

Numero unique de document : GT162013013

Date document : 18/02/2014

Direction des Dispositifs Médicaux Thérapeutiques et des Cosmétiques

Personne en charge : Brigitte HEULS

GT Produits cosmétiques, substances, produits biocides et produits de tatouages

N° GT162013013

Séance du 17 Décembre 2013 de 14h00 à 17h00 en Salle 3 – Bâtiment principal

Noms des participants	Président / secrétaire	Présent	Absent / excusé
BEANI Jean-Claude	Membre	Présent	
CADET Jean	Membre	Présent	
DANTAR Pascaline	Membre	Présent	
JEAN PASTOR Marie-Josèphe	Membre	Présent	
MARTI-MESTRES Gilberte	Membre	Présent	
PECQUET Catherine	Membre	Présent	
PERDIZ Daniel	Membre	Présent	
ROUDOT Alain-Claude	Membre	Présent	
AKAKPO Samantha	Evaluateur référent	Présent	
ARTIGOU Catherine	Evaluateur interne	Présent	
DUBUC Sophie	Evaluateur référent	Présent	
HEULS Brigitte	Directrice	Présent	
MASSET Dominique	Chef d'équipe (Direction Eval)		Excusé
MATHERON Laurence	Chef d'équipe	Présent	
VAUGELADE Cécile	Directrice Adjointe	Présent	
VERDIER Cécile	Evaluateur interne	Présent	

Déroulement de la séance

Points	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
1.2	Présentation de la direction DMTCOS	Pour adoption
1.3	Présentation du Règlement Intérieur	
2.	Dossier produits	
2.1	Evaluation du risque lié à l'utilisation du cyclotetrasiloxane (D4) dans les produits cosmétiques	Pour avis
2.2	Evaluation du risque lié à l'utilisation de la méthylisothiazolinone (MI) dans les produits cosmétiques	Pour information
2.3	Point d'information sur les tatouages	Pour information
3.	Tour de table	

1. Introduction

Nous vous signalons que suite à un problème technique, la séance du GT16201301 du 17 décembre 2013 n'a pas été enregistrée. Aucun enregistrement audio n'est donc disponible pour cette séance.

1.1. Adoption de l'ordre du jour :

Oui - Adopté

Commentaires : Ajout d'un point supplémentaire à l'ordre du jour : Information sur les « derniers faits tatouages ».

1.2 Présentation de la direction DMTCOS

A soulevé des questions de la part de l'audience :

Monsieur Jean-Claude BEANI indique avoir fait partie depuis de nombreuses années de l'ancienne commission de cosmétologie de l'Afssaps à laquelle était rattaché un certain nombre de groupes de travail. Monsieur BEANI indique que l'Afssaps avait un rôle prépondérant au niveau européen dans le domaine des produits cosmétiques. De part la nouvelle composition du groupe de travail cosmétique réduit à un seul groupe avec peu d'experts, Monsieur BEANI s'interroge sur la façon dont l'Ansm va pouvoir répondre à ses missions avec un nombre d'experts réduits.

Monsieur Jean-Claude BEANI demande si les missions du GT cosmétique sont les mêmes que celles de l'ancienne Commission de Cosmétologie ou du groupe relatif aux recherches biomédicales. Dans cette dernière, des demandes de recommandations avaient été élaborées et des réunions étaient régulières.

Madame Brigitte HEULS répond que l'organisation et les principes des groupes de travail sont différents depuis la création de l'ANSM. L'Agence développe son expertise interne.

Il existe aujourd'hui 4 commissions : Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé, Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé, Commission des stupéfiants et des psychotropes, Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé.

Monsieur Jean-Claude BEANI demande ce que l'Agence attend des experts dans le cadre de ce GT cosmétique.

Madame Brigitte HEULS répond que dans le cadre de la nouvelle organisation des GT, les experts en externes sont sollicités sur des questions ponctuelles portant par exemple sur un dossier ou sur des préoccupations plus globales portant sur un ensemble de substances. Dans ce cas, un groupe ad-hoc ou un groupe scientifique temporaire pourra aussi être mis en place à la demande.

