

**DIRECTION DE L'ÉVALUATION DE LA PUBLICITE,
DES PRODUITS COSMETIQUES, ET BIOCIDES**

Département d'évaluation des produits cosmétiques, biocides, et de tatouage

G:\GRP_COSIGRP_COSIGT_COMM ET REUNIONS\COMMISSION DE COSMETOLOGIE\Mise en ligne\PV décembre 2009\version finale\PV 3.12.09 MEL version 14.02.10\vf.doc

**COMPTE RENDU DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE
REUNION DU 3 DECEMBRE 2009**

Etaient Présents :

- le Directeur général de l'Afssaps ou son représentant : Mme DESMARES
- le Directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes ou son représentant : Mme RIOUX
- le Directeur général de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services ou son représentant : Mme CLEMENT
- le Directeur général de la santé ou son représentant : Mme COHEN
- en qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en matière de produits cosmétiques : M. REYNIER (Président) - M. REVUZ (vice-président)
 - M. ANTON (membre titulaire)
 - M. Pr BEANI (membre titulaire)
 - Mme DRENO (membre titulaire)
 - Mme DUTERTRE-CATELLA (membre suppléante)
 - M. KALOUSTIAN (membre suppléant)
 - M. LEPOITTEVIN (membre titulaire)
 - Mme PECQUET (membre titulaire)
 - M. MANEL (membre titulaire)
 - Mme MIELCAREK (membre titulaire)
 - Mme SEILLER (membre titulaire)
 - Mme VIGAN (membre titulaire)
- en qualité de personnalités scientifiques exerçant dans l'industrie des produits cosmétiques ou la représentant : M. BRIN (membre titulaire), Mme DUX (membre titulaire), M. FROMAGEOT (membre suppléant), M. TOUTAIN (membre titulaire).

Présidents des GT : M. ANTON, Mme JEAN PASTOR, Mme SEILLER.

Secrétariat scientifique de la commission : Mme GERBOD

Membres de l'Afssaps au titre des dossiers les concernant :

Mme ABBADI, M. GARRY, Mme GERBOD, M. OULD ELHKIM, Mme VERDIER

ORDRE DU JOUR
Réunion du 3 décembre 2009

I. GESTION DES CONFLITS D'INTERETS.....	3
II. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMÉTOLOGIE DU 12 OCTOBRE 2009.....	4
III. METHODE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES LIES A L'UTILISATION DE PRODUITS COSMETIQUES.....	5
IV. TEST CLINIQUE FINAL DE SECURITE PHOTOTOXIQUE D'UN PRODUIT COSMETIQUE : RECOMMANDATIONS AUX PROMOTEURS DE RECHERCHE ET AUX PRESTATAIRES DE SERVICE.....	7
V. EXAMEN DES PROJETS D'ARRETES PORTANT TRANSPOSITION DES DIRECTIVES DE LA COMMISSION 2009/129/CE, 2009/130/CE ET 2009/134/CE EN VUE D'ADAPTER SON ANNEXE III AU PROGRES TECHNIQUE.....	8
VI. PRESENTATION ET VALIDATION DU RAPPORT D'EVALUATION DU RISQUE RELATIF AUX INGREDIENTS INCRIMINES PAR LE COMITE POUR LE DEVELOPPEMENT DURABLE EN SANTE (C2DS).....	10

I. GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Sujets présentés à la commission du 3 décembre 2009 :

SUJETS	Risque de conflit(s) d'intérêts		Si conflit(s) d'intérêts : identité de la personne concernée et raisons - actions réalisées
	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
I. GESTION DES CONFLITS D'INTERETS	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
II. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMÉTOLOGIE DU 12 OCTOBRE 2009	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
III. METHODE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES LIES A L'UTILISATION DE PRODUITS COSMETIQUES	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
IV. TEST CLINIQUE FINAL DE SECURITE PHOTO-TOXIQUE D'UN PRODUIT COSMETIQUE : RECOMMANDATIONS AUX PROMOTEURS DE RECHERCHE ET AUX PRESTATAIRES DE SERVICE	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
V. EXAMEN DES PROJETS D'ARRETES PORTANT TRANSPOSITION DES DIRECTIVES DE LA COMMISSION 2009/129/CE, 2009/130/CE ET 2009/134/CE EN VUE D'ADAPTER SON ANNEXE III AU PROGRES TECHNIQUE	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
VI. PRESENTATION ET VALIDATION DU RAPPORT D'EVALUATION DU RISQUE RELATIF AUX INGREDIENTS INCRIMINES PAR LE COMITE POUR LE DEVELOPPEMENT DURABLE EN SANTE (C2DS)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	

I. Gestion des conflits d'intérêts.

Relevé d'avis de la commission de cosmétologie du 3 décembre 2009.

II. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMÉTOLOGIE DU 12 OCTOBRE 2009

Le procès verbal a été approuvé à l'unanimité des membres présents et votants, sous réserve de quelques modifications d'ordre formel.

III. METHODE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES LIES A L'UTILISATION DE PRODUITS COSMETIQUES

Rappel du contexte et présentation de la méthode

Dans le cadre de la mise en place du système de cosmétovigilance français et à l'initiative de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), une réflexion a été engagée en juillet 2003 par un groupe d'experts, comprenant des représentants de l'AFSSAPS, des membres du groupe de travail « sécurité d'emploi des produits cosmétiques » (GT SEPC) et des représentants de l'industrie cosmétique, en vue d'élaborer une méthode d'imputabilité applicable en cosmétologie.

Cette méthode a pour objet d'évaluer la force du lien entre l'utilisation d'un produit cosmétique et la survenue de manifestation(s) clinique(s) et/ou paraclinique(s).

Elle repose sur 6 critères repartis en deux groupes permettant de définir un score chronologique et un score sémiologique.

Par convention, la méthode doit être utilisée séparément pour chaque produit cosmétique, sans tenir compte du degré d'imputabilité des produits associés.

L'évaluation de l'imputabilité est réalisée à l'aide d'une table de décision au niveau de laquelle les deux scores pré-cités sont combinés. La méthode retient ainsi 5 niveaux d'imputabilité : « *très vraisemblable* », « *vraisemblable* », « *possible* », « *douteux* » et « *exclu* ».

Le document, finalisé et validé lors de la réunion du 22 octobre 2009 a été présenté aux membres de la commission pour approbation.

Discussion plénière

Le vice-président s'interroge, au vu de la grande part réservée à l'interprétation des faits pour toute méthode d'imputabilité, sur le type de structure existante aux niveaux industriel et des autres autorités compétentes pour l'analyse des différents cas d'effets indésirables.

Une représentante de l'AFSSAPS précise que, dans la continuité des travaux réalisés en matière d'imputabilité, et dans le cadre de la mise en place de la cosmétovigilance européenne, des pistes de travail sont envisagées sur les outils et les méthodologies permettant aux industries cosmétiques et aux autorités compétentes de gérer et d'évaluer les effets indésirables selon les mêmes référentiels. La représentante de la Fédération des Entreprises de la Beauté (FEBEA) précise que l'organisation de la cosmétovigilance au sein des entreprises cosmétiques est dépendante de la taille de ces dernières. Le secteur cosmétique comprenant un nombre important de Petites et Moyennes Entreprises (PME), une très grande partie sous-traite la gestion et l'analyse des effets indésirables. Elle rappelle par ailleurs que le règlement cosmétique 1223/2009 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:FR:PDF>), adopté le 30 novembre 2009, comporte des dispositions qui introduisent une cosmétovigilance à l'échelon européen.

Une représentante de l'AFSSAPS précise que la question posée par le vice-président soulève la nécessité d'élaborer des outils communs pour les autorités compétentes et les industriels cosmétiques, nécessaires à une évaluation homogène, et garants de résultats concordants. Parmi les dispositions introduites par le règlement européen sont prévues des mesures relatives à la cosmétovigilance. Elles consistent en l'obligation de notification, sans délai, des effets indésirables graves par la personne responsable, ainsi que par le(s) distributeur(s) qui en aurai(en)t connaissance, à l'autorité compétente de l'Etat membre où a été constaté l'effet en question.

