Essai n° 438: Méthode d'essai sur œil de poulet isolé pour l'identification de substances corrosives et fortement irritantes pour les yeux.
- OCDE. 2009g.** Essai n° 451: Études de cancérogénèse.
- OCDE. 2009h.** Essai n° 452: Études de toxicité chronique.
- OCDE. 2009i.** Essai n° 453: Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse.
- OCDE. 2010a.** Essai n° 417: Toxicocinétique.
- OCDE. 2010b.** Essai n° 429: Sensibilisation cutanée.
- OCDE. 2010c.** Essai n° 487: Essai *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères.
- Pauwels, M. & Rogiers, V. 2007a.** Database search for safety information on cosmetic ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol*, 49 (3): 208-216.

- Pauwels, M. & Rogiers, V. 2007b.** EU legislations affecting safety data availability of cosmetic ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol*, 49 (3): 308-315.
- Pauwels, M. & Rogiers, V. 2010.** Human health safety evaluation of cosmetics in the EU: a legally imposed challenge to science. *Toxicol Appl Pharmacol*, 243 (2): 260-274.
- Pohl, H.R., van Engelen, J.G., Wilson, J. & Sips, A.J. 2005.** Risk assessment of chemicals and pharmaceuticals in the pediatric population: a workshop report. *Regul Toxicol Pharmacol*, 42 (1): 83-95.
- Renwick, A.G., Dorne, J.L. & Walton, K. 2000.** An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children. *Regul Toxicol Pharmacol*, 31 (3): 286-296.
- Revuz, J.E.R. 2009.** Traité EMC : cosmétologie et dermatologie esthétique. Elsevier.
- RIVM. 2006.** Cosmetics Fact Sheet (report 320104001/2006).
- Russell W. M. S. & Burch R. L. 1959.** The Principles of Humane Experimental Technique. Methuen.
- Rutter, N. 2000.** The newborn skin. *Semin Neonatol*, 5 (4): 271.
- SCCNFP. 2000.** Notes of Guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation (SCCNFP/0321/00).
- SCCNFP. 2002.** Position statement on the calculation of the margin of safety of ingredients incorporated in cosmetics which may be applied to the skin of children (SCCNFP/0557/02).
- SCCP. 2006.** The SCCS's Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 6th revision - adopted at its 9th plenary meeting of 19 December 2006 (SCCP/1005/06).
- SCCS. 2010.** MEMORANDUM on "Alternative Test Methods in Human Health Safety Assessment of Cosmetic Ingredients in the European Union" - adopted at its 5th plenary on 8 December 2009 (SCCS/1294/10)
- SCCS. 2011.** The SCCS's Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 7th revision - adopted at its 9th plenary meeting of 14 December 2010 (SCCS/1416/11).
- Scheuplein, R., Charnley, G. & Dourson, M. 2002.** Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. I. Biological basis. *Regul Toxicol Pharmacol*, 35 (3): 429-447.
- Stalder, J.F. 2006.** Les soins de la peau du nouveau-né. *Archives de Pédiatrie*, 13, Supplement 3 (0): 2-5.
- Stamatas, G.N., Nikolovski, J., Mack, M.C. & Kollias, N. 2011.** Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*, 33 (1): 17-24.
- UEAPME. 2008.** Position UEAPME sur la Proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques COM(2008)49.
http://www.ueapme.com/docs/pos_papers/2008/0806_pp_Cosmetics_Regulation_FR.pdf
- Vert P., Bazex J., Duhamel J.F., Montastruc J.L. 2008.** Mise au point sur les risques des cosmétiques pour bébés. *Bull. Acad. Natle Méd*, 192 (9) : 1741-1742.
- West, D.P., Worobec, S. & Solomon, L.M. 1981.** Pharmacology and Toxicology of Infant Skin. *J Investig Dermatol*, 76 (3): 147-150.
- Wilson, D.R. & Maibach, H.I. 1980.** Transepidermal water loss in vivo. Premature and term infants. *Biol Neonate*, 37 (3-4): 180-185.