Le GT cosmétique requiert des compétences variées. Capitaliser cette polyvalence des compétences permet d'aboutir à une opinion globale.

Madame Catherine PECQUET a des interrogations concernant la cosmétovigilance. Elle précise le rôle moteur jusqu'à présent de la France en Europe sur ce thème et s'interroge notamment dans le cadre de la nouvelle organisation des groupes de travail sur la possibilité de faire des recommandations. Elle s'intéresse aussi aux déclarations des effets indésirables.

Madame Brigitte HEULS répond en disant que la centralisation des effets indésirables se fait au niveau de la Direction de la Surveillance.

Madame Catherine PECQUET réagit en disant que la perte de certains groupes est regrettable.

Madame Brigitte HEULS vote ce sujet soulevé par Catherine Pecquet. Ceci pourra faire l'objet d'un retour d'informations dans l'avenir après quelques temps de « rodage ».

Monsieur Jean-Claude BEANI annonce un problème relatif à sa DPI (Déclaration publique d'intérêts) au niveau électronique. Il semble que son formulaire DPI électronique n'a pas été actualisé malgré sa mise à jour récente.

1.3 Présentation du Règlement intérieur

Madame Brigitte HEULS précise qu'aucune donnée confidentielle ne doit évidemment sortir des débats. Il est prévu qu'un compte-rendu retraçant le débat soit transmis aux experts.

2. Dossier produits

2.1 Evaluation du risque lié à l'utilisation du cyclotetrasiloxane (D4) dans les produits cosmétiques

Liens d'intérêt membres du groupe : 0

Problématique

Ce rapport d'évaluation du risque du Cyclotetrasiloxane (D4) s'inscrit dans le cadre de la saisine du Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports et de la Vie Associative auprès de l'ANSM, en 2009, demandant l'évaluation de la part du risque attribuable aux ingrédients cosmétiques toxiques pour la reproduction et/ou perturbateurs endocriniens.

Le Cyclotetrasiloxane ou D4 est un produit chimique industriel qui appartient à la famille des siloxanes cycliques. Cette substance est utilisée dans de nombreux produits dont les produits cosmétiques, pour ses propriétés de volatilité, d'hydrophobicité et de faible tension superficielle, en tant qu'agent émoullant, antistatique, conditionneur cutané et capillaire, et solvant.

Le D4 est classé comme toxique pour la reproduction de catégorie 2, H361 (susceptible de nuire à la fertilité) par le Règlement CLP n°1272/2008 de la Commission Européenne. Malgré son classement comme substance toxique pour la reproduction (CMR 2), le D4 peut être utilisé dans les produits cosmétiques, suite à la dernière évaluation du CSSC de 2010. Le D4 n'est donc ni interdit, ni soumis à restriction par le Règlement Cosmétique CE 1223/2009.

Enfin, le D4 est également suspecté d'être un perturbateur endocrinien dans le rapport DHI (Danish Hydraulic Institute).

Questions posées par l'ANSM au groupe de travail

- Est-ce que le choix de l'étude de cancérogénèse vous paraît pertinent pour le choix de la NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) pour le calcul des marges de sécurité du Cyclotetrasiloxane ou D4 ?
- Avez-vous des commentaires sur cette évaluation du risque du Cyclotetrasiloxane ou D4

Débats entre les membres du groupe de travail

Monsieur Jean CADET remarque, qu'après lecture du rapport, les références bibliographiques sont bien documentées.

Madame Pascaline DANTAR indique que le rapport d'évaluation du risque du D4 ne prend pas en compte l'exposition environnementale.

Un agent de l'Ansm répond que l'évaluation de l'impact environnemental n'est pas du ressort de l'Ansm et que selon le règlement cosmétique (CE) ,1223/2009 modifié l'évaluation de la sécurité est portée sur le risque pour la santé humaine.

Madame Gilberte MARTI-MESTRES s'interroge sur le pourcentage d'absorption cutanée retenu qui est une question aussi importante que le choix de la NOAEL.

Elle reprend les informations du SCCS pour discussion et s'interroge sur la pertinence d'un taux d'absorption cutanée de 0.5%, retenu dans le rapport présenté. L'étude de passage transdermique est présentée comme obsolète (1998) et indique qu'il est difficile de s'appuyer sur ces études pour conclure. De plus, la quantité de D4 retrouvée dans le sang après application cutanée lui paraît importante et mériterait de s'y intéresser.