Ils notifient en outre, les mesures correctives prises le cas échéant. Dans le cadre d'une coopération administrative renforcée, l'ensemble de ces informations devra ensuite être relayé aux autres Etats membres par l'autorité compétente de l'état membre où l'effet indésirable grave a été constaté.

III. Méthode d'imputabilité des effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques.

Lorsque la notification émane d'un distributeur, l'autorité compétente de l'Etat membre où l'effet indésirable grave a été constaté transmet également cette information à la personne responsable du produit cosmétique.

Par ailleurs, le règlement 1223/2009 ne porte pas atteinte à la possibilité pour les états Membres de réglementer, dans le respect du droit communautaire, la notification d'effets indésirables graves aux autorités compétentes des états Membres par les professionnels de santé ou les consommateurs.

La représentante de la FEBEA précise qu'un système basé sur la déclaration faite par les professionnels de santé n'est certes pas organisé actuellement au niveau des autres Etats membres, néanmoins, s'appliquent des dispositions de la directive 2001/95/CE relative à la sécurité générale des produits (http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/consumer_information/l21253_fr.htm) qui prévoient des obligations pour les industriels de déclarer tout effet contraire à l'obligation de sécurité des produits cosmétiques qu'ils mettent sur le marché. Pour les industriels, la difficulté majeure qui sera rencontrée dans le cadre de la mise en place du système de cosmétovigilance européen, résidera dans l'organisation entre Etats membres d'échanges d'informations relatives aux effets indésirables déclarés.

Une représentante de l'AFSSAPS précise que le choix de la Commission européenne et des autres Etats Membres consistant en l'instauration d'un système de vigilance spécifique pour les produits cosmétiques, laisse supposer que le système prévu par les dispositions de la directive 2001/95/CE n'est pas l'outil adapté pour la surveillance des effets indésirables consécutifs à l'utilisation de produits cosmétiques, comme en rend compte l'examen des différentes alertes Rapex¹ transmises par la Commission européenne.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 3 DECEMBRE 2009:

AVIS FAVORABLE à la méthode d'imputabilité des effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques, adopté à l'unanimité des membres présents et votants.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier à la date de publication

La méthode d'imputabilité des effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques, est disponible sur le site de l'AFSSAPS à l'adresse suivante : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/44b2bdeb4b190a64e83368e75f42951e.pdf

Les dispositions du nouveau règlement cosmétique 1223/2009 relatives à la communication des effets indésirables graves s'appliqueront à compter du 11 juillet 2013.

¹ Rapex est le système européen d'alerte rapide qui concerne les produits de consommation dangereux (à l'exception des denrées alimentaires, produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux)

IV. TEST CLINIQUE FINAL DE SECURITE PHOTOTOXIQUE D'UN PRODUIT COSMETIQUE : RECOMMANDATIONS AUX PROMOTEURS DE RECHERCHE ET AUX PRESTATAIRES DE SERVICE

Rappel du contexte et présentation des recommandations

Dans le prolongement des travaux réalisés en 2008 qui ont abouti à des recommandations portant sur les tests cliniques de confirmation d'absence de potentiel sensibilisant cutané retardé ((TCFS PSC)-http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ff5ac46708d1177b3641d011a3af6190.pdf), le groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques a engagé en 2009 une réflexion sur la phototoxicité.

En l'absence de méthodes alternatives à l'expérimentation animale pour les produits cosmétiques finis, les tests cliniques de phototoxicité sont réalisés comme contrôle de sécurité finale avant leur mise sur le marché, c'est-à-dire en vue de confirmer leur absence de potentiel toxique après exposition aux Ultra violets (U.V). Ces tests concernent plus particulièrement les produits cosmétiques dont l'utilisation doit se faire sous exposition solaire (produits de protection solaire, produits de soin, maquillage, produits parfumés, ...). Ils sont obligatoires pour les produits cosmétiques commercialisés au Brésil avec des allégations telles que « convient aux peaux sensibles », « hypoallergénique »,... Les méthodologies réalisées varient d'un promoteur de recherche à un autre et rendent difficiles l'interprétation des résultats.

Aussi, les travaux, menés en concertation avec les représentants de l'industrie, ont conduit à l'élaboration de recommandations portant sur ce type de tests cliniques, en vue d'assurer une meilleure sécurité des sujets y participant et d'harmoniser la méthodologie utilisée.

Le document finalisé lors de la réunion du groupe de travail du 20 octobre 2009, décrit les pré-requis et la démarche d'évaluation des risques à mettre en œuvre, pour chaque produit cosmétique, préalablement à la réalisation éventuelle du test clinique final de sécurité phototoxique (TCFS PT). Il établit une méthodologie commune, et définit les conditions d'inclusion et de suivi des sujets éligibles pour la réalisation de ce type de test. Il est présenté en séance aux membres de la commission pour approbation.

Discussion plénière

Un expert dermatologue souligne que le choix des doses d'UV-A de 15 à 20 joules correspond bien à une dose réaliste d'UV-A reçue en 1 heure d'ensoleillement en juin dans le Sud de la France. Les membres de la commission se montrent satisfaits de ce travail et sont favorables à ces recommandations.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 3 DECEMBRE 2009:

Avis favorable à l'unanimité des membres présents et votants au projet de recommandations relatives à la réalisation du test final de sécurité phototoxique d'un produit cosmétique.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier à la date de publication

Les recommandations du test final de sécurité phototoxique d'un produit cosmétique destinées aux promoteurs de recherche et aux prestataires sont disponibles à l'adresse suivante : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/6d3dce14abbacd3a678aa5f896eed83a.pdf

V. EXAMEN DES PROJETS D'ARRETES PORTANT TRANSPOSITION DES DIRECTIVES DE LA COMMISSION 2009/129/CE, 2009/130/CE ET 2009/134/CE EN VUE D'ADAPTER SON ANNEXE III AU PROGRES TECHNIQUE

Rappel du contexte

La DGS a saisi l'AFSSAPS afin de transposer par arrêtés, les directives de la Commission :

- 2009/129/CE du 9 octobre 2009 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:267:0018:0019:FR:PDF>),
 - 2009/130/CE du 12 octobre 2009 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:268:0005:0008:FR:PDF>),
 - et 2009/134/CE du 28 octobre 2009 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:282:0015:01:FR:HTML>),
- modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques, en vue d'adapter son annexe III au progrès technique.

Les projets d'arrêtés transposant ces dispositions sont présentés à la Commission de cosmétologie.

Discussion plénière

Concernant les directives 2009/130/CE et 2009/134/CE, les principaux commentaires ont porté sur :

- le problème de décalage relatif à la traduction des termes « wear suitable gloves » dans la version anglaise de la directive 2009/130/CE par rapport à la version française transcrite par « porter des gants adéquats » alors que pour d'autres entrées de l'annexe III, la terminologie employée est « porter des gants appropriés ».
La direction de l'inspection de l'AFSSAPS a été sollicitée quant à ce défaut d'homogénéisation de terminologie en termes d'applicabilité et ses conséquences potentielles ;
- la terminologie retenue concernant les avertissements préconisés aux professionnels de la coiffure par la directive 2009/134/CE qui est identique à ceux préconisés pour le consommateur. En effet, la mention « *Ne vous colorez pas les cheveux si :*
 - *vous présentez une éruption cutanée sur le visage ou si votre cuir chevelu est sensible, irrité ou abîmé,*
 - *vous avez déjà fait une réaction après avoir coloré vos cheveux,*
 - *vous avez fait par le passé une réaction à un tatouage temporaire noir à base de henné* »
n'est pas adaptée pour les professionnels de la coiffure. L'inadéquation de ces avertissements pour les professionnels de la coiffure devrait être signalée à la Commission européenne.

