

**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 28 janvier 2011\CR 28.01.11VF internet.doc

**COMMISSION DE COSMETOLOGIE
REUNION DU 28 JANVIER 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
-
- en qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en matière de produits cosmétiques : M. REVUZ (Président) - Madame MARTI-MESTRE (vice-présidente)
 - M. ANTON (membre suppléant)
 - M. HUBERT (membre suppléant)
 - M. JEANMOUGIN (membre titulaire)
 - Mme JEAN PASTOR (membre suppléante)
 - Mme LAFFORGUE (membre titulaire)
 - M. LEPOITTEVIN (membre titulaire)
 - Mme MIELCAREK (membre titulaire)
 - Mme PERAULT POCHAT (membre suppléante)
- 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), M. COURTELLEMONT (membre suppléant).

Secrétariat scientifique de la commission : Mme GERBOD

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

DLC : Mme GRASMICK

SOMMAIRE

I. QUORUM	3
II. GESTION DES CONFLITS D'INTERET	3
III. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMÉTOLOGIE DU 14 OCTOBRE 2010.....	4
IV. ETAT DES CONNAISSANCES RELATIF AUX NANOPARTICULES (NPS) DE DIOXYDE DE TITANE (TiO₂) ET DE L'OXYDE DE ZINC (ZnO) EN TERMES DE PENETRATION CUTANEE, DE GENOTOXICITE ET DE CANCEROGENESE	5
V. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'UTILISATION DU BHA (HYDROXYANISOLE BUTYLE) DANS LES PRODUITS COSMETIQUES DANS LE CADRE DE LA SAISINE CONCERNANT LA PART DU RISQUE ATTRIBUABLE AUX SUBSTANCES COSMETIQUES REPROTOXIQUES ET/OU PERTURBATRICES ENDOCRINIENNES.....	10
VI. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'ALUMINIUM DANS LES PRODUITS COSMETIQUES.....	13
VII. ELABORATION DE RECOMMANDATIONS DESTINEES AUX PROMOTEURS POUR LA REALISATION D'ESSAIS PREVOYANT DES METHODES A RISQUES (PRATIQUE DES BIOPSIES).....	17
VIII. STABILITE DES PRODUITS COSMETIQUES : PROPOSITION DE CONDITIONS D'ETUDES	20

I. QUORUM

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance.

II. GESTION DES CONFLITS D'INTERET

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 28 janvier 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 14 OCTOBRE 2010.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
IV. ETAT DES CONNAISSANCES RELATIF AUX NANOPARTICULES (NPs) DE DIOXYDE DE TITANE (TiO₂) 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 BHA DANS LES PRODUITS COSMETIQUES DANS LE CADRE DE LA SAISINE CONCERNANT LA PART DU RISQUE ATTRIBUABLE AUX SUBSTANCES COSMETIQUES REPROTOXIQUES ET/OU PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
VI. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'ALUMINIUM DANS LES PRODUITS COSMETIQUES	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
VII. ELABORATION DE RECOMMANDATIONS DESTINEES AUX PROMOTEURS POUR LA REALISATION D'ESSAIS PREVOYANT DES METHODES A RISQUES (PRATIQUE DES BIOPSIES)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
VIII. STABILITE DES PRODUITS COSMETIQUES : PROPOSITION DE CONDITIONS D'ETUDES	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	

III. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMÉTOLOGIE DU 14 OCTOBRE 2010

Approuvé à l'unanimité des membres présents et votants.

IV. ETAT DES CONNAISSANCES RELATIF AUX NANOPARTICULES (NPS) DE DIOXYDE DE TITANE (TiO₂) ET DE L'OXYDE DE ZINC (ZnO) EN TERMES DE PENETRATION CUTANEE, DE GENOTOXICITE ET DE CANCEROGENESE

Rappel du contexte

Le 21 janvier 2008, l'Afssaps a été saisie par la Direction Générale de la Santé (DGS) sur le thème des nanomatériaux dans les produits cosmétiques, afin de se prononcer sur le risque de toxicité cancérigène voire génotoxique induit par l'utilisation du 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 ou International Agency for Research on Cancer, en anglais), en catégorie 2B, c'est-à-dire comme potentiellement cancérigène pour l'homme.

Par ailleurs, dans cette saisine du 21 janvier 2008, 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 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.