Une étude plus pertinente aurait été appréciée ou l'élaboration de modèles mathématiques ou l'analyse d'études plus récentes ont été suggérées. Aussi le poids moléculaire du D4 est faible et le logP est de 5,1 (assez élevé). L'avis du CSSC semble être à revoir, selon Madame Gilberte Marti-Mestres.

Il est décidé que la question de l'absorption cutanée sera retravaillée en prenant en compte ces remarques.

De plus l'absorption par inhalation du D4 chez l'homme est de 12%, ce qui ne semble pas négligeable. Monsieur Alain-Claude ROUDOT indique que l'absorption par inhalation n'est pas secondaire comme présenté dans le rapport mais qu'elle peut être évaluée pour ce type de substance qui est très volatile. L'utilisation de Consexpo 4.1 proposée dans le rapport lui semble pertinente et serait utile pour obtenir un ordre de grandeur sur l'exposition par inhalation.

Enfin, si les données d'absorption cutanée ne sont pas pertinentes, il faudrait se placer dans le pire des cas et se placer à 100% comme recommandé par le SCCS. Si l'on considère en revanche qu'environ 90% (ordre de grandeur) de la dose appliquée se volatilise, il faudrait prendre en compte une absorption cutanée de 10%. Cette dernière proposition renforce l'intérêt de prendre en compte l'exposition par inhalation de cette substance dans les produits cosmétiques.

Monsieur Daniel PERDIZ s'interroge sur la voie d'exposition et appuie la proposition de retenir 10% de passage cutané si une évaporation de D4 est 90%.

Sur le choix de la NOAEL, Monsieur Daniel PERDIZ fait part de son interrogation sur le fait de retenir une étude de cancérogénèse alors que la saisine s'intéresse à un effet de toxicité sur la reproduction.

Il est répondu que toutes les toxicités ont été prises en compte. Néanmoins, les cancers de l'endomètre seraient spécifiques du rat et si nous retenons cette conclusion, cet effet ne serait pas transposable à l'homme.

De plus, il met en avant l'effet inducteur des cytochromes et introduit la problématique d'inductions d'autres composés par cette substance.

Monsieur Daniel PERDIZ s'interroge sur les critères de qualification des études. Un agent de l'Ansm répond que le site de l'ECHA a été utilisé pour donner une cotation des études. En effet, de nombreuses études ne sont pas publiées et cela permet d'avoir une indication mais ce n'est en effet qu'une classification indicative.

Ensuite, Monsieur Daniel PERDIZ indique que les critères d'impuretés ne sont pas toujours disponibles mais de l'avis général, les substances testées sont des substances industrielles, ce qui reflète les substances mises sur le marché et contenues dans les produits cosmétiques.

L'étude de cancérogénèse est une étude Dow Corning. Elle n'est pas disponible dans son intégralité, il est donc difficile de la juger. Néanmoins, il serait préférable de se placer dans le pire cas et de maximaliser les risques.

Madame Brigitte HEULS propose aux experts de solliciter leurs avis sur les publications et leur propose de leur transmettre ces dernières.

Madame Laurence MATHERON annonce que le travail sur ce rapport sera réentrepris et qu'une nouvelle version du rapport sera préparée et envoyée aux experts dans le cadre d'un prochain groupe de travail.

Les experts du GT ne souhaitent donc pas se prononcer sur la question de la pertinence de la NOAEL de 150ppm pour le calcul de la marge de sécurité sans avoir analysé les publications. Il est nécessaire que l'ANSM essaie de se procurer l'étude complète (peut être dans un cadre d'accord de confidentialité avec l'ECHA), revoie les données d'absorption cutanée et l'exposition par inhalation pour le calcul de la marge de sécurité et l'évaluation du risque pour le consommateur. La discussion est donc à reporter.

Vote

Avis majoritaires

Les membres sont favorables à l'unanimité pour reporter le dossier pour obtenir des données complémentaires. La discussion est donc à reporter.