ANNEXES

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des éléments nécessaires à l'établissement du rapport sur la sécurité en fonction des exigences de l'annexe I du règlement (CE) N°1223/2009

Annexe 2 : Profil toxicologique de la matière première MP008 (produit XXXX)

Annexe 3 : Poster présenté dans le cadre du congrès EUROTOX 2011 (collaboration PIERRE FABRE)

Annexe 1 : Liste des éléments nécessaires à l'établissement du rapport sur la sécurité en fonction des exigences de l'annexe I du règlement (CE) N°1223/2009

Exigences du nouveau règlement (Annexe I)	Documents nécessaires pour l'établissement du rapport sur la sécurité
PARTIE A - Informations sur la sécurité du produit cosmétique	
1. Formule quantitative et qualitative du produit	
<i>La formule qualitative et quantitative du produit, y compris l'identité chimique des substances (nom chimique, INCI, CAS, EINECS/ELINCS, lorsque c'est possible) et leur fonction prévue. Dans le cas des compositions parfumantes et aromatiques, description du nom et du numéro de code de la composition et de l'identité du fournisseur.</i>	Formule expertisée Liste des allergènes (26 substances) Tableau récapitulatif sur les matières premières entrant dans la composition de la formule
2. Caractéristiques physiques/chimiques et stabilité du produit cosmétique	
<i>Caractéristiques physiques et chimiques des substances ou des mélanges, ainsi que du produit cosmétique.</i>	Fiches techniques (ou bulletins d'analyse) des différentes matières premières mises en œuvre (y compris les données sur l'eau utilisée) Autres attestations (pour parfum : certificat IFRA, attestation Effa-Colipa) Fiche technique (ou bulletin d'analyse) du produit fini Méthode et les résultats des études de stabilité
3. Qualité microbiologique	
<i>Spécifications microbiologiques de la substance ou du mélange et du produit cosmétique. Une attention particulière doit être accordée aux produits cosmétiques utilisés autour des yeux, sur les muqueuses en général, sur une peau lésée, chez les enfants de moins de trois ans, chez les personnes âgées et chez les personnes au système immunitaire fragilisé. Résultats du challenge test pour la conservation.</i>	Spécifications microbiologiques des substances mises en œuvre (fiche technique, fiche fournisseur...) Spécifications microbiologiques du produit fini Résultats du challenge test
4. Impuretés, traces, informations concernant le matériau d'emballage	
<i>Pureté des substances et des mélanges. En cas de présence de substances interdites sous forme de traces, éléments prouvant qu'elle est techniquement inévitable. Caractéristiques pertinentes du matériau d'emballage, notamment sa pureté et sa stabilité.</i>	Informations sur la pureté des substances et des mélanges mis en œuvre (fiche technique, fiche fournisseur) Données du fournisseur attestant que les traces sont techniquement inévitables (d'après le processus de fabrication, les solvants utilisés...) Données sur la composition, la stabilité et la pureté de l'emballage
5. Utilisation normale et raisonnablement prévisible	
<i>Utilisation normale et raisonnablement prévisible du produit. Le raisonnement doit être justifié en particulier à la lumière des avertissements et autres explications figurant dans l'étiquetage du produit.</i>	Etiquetage, bon à tirer
6. Exposition au produit cosmétique	
<i>Données relatives à l'exposition au produit cosmétique compte tenu des observations faites au point 5 en ce qui concerne: 1. la ou les sites d'application; 2. la ou les zones d'application; 3. la quantité de produit appliqué; 4. la durée et la fréquence d'utilisation 5. la ou les voies d'exposition normales ou raisonnablement prévisibles; 6. la ou les populations visées (ou exposées). Il convient de tenir compte également de l'exposition potentielle d'une population spécifique. Le calcul de l'exposition doit aussi prendre en considération les effets toxicologiques à envisager (il peut, par exemple, être nécessaire de calculer l'exposition par unité de surface de peau ou par unité de poids corporel). La possibilité d'une exposition secondaire par des voies autres que celles résultant d'une application directe doit également être examinée (inhalation involontaire de sprays, ingestion involontaire de produits pour les lèvres, par exemple). Une attention particulière doit être accordée à toute incidence possible sur l'exposition due à la taille des particules.</i>	/
7. Exposition aux substances	
<i>Données relatives à l'exposition aux substances contenues dans le produit cosmétique pour les effets toxicologiques appropriés compte tenu des informations figurant au point 6.</i>	/
8. Profil toxicologique des substances	
<i>Sans préjudice de l'article 18, le profil toxicologique de la substance contenue dans le produit cosmétique pour tous les effets toxicologiques concernés. Un accent particulier doit être mis sur l'évaluation de la toxicité locale (irritation de la peau et des yeux), de la sensibilisation cutanée et, en cas d'absorption UV, de la toxicité photo-induite. Toutes les voies toxicologiques importantes d'absorption sont examinées ainsi que les effets systémiques, et la marge de sécurité basée sur la NOAEL est calculée. L'absence de ces considérations doit être dûment justifiée. Une attention particulière doit être accordée à toute incidence possible sur le profil toxicologique résultant: - de la taille des particules, y compris les nanomatériaux ; - des impuretés des substances et des matières premières utilisées, - de l'interaction des substances. Toute utilisation d'une approche par analogie ("read-across") doit être dûment étayée et justifiée. La source des informations doit être clairement indiquée.</i>	Fiche de données de sécurité pour chaque substance ou mélange mis en œuvre Rapport toxicologique (fournisseur, opinion des différentes instances comme le SCCP ou l'US EPA) si existant