Ainsi, les études d'absorption cutanée et de génotoxicité du TiO₂ et du ZnO sous forme nanoparticulaire, issues de la littérature scientifique ont été analysées.

Le présent rapport a fait l'objet de deux passages en groupe de travail «Substances cosmétiques» des 9 novembre et 9 décembre 2010.

DONNEES PRESENTEES EN COMMISSION DE COSMETOLOGIE

1. La pénétration cutanée

▪ Etudes de pénétration cutanée des NPs de TiO₂ :

Les résultats des études *in vitro* et *ex vivo* chez l'homme issues de la littérature scientifique, suggèrent la présence de NPs de TiO₂ dans les couches supérieures de la peau et dans l'*infundibulum* pilosébacé.

Les études *in vivo*, chez l'animal, comportant une période de traitement des animaux supérieure à trois semaines sont au nombre de deux dans le rapport de l'Afssaps : l'étude Wu *et al.* (2009) chez la souris imberbe et l'étude de Sadrieh *et al.* (2010) chez le mini-porc. L'étude de Wu *et al.* (2009) n'a pas été jugée pertinente en raison des nombreux biais méthodologiques qu'elle présente et en raison de l'espèce étudiée (souris imberbe) dont la peau présente de grandes différences de perméabilité et de structure cutanées avec la peau humaine.

Ainsi, l'étude de Sadrieh *et al.* (2010) chez le mini-porc a été jugée comme la plus pertinente.

Des mini-porcs femelles Yucatan, âgée de 4 mois, quatre groupes d'animaux ont été constitués, trois animaux par groupe, traités par quatre formulations dont une formulation témoin (ne contenant pas de particules de TiO₂). Les formulations testées sont les suivantes :

- 6,1% de NPs de TiO₂ Degussa P25 (anatase/rutile) non-enrobées (30-50 nm) ;
- 4,7% de NPs de TiO₂ rutile enrobées (hydroxyde d'aluminium/copolymère de diméthicone) (20-30 nm de diamètre et 50-150 nm de longueur) et ;
- 5,6% de particules submicrochroniques de TiO₂ (300-500nm).

Les animaux ont été traités 4 fois par jour, 5 jours par semaine durant 22 jours.

Les résultats de cette dernière étude ne montrent aucun signe clinique de type irritatif. L'analyse histopathologique n'a révélé aucune anomalie structurale évidente. Des taux élevés de particules de TiO₂ dans le *stratum corneum*, ont été rapportés et quelques particules dans le derme pour les animaux traités par les trois formulations *versus* le groupe témoin.

Aucune augmentation statistiquement significative des taux en TiO₂ dans le foie n'a été rapportée pour les animaux traités avec les trois formulations *versus* le groupe témoin négatif.

En revanche, des quantités statistiquement significatives de TiO₂ ont été rapportées :

- dans le ganglion inguinal gauche du groupe traité par des NPs de TiO₂ non-enrobées et ;
- dans le ganglion inguinal droit du groupe traité par des particules submicroniques de TiO₂.

En conclusion, cette étude-clé ne permet pas de conclure de façon définitive à l'absence de pénétration cutanée des NPs de TiO₂.

- Etudes de pénétration cutanée des NPs de ZnO :

Peu d'études sont disponibles par rapport à celles disponibles concernant les NPs de TiO₂. Les résultats des études disponibles *in vitro* et *ex vivo* (homme) suggèrent la présence des NPs de ZnO dans les couches supérieures de la peau (*stratum corneum* et *stratum granulosum*).

Une étude récente (Gulson *et al.*, 2010) a été effectuée chez des volontaires traités par des formulations contenant 20% de ZnO dont le Zn est radiomarké (Zn⁶⁸).

Les résultats montrent une augmentation statistiquement significative des taux en Zn⁶⁸ (nano) dans le sang et les urines mais cette augmentation demeure, selon les auteurs, faible au regard des taux endogènes présents chez l'homme.

Par ailleurs, la méthodologie utilisée ne permet pas de distinguer la forme retrouvée du Zn⁶⁸ : ions Zn²⁺, ZnO ou les deux ?

- Conclusions sur la pénétration cutanée des NPs de TiO₂ et de ZnO :

A la lumière des études disponibles, il semble difficile de conclure à une absence de pénétration cutanée des NPs de TiO₂ et de ZnO sur peau saine.