Outre les 2 points évoqués ci-dessus, les membres de la commission de cosmétologie se montrent favorables aux projets d'arrêtés des 3 directives.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 3 DECEMBRE 2009 APPROUVE A L'UNANIMITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS :

AVIS FAVORABLE AUX PROJETS D'ARRETES transposant les directives 2009/129/CE, 2009/130/CE et 2009/134/CE.

Les difficultés de traduction et de terminologie seront signalées dans un second temps à la Commission européenne par les représentants de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services et de la Direction Générale de la Santé.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier à la date de publication

Les dispositions relatives aux directives 2009/129/CE, 2009/130/CE ont été transposées par arrêté du 1er mars 2010 (http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=882D17BA762758E53AFB33135B7D92D8.tp djo10v_2?cidTexte=JORFTEXT000021961419&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id).

L'arrêté du 12 mars 2010 (http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=882D17BA762758E53AFB33135B7D92D8.tp djo10v_2?cidTexte=JORFTEXT000022090662&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id) a transposé les dispositions de la directive 2009/134/CE.

VI. PRESENTATION ET VALIDATION DU RAPPORT D'EVALUATION DU RISQUE RELATIF AUX INGREDIENTS INCRIMINES PAR LE COMITE POUR LE DEVELOPPEMENT DURABLE EN SANTE (C2DS)

Un rapport d'évaluation a été envoyé aux membres de la Commission de Cosmétologie.

Rappel du contexte

Par courriers en date des 30 juillet et 1^{er} septembre 2008, le Comité pour le Développement Durable en Santé (C2DS) a appelé l'attention de l'AFSSAPS sur la toxicité de certains ingrédients entrant dans la composition d'échantillons de produits cosmétiques destinés aux bébés et distribués dans le cadre des maternités (sous forme d'échantillons de lingettes, crèmes hydratantes, gels nettoyants pour le corps et les cheveux etc).

En vue de mener une évaluation du risque des ingrédients utilisés dans les produits destinés aux enfants de moins de trois ans, il a été demandé aux organisations professionnelles des données d'exposition et les concentrations utilisées pour les ingrédients ci-après : l'acide éthylènediamine tétra-acétique (EDTA) et ses sels de sodium, butyl hydroxytoluène (BHT), butyl hydroxyanisole (BHA), parabens, phénoxyéthanol, chlorhexidine, méthylisothiazolinone (MIT) / méthylchlorisothiazolinone (MCIT).

Après une première présentation des données relatives à l'évaluation du risque des ingrédients incriminés par C2DS lors de la dernière réunion de la commission du 12 octobre 2009, seules une synthèse des principales conclusions et les réponses de l'Industrie sont rappelées lors de la présente réunion.

Il résulte des réponses apportées par l'industrie que le BHA n'est pas utilisé dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. Un représentant de l'AFSSAPS présente les principales conclusions d'évaluation des ingrédients au vu des réponses apportées par l'Industrie en date des 27 novembre 2009 et 1^{er} décembre 2009.

En conséquence, sur la base du rapport d'expertise de l'AFSSAPS présenté (cf. annexe), il est proposé aux membres de la commission de se prononcer sur les conclusions suivantes :

1. Pour le BHT, l'EDTA, l'éthyl et le méthyl-parabènes, le mélange (MIT/MCIT), la marge de sécurité est acceptable chez les enfants de moins de trois ans.
2. Pour les butyl et propylparabènes, des études sont attendues aux niveaux national et communautaire afin de disposer des informations nécessaires à la finalisation de l'évaluation du risque pour le consommateur courant 2011.
3. Pour le phénoxyéthanol et la chlorhexidine, en se fondant sur les récentes données de la littérature et les données référencées communiquées par l'industrie cosmétique à l'AFSSAPS, il a été jugé nécessaire d'actualiser l'évaluation du risque portant sur ces deux substances.

Discussion plénière

Des échanges ont lieu sur le choix des études pertinentes pour la détermination de la dose sans effet toxique observé (NOAEL) concernant le phénoxyéthanol et sur l'absorption cutanée concernant la chlorhexidine.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 3 DECEMBRE 2009 ADOPTE A L'UNANIMITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS :

La commission de cosmétologie approuve à l'unanimité les conclusions présentées :

1. Pour le BHT, l'EDTA, l'éthyl et le méthyl-parabènes, le mélange (MCIT/MIT), la marge de sécurité est acceptable chez les enfants de moins de trois ans.

2. Pour les butyl et propylparabènes, des études sont attendues aux niveaux national et communautaire afin d'apporter les informations nécessaires à la finalisation de l'évaluation du risque pour le consommateur.
3. Pour la chlorhexidine, il conviendra de se rapprocher de l'EMEA et de la Direction de l'évaluation du médicament et des produits biologiques de l'AFSSAPS pour connaître les données de pharmacocinétiques et d'absorption cutanée. Par ailleurs, l'Industrie doit fournir une étude d'absorption cutanée et/ou de toxicocinétique afin d'établir la sécurité d'emploi de cette substance dans les produits cosmétiques. L'AFSSAPS juge nécessaire d'actualiser l'évaluation du risque de cette substance.
4. Pour le phénoxyéthanol, en se fondant sur les données disponibles à l'AFSSAPS et les publications récentes dont la fiche de sécurité de l'INRS (2008), l'AFSSAPS juge nécessaire d'actualiser l'évaluation de risque de cette substance.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier à la date de publication

Le Comité Scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) a publié à la fin du mois de décembre 2010 une nouvelle opinion relative aux parabens http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf soumise en consultation publique jusqu'au 28 janvier 2011.

Une autre opinion du CSSC relative au mélange MCIT/MIT est disponible sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_009.pdf.

ANNEXE DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE

SEANCE DU 3 DECEMBRE 2009

**Ingrédients dans les produits cosmétiques incriminés
par le Comité pour le développement durable en santé
(C2DS)**

***Analyse des données d'exposition recueillies auprès de
l'Industrie et évaluation du risque pour les enfants de
moins de trois ans***

Rapport adopté par la Commission de Cosmétologie du 3 décembre 2009

SOMMAIRE

1.	CONTEXTE	4
2.	DONNEES FOURNIES PAR L'INDUSTRIE	5
2.1.	Concentrations maximales utilisées dans les produits cosmétiques destinés aux enfants par les adhérents de la FEBEA	5
2.2.	Concentrations maximales utilisées dans les produits cosmétiques destinés aux enfants par les adhérents de COSMED	5
3.	DONNEES RELATIVES A L'UTILISATION DES INGREDIENTS INCRIMINES PAR C2DS DANS LES PRODUITS COSMETIQUES DESTINES AUX ENFANTS DE MOINS DE 3 ANS INSPECTES PAR LA DIE DE L'AFSSAPS ET LA DGCCRF	6
4.	EVALUATION DU RISQUE DES INGREDIENTS INCRIMINES PAR LE COMITE POUR LE DEVELOPPEMENT DURABLE EN SANTE (C2DS)	8
4.1.	Données retenues pour le calcul des doses d'exposition systémique	8
4.2.	Calcul des doses d'exposition systémique	9
4.3.	Calcul des marges de sécurité (MDS)	9
4.3.1.	Doses sans effet retenues	9
4.3.2.	Absorption cutanée	9
4.3.3.	Marges de sécurité calculées sur la base des NOAEL retenues par l'Afssaps	10
5.	CONCLUSION DU RAPPORT D'EVALUATION	11

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Comparaison des concentrations maximales utilisées par les adhérents de la FEBEA par rapport aux concentrations réglementaires autorisées	5
Tableau 2: Comparaison des concentrations maximales utilisées par les adhérents de COSMED par rapport aux concentrations réglementaires	5
Tableau 3: Concentrations minimales et maximales utilisées dans les produits cosmétiques inspectés par la DIE de l'Afssaps	6
Tableau 4: Concentrations minimales et maximales utilisées dans les produits cosmétiques autres que ceux incriminés par C2DS, inspectés par la DIE de l'Afssaps	7
Tableau 5: Fréquence maximale et quantité maximale d'utilisation retenues par l'Afssaps pour l'évaluation du risque	8
Tableau 6: Doses d'exposition systémique	9
Tableau 7: Calcul des marges de sécurité	10

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Nombre de conservateurs par produit dans les dossiers inspectés par la DIE de l'Afssaps	7
---	---

1. CONTEXTE

Par courrier, en date du 30 juillet et du 1^{er} septembre 2008, le Comité pour le développement durable en santé (C2DS) a appelé l'attention de l'Afssaps sur la toxicité de certains ingrédients entrant dans la composition d'échantillons de produits cosmétiques destinés aux bébés et distribués dans le cadre des maternités aux femmes en post-partum et à leurs nouveaux nés.