Annexe 1 : Liste des éléments nécessaires à l'établissement du rapport sur la sécurité en fonction des exigences de l'annexe I du règlement (CE) N°1223/2009

Exigences du nouveau règlement (Annexe I)	Documents nécessaires pour l'établissement du rapport sur la sécurité
PARTIE A - Informations sur la sécurité du produit cosmétique (suite)	
9. Effets indésirables et effets indésirables graves	
<i>Toutes les données disponibles sur les effets indésirables et les effets indésirables graves pour le produit cosmétique ou, le cas échéant, pour d'autres produits cosmétiques. Ceci inclut des données statistiques.</i>	Données de cosmétovigilance (rapport annuel, description de chaque cas...)
10. Informations sur le produit cosmétique	
<i>Autres informations pertinentes: études existantes chez des volontaires humains, par exemple, ou résultats dûment confirmés et justifiés d'évaluations de risques qui ont été réalisées dans d'autres domaines pertinents.</i>	
PARTIE B - Evaluation de la sécurité du produit cosmétique	
1. Conclusion de l'évaluation	
<i>Indication relative à la sécurité du produit cosmétique au regard de l'article 3.</i>	/
2. Avertissements et instructions d'utilisation figurant sur l'étiquette	
<i>Indication de la nécessité de faire figurer sur l'étiquette des avertissements particuliers et les instructions d'utilisation conformément à l'article 19, paragraphe 1, point d).</i>	/
3. Raisonnement	
<i>Explication du raisonnement scientifique aboutissant à la conclusion de l'évaluation indiquée au point 1 et aux informations prévues au point 2. Cette explication doit reposer sur les descriptions visées dans la partie A. Le cas échéant, des marges de sécurité doivent être évaluées et analysées. Elle comprendra, entre autres, une évaluation spécifique des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans et des produits cosmétiques destinés exclusivement à l'hygiène intime externe. Il convient d'évaluer les interactions éventuelles des substances contenues dans le produit cosmétique. La prise en compte ou non des différents profils toxicologiques doit être dûment justifiée. Il convient d'examiner soigneusement les incidences de la stabilité sur la sécurité du produit cosmétique.</i>	/
4. Références de la personne chargée de l'évaluation et approbation de la partie B	
<i>Nom et adresse de la personne chargée de l'évaluation. Preuve de qualification de la personne chargée de l'évaluation. Date et signature de la personne chargée de l'évaluation.</i>	/

Annexe 2 : Profil toxicologique de la matière première MP008 (produit XXXX)

PROFIL TOXICOLOGIQUE : AQUA / METHYLISOTHIAZOLINONE

a. MATIERE PREMIERE

TYPE D'ETUDE	Résultats	Références
Toxicité aiguë		
Toxicité aiguë orale	DL50 (rat, voie orale) = 2834 mg/kg (mâle) – 1091 mg/kg (femelle)	[1, 3]
Toxicité aiguë par voie cutanée	DL50 (rat, voie dermale) > 5000 mg/kg	[1, 3]
Toxicité aiguë par inhalation	No data available	/
Irritation et corrosion		
Irritation de la peau	Non irritant (lapin, Draize, 100%, 100 ppm de substance active) – indice d'irritation primaire = 0	[1, 3]
Irritation des muqueuses	Non irritant (lapin, Draize, 100%, 100 ppm de substance active) – aucun signe sur la conjonctive, la cornée, l'iris	[1, 3]
Sensibilisation cutanée	No data available	/
Toxicité à doses répétées		
Toxicité à doses répétées (28 jours)	No data available	/
Toxicité subchronique (90 jours)	No data available	/
Toxicité chronique (> 12 mois)	No data available	/
Mutagenicité/génotoxicité		
Test d'Ames	No data available	/
MLA TK / HGPRT	No data available	/
Micronoyau	No data available	/
Autres	No data available	/
Cancérogenèse	No data available	/
Reprotoxicité / teratogénicité	No data available	/
Phototoxicité	No data available	/
Absorption cutanée	No data available	/
Autres données	No data available	/

