

**DIRECTION DE L'EVALUATION 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 15 mars 2011\CR 15.03.11vf.doc

**COMMISSION DE COSMETOLOGIE
REUNION DU 15 MARS 2011**

Etaient Présents :

- le Directeur Général de l'AFSSAPS ou son représentant : Mme DESMARES
- le Directeur Général de la santé ou son représentant : Mme COHEN
- 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
- en qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en matière de produits cosmétiques : M. REVUZ (Président) - Madame MARTI-MESTRE (vice-présidente)
 - M. BEANI (membre titulaire)
 - M. DESCROIX (membre titulaire)
 - M. JEANMOUGIN (membre titulaire)
 - Mme BAILLET (membre titulaire)
 - Mme BOLZINGER (membre titulaire)
 - Mme LAFFORGUE (membre titulaire)
 - M. LAFON (membre titulaire)
 - M. LEPOITTEVIN (membre titulaire)
 - M. MANEL (membre titulaire)
 - Mme MIELCAREK (membre titulaire)
 - Mme PECQUET (membre suppléante pour les parties V (résorcinol – partie 2) et VII)
 - Mme VIGAN (membre titulaire pour les parties I à IV, VI, V (résorcinol partie 1))
- à titre consultatif, personnalités scientifiques nommées par le Ministre chargé de la santé, exerçant dans l'industrie des produits cosmétiques ou la représentant : M. BRIN (membre titulaire) - Mme DUX (membre titulaire)
- à titre consultatif, en qualité de représentant des organismes de consommateurs faisant partie du Conseil national de la consommation : Mme BALMAIN (membre titulaire)

Présidents des Groupes de Travail : Mme SELLA

Rapporteurs : M. BODIN, Mme PECQUET (point V – résorcinol)

Secrétariat scientifique de la commission : Mme GERBOD

Au titre des dossiers les concernant respectivement : Mme ABBADI, Mme BAVOUX, M. OULD ELHKIM, Mme SATER

SOMMAIRE

I. QUORUM.....	3
II. DECLARATION D'INTERET DU JOUR.....	3
III. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 28 JANVIER 2011.....	4
IV. ETAT DES CONNAISSANCES RELATIF AUX NANOPARTICULES DE DIOXYDE DE TITANE ET DE L'OXYDE DE ZINC EN TERMES DE PENETRATION CUTANEE, DE GENOTOXICITE ET DE CANCEROGENESE (2EME PASSAGE).....	5
V. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'UTILISATION DU 3BC (CAS N°15087-24-8) ET DU RESORCINOL (CAS N°108-46-3) DANS LE CADRE DE LA SAISINE CONCERNANT LA PART DU RISQUE ATTRIBUABLE AUX INGREDIENTS COSMETIQUES REPROTOXIQUES ET/OU PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.....	9
VI. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'UTILISATION DU PHENOXYETHANOL DANS LES PRODUITS COSMETIQUES.....	14
VII. DIVERS.....	19
1. AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE SUR LA GESTION DU RISQUE.....	19
2. RECOMMANDATIONS DESTINEES AUX PROMOTEURS POUR LA REALISATION D'ESSAIS PREVOYANT DES METHODES A RISQUES (PRATIQUE DES BIOPSIES) : POINT D'INFORMATION.....	22

I. QUORUM

Après vérification du quorum, le président ouvre la séance.

II. DECLARATION D'INTERET DU JOUR

Les membres des instances consultatives et les experts s'engagent à déclarer sans délai tout changement, oubli, ou nouveaux intérêts, et à remplir, en conséquence une nouvelle déclaration publique d'intérêts.

Sujets présentés à la commission du 15 mars 2011 :

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. QUORUM	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
II. DECLARATION D'INTERET DU JOUR	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
III. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 28 JANVIER 2011.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
IV. ETAT DES CONNAISSANCES RELATIF AUX NANOPARTICULES (NPs) DE DIOXYDE DE TITANE (TiO ₂) ET DE L'OXYDE DE ZINC (ZnO) EN TERMES DE PENETRATION CUTANEE, DE GENOTOXICITE ET DE CANCEROGENESE	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
V. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'UTILISATION DU 3 BC (CAS N°15087-24-8) ET DU RESORCINOL (CAS N°108-46-3) DANS LE CADRE DE LA SAISINE CONCERNANT LA PART DU RISQUE ATTRIBUABLE AUX INGREDIENTS COSMETIQUES REPROTOXIQUES ET/OU PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
VI. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'UTILISATION DU PHENOXYETHANOL DANS LES PRODUITS COSMETIQUES	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
VII. DIVERS : 1. AVIS DE LA COMMISSION EN VUE D'UNE GESTION DU RISQUE 2. RECOMMANDATIONS DESTINEES AUX PROMOTEURS POUR LA REALISATION D'ESSAIS PREVOYANT DES METHODES A RISQUES (BIOPSIES) : POINT D'INFORMATION	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	

III. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMÉTOLOGIE DU 28 JANVIER 2011

Approuvé à l'unanimité des membres présents et votants sous réserve des modifications de pure forme ainsi que des commentaires de la DGS concernant les points 5, 6 et 7 du compte rendu demandés en séance et transmis par mail.

IV. ETAT DES CONNAISSANCES RELATIF AUX NANOPARTICULES DE DIOXYDE DE TITANE ET DE L'OXYDE DE ZINC EN TERMES DE PENETRATION CUTANEE, DE GENOTOXICITE ET DE CANCEROGENESE (2^{ème} passage)

Rappel du contexte

L'Afssaps a été saisie le 21 janvier 2008 par la Direction Générale de la Santé (DGS) sur le risque génotoxique et cancérigène relatif à l'utilisation des nanomatériaux de dioxyde de titane (TiO₂) dans les produits cosmétiques, du fait notamment de la classification en février 2006 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en catégorie 2B, c'est-à-dire comme potentiellement cancérigènes pour l'homme. Par ailleurs, la DGS a demandé à l'Afssaps de réaliser un état de l'art des connaissances scientifiques disponibles sur le risque de pénétration cutanée des nanoparticules (NPs), en particulier pour le TiO₂ mais aussi l'oxyde de zinc (ZnO) contenus dans les produits appliqués par voie topique. Par conséquent, il a été demandé de réaliser une expertise des méthodologies et résultats des études publiées.

Le présent rapport a fait l'objet de trois passages en groupe de travail «Substances cosmétiques» : 9 novembre 2010, 9 décembre 2010 et 8 février 2011, puis a été présenté une première fois à la commission de cosmétologie du 28 janvier 2011.

Il est à noter qu'à la suite de la réunion du 28 janvier 2011, la Fédération des Entreprises de la Beauté (FEBEA) a adressé ses observations à l'Afssaps sur le rapport présenté lors de cette séance. Une réponse motivée de l'Afssaps à ces commentaires a été envoyée à la FEBEA mais également aux membres de la commission de cosmétologie.

DONNEES PRESENTEES EN COMMISSION DE COSMETOLOGIE

Une synthèse du rapport est présentée par un représentant de l'Afssaps.

1. La pénétration cutanée

▪ Etudes de pénétration cutanée des NPs de TiO₂

Un grand nombre d'études *in vitro* et *ex vivo*, de pénétration cutanée des NPs de TiO₂ ont été réalisées et sont rapportées dans la littérature scientifique. Les résultats de ces études montrent la présence des NPs dans les couches supérieures de la peau, notamment au niveau du *stratum corneum* et l'*infundibulum* pilo-sébacé. Néanmoins, ces études se déroulent sur des temps courts (72 heures maximum), les protocoles utilisés ne suivent généralement pas les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) ou du Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) et par ailleurs les particules utilisées ne sont généralement pas caractérisées selon les connaissances actuelles en termes de taille, de forme cristalline, d'enrobage, etc.

Ainsi, l'étude de la Food & Drug Administration (FDA) (Sadrieh *et al.*, 2010) a été jugée pertinente par l'Afssaps, pour plusieurs raisons :

- cette étude est menée *in vivo*, chez le mini-porc qui constitue une espèce appropriée pour l'extrapolation des résultats à l'homme en raison des fortes similarités de perméabilité et de structure cutanées ;
- les NPs de TiO₂ utilisées dans cette étude sont représentatives de celles commercialisées dans les produits cosmétiques ;
- la durée et la fréquence de traitement des animaux sont relativement longues, en comparaison avec les autres études issues de la littérature scientifique : 4 fois par jour, 5 jours par semaine et pendant une durée de 22 jours.