Par courrier en date du 29 octobre 2008, l'Afssaps a demandé aux représentants de l'industrie cosmétique, à FEBEA¹ et COSMED² les informations suivantes sur les ingrédients incriminés par C2DS et utilisés dans des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans (Butylhydroxytoluène (BHT), Butylhydroxyanisole (BHA) Ethylenediaminetetraacetate (EDTA), Parabènes, Phénoxyéthanol, Chlorhexidine, méthylisothiazolinone (MIT) et méthylchloroisothiazolinone (MCIT)) :

- ingrédients et conservateurs utilisés ;
- doses sans effet retenues ;
- concentrations utilisées ;
- données d'exposition ;
- marges de sécurité.

Des compléments d'informations supplémentaires ont été demandés aux représentants de l'industrie en date du 22 mai et du 3 novembre 2009.

Après consultation du «groupe de travail ingrédients» les 7 mai et 17 novembre 2009 et de la Commission de cosmétologie les 19 juin, 12 octobre et 3 décembre 2009, l'Afssaps émet le rapport d'évaluation suivant.

Ce rapport d'évaluation se décline en trois parties :

1. Comparaison des concentrations maximales utilisées dans les produits cosmétiques déclarées par les adhérents de l'industrie avec celles autorisées au niveau européen.
2. Analyse comparative des concentrations utilisées dans les dossiers des produits cosmétiques recueillies lors des inspections de la Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE) de l'Afssaps et de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) par rapport aux concentrations réglementaires autorisées.
3. Evaluation du risque des ingrédients incriminés chez les enfants de moins de trois ans. Cette évaluation est fondée sur les NOAEL retenues par des instances réglementaires internationales et les données d'exposition fournies par l'industrie, modifiées par l'Afssaps lorsque ceci s'avérait nécessaire.

¹ FEBEA: Fédération des Entreprises de la Beauté

² COSMED: Association de la Filière Cosmétique

2. DONNEES FOURNIES PAR L'INDUSTRIE

2.1. Concentrations maximales utilisées dans les produits cosmétiques destinés aux enfants par les adhérents de la FEBEA

Tableau 1: Comparaison des concentrations maximales utilisées par les adhérents de la FEBEA par rapport aux concentrations réglementaires autorisées

Concentration maximale (%)						
Ingrédients	BHT	EDTA	Parabènes en mélange	Phénoxyéthanol	Chlorhexidine	MIT ou Ratio 3 MCIT : 1 MIT
Concentration maximale autorisée	-	-	0,4 pour 1 ester 0,8 mélange d'esters	1	0,3 exprimée en Chlorhexidine	0,01* ou 0,0015**
Produits siège non rincés	0,05	0,3	0,8	1	0,05	0,01*
Produits corps entier rincés	0,03	0,5	0,8	1	0,04	0,00096** 0,0095*
Produits corps entier non rincés	0,05	0,3	0,8	1	0,05	0,0095*
Lingettes siège	0,05	0,3	0,5	1	-	-
Produits destinés aux rougeurs du siège	0,03	-	0,8	0,3	-	0,01*

* MIT seul ; ** Mélange MCIT/MIT

Commentaires de l'Afssaps

L'Afssaps note la non utilisation du BHA dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.

Concernant le BHT et l'EDTA, il n'existe pas de concentration limite réglementaire. L'Afssaps a donc procédé à une évaluation du risque fondée d'une part sur des NOAEL retenues par des instances réglementaires internationales et d'autre part sur une exposition théorique fondée sur les données fournies par l'industrie (voir ci-dessous).

2.2. Concentrations maximales utilisées dans les produits cosmétiques destinés aux enfants par les adhérents de COSMED

Tableau 2: Comparaison des concentrations maximales utilisées par les adhérents de COSMED par rapport aux concentrations réglementaires

Concentration maximale (%)								
Ingrédients	BHT	EDTA	Parabènes	Phénoxyéthanol	Mélange A	Mélange B	Chlorhexidine	MIT ou Ratio 3 MCIT : 1 MIT
Concentration maximale autorisée	-	-	0,4 pour 1 ester 0,8 mélange d'esters	1	-	-	0,3 Exprimée en Chlorhexidine	0,01 ou 0,0015
Produits non rincés	0,05	0,1-0,6*	Méthyl : 0,42 Propyl : 0,15 Ethyl : 0,07 Isobutyl : 0,014 Butyl : 0,3	0,5	0,6	1	0,25	0,00003
Produits rincés	-	0,2-0,5*	Méthyl : 0,08 Propyl : 0,01 Ethyl : 0,02 Isobutyl : 0,01 Butyl : 0,02	0,36	-	-	0,2	0,0012

* EDTA, Tetrasodium EDTA, Disodium EDTA ou en mélange
 Mélange A : Phénoxyéthanol, Méthyl, Ethyl, Propyl et Butylparabènes
 Mélange B : Propylène Glycol, Diazolidinyl Urea, Méthyl et Propylparabènes

Commentaires de l'Afssaps

Concernant le BHT et l'EDTA, il n'existe pas de concentration limite réglementaire. L'Afssaps a donc procédé à une évaluation du risque fondée d'une part sur des NOAEL retenues par des instances réglementaires internationales et d'autre part sur une exposition théorique fondée sur les données fournies par l'industrie (voir ci-dessous).

3. DONNEES RELATIVES A L'UTILISATION DES INGREDIENTS INCRIMINES PAR C2DS DANS LES PRODUITS COSMETIQUES DESTINES AUX ENFANTS DE MOINS DE 3 ANS INSPECTES PAR LA DIE DE L'AFSSAPS ET LA DGCCRF

A l'automne 2008, l'Afssaps a mené plusieurs actions pour renforcer la surveillance du marché qu'elle effectue déjà sur ces produits, en liaison avec la Dgccrf. Ainsi, cette campagne d'inspection a permis de disposer des dossiers de sécurité des produits destinés aux enfants. Les formules quantitatives des dossiers inspectés ont été exploitées afin de vérifier leur conformité à l'égard de la réglementation européenne.

Le tableau 3 suivant présente les concentrations minimales et maximales utilisées dans les produits cosmétiques inspectés. Ces dernières sont comparées aux limites réglementaires autorisées.

Tableau 3: Concentrations minimales et maximales utilisées dans les produits cosmétiques inspectés par la DIE de l'Afssaps

Concentrations minimale et maximales (%)						
Ingrédients	BHT	EDTA	Parabènes	Phénoxy éthanol	Chlorhexidine	MIT ou Ratio 3 MCIT : 1 MIT
Concentration maximale autorisée	-	-	0,4 pour 1 ester 0,8 mélange d'esters	1	0,3 exprimée en Chlorhexidine	0,01 ou 0,0015
Concentrations minimales et maximales retrouvées dans les produits cosmétiques destinés aux enfants	0,02-0,05 (2/38)*	0,09-0,2 (16/38)*	Méthyl : 0,0769-0,2 (7/38)* Propyl : 0,0154-0,2 (5/38)* Butyl : 0,03845 (2/38)* Ethyl : 0,0231 (3/38)*	0,03-0,93 (14/38)*	0,06 (1/38)*	0,0095 MIT (2/38)*

* Entre parenthèses (nombre de produits contenant le conservateur / nombre total de produits inspectés).