Avis minoritaire

Aucun

2.2 Evaluation du risque lié à l'utilisation de la méthylisothiazolinone (MI) dans les produits cosmétiques

Liens d'intérêt membres du groupe : 0

Problématique

Suite à une dépêche de presse de décembre 2012, le Ministère des affaires sociales et de la santé a saisi l'Ansm par note datée du 16 janvier 2013, sur les risques sanitaires dans les produits cosmétiques, que présente l'agent conservateur méthylisothiazolinone (n°CAS 2682-20-4), agent conservateur.

Ainsi, la méthylisothiazolinone est inscrite à deux entrées distinctes dans la liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques (Annexe VI de la directive cosmétique 76/768/CE et Annexe V du règlement 1223/2009/CE) en tant que substance seule et en tant que mélange avec la méthylchloroisothiazolinone (MCI) :

- la méthylisothiazolinone (MI) seule, à l'entrée n°57 est réglementée jusqu'à la concentration maximale de 0,01% (100 ppm)
- ou le mélange (entrée n°39) MCI/MI, avec du chlorure de magnésium et des nitrates de magnésium est réglementé jusqu'à la concentration maximale de 0,0015% (soit 15 ppm) dans les proportions 3 :1 (3 MCI : soit 11,25 ppm, pour 1 MI : soit 3,75 ppm).

La MI est utilisée également en tant qu'agent biocide. Dans ce cadre un dossier en tant que substance active est évalué par la Slovénie.

Il est noté une augmentation des cas de sensibilisation à la MI. En France notamment, il est rapporté des incidences positives aux tests au MI. L'incidence des cas de sensibilisation augmente de façon significative depuis 3 ans pour atteindre 5,56% en 2012 (JDP, 2013).

D'après les tests animaux de sensibilisation, le MI est classé en tant que sensibilisant fort (données LLNA, EC₃ = 0,4%).

L'évaluation du risque menée sur la sensibilisation tend à montrer qu'il existerait un risque de sensibilisation avec les produits non rincés.

Le rapport et les conclusions seront transmis au Ministère des affaires sociales et de la santé.

Ce sujet est présenté pour information.

Débats entre les membres du groupe de travail

Madame Catherine Pecquet indique voir dans sa profession des cas d'allergies à la MI utilisée dans les produits rincés. Un usage répété de produits rincés contenant de la MI induit également des allergies.

Un agent de l'Ansm informe que l'Ansm ne dispose pas d'informations sur les concentrations des produits finis.

Un agent de l'Ansm précise que l'évaluation du risque fait état de calculs théoriques et qu'il existe un biais quant à la concentration d'utilisation de ces substances dans les produits.

Madame Catherine Pecquet indique que la MI peut être utilisée dans d'autres domaines telles que les peintures par exemple et s'interroge sur les actions qui peuvent être entreprises pour évaluer le risque de sensibilisation du MI globalement. Un agent de l'Ansm fait remarquer que l'ANSES s'est intéressée à ce sujet et mène des travaux concernant les autres domaines où la MI est susceptible d'être utilisée tel que celui des produits de bricolage et de peinture.

Un agent de l'Ansm précise que la notification des effets indésirables liés aux autres domaines que celui des cosmétiques s'effectue auprès des centres antipoison.

Madame Brigitte HEULS ajoute en disant qu'à ce jour, l'opinion du CSSC est attendue.

Madame Gilberte MARTI-MESTRES précise que les consommateurs sont en train de subir les effets d'une potentielle sensibilisation au MI à cause d'une utilisation accrue de la MI dans les produits cosmétiques compte-tenu d'un recul d'utilisation des parabens.

Madame Catherine PECQUET ajoute qu'il n'existe pas d'études sur l'exposition répétée des professionnels de santé hospitaliers.

2.3 Point information sur les tatouages

Problématique

Un point d'information sur les tatouages est réalisé à l'ensemble du groupe de travail suite aux dernières retombées presse de décembre 2013 sur le sujet.

Conformément à la réglementation française, un produit de tatouage ne doit pas nuire à la santé humaine (article L. 513-10-2 du Code de la santé publique (CSP)).