Les données disponibles ne permettent pas non plus de conclure sur la possibilité ou non d'une pénétration cutanée plus importante dans le cas spécifique de peaux lésées.

Certaines études montrent l'accumulation des NPs dans le follicule pileux et la question du devenir de ces NPs reste actuellement à l'étude (Lekki *et al.*, 2007 ; Lademann *et al.*, 2010).

2. Le potentiel génotoxique

Des dommages à l'ADN indirects sont observés dans les résultats des études issues de la littérature scientifique, passant probablement par un mécanisme de :

- stress oxydant en absence de rayonnement ultraviolet *via* des espèces réactives de l'oxygène (ERO), mécanisme probablement commun aux différentes NPs ;
- stress oxydant en présence de rayonnement ultraviolet *via* les propriétés photocatalytiques des NPs de TiO₂, mécanismes impliqués dans la génotoxicité des NPs de TiO₂.

Des dommages à l'ADN directs sont également observés dans les résultats des études issues de la littérature scientifique sans qu'un mécanisme d'action ne soit avancé par les auteurs.

Il est néanmoins, à noter que les NPs de TiO₂ utilisées dans les produits cosmétiques sont généralement enrobées de substances organiques et inorganiques et/ou dopées (manganèse par exemple), traitement qui permet une meilleure incorporation des particules dans la formulation et qui permet la diminution des effets du stress oxydant. Par ailleurs, la forme cristalline rutile semblerait moins réactive que la forme cristalline anatase.

Une étude récente (Landsiedel *et al.*, 2010) absente de la version du rapport soumis à la commission de cosmétologie du 28 janvier 2011, est présentée brièvement en raison de son intérêt dans le domaine de la cosmétologie puisqu'elle étudie des NPs de TiO₂ et de ZnO à usage cosmétique. Les résultats de cette étude montrent une absence de potentiel génotoxique des NPs de TiO₂ et de ZnO étudiées et dans les conditions des études publiées.

En conclusion, les résultats rapportés dans la littérature sont difficilement utilisables en termes d'évaluation du risque pour l'homme puisque la plupart des études utilisent des NPs non

représentatives de celles présentes dans les formulations des produits cosmétiques (exemple : produits de protection solaire). Ainsi, il convient de retenir que l'évaluation du potentiel génotoxique des nanomatériaux doit être réalisée au cas par cas.

En conclusion, à ce stade des connaissances, il n'est pas possible de conclure sur le potentiel génotoxique des NPs de TiO₂ et de ZnO de manière générale.

3. Le potentiel cancérogène

Les études disponibles des NPs de TiO₂ sont principalement des études sub-chroniques et utilisent principalement la voie respiratoire, notamment l'instillation intra-trachéale (IIT). Les résultats de ces études montrent une toxicité pulmonaire chez le rat dont le mécanisme d'action pourrait mettre en jeu une saturation de la clairance accompagnée d'une inflammation pulmonaire chronique, une production d'ERO, une diminution des mécanismes de défense, une altération des cellules, une prolifération cellulaire et une fibrose pulmonaire.

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 (« sprays » de protection solaire par exemple).

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

4. Conclusions

A ce stade des connaissances, il est nécessaire de réaliser des études portant sur les mécanismes de pénétration afin d'expliquer la présence des NPs de TiO₂ dans les ganglions rapportée dans l'étude Sadrieh *et al.* (2010) et de quantifier les quantités dans les ganglions inguinaux afin d'en évaluer l'impact sanitaire.

En ce qui concerne les NPs de ZnO, l'absorption cutanée ne peut pas être exclue. En conséquence, il convient que des études de toxicité sur du long-terme des NPs contenues dans les PC soit fournies ainsi que les mécanismes impliqués dans la toxicité.

Enfin, en ce qui concerne :

- le TiO₂, il existe un manque évident d'études représentatives des NPs utilisées dans les PC afin de pouvoir conclure sur leur innocuité ;
- le ZnO, il ne figure pas dans la liste positive des filtres UV et par conséquent il ne devrait pas être utilisé dans les produits cosmétiques en tant que filtre UV.