L'analyse conduite sur les 57 produits (19 et 38 produits inspectés respectivement par la Dgccrf et l'Afssaps) a permis d'effectuer les constats suivants :

1. 75 % des produits cosmétiques contiennent de 0 à 3 conservateurs (Figure 1). Il est à noter que 9 produits n'utilisent pas de conservateurs et 1 produit utilise 9 conservateurs à des concentrations très faibles.
2. Tous les conservateurs incriminés par C2DS sont utilisés à des concentrations inférieures aux limites réglementaires. Dans la plupart des cas, étant en mélange avec d'autres conservateurs, ils se trouvent par conséquent à des concentrations ne dépassant pas 50% de la concentration limite réglementaire. Par exemple les parabènes sont utilisés dans 7 produits sur 38 inspectés. Les plus utilisés sont le méthyl (7/38) et le propyl (5/38). L'éthyl se trouve dans 3 sur 38 et le butyl dans 2 sur 38. La concentration maximale utilisée est de 0,2% pour le méthyl et le propyl

(ie. 50% du maximum autorisé). Lorsqu'ils sont utilisés en mélange, la concentration maximale utilisée est de 0,4% (ie. 50% du maximum autorisé).

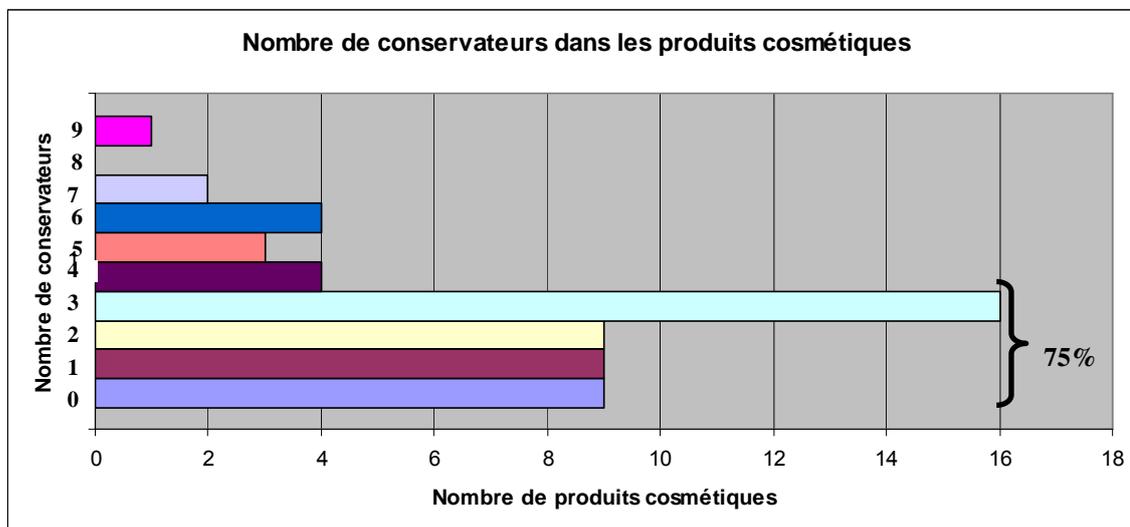


Figure 1: Nombre de conservateurs par produit dans les dossiers inspectés par la DIE de l’Afssaps

3. En plus des conservateurs incriminés par C2DS, d’autres conservateurs sont retrouvés dans les produits cosmétiques (Tableau 4). Les concentrations retrouvées ne dépassent pas non plus les limites réglementaires admises.

Tableau 4: Concentrations minimales et maximales utilisées dans les produits cosmétiques autres que ceux incriminés par C2DS, inspectés par la DIE de l’Afssaps

Conservateurs	Concentration (min-max) (en %)	Nombre de produits le contenant	Concentration maximale admise (en %)
5-bromo-5-nitro-1,3-dioxane	0,030	1	0,1
Acide benzoïque	0,0007-0,30	6	- 2,5 : rincés sauf voie orale, - 1,7 : soins oraux - 0,5 : non rincés
Acide déhydroacétique	0,024-0,05	2	0,6
Acide sorbique	0,05-0,40	8	0,6
Alcool benzylique	0,000005-0,95	6	1
Bromure de cetrimonium	0,05-0,09	2	0,1
Chlorphénésine	0,207-0,3	4	0,3
Imidazolidinyl urée	0,4	1	0,6
Piroctone olamine	0,23	1	1 : rincés 0,5 : autres produits
Polyaminopropyl biguanide	0,04-0,24	2	0,3

4. EVALUATION DU RISQUE DES INGREDIENTS INCRIMINES PAR LE COMITE POUR LE DEVELOPPEMENT DURABLE EN SANTE

Le comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (SCCP, 2006)³ ne définit ni les catégories de produits cosmétiques ni les quantités maximales d'utilisation relatives aux produits destinés aux enfants de moins de 3 ans. A cet égard, l'industrie cosmétique a été interrogée afin de fournir toutes les données nécessaires à l'évaluation du risque.

De plus, elle a également été interrogée afin de connaître :

- les différentes catégories de produits cosmétiques destinés aux enfants âgés de moins de 3 ans dans lesquelles sont utilisés les ingrédients incriminés par C2DS;
- les concentrations maximales des ingrédients incriminés par C2DS utilisés dans les différentes préparations destinées aux enfants âgés de moins de 3 ans.

Même si les données fournies par l'industrie ainsi que les formules quantitatives des produits cosmétiques inspectés montrent que les concentrations maximales admises ne sont que très rarement atteintes, l'Afssaps a retenu pour l'évaluation de l'exposition les concentrations maximales indiquées dans les annexes de la directive sauf pour l'EDTA et BHT où ce sont les concentrations maximales déclarées comme étant utilisées par l'industrie ou retrouvées dans les dossiers inspectés par la DIE et la Dgccrf qui ont été prises en compte.

Ces données sont celles fournies par l'industrie, avec néanmoins les modifications suivantes :

- 10 % d'absorption a été retenu comme facteur de rétention (Recommandation du SCCP, 2006) pour les produits corps entier rincés ;

- 100% d'absorption cutanée comme indiqué par l'industrie a été retenu sauf, pour le phénoxyéthanol dont les valeurs de passage percutané retenues sont de 80% pour les produits non rincés et 40% pour les produits rincés (Avis de la commission de cosmétologie du 6 mai 2003) ;

- en ce qui concerne la chlorhexidine, l'industrie a fourni une étude d'absorption cutanée *in vitro* indiquant une absorption de 1%. Cette étude n'a pas été considérée par l'Afssaps comme recevable et une absorption de 100% a été utilisée dans le calcul de l'exposition ;

- en l'absence de données fiables sur le nombre de lingettes utilisées, l'Afssaps a retenu pour les lingettes siège le nombre de 12 comme fréquence maximale d'utilisation quotidienne et ceci sur la base des propositions de l'industrie dans des dossiers de sécurité inspectés par la DIE.

4.1. Données retenues pour le calcul des doses d'exposition systémique

Le tableau 5 indique les fréquences et les quantités maximales d'utilisation dans différentes catégories de produits.

Tableau 5: Fréquence maximale et quantité maximale d'utilisation retenues par l'Afssaps pour l'évaluation du risque

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

³ The SCCP'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 6^e revision, 19 December 2006. AFSSAPS - DIRECTION DE L'EVALUATION DE LA PUBLICITE, DES PRODUITS COSMETIQUES, ET BIOCIDES Unité d'évaluation toxicologique et microbiologique – Avril 2010

4.2. Calcul des doses d'exposition systémique

Le détail des calculs des doses d'exposition systémique est proposé en annexe 1.