Les résultats de cette étude montrent la présence de :

- fortes quantités de NPs de TiO₂ dans le *stratum corneum* ;
- quelques particules isolées de TiO₂ dans le derme pour les animaux traités avec les trois types de particules (submicroniques, NPs enrobées et non enrobées) ;
- quantités statistiquement significatives de TiO₂ dans les ganglions inguinaux des groupes traités par les particules submicroniques et les NPs non enrobées *versus* le groupe témoin. Les NPs enrobées ne montrent pas de différence par rapport aux témoins.

Par conséquent, il n'est pas possible de conclure de façon définitive à une absence d'absorption cutanée des NPs de TiO₂ chez le mini-porc. Ainsi, il serait nécessaire de quantifier les NPs dans les ganglions et de clarifier leur mécanisme de pénétration.

Il est à noter que les NPs de TiO₂ utilisées dans les produits cosmétiques sont généralement enrobées. Or, dans cette étude, ces NPs enrobées ne sont pas retrouvées en quantités statistiquement significatives dans les ganglions.

▪ **Etudes de pénétration cutanée des NPs de ZnO**

Les études disponibles *in vitro* et *ex vivo*, issues de la littérature scientifique montrent la présence des NPs de ZnO dans les couches supérieures de la peau, notamment au niveau du *stratum corneum* voire du *stratum granulosum*.

Néanmoins, une étude récente (Gulson *et al.*, 2010) réalisée chez des volontaires, montre une augmentation statistiquement significative en zinc radiomarqué (Zn⁶⁸) dans le sang et les urines des volontaires traités par la formulation contenant des NPs de ZnO. D'après les auteurs, cette augmentation demeure faible au regard des taux endogènes présents chez l'homme.

Toutefois, la méthode utilisée ne permet pas de distinguer la forme retrouvée : ions Zn²⁺, ZnO ou les deux.

Par conséquent, il n'est pas possible de conclure à une absence d'absorption cutanée des NPs de ZnO.

2. Le potentiel génotoxique

La plupart des protocoles des études de génotoxicité issues de la littérature scientifique ne suivent pas les lignes directrices de l'OCDE. Par ailleurs, les particules utilisées ne sont généralement pas caractérisées selon les connaissances actuelles en termes de taille, de forme cristalline, d'enrobage, etc. Néanmoins, il est à noter que les résultats de ces études montrent un mécanisme de stress oxydant :

- en l'absence de rayonnement UV, *via* des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ce mécanisme est probablement commun aux différentes NPs ;
- en présence de rayonnement UV, *via* des propriétés photocatalytiques des NPs de TiO₂ impliquées dans la génotoxicité de ces dernières.

Néanmoins, une étude récente de génotoxicité des NPs de TiO₂ et de ZnO (Landsiedel *et al.*, 2010) montre des résultats négatifs. Cette étude semble pertinente pour plusieurs raisons :

- elle utilise des NPs de TiO₂ et de ZnO commercialisées pour un usage cosmétique ;
- les particules sont caractérisées en termes de taille, de forme cristalline et d'enrobage ;
- les protocoles des tests de génotoxicité réalisés suivent les lignes directrices de l'OCDE.

Toutefois, les particules ne sont pas évaluées avec la batterie classique complète de génotoxicité.

Etant donné que les caractéristiques physico-chimiques des NPs modifient les résultats de génotoxicité, il n'est pas possible de conclure sur la génotoxicité des NPs de TiO₂ et de ZnO. Ainsi, une évaluation du potentiel génotoxique des NPs au cas par cas est indispensable.

3. Le potentiel cancérigène

Quelques études relatives au TiO₂ sont disponibles dans la littérature scientifique mais elles correspondent pour la plupart à des études subchroniques. Par ailleurs, dans ces études, les animaux sont exposés par inhalation et principalement par instillation intra-trachéale (IIT). Enfin, les particules ne sont généralement pas caractérisées selon les connaissances actuelles en termes de taille, de forme cristalline, d'enrobage, etc.

Les résultats de ces études montrent des effets toxiques pulmonaires chez le rat dont le mécanisme avancé par les auteurs correspondrait à une saturation de la clairance accompagnée d'une inflammation pulmonaire chronique, d'une production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), d'une diminution des mécanismes de défense, d'une altération des cellules, d'une prolifération cellulaire et d'une fibrose.

En conclusion, les effets rapportés ne sont pas extrapolables à l'homme dans le cas d'exposition aux produits cosmétiques. En effet, les NPs utilisées dans ces études sont non représentatives de celles présentes dans les formulations des produits cosmétiques. De plus, la voie d'exposition (IIT) ne reflète pas la voie aérienne (« aérosols ou sprays » de produit de protection solaire par exemple).

Bien que la voie cutanée soit la voie d'exposition majoritaire pour les produits cosmétiques, il convient que la voie aérienne soit également considérée (exposition par aérosols ou sprays).

4. Perspectives et recommandations

L'Afssaps estime nécessaire la réalisation d'études complémentaires :

- de pénétration cutanée des NPs de ZnO et de TiO₂ afin de confirmer les récents résultats de la littérature ;
- de pénétration cutanée sur peau lésée des NPs de ZnO et de TiO₂. En l'absence de ces informations, il est recommandé de ne pas utiliser sur peau lésée les produits cosmétiques contenant des NPs ;
- de toxicité chronique par voies cutanée, orale et aérienne des NPs de TiO₂ utilisées dans les PC. En l'absence de données pour la voie aérienne, il est recommandé de ne pas utiliser, comme pour toute substance chimique, des produits cosmétiques contenant des NPs de TiO₂ sous forme d'aérosols autour et/ou au niveau du visage et dans des locaux fermés ;
- de stabilité des NPs enrobées et/ou dopées utilisées dans les produits cosmétiques.

Par ailleurs, l'Afssaps précise que l'évaluation de la sécurité des NPs utilisées dans les produits cosmétiques réalisée au cas par cas, est indispensable.

DISCUSSION PLENIERE

Le représentant de COSMED précise que les particules contenues dans les sprays /aérosols ne correspondent pas à des nanoparticules. A cet égard, il n'approuve pas la recommandation de l'Afssaps, de ne pas utiliser les aérosols sur le visage puisqu'à sa connaissance, aucun produit cosmétique contenant des NPs ne se trouve sous la forme d'aérosol.

Une représentante de l'Agence, indique que cette recommandation est une recommandation de bon usage de substances chimiques de manière générale. En effet, comme c'est le cas pour toute substance chimique, il convient de ne pas l'utiliser sous forme d'aérosol sur le visage.

Le Président précise qu'au vu de l'état actuel des connaissances, compte tenu des incertitudes relatives aux nanoparticules et à leur toxicité, en particulier par voie aérienne, cette mesure de prudence ne devrait pas réellement remettre en cause l'utilisation du produit.

Un membre de la commission s'interroge sur l'accumulation des NPs dans l'eau et notamment dans l'eau de piscine qui peut favoriser d'autres voies d'exposition (oculaire, nasale). Par ailleurs, elle soulève la question de l'accumulation de ces particules dans l'environnement et leur devenir.

Un représentant de l'Afssaps précise que la question du devenir des nanoparticules dans l'environnement est traitée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Néanmoins, il précise que d'après le dernier rapport de cette instance sanitaire, la quantité de NPs issues de crèmes solaires ne représente que 0,1 % de la totalité de la production nationale de TiO₂.