5. Perspectives et recommandations

L'Afssaps estime nécessaire la réalisation d'études :

- 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 et en absence de ces informations, il est recommandé de ne pas utiliser sur peau lésée les PC contenant des NPs ;
- à long-terme par voie cutanée, orale et aérienne des NPs de TiO₂ utilisées dans les produits cosmétiques et en absence de données par voie aérienne, il est recommandé de ne pas utiliser, comme pour toute substance chimique, les «sprays» autour du visage et dans des locaux fermés ;
- de stabilité des NPs enrobées et/ou dopées utilisées dans les produits cosmétiques.

Enfin, à ce stade des connaissances il n'est pas possible de conclure de manière générale sur l'évaluation du risque de l'ensemble des NPs utilisées dans les produits cosmétiques et il convient de mener cette dernière au cas par cas.

DISCUSSION PLENIERE

La représentante de la Fédération des Entreprises de la Beauté (FEBEA) souhaite rappeler quelques informations sur ces deux substances :

1. Ainsi, plus de 25 études d'absorption percutanée concernant les NPs de TiO₂ ont été publiées et les résultats de l'ensemble de ces études concluent à l'absence de pénétration percutanée. Dans une ou deux études, les résultats semblent ambigus, ambiguïté expliquée par des biais méthodologiques. Parmi ces 25 études, 13 ont été réalisées *in vitro* sur peau de porc, de souris et de l'homme ; et 19 *in vivo* chez la souris, le rat, l'homme et le porc. Certaines études ont été conduites après administration unique et d'autres après administration répétée.

En ce qui concerne les méthodes de détection utilisées, l'ensemble de ces méthodes couvrent la diversité des méthodes considérées actuellement comme étant les plus adaptées à ce type d'études.

2. Les NPs de TiO₂ représentent le produit le mieux étudié en ce qui concerne la pénétration percutanée. Elle tient par ailleurs, à faire remarquer que d'un point de vue scientifique, il n'est pas possible de démontrer l'absence d'un phénomène et qu'ainsi la méthode scientifique ne peut que démontrer la présence d'un phénomène. Elle donne l'exemple de la répétition de résultats négatifs suggérant fortement l'absence de phénomènes et ici l'absence de pénétration percutanée des NPs de TiO₂.

Enfin, la représentante de la FEBEA précise que ces résultats ne permettent pas de conclure de façon définitive.

En ce qui concerne la génotoxicité, l'industrie a conduit un programme complet sur les NPs de TiO₂ qui conclut à l'absence de potentiel génotoxique.

3. Les 12 études concernant la pénétration percutanée des NPs de ZnO permettent d'affirmer que celle-ci est négligeable. En ce qui concerne la génotoxicité, de ces particules (nano ou non), la représentante de la FEBEA précise que cet ingrédient est clastogène *in vitro* et non *in vivo*.

4. En ce qui concerne la cancérogenèse, le TiO₂ est connu comme étant cancérigène par inhalation chez les rongeurs et les études de comparaison des formes nano *versus* non nano ne suggèrent pas de différence qualitative des effets observés. Des effets similaires entre les deux formes peuvent être observés à de plus faibles doses pour les NPs de TiO₂.

5. Enfin, en ce qui concerne les « sprays » de protection solaire, la représentante de la FEBEA tient à souligner que ces sprays correspondent dans la majorité des cas à des flacons pompe qui émettent des gouttelettes d'une taille supérieure à 10 microns et ne produisent pas d'exposition par inhalation.

Un expert de la Commission s'inquiète des propriétés photocatalytiques des NPs de TiO₂ qui en cas d'une absorption profonde dans l'épiderme, notamment au niveau de la couche basale, pourrait induire des effets génotoxiques dans les cellules de la peau. Ainsi, l'expert souhaiterait que l'on démontre que les NPs de TiO₂ persistent à 99% dans la couche cornée de la peau, où il n'existe pas de problème de photogénotoxicité.

La vice présidente de la commission précise que si une personne présente un coup de soleil, cette dernière s'appliquera plus facilement un produit de protection solaire ; or la peau présentant un coup de soleil peut être assimilée à une peau lésée puisque la couche cornée est de moins bonne qualité par rapport à celle de la peau saine.

Un représentant de la FEBEA tient à préciser que les produits cosmétiques sont utilisés sur des peaux saines dans des conditions raisonnablement prévisibles d'utilisation. Il n'est pas d'usage d'évaluer la pénétration cutanée sur peau lésée. Ainsi, il ne comprend pas pourquoi il est nécessaire de démontrer l'absence de pénétration cutanée sur peau lésée.