b. SUBSTANCE ACTIVE : METHYLISOTHIAZOLINONE

TYPE D'ETUDE	Résultats	Références
Toxicité aiguë		
Toxicité aiguë orale	DL50 (rat, voie orale) = 235 mg/kg (mâle) - 183 mg/kg (femelle)	[3]
	DL50 (rat, voie orale) = 105 mg/kg	[5]
Toxicité aiguë par voie cutanée	DL50 (rat, voie dermale) = 242 mg/kg	[1]
	DL50 (lapin, voie dermale) = 200 mg/kg	[5]
Toxicité aiguë par inhalation	CL50 (rat, voie inhalée) = 0,11 mg de substance active/L	[1]
Irritation et corrosion		
Irritation de la peau	Effet corrosif (lapin, 100%)	[3]
	Faible irritation cumulative	
Irritation des muqueuses	Effet corrosif (lapin, 100%)	[1]
Sensibilisation cutanée	EC50 induction ≥ 5000 ppm (challenge 15 0000 ppm) EC50 élicitation ≥ 15000 ppm (induction 30 0000 ppm) (cobaye, Buehler OCDE 406) Seuils de sensibilisation en fonction des méthodes testées : Souris, LLNA : sensibilisant si ≥ 10 000 ppm Cobaye, Buehler : sensibilisant si ≥ 3 000 ppm	[3] [1]

Annexe 2 : Profil toxicologique de la matière première MP008 (produit XXXX)

	<p>Cobaye, test épicutané : sensibilisant si $\geq 10\ 000$ ppm Cobaye, test de maximisation : non sensibilisant à ≥ 800 ppm</p> <p>Réponse équivoque dans un test de sensibilisation chez l'homme : seuil de sensibilisation à 1000 ppm (human repeated insult patch test) Non sensibilisant chez l'homme à 100 et 200 ppm (human repeated insult patch test, n=98 et n=113)</p>	[3]
Toxicité à doses répétées		
Toxicité à doses répétées (28 jours)	No data available	/
Toxicité subchronique (90 jours)	<p><u>Etude par voie orale (eau de boisson) chez le rat (3 mois) :</u> Doses testées : 75, 200 et 1000 ppm</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1000 ppm (66 - 94 mg/kg pc/j): diminution du poids corporel et du poids corporel cumulé, diminution de la consommation de nourriture - Pas de modifications paramètres sanguins, pas de pathologie macroscopiques et microscopiques <p>NOAEL (rat, voie orale) = 250 ppm = 19 mg/kg pc/j (mâle) = 26 mg/kg pc /j (femelle)</p>	[3]
Toxicité chronique (> 12 mois)	No data available	/
Mutagenicité/génotoxicité		
Test d'Ames	Non mutagène avec et sans métabolisation (OCDE 471)	[1, 3]
Hypoxanthine phosphoribosyl transferase	non mutagène avec et sans métabolisation	[1, 3]
Micronoyau	<i>In vivo</i> : négatif	[1, 3]
Autres	Aberrations chromosomiques: alerte sur le potentiel clastogène → clastogène <i>in vitro</i> UDS (<i>in vitro/in vivo</i>) : négatif	[1, 3] [1]
Cancérogenèse	<p><u>Etude par voie orale chez le rat (2 ans) :</u> Doses testées : 30 (2 et 1,6 mg/kg/j), 100 (6,6 et 9,8 mg/ kg pc /j) et 300 (17,2 et 25,7 mg/ kg pc /j) ppm (14,2 % de substance active) Diminution de la consommation d'eau, diminution du poids et du gain de poids corporel Lésions au niveau du préestomac : hyperplasie et hyperkératose de la muqueuse glandulaire et nécrose de la muqueuse glandulaire uniquement chez les femelles Non cancérogène (limitation des doses testées du fait de la nature corrosive du produit) NOEL (rat, voie orale) = 2 mg/ kg pc /j (mâle) = 3,1 mg/ kg pc /j (femelle)</p>	[2]
Reprotoxicité / teratogénicité	<p><u>Etude de tératogenèse par voie orale chez le rat :</u> Doses testées : jusqu'à 40 mg/ kg pc /j Non tératogène</p> <p><u>Etude de tératogenèse par voie orale chez le lapin :</u> Doses testées : jusqu'à 30 mg/ kg pc /j Non tératogène</p> <p><u>Etude sur la reprotoxicité (2 générations) par voie orale chez le rat :</u> Doses testées : jusqu'à 69 – 115 mg/ kg pc /j Aucun effet sur la reproduction</p> <p><u>Etude par voie orale chez le rat :</u> Doses testées : 10, 30 et 100 mg/ kg pc /j Diminution du gain de poids corporel maternel Non foetotoxique, non embryotoxique, non tératogène NOEL maternelle (rat, voie orale) = 10 mg/ kg pc /j NOEL toxicité développement (rat, voie orale) = 100 mg/ kg pc /j</p> <p><u>Etude par voie orale chez le lapin :</u> Doses testées : 0,5, 2, 8 et 20 mg/ kg pc /j</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution du gain de poids corporel, du poids corrigé, de la consommation 	[1] [2]