Le Président soumet au vote de la commission, le rapport, les recommandations d'évitement sur peaux lésées et des aérosols sur le visage et le rappel que le ZnO n'est pas à ce jour autorisé comme filtre solaire. Il précise qu'il serait préférable que les membres votants justifient les raisons de leur vote lorsqu'ils n'approuvent pas les conclusions des rapports présentés en séance.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 15 MARS 2011 ADOPTE A LA MAJORITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS (unanimité moins une voix contre¹)

Avis favorable :

- aux conclusions du rapport intitulé « Etat des connaissances relatif au dioxyde de titane et à l'oxyde de zinc sous forme nanoparticulaires en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse », à savoir la réalisation d'études complémentaires :
 - de pénétration cutanée sur les NPs de ZnO et de TiO₂ afin de confirmer les résultats de la littérature ;
 - de pénétration cutanée sur peau lésée des NPs de ZnO et de TiO₂
 - de toxicité chronique par voies cutanée, orale et aérienne des NPs de TiO₂ utilisées dans les PC
 - de stabilité des NPs enrobées et/ou dopées utilisées dans les PC.
- aux recommandations de ne pas utiliser sur peau lésée les produits cosmétiques contenant des NPs, de ne pas utiliser, comme pour toute substance chimique, des produits cosmétiques contenant des NPs de TiO₂ sous forme d'aérosols ou sprays sur le visage et dans des locaux fermés et de rappel de la non autorisation du ZnO en tant que filtre solaire.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier

Le rapport intitulé « Etat des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse » a été transmis auprès de la Commission européenne en vue d'une évaluation communautaire.

Ce document est disponible sur le site de l'Afssaps à l'adresse suivante :

<http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Rapports-Syntheses-Produits-cosmetiques-et-autres-produits-de-sante>

¹ Vote contre de Madame Clément, représentante de la DGCIS qui précise qu'elle était absente lors de la commission de cosmétologie du 28 janvier 2011. Elle signale qu'elle ne comprend pas comment les études ont été choisies et retenues. Le Président répond que les études sont retenues sur la base de critères scientifiques, de conformité des protocoles d'étude, etc. qui correspondent en fait à la démarche habituelle d'évaluation du risque menée au sein de cette commission. Enfin, la représentante de la DGCIS précise qu'elle n'est pas favorable à la recommandation concernant les aérosols.

V. SAISINE CONCERNANT LA PART DU RISQUE ATTRIBUABLE AUX INGREDIENTS COSMETIQUES REPROTOXIQUES ET/OU PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

L'Agence française de sécurité sanitaire a été saisie le 21 janvier 2009 par Madame la Ministre de la Santé sur la part du risque attribuable aux substances cosmétiques reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes (PE).

Cette saisine s'inscrit dans le cadre du «Plan d'action national sur la fertilité» regroupant l'ensemble des agences de sécurité sanitaire (Anses, InVS,...), chacune dans son domaine de compétence. L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) a été saisi par ailleurs afin de mener une expertise collective. Un comité de pilotage coordonné par la DGS a été chargé d'identifier les substances pouvant présenter des propriétés reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes.

Pour sa part, l'Afssaps a été chargée de procéder à l'analyse et à l'évaluation des données relatives à une trentaine de substances susceptibles d'être utilisées dans les produits cosmétiques et répondant aux critères retenus par le comité de pilotage. Dans ce contexte, l'Afssaps a identifié plusieurs substances ou groupes de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes, dont le 3-benzylidène-camphre (3BC), et le résorcinol dont l'évaluation du risque dans les produits cosmétiques est présentée en séance.

V. 1. Evaluation du risque lié à l'utilisation du 3-Benzylidène camphre (3-BC) dans les produits cosmétiques dans le cadre de la saisine

Une synthèse du rapport diffusée aux membres de la commission est présentée par une représentante de l'Agence. Concernant les références citées ci-dessous, il convient de se reporter au rapport d'évaluation.

Le 3-BC (CAS 15087-24-8), actuellement réglementé comme filtre UV à 2% maximum, a fait l'objet d'un avis du CSSC (SCCP, 1998) et d'une revue de la littérature postérieure à cet avis.

Concernant l'avis du CSSC

Cet avis rapporte plusieurs études de reprotoxicité, menées chez le rat, la souris et le lapin, dans lesquelles des effets foeto-toxiques et de toxicité maternelle sont observés à partir de 50 mg/kg pc/j chez le rat. Des biais méthodologiques dans ces études ont été aussi rapportés.

Dans des études de toxicité répétée chez le rat sur 6 et 13 semaines, des effets sur les hormones thyroïdiennes ou sur les lipides permettent au SCCP de déterminer une NOAEL (No observed adverse effect level ou dose sans effet observé) de 20 mg/kg pc/j. Aucune étude à plus long terme n'explore ces effets perturbateurs endocriniens sur le potentiel cancérigène. Des biais méthodologiques sont également rapportés sur ces études.

L'absorption cutanée est déterminée à partir de 2 études chez l'homme. Le CSSC retient une absorption cutanée de 2,72% soit la moyenne de deux valeurs, 3,54% et 1,9% (bien que ce dernier chiffre ne soit pas explicité dans l'avis).

Sur la base de ces données, la marge de sécurité est de 122.

Concernant la revue de la littérature postérieure à l'avis du CSSC

Sept publications supplémentaires couvrant la période de 1998 à ce jour sur le 3-BC ont été retrouvées et analysées par l'Afssaps dans le cadre de cette saisine.

Parmi plusieurs substances analysées, Ma *et al.* (2003) ne mettent pas en évidence de potentiel androgénique pour le 3-BC.

Schlumpf *et al.* (2004) étudient le potentiel oestrogénique du 3-BC et montrent que ce composé peut induire, dans un test *in vitro* (*e-screen assay*) une prolifération cellulaire oestrogéno-dépendante. Dans un test utéro-trophique chez la rate immature, ce filtre provoque une augmentation significative du poids de l'utérus.

Dans une autre publication Schlumpf *et al.* en 2004, dont les résultats sont repris dans une revue de 2008, figure une étude relative au développement pré et post-natal chez le rat. Les auteurs notent une augmentation de la mortalité prénatale aux fortes doses utilisées de 2,4 et 7 mg/kg pc./j. Ces doses induisent des changements du poids des organes reproducteurs chez les mâles et les femelles. Soeborg *et al.* (2006) rapportent la distribution du 3-BC chez le rat après application topique. On observe après 65 jours de traitement, que tous les tissus analysés (tissu adipeux, cerveau, muscles et testicules) montrent la présence du 3-BC.

Dans une étude de développement néonatal de la prostate chez le rat, Hofkamp *et al.* (2008) montrent l'absence d'effet observé sur cet organe dans les conditions du test. Le nombre limité de doses et d'animaux rend cependant les résultats peu fiables.

L'effet du 3-BC a été aussi évalué par Faass *et al.* (2009) sur le comportement sexuel du rat, le cycle œstral et l'expression de gènes cibles dans différentes régions du cerveau après un traitement *per os* pré- et post-natal. Aux doses de 2,4 et 7 mg/kg pc./j, le 3-BC modifie le comportement sexuel des femelles de la première génération (F1) ainsi que leur cycle œstrogénique. A toutes les doses étudiées (0,24 ; 0,7 ; 2,4 et 7 mg/kg pc./j.), l'expression des gènes est perturbée aussi bien chez les mâles que chez les femelles.

Ainsi, bien que non rigoureusement conformes aux méthodes de références, plusieurs études *in vitro* ou *in vivo* suggèrent que le 3-BC perturbe les fonctions endocriniennes chez l'animal. Les études postérieures à l'avis du CSSC ne permettent pas de déterminer de NOAEL, mais les effets observés, potentiellement liés à un effet perturbateur endocrinien, pourraient remettre en cause le profil toxicologique précédemment décrit par le CSSC.

L'exposition au 3-BC est calculée dans l'avis du CSSC de 1998 sur la base d'une absorption cutanée à 2,7 %, d'une NOAEL à 20 mg/kg pc/j et d'une exposition aux produits solaires de 18g/j. Toutefois, il s'agit d'une moyenne établie à partir de deux valeurs ce qui n'est pas conforme aux recommandations du SCCS².

Ainsi, plusieurs éléments remettent en cause l'évaluation du risque réalisée en 1998 par le CSSC tant sur le choix de la NOAEL que sur la valeur du taux d'absorption cutanée.

Le Groupe de travail «Substances cosmétiques» recommande ainsi que le profil toxicologique du 3-BC et le risque associé soient ré-évalués par le CSSC, au vu des récentes études montrant un potentiel perturbateur endocrinien à des doses inférieures à la NOAEL retenues dans l'évaluation de 1998.