La vice présidente précise que l'évaluation de la pénétration cutanée sur peau lésée peut être réalisée en fonction de l'usage. Or dans le cas des produits de protection solaire, ils peuvent être appliqués sur une peau présentant des coups de soleil et donc lésée. En effet, la directive cosmétique 76/768/CEE précise que les produits cosmétiques sont appliqués dans des conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation.

Le président tient à souligner que le problème de l'évaluation sur peau lésée est un problème récurrent. Il précise qu'à moins de présenter des brûlures bulleuses, la couche cornée est certes de moins bonne qualité dans le cas des coups de soleil mais est toujours présente. Par ailleurs, la peau lésée n'est pas définie clairement et reste encore un sujet de débat.

Un représentant de l'Afssaps tient à souligner que le groupe de travail « Substances cosmétiques » a considéré l'étude de Sadrieh *et al.* (2010), étant donné l'espèce utilisée (mini-porc) qui semble pertinente par rapport à l'homme mais également, la durée des traitements (22 jours) et les particules utilisées, proches de celles utilisées dans les produits cosmétiques. Il précise que la présence des particules dans les ganglions inguinaux a été longuement discutée en groupe de travail et qu'aucune conclusion n'a pu être formulée. Ainsi, il subsiste des doutes sur l'absorption cutanée de ces particules de TiO₂. Il précise enfin qu'il serait nécessaire de procéder à un comptage du nombre des particules dans les ganglions et d'en mesurer l'impact sanitaire.

En ce qui concerne la peau lésée, il précise que cette question a été abordée par le groupe de travail «Substances cosmétiques» en raison du manque d'études de toxicité répétée. En effet, en cas de passage au niveau systémique, aucune information n'est disponible sur le profil toxicologique des NPs de TiO₂.

Enfin, il précise que la recommandation émise pour les « sprays » est en fait une recommandation de bon sens, qui concerne toutes les substances chimiques sous forme nanoparticulaire ou non.

La représentante de la DGS demande si l'Afssaps envisage de publier des recommandations afin de restreindre l'usage de ces NPs dans des locaux fermés et autour du visage et souhaite savoir l'échéancier envisagé.

Une représentante de l'Afssaps répond que l'objectif est de rendre public les travaux réalisés à l'Afssaps. Par ailleurs, elle précise que ce rapport s'inscrit dans le cadre d'une saisine du Ministère de la santé à laquelle il faut répondre.

La représentante de la FEBEA demande une audition au prochain groupe de travail «Substances cosmétiques».

Un représentant de l'Afssaps indique que si l'industrie dispose de nouvelles informations ou d'autres études, le groupe de travail est en mesure de procéder à leur analyse. Toutefois, le groupe de travail analysera l'argumentaire suscité par la représentante de la FEBEA en début de discussion.

Enfin, il a été rappelé que ce rapport préliminaire a été présenté afin d'une part de solliciter des contributions de l'industrie et d'autre part de s'assurer que ces derniers ne disposent pas d'études n'ayant pas été analysée dans ce rapport.

Ainsi, un second passage de ce rapport est prévu à la prochaine commission de cosmétologie le 15 mars 2011.

V. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'UTILISATION DU BHA (HYDROXYANISOLE BUTYLE) DANS LES PRODUITS COSMETIQUES DANS LE CADRE DE LA SAISINE CONCERNANT LA PART DU RISQUE ATTRIBUABLE AUX SUBSTANCES COSMETIQUES REPROTOXIQUES ET/OU PERTURBATRICES ENDOCRINIENNES

Rappel du contexte

Par lettre du 21 janvier 2009, Madame la Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports et de la Vie Associative a saisi l'Afssaps sur la part du risque attribuable aux ingrédients cosmétiques reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens (PE). Dans ce cadre, l'Afssaps a rejoint le groupe de pilotage coordonné par la DGS (auquel participent l'Inserm, l'Anses, l'InVS,...) qui s'attache à identifier et à évaluer le risque de l'ensemble des substances suspectées de propriétés reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes, tous usages confondus. Dans ce contexte, l'Afssaps a identifié plusieurs substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes.

Le BHA (hydroxyanisole butyle) n'a, à ce jour, pas fait l'objet d'une classification harmonisée européenne, selon le règlement 1272/2008¹.