Annexe 2 : Profil toxicologique de la matière première MP008 (produit XXXX)

	de nourriture, diarrhée ou absence de fecès à partir de 8 mg/ kg pc /j NOEL maternelle (lapin, voie orale) = 2 mg/kg/j - Légère augmentation des altérations fœtales à 8 mg/ kg pc /j NOEL toxicité développement (lapin, voie orale) = 2 mg/ kg pc /j	
Phototoxicité	Pas de preuve de phototoxicité ou de photoallergie à 200 ppm	[1]
Absorption cutanée	Pénétration cutanée : 67,9 +/- 9,1 % pour faibles concentrations (25 ppm) et 80,9 +/- 15,3 % pour les fortes concentrations (100 ppm) Etude jugée non pertinente par le SCCP car peau de rat au lieu de peau humaine ou porcine Etude d'absorption : 36 % chez le rat (<i>in vitro</i>) Valeur par défaut en l'absence d'études pertinentes : 100 %	[4] [1] /
Autres données	Avis du CIR : peut être utilisé de manière sûre dans les formulations cosmétiques jusqu'à 100 ppm (0,01%) Avis du SCCP : pas de risque pour la santé humaine pour une concentration de 0,01 % (marge de sécurité = 633 pour 18 g/j de produit cosmétique avec 0,01 % de METHYLISOTHIAZOLINONE (adulte)) Annexe VI/57 : concentration maximale de 0,01%	

[1] Toxicology, Ecotoxicology and Environmental Fate Summary: NEOLONE™ 950 – ROHM and HAAS (10/2003)

[2] Reregistration Eligibility Decision METHYLISOTHIAZOLINONE – USEPA (10/1998)

[3] SCCNFP – Opinion concerning METHYLISOTHIAZOLINONE - SCCNFP/0625/02 (18/03/2003)

[4] SCCNFP – Opinion concerning METHYLISOTHIAZOLINONE - SCCNFP/0805/04 (23/04/2004)

ANNEE DE SOUTENANCE :

2011

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR :

CRESTEY LAURE

TITRE DE LA THESE :

EVOLUTIONS DE LA REGLEMENTATION DES PRODUITS COSMETIQUES ET IMPACTS SUR L'EVALUATION DE LA SECURITE POUR LA SANTE HUMAINE

RESUME :

La réglementation européenne exige que les produits cosmétiques mis sur le marché soient sûrs pour la santé humaine. L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques doit être réalisée par un évaluateur qualifié qui analyse le risque en prenant en considération d'une part, le danger (grâce aux données de caractérisation et aux profils toxicologiques des ingrédients) et d'autre part, l'exposition du consommateur dans les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation du produit. Entre 2009 et 2011, trois textes majeurs ont été publiés dans ce domaine. Tout d'abord, le règlement (CE) N°1223/2009, remplacera définitivement, en juillet 2013, la directive 76/768/CE en place depuis 1976. L'introduction d'exigences minimales claires pour l'évaluation de la sécurité et le maintien des dates butoirs concernant l'interdiction totale de l'expérimentation animale sont les éléments principaux de ce nouveau texte législatif. Parue en 2011, la 7^{ème} révision des recommandations du *Scientific Committee on Consumer Safety* portant sur l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques a été mise à profit pour dresser un état des lieux des méthodes alternatives disponibles pour remplacer définitivement le modèle animal. Enfin, dans le cadre plus spécifique des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, des recommandations ont été établies, en 2010, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Nous discuterons des impacts de ces différents textes sur l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques, qui s'avère, à l'heure actuelle, un exercice particulièrement complexe.

MOTS-CLES :*Cosmétiques -- Droit -- Pays de l'Union européenne**Cosmétiques -- Toxicologie**Cosmétiques pour enfants**Evaluation du risque**Expérimentation non animale***ADRESSE DE L'AUTEUR :**

3 BOULEVARD SEBASTOPOL – 35000 RENNES

laure@crestey.fr