Tableau 6: Doses d'exposition systémique

Catégories de produits cosmétiques	Ingrédients (mg/kg pc./j)					
	BHT	EDTA	Parabènes	Phénoxyéthanol	Chlorhexidine	MIT
Produits siège non rincés (hors produits destinés aux rougeurs du siège)	0,194	2,33	1,55	3,11	1,17	0,04
Produits destinés aux rougeurs du siège	0,39	4,66	3,11	6,21	2,33	0,08
Produits corps entier rincés	0,01	0,11	0,07	0,07	0,06	0,002
Produits corps entier non rincés	0,15	1,77	1,18	2,35	0,88	0,03
Lingettes destinées aux zones siège, mains, visage	0,16	1,94	1,29	2,59	0,97	0,03

4.3. Calcul des marges de sécurité (MDS)

4.3.1. Doses sans effet retenues (NOAEL)

Les doses sans effets retenues (NOAEL) sont les suivantes :

- BHT : NOAEL de 30 mg/kg pc./j, à partir d'une évaluation du Jecfa (1995)⁴
- EDTA : NOAEL de 500 mg/kg pc./j, à partir d'une évaluation du CSTEE (2003)⁵.
- Mélange Parabènes : NOAEL de 1000 mg/kg pc./j, à partir de l'évaluation du SCCP (2005) pour le méthyl et l'éthylparabène.
- Phénoxyéthanol : NOAEL de 300 mg/kg pc./j, à partir d'une fiche de sécurité de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS, 2008)⁶.
- Chlorhexidine : NOAEL de 0,5 mg/kg pc./j, à partir d'un avis de l'EMEA (1996)⁷.
- Mélange MIT/MCIT : NOAEL de 19 mg/kg pc./j, à partir du SCCP (SCCNP/0805/04) (2004).

4.3.2. Absorption cutanée

Les données d'absorption cutanée retenues sont les suivantes :

- 100% pour l'EDTA, Parabènes, MIT/MCIT, Chlorhexidine.
- 80% pour le phénoxyéthanol avec les produits non rincés et 40% dans les produits rincés.
- 100% pour le BHT. Cependant il est à noter que dans la synthèse du CIR (2002)⁸, les études d'absorption *in vitro* et *in vivo* montrent que dans le pire cas, l'absorption est inférieure à 15%. Dans la mesure où ces études ne sont pas disponibles, l'AFSSAPS a retenue 100% d'absorption cutanée avec un objectif de discuter les résultats de la marge de sécurité à la lumière des études publiées par le CIR.

⁴ BUTYLATED HYDROXYTOLUENE (Laste evaluation, 1995). http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_259.htm

⁵ Scientific committee on toxicity, ecotoxicity and environment (CSTEE, 2003) Opinion on the results of the Risk Assessment of: TETRASODIUM ETHYLENEDIAMINE TETRAACETATE (NA₄EDTA) and EDETIC ACID (EDTA), HUMAN HEALTH PART.

⁶ Institut national de recherché et de sécurité (INRS, 2008). Fiche toxicologique, FT 269. [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01_collec_view/4E44A7A01BD02508C125748200239ED8/\\$File/ft269.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01_collec_view/4E44A7A01BD02508C125748200239ED8/$File/ft269.pdf)

⁷ The European Agency for the evaluation of Medicinal Products. EMEA/MRL/107/96-Final. June 1996.

⁸ Lanigan RS., Yamarik TA. (2002). Cosmetic Ingredient Review (CIR). Final report on the safety assessment of BHT(1). Int J Toxicol. 21; 2:19-94.

4.3.3. Marges de sécurité calculées sur la base des NOAEL retenues par l'Afssaps

Tableau 7: Calcul des marges de sécurité

Catégories de Produits Cosmétiques	BHT		EDTA		Parabènes*		Phénoxyéthanol		Chlorhexidine		MIT	
	DES	MDS (NOAEL = 30) ¹	DES	MDS (NOAEL = 500) ²	DES pour 1 ester	MDS (NOAEL = 1000) ³	DES	MDS (NOAEL = 300) ⁴	DES	MDS (NOAEL = 0,5) ⁵	DES	MDS (NOAEL = 19) ⁶
Produits siège non rincés (hors produits destinés aux rougeurs du siège)	0,194	155	2,33	215	1,55	645	3,11	97	1,17	0,43	0,04	475
Produits destinés aux rougeurs du siège	0,39	77	4,66	107	3,11	322	6,21	48	2,33	0,21	0,08	238
Produits corps entier rincés	0,01	3000	0,11	4545	0,07	14286	0,07	4286	0,06	8,33	0,002	9500
Produits corps entier non rincés	0,15	200	1,77	283	1,18	850	2,35	128	0,88	0,57	0,03	633
Lingettes destinées aux zones siège, mains, visage	0,16	188	1,94	258	1,29	775	2,59	116	0,97	0,52	0,03	633

* Calcul effectué avec la NOAEL de 1000 mg/kg pc./j relative au Méthyl et Ethyl retenue par le SCCP.

NOAEL et DES exprimées en mg/kg pc./j.

MDS : Marge de sécurité

DES : Dose d'exposition systémique

¹ JECFA (1995).

² CSTEE (2003).

³ Evaluation du SCCP (sur la base SCF/EFSA). Des études de reproduction récentes ont été évaluées chez le lapin et les rongeurs (rat, souris, hamster). Aucune toxicité sur le développement n'a été rapportée dans toutes les doses et jusqu'aux doses les plus fortes testées de 300 (lapin) ou de 500 mg/pc./jour (rongeurs).

L'EFSA a défini une dose journalière admissible (DJA) groupée de 0 à 10 mg/kg de poids corporel pour la somme des esters méthyliques et éthyliques de l'acide p-hydroxybenzoïque ainsi que leurs dérivés sodiques. Cette valeur provient d'études de toxicité à long-terme et d'études sur les hormones sexuelles et les organes reproducteurs mâles chez les jeunes rats qui avaient montré une Dose Sans Effet Nocif Observé (NOAEL) de 1000 mg/kg de poids corporel/jour pour chaque composé. L'EFSA a considéré que le propyl parabène ne devrait pas être inclus dans cette DJA groupée parce que ce dernier exerce des effets sur les hormones sexuelles et les organes reproducteurs mâles des jeunes rats. De même, pour les autres parabènes comme le butyl, utilisés dans les produits cosmétiques, l'évaluation du risque n'est pas encore finalisée dans la mesure où le SCCP est en attente de données de l'industrie cosmétique.

⁴ Etude de développement chez le lapin par voie cutanée (INRS, 2008).

⁵ EMEA (1996)

⁶ SCCNPF/0805/04 (2004)

Commentaires de l'Afssaps

Concernant le BHT, sur la base d'une absorption cutanée de 100%, la marge de sécurité calculée pour différentes catégories de produits est supérieure à 100 sauf pour les produits destinés aux rougeurs du siège où elle est de 77. Il est à noter que dans la publication du CIR (Cosmetic Ingredient Review), des études d'absorption *in vitro* et *in vivo* montrent que dans le pire cas, l'absorption est inférieure à 15%, dans ce cas la MDS est supérieure à 500. Sur la base de ces données l'Afssaps considère que l'utilisation du BHT dans les produits cosmétiques aux concentrations indiquées par l'industrie est acceptable.

Concernant le phénoxyéthanol, la FEBEA a indiqué comme référence pour le choix de la NOAEL, l'évaluation récente de l'INRS (2008) qui propose, dans une étude de toxicité répétée de 13 semaines, une NOAEL de 500 mg/kg pc./j chez le lapin par voie cutanée. Cependant, la même évaluation de l'INRS montre également chez la même espèce, dans une étude du développement, une toxicité maternelle sévère aux doses de 600 et 1000 mg/kg pc./j, avec une augmentation de la mortalité des lapines (Scortichini *et al.* 1987)⁹. Aucun effet n'est observé cependant à 300 mg/kg pc./j. C'est donc finalement cette dernière dose qui a été retenue comme NOAEL par l'Afssaps pour le calcul de la marge de sécurité avec une absorption de 80 %, pour les produits non rincés et 40% pour les produits rincés. En se fondant sur cette NOAEL,

⁹ Scortichini BH., Quast JF., Rao K.S. (1987). Teratologic evaluation of 2-phenoxyethanol in new Zealand white rabbits following dermal exposure. *Fundamental and applied toxicology*. 8 (2), 272-279.

l'évaluation du risque pour les produits destinés aux rougeurs du siège indique une marge de sécurité de 48, ce qui est inacceptable et qui ne permet pas de garantir la sécurité d'utilisation de ces produits.