Afin d'assurer l'innocuité de ces produits, l'article R. 513-10-4 du CSP prévoit l'établissement d'une liste de substances interdites. L'arrêté du 6 mars 2013 fixant la liste des substances à interdire qui ne peuvent pas entrer dans la composition des produits de tatouage a été pris dans ce cadre.

Les critères conduisant à interdire ces substances s'appuient sur la définition même des produits de tatouage. En effet, suite à une effraction cutanée, les produits de tatouage sont destinés à créer une marque sur les parties superficielles du corps humain. Les produits de tatouage sont ainsi présents dans le derme tout au long de la vie. Les substances injectées sont sans bénéfice pour le consommateur et doivent donc être exemptes de tout risque.

Cet arrêté vise donc un certain nombre de substances ne devant pas se retrouver dans la composition des produits de tatouage en visant différents textes réglementaires.

Notamment sont interdits les colorants visés au point 4 de l'arrêté du 6 mars 2013 qui concerne 59 colorants (colorants des colonnes 2 à 4 de l'Annexe IV de la directive cosmétique 76/768/CE modifiée du 27 juillet 1976 et du règlement cosmétique modifié (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

C'est le point 4 de l'arrêté du 6 mars 2013 ayant fait l'objet d'une dérogation jusqu'au 1^{er} janvier 2014 par l'arrêté du 24 mai 2013 qui a été repris par la presse, les professionnels du tatouage souhaitant notamment le report de la dérogation susvisée.

Cependant, à ce jour, cette dérogation n'a pas été reportée par le Ministère de la Santé.

Ainsi, les colorants listés dans les colonnes 2 à 4 de l'Annexe IV susvisée sont interdits dans les produits de tatouage.

Concernant les colorants restants de la colonne 1 de l'Annexe IV, ces derniers ne sont pas visés à interdiction par l'arrêté du 06 mars 2013 qui établit une liste de substances interdites. Néanmoins, cela ne signifie pas que les colorants de la colonne 1 sont autorisés de façon implicite car ils ne sont pas listés sur une liste « positive » par arrêté. En effet, il est rappelé que l'article R.513-10-4 fixe par arrêté également, l'établissement d'une liste dite « positive » intitulée liste des substances qui peuvent être contenus dans les produits de tatouage sauf à respecter des restrictions et conditions fixées par la liste. En l'état actuel des connaissances scientifiques, plusieurs difficultés ne permettent pas à ce stade de publier cette liste, notamment le manque de données scientifiques relatives aux encres...

Par conséquent, la réglementation française des produits de tatouage étant fondée sur la responsabilité du fabricant d'encre ou du responsable de la mise sur le marché, les colorants de la colonne 1 de l'Annexe IV peuvent être utilisés de même que toute autre substance entrant dans la composition des produits de tatouage dès lors que ces substances ont fait l'objet d'une évaluation de leur innocuité par le fabricant d'encre ou du responsable de la mise sur le marché, selon l'article R. 513-10-3 du CSP.

Ce sujet est présenté pour information

Débats entre les membres du groupe de travail

Madame Brigitte HEULS informe que des travaux sont menés en Europe.

Monsieur Jean-Claude BEANI indique qu'un tatouage ferait l'objet d'un passage systémique plus important des substances que par la voie transdermique.

Madame Brigitte HEULS demande à l'audience si elle a d'autres sujets à évoquer.

Madame Catherine PECQUET souhaiterait détenir un bilan des effets de cosmétovigilance (1 à 2 fois par an), et propose une entrée par substance dans la base de saisie de cosmétovigilance. Elle évoque des thématiques (produits solaires, produits pour enfants) pouvant faire l'objet de réflexions lors de groupes de travail et de points d'informations.
Madame Marie-Josephe Jean PASTOR a le même souhait que Mme PECQUET.

3. Tour de table

La date du prochain GT cosmétique devrait se situer vers le mois de Mars 2014.

Une centralisation de la circulation des informations sur le D4 sera effectuée par l'agent de l'Ansm qui a présenté le sujet pour discussion.

Un calendrier de l'année, évoqué par Madame Catherine PECQUET, devrait être mis en place pour faciliter la planification des Groupes de travail.