Ainsi, au vu des résultats des différentes études *in vitro* et *in vivo* suggérant une perturbation des fonctions endocriniennes (effets foeto-toxiques, toxicité maternelle, effets reprotoxiques notamment) et du taux d'absorption cutanée non-conforme aux recommandations du CSSC retenu, l'Afssaps souhaite recueillir l'avis de la commission sur le risque actuel lié à l'utilisation du 3 BC afin d'apprécier l'opportunité d'interdire son utilisation dans les produits cosmétiques. S'agissant d'une substance réglementée au niveau communautaire, celle-ci devra en tout état de cause conduire à une nouvelle évaluation par le CSSC pour caractériser le profil toxicologique du 3BC et notamment son potentiel PE afin de conclure à une utilisation sans risque pour le consommateur.

DISCUSSION PLENIERE

Un membre de la commission exprime son étonnement sur le protocole de certaines études citées, comme celle de Faass *et al.* en 2009, au cours de laquelle les animaux sont traités pendant 10 semaines avant l'accouplement, puis pendant la gestation, la lactation, et jusqu'à l'âge adulte des petits. De son point de vue de clinicien, cette longue période de traitement est peu pertinente avec l'usage fait des produits solaires dans la vraie vie. L'expert mentionne que les animaux femelles sont «boostés» aux œstrogènes après ovariectomie dans les études portant sur l'expression des récepteurs tissulaires aux œstrogènes.

Un représentant de l'Agence indique que le protocole utilisé correspond à celui recommandé par les lignes directrices de l'OCDE relatif à l'étude de reprotoxicité sur une génération. Ce dernier permet de

² SCCS/1358/10 du 22 juin 2010 : Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients

caractériser les effets toxiques des faibles doses sur la reproduction, en explorant l'ensemble des fenêtres d'exposition. Les animaux ne reçoivent comme substance exogène que le 3-BC dans leur alimentation pendant la période de traitement.

D'autres experts font remarquer que d'autres substances utilisées comme filtres solaires ont des structures proches du 3-BC, comme le 4-MBC, ou encore le terephthalylidène dicamphor sulfonate (Mexoryl SX).

Une représentante de l'Agence indique que certaines de ces substances sont en effet en cours d'évaluation au sein du GT «Substances Cosmétiques» dans le cadre de cette saisine.

La possibilité de donner suite à ce dossier en se fondant sur la clause de sauvegarde, mentionnée à l'article 12 de la Directive cosmétique, est rappelée par la représentante de la FEBEA. La représentante du directeur général de l'Agence rappelle les prérogatives de l'AFSSAPS et précise que celle-ci peut prendre des mesures de police sanitaire concernant des produits ou des groupes de produits relevant de sa compétence en cas de danger ou suspicion de danger voire de danger grave. Ces décisions sont alors communiquées au niveau communautaire dans le cadre de l'article 12 de la directive précitée.

La représentante de la DGS se montre en faveur d'une interdiction de cette substance sur la base des conclusions présentées en séance.

Le président soumet au vote de la commission le rapport d'évaluation prenant en compte la modification proposée en séance par un membre et l'interdiction d'utilisation du 3-BC en tant que filtre UV.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 15 MARS 2011 ADOPTE A LA MAJORITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS³ (10 voix pour, 5 abstentions, 1 voix contre⁴) :

Avis favorable au rapport, à l'interdiction d'utilisation du 3-BC dans les produits cosmétiques et à la transmission du rapport à la Commission européenne.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier

Le rapport relatif à l'évaluation du risque lié à l'utilisation du 3-Benzylidène camphre (3-BC) dans les produits cosmétiques a été transmis auprès de la Commission européenne en vue d'une évaluation communautaire.

La décision de police sanitaire du 24 août 2011 relative au retrait et à l'interdiction de la fabrication, de l'importation, l'exportation, la distribution en gros, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit et l'utilisation de produits cosmétiques contenant la substance 3-BC (CAS : 15087-24-8) est disponible sur le site de l'AFSSAPS à l'adresse suivante :

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Decisions-de-police-sanitaire>

³ Madame Pecquet n'a pas participé, n'étant pas présente lors des discussions menées sur ce sujet

⁴ Madame Clément, représentante de la DGCIS a voté contre en exprimant le fait qu'elle n'était pas d'accord sur la proposition d'interdiction

V. 2. Evaluation du risque lié à l'utilisation du résorcinol dans les produits cosmétiques

Une synthèse du rapport diffusée aux membres de la commission est présentée par deux experts, un représentant de l'Agence.

Sur la base des différentes évaluations (CSSC, 2010 et EFSA (European food safety authority), 2009), les éléments d'évaluation suivants ont été présentés et discutés :

Le résorcinol est inscrit au numéro d'ordre 22 de l'annexe III de la Directive Cosmétique, avec une concentration maximale d'utilisation à 5% dans les produits de coloration et 0,5% dans les lotions capillaires et shampoings. D'après le règlement CLP⁵, il est classé H302, H319, H315 (Acute Tox. 4, Eye Irrit. 2, Skin Irrit. 2).

La substance n'est ni génotoxique ni cancérigène. De plus, aucun effet sur la fertilité ou le développement n'a été mis en évidence.

Après administration répétée, les effets du résorcinol observés sont les suivants :

- des effets neurotoxiques : NOAEL = 80 mg/kg pc./j pour le CSSC (étude 90 jours et étude de tératogénèse par voie orale chez le rat) et 50 mg/kg pc./j (5 jours) soit 36 mg/kg pc./j. (réajustée à 7 jours) pour l'EFSA. Cette NOAEL (36 mg/kg pc./j) n'a pas été retenue par le CSSC car l'administration par gavage provoque une forte dose localement (effets observés entre 30 et 60 min après l'administration) qui ne serait pas représentative d'une application par voie cutanée.
- des effets thyroïdiens observés chez les animaux de laboratoire et aussi chez l'homme, mais non reproductibles selon les études.

Dans cette évaluation, l'Afssaps considère que l'argument avancé par le CSSC, selon lequel les effets neurotoxiques ne peuvent être retenus dans le cas d'exposition par voie cutanée en cosmétique ne peut être retenu pour les raisons suivantes : même si l'absorption cutanée est faible, il convient de considérer les effets neurotoxiques en cas d'utilisation sur peaux lésées. En effet, des études chez l'homme ont montré une absorption plus importante en cas de peau lésée (EFSA, 2010). De plus, le cas des coiffeurs qui peuvent utiliser les teintures plusieurs fois par jour et durant toute leur vie professionnelle, doit être considéré, puisque la dose d'exposition sera supérieure à celle à laquelle le consommateur est exposé. De même, l'Afssaps ne retient pas non plus le facteur de sécurité supplémentaire ajouté par l'EFSA. L'Afssaps considère que l'effet neurotoxique progressif observé dans l'étude de toxicité répétée retenue par l'EFSA n'est pas fondé puisque ces effets progressifs ne sont pas observés dans d'autres études de toxicité répétée avec des administrations 7 jours sur 7. L'EFSA a jugé nécessaire, du fait de l'augmentation des effets neurotoxiques et de la mortalité des animaux à des doses supérieures à 100 mg/kg pc./j., d'augmenter le facteur de sécurité de 3 (ie. 300 au lieu de 100 conventionnel).

En tout état de cause, quelle que soit la NOAEL retenue, la marge de sécurité (MoS) est largement supérieure à 100 et assure une sécurité d'emploi du résorcinol dans les produits cosmétiques aux conditions indiquées dans ce rapport d'évaluation.

Alors que le CSSC note un effet sensibilisant d'après une étude LLNA (Local Lymph Node Assay) chez l'animal, l'analyse de nombreuses données de la littérature et des données cliniques analysées par l'Afssaps ne montre pas de risque sensibilisant important avec le résorcinol de par son utilisation dans les produits de coiffure par rapport à d'autres allergènes comme la paraphénylènediamine (PPD) et ses dérivés.

Enfin, il est mis en exergue le fait que parmi les effets du résorcinol observés, aucun élément ne permet de retenir cette substance dans le cadre de cette saisine comme toxique pour la reproduction ou perturbateur endocrinien de la fertilité.

⁵ Règlement No 1272/2008 du Parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006

DISCUSSION PLENIERE

Un membre s'interroge sur les raisons de ne pas retenir le facteur de sécurité supplémentaire proposé par l'EFSA.