Concernant le chlorhexidine, une NOAEL de 50 mg/kg pc./j issue d'une évaluation du CIR (Cosmetic Ingredient Review, 1993), et une absorption de 1% ont été proposées par la FEBEA. Or une évaluation de 1996 de l'EMA¹⁰ montre que la NOEL retenue est de 0,5 mg/kg pc./j. Par ailleurs, l'étude d'absorption cutanée fournie n'a pas été retenue par l'Afssaps car elle ne répond pas aux exigences réglementaires actuelles. Bien que les informations disponibles laissent penser que l'absorption est faible, il n'a pas été possible de la quantifier. En effet, les études de la littérature disponibles ne sont pas menées selon les exigences réglementaires actuelles et utilisent des méthodes analytiques et/ou des seuils de quantification inadaptés aux besoins. En l'absence donc d'information fiable sur l'absorption, une valeur de 100% est appliquée pour le calcul théorique. Sur la base de cette estimation de l'exposition théorique, les marges de sécurité pour toutes les catégories de produits sont également inacceptables.

5. CONCLUSION DU RAPPORT D'ÉVALUATION

De manière générale, les dossiers ayant fait l'objet d'inspection montrent un respect des limites et des restrictions réglementaires.

De plus ce travail montre que :

1. Pour le BHT, l'EDTA, l'éthyl et le méthyl-parabènes, le mélange (MCIT/MIT), la marge de sécurité est acceptable chez les enfants de moins de trois ans.
2. Pour les butyl et propylparabènes, des études sont attendues aux niveaux national et communautaire afin d'apporter les informations nécessaires à la finalisation de l'évaluation du risque pour le consommateur.
3. Pour la chlorhexidine, l'Afssaps doit se rapprocher de l'EMA et de la Direction de l'évaluation du médicament et des produits biologiques en interne pour connaître les données de pharmacocinétiques et d'absorption cutanée. Par ailleurs, l'Industrie doit fournir une étude d'absorption cutanée et/ou de toxicocinétique afin d'établir la sécurité d'emploi de cette substance dans les produits cosmétiques. L'Afssaps juge nécessaire d'actualiser l'évaluation du risque de cette substance.
4. Pour le phénoxyéthanol, en se fondant sur les données disponibles à l'Afssaps et les publications récentes dont la fiche de sécurité de l'INRS (2008), l'Afssaps juge nécessaire d'actualiser l'évaluation de risque de cette substance.

¹⁰ European Medicines Agency. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/010796en.pdf>

Annexe 1 : Evaluation de l'exposition des ingrédients incriminés par C2DS dans les produits destinés aux enfants de moins de trois ans

1. Introduction

Le SCCP (2006)¹¹ ne définit ni les catégories de produits cosmétiques ni les quantités maximales d'utilisation relatives aux produits destinés aux enfants de moins de 3 ans. A cet égard, les fédérations des industries cosmétiques ont été interrogées afin de dresser une liste de ces dernières.

De plus, elles ont également été interrogées afin de connaître :

- les différentes catégories de produits cosmétiques destinés aux enfants âgés de moins de 3 ans dans lesquelles sont utilisés les ingrédients incriminés par C2DS;
- les concentrations maximales des ingrédients incriminés par C2DS utilisés dans les différentes préparations destinées aux enfants âgés de moins de 3 ans.

Même si les données fournies par l'industrie ainsi que les formules quantitatives des produits cosmétiques inspectés montrent que les concentrations maximales admises ne sont que très rarement atteintes, l'Afssaps a retenu pour l'évaluation de l'exposition les concentrations maximales indiquées dans les annexes de la directive sauf pour l'EDTA et BHT où ce sont les concentrations maximales déclarées comme étant utilisées par l'industrie ou retrouvées dans les dossiers inspectés par la DIE et la Dgccrf qui ont été prises en compte.

Ces données sont celles fournies par l'industrie, avec néanmoins les modifications suivantes :

- 10 % d'absorption a été retenu comme facteur de rétention (Recommandation du SCCP, 2006) pour les produits corps entier rincés,
- 100% d'absorption cutanée comme indiqué par l'industrie a été retenu sauf, pour le phénoxyéthanol dont les valeurs de passage percutané retenues sont de 80% pour les produits non rincés et 40% pour les produits rincés (Avis de la commission de cosmétologie du 6 mai 2003),
- en ce qui concerne la chlorhexidine, l'industrie a fourni une étude d'absorption cutanée *in vitro* indiquant une absorption de 1%. Cette étude n'a pas été considérée par l'Afssaps comme recevable et une absorption de 100% a été utilisée dans le calcul de l'exposition.
- en l'absence de données fiables sur le nombre de lingettes utilisées, l'Afssaps a retenu pour les lingettes siège le nombre de 12 comme fréquence maximale d'utilisation quotidienne et ceci sur la base des propositions de l'industrie dans des dossiers de sécurité inspectés par la DIE.

Tableau 1 : Catégories de produits cosmétiques utilisées chez les enfants de moins de trois ans avec leur fréquence maximale d'utilisation et les quantités maximales d'utilisation

Types de produits	Fréquence maximale d'utilisation quotidienne	Quantité maximale d'utilisation (g/j)
Produits siège non rincés (hors produits destinés aux rougeurs du siège)	6	1,34
Produits destinés aux rougeurs du siège	6	2,4
Produits corps entier rincés	1	0,063
Produits corps entier non rincés	1	1
Lingettes siège	12	0,55

¹¹ The SCCP'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 6^e revision, 19 December 2006.
AFSSAPS - DIRECTION DE L'EVALUATION DE LA PUBLICITE, DES PRODUITS COSMETIQUES, ET BIOCIDES
Unité d'évaluation toxicologique et microbiologique – Avril 2010

Tableau 2 : Concentrations maximales d'utilisation chez les enfants de moins de trois ans

Ingrédients	Concentration maximale de l'ingrédient (réglementaire ou déclarée comme étant utilisée par l'industrie)					
	BHT (%)	EDTA (%)	Parabènes (%)	Phénoxyéthanol (%)	Chlorhexidine (%)	MIT ou Ratio 3 MCIT : 1 MIT
Concentration maximale autorisée	-		0,4 pour un ester et 0,8 pour un mélange d'esters	1	0,3 exprimée en chlorhexidine	0,01 ou 0,0015
Produits non rincés	0,05	0,6				
Produits rincés	-	0,5				

Sur la base de ces données, les doses d'exposition systémique pour chacune des catégories de produits cosmétiques ont été calculées pour le BHT, l'EDTA, les parabènes, le phénoxyéthanol, la chlorhexidine, le MIT/MCIT.

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

Paramètres retenus :

- ◆ Calcul de la quantité appliquée :

Selon les informations fournies par la FEBEA :

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

Hypothèse du calcul d'exposition chez les enfants :

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

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

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

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

- ◆ Concentration maximale (%) pour chaque ingrédient :

- BHT = 0,05 % ;
- EDTA = 0,6 % ;
- Parabènes = 0,4% seul ou 0,8% mélange ;
- Phénoxyéthanol = 1% ;
- Chlorhexidine = 0,3% ;
- MIT/MCIT = 0,01% MIT ou 0,0015 (3 MCIT : 1 MIT).