Un représentant de l'Agence indique que du fait de l'augmentation des effets neurotoxiques et de la mortalité des animaux à des doses supérieures à 100 mg/kg pc./j., les experts de l'EFSA propose un facteur supplémentaire de 3 sur une NOAEL de 36 mg/kg pc./j. Pour l'Afssaps, ce facteur de sécurité n'est pas justifié pour les raisons citées dans le rapport d'évaluation. En tout état de cause, il s'avère que la MoS est satisfaisante avec les trois possibilités évoquées (CSSC, EFSA ou Afssaps).

Des questions sont posées sur le passage percutanée de cette substance et notamment si la quantité retenue représente uniquement celle du liquide récepteur, ce qui ne serait pas l'approche habituelle. un des 2 experts précise que le SCCP a pris en compte les quantités retrouvées au niveau du derme, de l'épiderme et du liquide récepteur.

Un membre de la commission précise que ce composé possède 2 fonctions phénoliques, de ce fait il doit réagir à l'oxydation, au plan chimique.

Le président ajoute que cette remarque ne modifie pas le rapport.

Un membre de la commission souhaite savoir si la conclusion formulée dans le rapport répond bien à la question exposée en introduction à savoir y a-t-il un risque concernant l'effet reprotoxique ou PE avec cette substance et si les études citées dans le rapport permettent de conclure sur ce point.

Un des 2 experts précise que cette substance est évaluée dans le cadre de cette saisine en raisons des effets observés sur la thyroïde et non au regard des effets reprotoxiques car comme précisé précédemment, parmi les effets observés du résorcinol, aucun élément ne permet de retenir cette substance comme toxique pour la reproduction.

Un représentant de l'Agence rappelle que la sélection du résorcinol résulte de sa présence dans la liste des substances classées en tant que PE de catégorie 1 dans le rapport DHI⁶. La toxicité sur la reproduction est aussi évaluée dans le rapport de l'Afssaps, sur la base d'études réalisées sur 2 générations et qu'aucun effet sur la fertilité ou le développement n'a été mis en évidence.

Des études de toxicité sur la reproduction sur 2 générations (OCDE 416) dans l'eau de boisson sont disponibles dans la publication de l'IPCS (International Programme on Chemical Safety, 2006). Par ailleurs, une analyse Lynch *et al.* (2002) traite les études de développement et de tératogénèse. Les NOAEL retenues sont 233 mg/kg pc./j (males), 304 mg/kg pc./j (femelles en gestation) et 660 mg/kg pc./j (femelles en lactation).

L'étude de tératogénèse chez le rat ne montre pas d'effet tératogène ni nocif sur le développement foetal (NOAEL = 250 mg/kg/j) et NOAEL maternel = 80 mg/kg pc./j.

Le président soumet au vote de la commission l'approbation du rapport relatif au résorcinol prenant en compte la remarque visant à détailler les études de toxicité sur la reproduction.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 15 MARS 2011 ADOPTE A LA MAJORITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS (16 voix pour, 1 abstention) :

Avis favorable au rapport d'évaluation du risque lié au résorcinol dans les produits cosmétiques.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier

Ce document sera mis en ligne sur le site de l'Afssaps dans les meilleurs délais.

⁶ Study on enhancing the endocrine disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals (2007). Revised report to DG Environment by Danish Hydraulic Institute (DHI).http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/final_report_2007.pdf

VI. EVALUATION DU RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DU PHÉNOXYÉTHANOL DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES

Une synthèse du rapport diffusée aux membres de la commission est présentée par un expert. Les références citées ci-dessous seront consultables dans le rapport d'évaluation.

Rappel du contexte

Par courriers, en date du 30 juillet et du 1^{er} septembre 2008, le Comité pour le développement durable en santé (C2DS) a attiré l'attention de l'Afssaps sur la toxicité de certaines substances 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 (FEBEA et COSMED), des informations sur les substances incriminées par C2DS et utilisées dans des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.

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

L'Afssaps a rendu un rapport d'évaluation sur la majorité des substances incriminées par C2DS (Cf. compte rendu de la commission de cosmétologie du 03 décembre 2009 disponible sur le site de l'Afssaps) à l'exception du phénoxyéthanol et de la chlorhexidine.

En ce qui concerne le phénoxyéthanol, compte tenu des divergences de données fournies par la FEBEA par rapport aux données de la littérature (dont la fiche de l'INRS (2008)), la Commission de cosmétologie a jugé nécessaire d'actualiser de manière complète l'évaluation du risque de cette substance.

Synthèse des données présentées en commission de cosmétologie

Profil toxicologique du phénoxyéthanol

1. Effet hémato-toxicité

Les effets hémolytiques du phénoxyéthanol se caractérisent par une hémolyse intra vasculaire avec anémie régénérative (augmentation du taux de réticulocytes). Cette hémolyse est précédée par une augmentation du volume des globules rouges, se traduisant par une augmentation du volume globulaire moyen (VGM).

Un effet hémolytique est observé chez différentes espèces (lapin et rat) cependant cet effet apparaît à des doses qui sont supérieures à celles entraînant une toxicité hépatique chez le rat (Brendler-Schwaab, 2002 ; Breslin *et al.* 1991).

Même si cet effet n'est pas spécifique d'une hémolyse, l'étude de Clark (1996) montre également une augmentation sérique de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines, aspartate amino-transférase et lactate déshydrogénase chez les femelles à la plus forte dose de 419 mg/kg pc./j.

Une diminution des plaquettes a été observée dans l'étude de Clark (1996) chez les rats mâles et femelles.

2. Effet hépatique

L'étude de Clark (1996) a montré une diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique (effet réversible) et de la cholestérolémie (effet irréversible), pour les deux sexes et à la plus forte dose. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Brendler-Schwaab (2002), dans laquelle une diminution du cholestérol a été observée à la dose de 938 mg/kg pc./j.

L'étude de Clark (1996) montre également une augmentation sérique de l'activité enzymatique des Aspartates amino transférases (ASAT) et des phosphatases alcalines à la dose de 419 mg/kg pc./j. Ces résultats sont aussi confirmés par l'étude de Brendler-Schwaab (2002), dans laquelle une augmentation sérique des ALAT (Alanines amino transférases) a été observée à la dose de 938 mg/kg pc./j.

Ainsi, l'effet critique considéré est la toxicité hépatique, caractérisé par un changement histologique (diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique). Cet effet s'accompagne d'une diminution de la cholestérolémie (qui lui est un effet irréversible, présent chez les deux sexes et confirmé par une autre étude).

D'autre part, les auteurs décrivent à la même dose des augmentations sériques de l'activité enzymatique des ASAT et des phosphatases alcalines.

3. Effet sur la fertilité

L'analyse de l'étude de Heindel *et al.* (1990) n'a pas mis en évidence d'effet sur les indices spermatiques des souris mâles CD-1 qui ont été exposées au phénoxyéthanol via l'alimentation à des doses de 0, 400, 2000, 4000 mg/kg pc./j. (7 jours avant accouplement, et pendant 98 jours consécutifs).

Une diminution du nombre des petits par portée a été observée pour la dose la plus forte pour la première génération. Cependant, cet effet n'a pas été confirmé par les tests d'accouplements croisés.

4. Effet sur le développement

L'analyse de l'étude de Scortichini *et al.* (1987) n'a pas permis de mettre en évidence un effet embryotoxique, foetotoxique ou tératogène, chez la progéniture de lapin New Zealand exposée par voie cutanée pendant la période de gestation du 6^{ème} au 18^{ème} jour aux doses de 0, 300, 600 et 1000 mg/kg pc./j.

L'analyse de l'étude de Heindel *et al.* (1990) a montré une baisse de poids fœtal, observé à toutes les générations, et à partir de la dose de 2000 mg/kg pc./j. Cette baisse de poids fœtal correspond à la plus forte dose à une diminution de 10% par rapport au groupe témoin. Cette étude montre également une augmentation de la mortalité des petits de la génération F1 exposés à la dose de 2000 mg/kg pc./j.

Absorption cutanée

Parmi l'ensemble des études analysées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et chez l'homme, les valeurs d'absorption retenues pour l'évaluation du risque sont celles de 80 % et 40 % pour les produits non rincés et rincés, respectivement.

Choix de la NOAEL

Le phénoxyéthanol présente une hématotoxicité chez le lapin et une hépatotoxicité chez le rat.

Le phénoxyéthanol provoque une hémolyse des érythrocytes chez les rats à des doses égales ou supérieures à 1000 mg/kg pc./j. Le lapin est plus sensible à ces effets que le rat.

L'administration répétée du phénoxyéthanol produit une toxicité hépatique (diminution des lipides du parenchyme hépatique, et de la cholestérolémie, augmentation des activités enzymatiques hépatiques sériques de la phosphatase alcaline, de l'ALAT, de l'ASAT).

Le phénoxyéthanol est suspecté d'entraîner des effets toxiques sur la reproduction et sur le développement à des doses toxiques pour les mères.

La dose critique associée à la toxicité hépatique est une NOAEL à **164 mg/kg pc./j.** Cette dose critique est associée à une exposition subchronique. Les données fournies n'ont pas permis d'établir de benchmark dose (modélisation de la relation dose-réponse qui permet de définir une dose critique).

Doses d'exposition systémique (SED)

Dans la mesure où le phénoxyéthanol est largement utilisé dans de nombreux produits cosmétiques, les doses d'exposition systémique pour chacune des catégories de produits cosmétiques ont été calculées (*cf.* tableaux ci-dessous).

Marge de sécurité (MoS)

La marge de sécurité chez l'adulte et chez les enfants en cas d'exposition à une catégorie de produit ou suite à une exposition totale (exposition cumulée) ont été aussi calculées (*cf.* tableaux ci-dessous).

Marges de sécurité des produits cosmétiques destinés aux adultes (Tableau IV du rapport d'évaluation)

Scénario	Types de produits	SED (mg/kg pc./j)	MoS
1	Produits non rincés + rincés + d'hygiène buccale	2,507	65
2	Produits non rincés + rincés	1,927	85
	Produits non rincés	1,879	87
3	Produits d'hygiène buccale	0,580	282
	Produits rincés	0,048	3400

Marges de sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans
(Tableau V du rapport d'évaluation)

Scénario	Types de produits	SED (mg/kg pc./j)	MoS
1	Tous types de produits	16,662	10
2	Produits siège non rincés (hors produits destinés aux rougeurs du siège)	3,882	42
	Produits destinés aux rougeurs du siège	7,765	21
	Produits corps entier rincés	0,074	2200
	Produits corps entier non rincés	2,353	70
	Lingettes siège, mains, visage	2,588	64

Conclusion sur l'évaluation du risque

L'évaluation du risque, basée sur une NOAEL de 164 mg/kg pc./j. et sur une exposition déterminée à partir des scénarios d'exposition aux conservateurs tels que décrits dans les recommandations du SCCS, conclut à des marges de sécurité insuffisantes.

Ainsi, dans les conditions actuelles d'utilisation et à la concentration admise de 1% dans les produits cosmétiques, les marges de sécurité ne sont pas considérées comme suffisantes pour garantir l'absence de risque pour l'ensemble des consommateurs.

En conclusion, considérant une exposition cumulée aux produits cosmétiques destinés aux adultes, il convient de restreindre la concentration du phénoxyéthanol à 0,8% dans tous les types de produits cosmétiques.

De même, considérant une exposition cumulée aux produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, une restriction peut être proposée pour permettre de conserver l'usage du phénoxyéthanol en l'interdisant dans les produits destinés au siège et en restreignant la concentration dans tous les autres types de produits destinés aux enfants de moins de trois ans à la concentration maximale de 0,4%.

Le groupe de travail attire l'attention des membres de la commission sur le fait que toute limitation de la concentration finale en phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques devra toutefois être compatible avec l'efficacité microbiologique attendue pour un conservateur.

DISCUSSION PLENIERE

La représentante de la FEBEA s'interroge sur les différentes NOAEL proposées à la Commission de cosmétologie lors des différentes évaluations antérieures présentées en Commission et souhaite savoir pourquoi on se saisit de nouveau de cette question.

Un représentant de l'Agence indique que lors de la première évaluation dans le cadre de la saisine C2DS, le choix de la NOAEL de 300 mg/kg pc./j. a été basé sur l'évaluation de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INSERM) (2008). Comme la Commission de cosmétologie dans sa séance du 3 décembre 2009, a jugé nécessaire de reprendre de manière exhaustive l'évaluation du risque, l'analyse de l'étude confidentielle fournies par une firme cosmétique disponible à l'Afssaps (et non dans l'évaluation de l'INRS) a permis de retenir une NOAEL plus basse de 164 mg/kg pc./j. chez le rat suite à l'analyse du profil toxicologique présentée en séance. Il précise par ailleurs, que le phénoxyéthanol, est en cours d'évaluation dans le cadre de la réglementation biocide.

La représentante de la DGCCRF, ajoute qu'il est nécessaire que ce rapport soit communiqué à la Commission européenne afin qu'il soit soumis pour avis au comité scientifique relatif à la sécurité des consommateurs. Par ailleurs, elle souhaite savoir à qui incombe la vérification de l'efficacité microbiologique de ce conservateur à la concentration utilisée dans le produit.

Un représentant de l'Agence précise que l'efficacité microbiologique du système conservateur incombe au responsable de la mise sur le marché du produit concerné.

Des échanges ont lieu sur l'efficacité des systèmes conservateurs : la diminution de la concentration du phénoxyéthanol pourrait conduire à augmenter le nombre de conservateurs au sein d'une formulation.

Aux interrogations des représentants de la DGCIS et de la DGS, la représentante du directeur général de l'Agence précise que le rapport a vocation à être simultanément diffusé avec le compte rendu de la commission. Il sera par ailleurs transmis à la CE, d'autant plus qu'aucun avis du SCCS n'a été émis à ce jour sur cette substance.

Le président remarque que des recommandations pour enfants seraient une mesure conservatoire acceptable, dans l'attente de décisions européennes prises au regard des nouvelles évaluations réalisées par le SCCS sur cette substance et autres secteurs.

La représentante de la DGS propose que des recommandations chez l'enfant soient adoptées.

La représentante de la DGCCRF précise la difficulté de mise en œuvre de telles recommandations alors qu'un texte réglementaire existe.

La représentante du directeur général de l'Agence rappelle les orientations possibles :

- la transmission de ce rapport à la CE accompagnée des recommandations de concentrations destinées aux adultes et aux enfants ;
- l'élaboration de recommandations à destination des industriels sur la base des conclusions de l'évaluation réalisée avec comme objectif d'améliorer l'évaluation de la sécurité des produits.

Elle rappelle également que l'existence d'éléments de risques suffisamment objectivés pourrait conduire l'AFSSAPS à envisager une mesure de police.

Le président estime qu'il n'y a pas de tels éléments de risque. En revanche, il paraît raisonnable d'élaborer des recommandations concernant l'utilisation du phénoxyéthanol pour les seuls produits cosmétiques destinés aux enfants considérant que la marge de sécurité des produits destinés aux adultes reste proche de 100 et que la substance est réglementée.

La représentante de la DGS précise qu'elle est favorable à une recommandation concernant la concentration de 0,8 % chez l'adulte et de 0,4% chez l'enfant

Un membre constate que sur les doses retenues, parmi l'étude de Clark ayant fait l'objet de discussion au sein du GT, on passe de 164 à 415 : il n'y a pas de doses intermédiaires. La frontière doit être entre cette fourchette.

L'expert précise que les doses se resserrent entre 160-200 mg/kg pc./j.

Un autre membre de la commission ne souhaite pas remettre en cause le travail du GT « substances cosmétiques », la NOAEL proposée est judicieuse au vu de l'étude publiée et se montre également favorable à des recommandations ciblant les adultes.

Un membre aborde le cas des populations déficitaires en alcool déshydrogénase et se demande si la tendance du marché des cosmétiques ira vers une dermatologie ethnique dans l'avenir ?

L'expert précise que la pharmacogénétique des produits cosmétiques n'est pas étudiée à ce jour. Toutefois, le mécanisme d'action de cette substance passerait par la molécule mère. Concernant les alcools déshydrogénases, on sait qu'il existe des polymorphismes génétiques chez certaines populations (notamment asiatique et caucasienne) moins fréquents que pour l'aldéhyde déshydrogénase. Le phénoxyéthanol n'est pas un aldéhyde qui serait responsable de l'hémato-toxicité.