- ◆ Absorption percutanée maximalisée : 100% (excepté pour le phénoxyéthanol = 80%)

- ◆ Poids nouveau-né : 3,4 kg

♦ Calcul de la SED :

$$\text{BHT} = \frac{1,32 \times (0,05/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,194 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{EDTA} = \frac{1,32 \times (0,6/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 2,329 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{Parabènes (1 ester)} = \frac{1,32 \times (0,4/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 1,553 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{Phénoxyéthanol} = \frac{1,32 \times (1/100) \times (80/100) \times 1000}{3,4} = 3,106 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{Chlorhexidine} = \frac{1,32 \times (0,3/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 1,165 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{MIT} = \frac{1,32 \times (0,01/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,039 \text{ mg / kgpc. / j}$$

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

Paramètres retenus :

♦ Calcul de la quantité appliquée :

Sur la base des données fournies par la FEBEA :

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

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

Néanmoins, en absence de donnée disponible, la quantité appliquée a été utilisée pour le calcul ci-dessous.

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

$$\begin{array}{l} 2 \text{ mg} \rightarrow \text{cm}^2 \\ X \rightarrow 220 \text{ cm}^2 \end{array}$$

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

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

♦ Concentration maximale (%) pour chaque ingrédient :

- BHT = 0,05 % ;
- EDTA = 0,6 % ;
- Parabènes = 0,4% seul ou 0,8% mélange ;
- Phénoxyéthanol = 1% ;
- Chlorhexidine = 0,3% ;
- MIT/MCIT = 0,01% MIT ou 0,0015 (3 MCIT : 1 MIT).

♦ Absorption cutanée maximalisée : 100%

♦ Poids nouveau-né : 3,4 kg

♦ Calcul de la SED:

$$\text{BHT} = \frac{2,64 \times (0,05/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,388 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{EDTA} = \frac{2,64 \times (0,6/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 4,659 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{Parabènes (1 ester)} = \frac{2,64 \times (0,4/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 3,106 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{Phénoxyéthanol} = \frac{2,64 \times (1/100) \times (80/100) \times 1000}{3,4} = 6,212 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{Chlorhexidine} = \frac{2,64 \times (0,3/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 2,329 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{MIT} = \frac{2,64 \times (0,01/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,078 \text{ mg / kgpc. / j}$$

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

Paramètres retenus :

♦ Calcul de la quantité appliquée :

Selon les données de la FEBEA (Annexe 1):

- les quantités appliquées sont calculées à partir de celles définies par le SCCP chez un adulte avec une surface corporelle de 17500 cm², rapportées à la surface corporelle d'un enfant ;
- Fréquence maximale d'utilisation quotidienne : 1 ;

Dans le cas des produits rincés, le nombre d'applications est estimé à 1/jour et le pourcentage de rétention fixé à 10% tel que défini par le SCCP.

Hypothèse du calcul d'exposition chez les enfants :

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

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

0,5g/j → 17500 cm²

X → 2200 cm²

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

♦ Concentration maximale (%) pour chaque ingrédient :

- BHT = 0,05 % ;
- EDTA = 0,6 % ;
- Parabènes = 0,4% seul ou 0,8% mélange ;
- Phénoxyéthanol = 1% ;
- Chlorhexidine = 0,3% ;
- MIT/MCIT = 0,01% MIT ou 0,0015 (3 MCIT : 1 MIT).

♦ Absorption percutanée maximalisée : 100% sauf dans le cas du phénoxyéthanol une absorption de 40% pour les produits rincés a été retenue par la Commission de Cosmétologie (Avis du 6 mai 2003) sur la base d'une étude *in vitro* fournie par l'industrie.

♦ Poids nouveau-né : 3,4 kg.

♦ Calcul de la SED :

$$\text{BHT} = \frac{0,063 \times (0,05/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,009 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{EDTA} = \frac{0,063 \times (0,6/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,111 \text{ mg / kgpc. / j}$$

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

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

$$\text{Chlorhexidine} = \frac{0,063 \times (0,3/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,056 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{MIT} = \frac{0,063 \times (0,01/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,002 \text{ mg / kgpc. / j}$$

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

♦ Calcul de la quantité appliquée :

Selon les données de la FEBEA (Annexe 1) :

- les quantités appliquées sont calculées à partir de celles définies par le SCCP chez un adulte avec une surface corporelle de 17500 cm², rapportées à la surface corporelle de l'enfant,
- Fréquence maximale d'utilisation quotidienne : 1

Hypothèse du calcul d'exposition chez le bébé :

Body lotion: exposition: 8g/j (SCCP).

8g/j → 17500 cm²

X → 2200 cm²

$$X = (8 \times 2200) / 17500 = 1 \text{ g/j}$$

♦ Concentration maximale (%) pour chaque ingrédient :

- BHT = 0,05 %
- EDTA = 0,6 %
- Parabènes = 0,4% seul ou 0,8% mélange
- Phénoxyéthanol = 1%
- Chlorhexidine = 0,3%;
- MIT/MCIT = 0,01% MIT ou 0,0015 (3 MCIT : 1 MIT)

♦ Absorption percutanée maximalisée : 100% sauf dans le cas du phénoxyéthanol une absorption de 80% pour les produits non rincés a été établie par la Commission de Cosmétologie (Avis du 6 mai 2003) en se fondant sur une étude *in vitro* fournie par l'industrie.

♦ Poids nouveau-né : 3,4 kg.

♦ Calcul de la SED avec le lait nettoyant :

$$\text{BHT} = \frac{1 \times (0,05/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,147 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{EDTA} = \frac{1 \times (0,6/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 1,765 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{Parabènes (1 ester)} = \frac{1 \times (0,4/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 1,176 \text{ mg / kgpc. / j}$$

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

$$\text{Chlorhexidine} = \frac{1 \times (0,3/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,882 \text{ mg / kgpc. / j}$$

$$\text{MIT/MCIT} = \frac{1 \times (0,01/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,029 \text{ mg / kgpc. / j}$$

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

- ◆ Calcul de la quantité appliquée :

Selon les données de la FEBEA :

- Fréquence maximale d'utilisation quotidienne : 6 (zone siège uniquement)
- Quantité d'utilisation maximale : 0,55 g/j

Le résultat de la quantité maximale d'utilisation à 0,55 g/j n'est pas validé non plus par une étude de consommation de l'industrie.

Le GT ING estime que le nombre de lingettes pourrait atteindre 18 par jour (pour les 3 zones). Par ailleurs, 10 à 12 lingettes ont été utilisées par les évaluateurs de sécurité dans les dossiers soumis à l'Afssaps lors des inspections. En conclusion, l'Afssaps propose d'utiliser 12 lingettes pour calculer l'exposition chez les enfants de moins de trois ans.

Calcul d'exposition chez le bébé avec 12 lingettes

6 lingettes → 0,55 g/j

12 lingettes → X

$$X = (12 \times 0,55) / 6 = 1,1 \text{ g/j}$$

- ◆ Concentration maximale (%) pour chaque ingrédient :

- BHT = 0,05 % ;
- EDTA = 0,6 % ;
- Parabènes = 0,4% seul ou 0,8% mélange ;
- Phénoxyéthanol = 1% ;
- Chlorhexidine = 0,3% ;
- MIT/MCIT = 0,01% MIT ou 0,0015 (3 MCIT : 1 MIT).

◆ Absorption percutanée maximalisée : 100% sauf dans le cas du phénoxyéthanol une absorption de 80% pour les produits non rincés a été établie par la Commission de Cosmétologie (Avis du 6 mai 2003) en se fondant sur une étude *in vitro* fournie par l'industrie.

- ◆ Poids nouveau-né : 3,4 kg.

- ◆ Calcul de la SED pour 12 lingettes:

$$\text{BHT} = \frac{1,1 \times (0,05/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,162 \text{mg / kgpc. / j}$$

$$\text{EDTA} = \frac{1,1 \times (0,6/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 1,941 \text{mg / kgpc. / j}$$

$$\text{Parabènes (1 ester)} = \frac{1,1 \times (0,4/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 1,294 \text{mg / kgpc. / j}$$

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

$$\text{Chlorhexidine} = \frac{1,1 \times (0,3/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,971 \text{mg / kgpc. / j}$$

$$\text{MIT} = \frac{1,1 \times (0,01/100) \times (100/100) \times 1000}{3,4} = 0,032 \text{mg / kgpc. / j}$$