Le président s'interroge si la proposition de la modification de la concentration de 1% à 0,8% changera l'exposition cumulée de manière significative chez l'adulte et effectue un sondage en séance concernant la concentration à retenir. Toutefois, il propose qu'au vu des marges de sécurité insuffisantes pour les enfants de moins de 3 ans, la recommandation de non utilisation du phénoxyéthanol dans les produits destinés au siège et sa restriction à 0,4% chez les enfants soient retenues.

La représentante de la DGS souhaite également que des recommandations soient émises pour les femmes enceintes mais aussi pour les adultes. Selon l'AFSSAPS, il n'y a pas d'inquiétude pour la femme enceinte.

Il ressort que la majorité des membres de la commission est en faveur du maintien de la concentration actuelle de 1% en phénoxyéthanol pour l'adulte.

Ainsi, le président propose de soumettre au vote les propositions suivantes dans le cadre d'une recommandation : restriction à 0,4% chez les enfants de moins de 3 ans avec non utilisation dans les produits destinés au siège avec ou non, une restriction chez l'adulte à 0,8% au lieu de 1 %

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 15 MARS 2011 ADOPTE A LA MAJORITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS (13 voix pour, 3 abstentions, 1 voix contre⁷ (DGS)) :

Avis favorable :

- au rapport d'évaluation du risque relatif à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques
- à une recommandation proposant pour les enfants de moins de 3 ans une restriction à la concentration de 0,4% et une non utilisation dans les produits cosmétiques destinés au siège.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier

Le rapport relatif à l'évaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques sera transmis auprès de la Commission européenne en vue d'une évaluation communautaire. Ce document sera mis en ligne sur le site de l'Afssaps dans les meilleurs délais.

⁷ la DGS a voté contre, suite à sa position énoncée lors de la discussion (à savoir favorable pour des restrictions à 0,8% chez l'adulte et l'élaboration de recommandations pour cette population également)

VIII. DIVERS

1. AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE EN VUE D'UNE GESTION DU RISQUE

Contexte

L'Afssaps rappelle qu'aux termes des articles L.5312-1 à L.5312-3 du code de la santé publique, elle dispose d'un large pouvoir d'intervention en termes de mesures de police sanitaire, pouvant aller de la simple mise en garde dans l'utilisation d'un produit jusqu'à sa suspension en cas de danger (ou de suspicion de danger) voire son interdiction en cas de danger grave (ou de suspicion de danger grave), accompagnée, le cas échéant de son retrait. Ces mesures sont donc adoptées en fonction de la gravité du danger, ou bien en fonction de la suspicion d'un tel danger.

En outre, aux termes d'une jurisprudence communautaire bien établie, lorsque des incertitudes subsistent quant à l'existence ou à la portée de risques pour le consommateur, les autorités sanitaires peuvent prendre des mesures de protection sans avoir à attendre que la réalité ou la gravité de ce risque soit pleinement démontrée.

Au vu de ce qui précède, l'Afssaps souhaite recueillir l'avis de la commission de cosmétologie sur l'importance des risques résultant d'évaluations de certaines substances réalisées dans le cadre des travaux de la commission de cosmétologie ou de travaux européens et qui pourrait éclairer l'Afssaps sur l'opportunité de mesures conservatoires nationales en l'attente de mesures réglementaires européennes. Le cas de la substance benzophénone 3 sera évoqué.

La représentante de la DGS explique les raisons des saisines de l'AFSSAPS par la DGS concernant la prise de mesures de gestion de risque des substances.

En effet, la transmission des travaux au niveau communautaire, l'évaluation et les mesures de réglementation des substances, également au niveau communautaire, sont longues à mettre en œuvre, entre 2 à 5 ans. Au regard de ce délai, et compte tenu des interrogations successives émises par la commission de cosmétologie concernant la sécurité d'utilisation des produits cosmétiques incorporant ces différentes substances, la DGS a fini par saisir l'AFSSAPS pour savoir si cette dernière mettrait en place des mesures nationales conservatoires.

1.1 CAS DE LA BENZOPHENONE 3 (BP-3)

DONNEES PRESENTEES EN COMMISSION DE COSMETOLOGIE

Rappel du contexte:

- évaluation du SCCS 2008 (SCCP/1201/08) ;
- évaluation de l'Afssaps de 2010 ;
- NOAEL 200 mg/kg pc./j (Etude tératogénèse : ossification incomplète chez le fœtus *in utero*).
- absorption cutanée 10% ;
- marge de sécurité (formulation 6% chez l'adulte) est de 112 ;
- absence de traduction réglementaire de la concentration 10% actuellement à 6% retenue dans les évaluations ;
- la MoS chez les enfants est insuffisante.

Un représentant de l'Agence rappelle que l'Afssaps a déjà interpellé la Commission européenne afin de saisir le CSSC pour procéder à l'évaluation du risque de cette substance. Dans sa réponse à l'Afssaps, la Commission (SANCO/C/7KK/nfD(2009) 370976), n'apporte aucune démonstration basée même sur un simple calcul de la marge de sécurité chez les enfants et indique qu'il n'est pas nécessaire de rajouter des facteurs de sécurité dans le cas de peau saine. L'Afssaps pour sa part en se fondant sur le calcul présenté ci-dessous n'a pas considéré la réponse de la Commission européenne satisfaisante.

Deux méthodes de calcul de la MoS ont été utilisées⁸ :

- a. Méthode fondée sur les ratios (surface corporelle/poids corporel) CSSC (SCCP, 2006) d'après Renwick (1998) :

MoS chez l'adulte = 112

- à la naissance : 2,3 → $MoS = 112/2,3 = 48,7 < 100$
- à 6 mois : 1,8 → $MoS = 112/1,8 = 62 < 100$
- à 12 mois : 1,6 → $MoS = 112/1,6 = 70 < 100$
- à 5 ans : 1,5 → $MoS = 112/1,5 = 75 < 100$
- à 10 ans : 1,3 → $MoS = 112/1,3 = 86 < 100$

b. Méthode fondée sur les recommandations du SCCS (2006) ou les recommandations de la Commission (2006) relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité à la protection (2006/647/CE)⁹

un représentant de l'Agence indique que sur la base des éléments d'information présentés, il apparaît clairement que la marge de sécurité n'est pas assurée pour les enfants de moins de 10 ans et ceci quelle que soit la méthode de calcul retenue puisque le résultat est identique.

Au vu de ces éléments, pourrait être envisagé de :

- restreindre la concentration de la BP-3 à 6% au lieu de 10% actuellement (sur la base de l'évaluation du SCCS) ;
- interdire l'utilisation de PC contenant de la BP-3 à la concentration de 6% chez les enfants de moins de 10 ans ;
- prévoir un avertissement sur l'étiquetage des produits cosmétiques familiaux : « ne pas utiliser chez les enfants de moins de 10 ans ».

DISCUSSION PLENIERE

La représentante de la DGCIIS et la représentante de la FEBEA ne soutiennent pas cette proposition et indiquent que la Commission européenne ayant décliné la requête initiale de l'Afssaps il n'est pas opportun ni d'interdire la BP-3 chez les enfants, ni de saisir la Commission une seconde fois.

Un représentant de l'Agence indique que la Commission n'a pas saisi le CSSC lors de la requête initiale et que la réponse apportée n'est pas justifiée. Il ajoute que le calcul présenté en séance démontre clairement la faible marge de sécurité chez les enfants de moins de 10 ans et ceci sur la base des recommandations du SCCS.

La représentante de la DGCCRF a une interrogation concernant la seconde proposition présentée à savoir l'interdiction d'utilisation chez les enfants de moins de 10 ans des produits cosmétiques contenant de la BP-3 à 6%. Il est difficile d'interdire l'utilisation d'une substance dans une catégorie de produits cosmétiques dont la population n'est pas définie réglementairement.

La représentante du directeur général de l'Agence rappelle que la proposition de diminution de concentration de la BP-3 par le CSSC n'est toujours pas à ce jour suivie de dispositions réglementaires au niveau européen et que l'utilisation chez des enfants de moins de 10 ans pose encore question.

A la question du président, concernant la concentration utilisée par les industriels sur le marché cosmétique, la représentante de la FEBEA précise que la concentration maximale d'utilisation de la BP-3 est de 6%.

⁸ se reporter à l'avis de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques disponible à l'adresse suivante : http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Rapports-Syntheses-Produits-cosmetiques-et-autres-produits-de-sante#folder_8246

⁹ Recommandation de la Commission du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité (2006/647/CE)

La représentante de la DGS se montre favorable à l'élaboration de recommandations préconisant une restriction à 6 % à l'attention des industriels et un avertissement sur l'étiquetage destiné aux enfants de moins de 10 ans.

Un membre s'interroge sur la définition d'un produit cosmétique familial.

La représentante du directeur général de l'Agence explique que les produits familiaux sont largement susceptibles d'être utilisés chez les enfants. Elle propose que ces propositions soient formulées sous forme de recommandations permettant aux évaluateurs de la sécurité de prendre en compte les conclusions de la présente évaluation lors des évaluations de sécurité y compris pour les produits destinés aux enfants.

Un membre souhaite savoir la motivation de la mention obligatoire « contient de l'oxybenzone » à apposer obligatoirement sur l'étiquetage¹⁰. Est précisé qu'à l'origine il s'agit du problème de sensibilisation liée à cette substance. Or, présentement, la problématique relève de l'évaluation du risque non satisfaisante pour les enfants de moins de 10 ans.

La représentante de la DGCCRF se montre favorable à la première proposition qui correspond à l'avis du SCCS. S'agissant de la seconde, celle-ci paraît difficilement applicable dans la mesure où il est difficile d'interdire l'utilisation d'une substance dans une catégorie de produits cosmétiques non définie. En ce qui concerne les produits d'usage familial, la question de la concentration à partir de laquelle la mention de l'avertissement est à mentionner sur l'étiquetage se pose ; dans ce contexte, elle est donc réservée sur les 2 derniers points.

Au vu des avis partagés et des difficultés posées pour l'étiquetage, le président propose d'adopter des recommandations sans apposition d'étiquetage.

Un représentant de l'Agence indique que les recommandations permettront aux évaluateurs de la sécurité de prendre en compte la faible marge de sécurité pour les enfants.

Le Président propose, compte tenu de la charge de l'ordre du jour, de passer sans tarder au vote.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 15 MARS 2011 ADOPTE A LA MAJORITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS :

Avis favorable à la majorité des membres présents (voix contre : 4¹¹, abstention : 2, voix pour : 11) à des recommandations préconisant :

- une restriction de la concentration maximale à 6 % sur la base de l'avis du CSSC au lieu de 10% telle qu'actuellement réglementée.
- une non utilisation de la BP3 à 6 % dans les produits cosmétiques pour les enfants de moins de 10 ans en raison de la faible marge de sécurité.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier

Le rapport relatif à l'évaluation du risque lié à l'utilisation de la benzophénone 3 dans les produits cosmétiques a été transmis auprès de la Commission européenne en vue d'une évaluation communautaire.

Ce document ainsi que les messages clés sont disponibles sur le site de l'Afssaps à l'adresse suivante :

http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Rapports-Syntheses-Produits-cosmetiques-et-autres-produits-de-sante#folder_8246

¹⁰ cette mention n'est pas exigée si la concentration est égale ou inférieure à 0.5% et si la substance n'est utilisée que pour protéger le produit

¹¹ la DGCCIS, la DGCCRF ont exprimé les raisons de leur désaccord lors de la discussion plénière. Madame Bolzinger estime qu'il devrait y avoir un sursis à statuer dans la mesure où elle n'est pas experte sur les avis du SCCS. Madame Lafforgue a voté contre au regard de la problématique des produits cosmétiques familiaux et de la fonction de filtre solaire de cette substance.

2. RECOMMANDATIONS DESTINEES AUX PROMOTEURS POUR LA REALISATION D'ESSAIS PREVOYANT DES METHODES A RISQUES (PRATIQUE DES BIOPSIES) : point d'information

Le document intitulé « *Pratique des biopsies cutanées dans le cadre des essais cliniques en cosmétologie : Recommandations aux promoteurs de recherches biomédicales et aux prestataires de services* » a été présenté lors de la commission de cosmétologie du 28 janvier 2011 et a été adopté à la majorité des membres présents et votants sous réserves de modifications. Une de ces modifications concernait notamment l'ajout au paragraphe 5.1 intitulé « Concernant les sujets : critères de non-inclusion », de la non-inclusion des « *sujets présentant des troubles héréditaires de l'hémostase* ».

Une représentante de l'Afssaps indique que les membres du groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques du 3 février se sont montrés favorables à cette proposition et ont jugé nécessaire d'y inclure également les sujets présentant des troubles acquis de l'hémostase.

De plus, une discussion est engagée en séance concernant le courrier de la représentante de la FEBEA adressé à l'Afssaps en mars 2011 et dans lequel elle réitère ses demandes relatives :

1. aux données devant être versées dans le dossier de demande d'autorisation concernant la composition de l'élément d'essai étudié au cours d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ;
2. à la suppression de la note de renvoi faisant référence à l'inclusion de femmes enceintes dans ce type de recherche (« *Sauf si l'objectif de la recherche est d'étudier un produit cosmétique dans cette population (sous réserves de pré-requis spécifiques)* »), mentionné dans le document sus-cité.

Concernant le point 1), la représentante de la FEBEA précise que selon l'arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage mentionne que seule la formule qualitative des produits doit être versée au dossier et non la formule quantitative.

Une représentante de l'Afssaps précise que selon ce même arrêté, la brochure « investigateur » doit également être versée au dossier de demande d'autorisation. A cet égard, la brochure « investigateur » doit, quant à elle, contenir les formules qualitative et quantitative des produits étudiés ou utilisés au cours d'une recherche et ce, au regard de l'arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique. Cet arrêté a été remis à la représentante de la FEBEA en séance.

Concernant le point 2), l'Afssaps prend acte du fait que la FEBEA considère comme non éthique la réalisation de recherches biomédicales sur des femmes enceintes. Néanmoins, il est précisé en séance que l'exclusion des femmes enceintes du champ des recherches biomédicales devant être réalisées en France n'est pas prévue par la loi au regard de l'article L. 1121-5 du code de la santé publique. Ce dernier fixe les conditions dans lesquelles doivent être menées les recherches biomédicales qui intègrent les femmes enceintes.

Par ailleurs, une représentante de l'Afssaps précise que l'ajout de la note de renvoi n'a pas pour objectif d'encourager les promoteurs à réaliser des recherches biomédicales sur des femmes enceintes.

Elle rappelle également que :

- l'inclusion de femmes enceintes dans une recherche biomédicale est un critère qui fait entrer la recherche dans le champ d'application de la loi et doit donc faire l'objet d'une autorisation par l'Afssaps avant sa mise en œuvre ;
- l'autorisation d'une recherche biomédicale n'est délivrée qu'après une évaluation du dossier de demande d'autorisation ;
- la réflexion du groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques a porté notamment sur l'importance de pré-requis spécifiques avant la réalisation de recherches biomédicales sur cette population.

La représentante de la FEBEA indique que sa remarque n'est pas à caractère juridique mais a pour but d'éviter de donner un signal quant à la possibilité de réaliser des recherches biomédicales sur des femmes enceintes.

Un membre reprend l'exemple formulé lors de la précédente commission concernant les produits qui revendiquent une action sur les vergetures et qui sont utilisés par les femmes enceintes.

Le président de la commission rappelle notamment que les mécanismes de provocation des vergetures sont variés et qu'il serait anti-scientifique d'extrapoler les résultats d'études réalisées sur des vergetures de personnes ayant un syndrome de cushing à celles des femmes enceintes par exemple.

En conséquence, les remarques évoquées par la FEBEA dans le courrier adressé à l'Afssaps ne sont pas retenues en raison des réponses formulées en séance.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier

Le rapport intitulé « Pratique des biopsies cutanées dans le cadre des essais cliniques en cosmétologie : Recommandations aux promoteurs de recherches biomédicales et aux prestataires de services » est disponible sur le site de l'Afssaps aux adresses suivantes :

<http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Recommandations-Produits-cosmetiques>