Il est suspecté d'être un perturbateur endocrinien, d'après le document DHI (DHI 2007), qui cite des effets observés dans une étude chez le rat : une diminution du sex ratio mâle, de la distance anogénitale et des paramètres spermatiques.

Cette substance n'a pas fait l'objet d'une évaluation par le comité scientifique européen de la sécurité des consommateurs (CSSC). Il est autorisé en Europe comme additif alimentaire, sous le code E320, pour ses propriétés anti-oxydantes.

Les évaluations précédentes du Jecfa² et les éléments bibliographiques, en particulier ceux relatifs à son potentiel PE et à ses éventuels effets sur la reprotoxicité, ont permis l'évaluation du risque lié à son utilisation dans les produits cosmétiques.

Le présent rapport d'évaluation de l'Afssaps sur le BHA dans les produits cosmétiques a été validé au Groupe de Travail «Substances Cosmétiques» du 9 novembre 2010.

DONNEES PRESENTEES EN COMMISSION DE COSMETOLOGIE

Le Jecfa a évalué le BHA entre 1961 et 1989, pour son utilisation comme additif alimentaire. Une Dose Journalière Acceptable (DJA) de 0,5 mg/kg pc./j a été retenue sur la base d'une NOAEL 50 mg/kg pc./j, issue d'une étude de toxicité chronique chez le rat. L'évaluation des données toxicologiques par le Jecfa a identifié la nécessité d'une étude multigénération, non publiée à ce jour.

Le BHA a été classé par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme étant probablement cancérigène pour l'homme (2B), selon des preuves insuffisantes chez l'homme et des preuves concluantes chez les animaux de laboratoire, sur la base de néoplasies et d'hyperplasies du pré-estomac (CIRC, 1986, 1987). Cependant, la toxicité du BHA au niveau du pré-estomac est due à une irritation locale et n'est pas extrapolable aux espèces dépourvues de pré-estomac comme l'homme. Par conséquent, cette toxicité peut être considérée comme non pertinente pour l'homme (CIRC, 1999).

Les données récentes de reprotoxicité, publiées en 2005, ont été analysées.

¹ le règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

² Jecfa; JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES

Concernant ses effets sur la reproduction, le BHA provoque des effets mineurs sur la reproduction chez le rat, le lapin et le porc. Chez le rat, alors que la plupart des effets sont observés à fortes doses (100 et 500 mg/kg pc./j) : diminution de la testostérone et des T4, diminution du poids des organes sexuels chez les femelles F1 et toxicité au niveau de la thyroïde. L'étude a mis en évidence une diminution du nombre de spermatozoïdes à la forte dose et une diminution de la largeur de la tête des spermatozoïdes dès 10 mg/kg pc./j. Un effet hypothyroïdien est suggéré et expliquerait les effets observés sur la diminution des hormones thyroïdiennes et sexuelles et le retard dans la maturité sexuelle (Jeong *et al.* 2005).

La NOAEL pour les effets néoplasiques est de 230 mg/kg pc./j alors que la LOEL (Low Observed Effect Level) pour les effets non cancérogènes est de 50 mg/kg pc./j chez le porc sur la base d'une augmentation du poids du foie et de la thyroïde sans effet sur la reproduction.

Le Jecfa a fixé la DJA en utilisant la NOAEL de 50 mg/kg pc./j provenant de l'étude 2 ans chez le rat, sur la base des effets hyperplasiques au niveau du pré-estomac.

La nouvelle étude de toxicologie sur la reproduction sur une génération indique une NOEL de 10 mg/kg pc./j et une LOEL de 100 mg/kg pc./j pour les effets sur la thyroïde (hypothyroïdisme), sur une diminution de la testostérone, une augmentation du poids du foie chez les mâles P et une diminution du poids de la rate chez la génération F1 (Jeong *et al.* 2005).

La NOEL la plus faible pour l'ensemble des études est ainsi de 10 mg/kg pc./j sur la base de modifications histopathologiques de la thyroïde, de modifications du poids de la thyroïde, du foie, des glandes surrénales, de la rate et de la diminution des taux de testostérone observés à partir de 100 mg/kg pc./j dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur une génération.

Ainsi, les récentes études de toxicité du BHA suggèrent un potentiel perturbateur endocrinien. Cependant, ces études permettent d'identifier un niveau de dose sans effet permettant le calcul d'une marge de sécurité.

Un taux d'absorption cutanée de 53% est déterminé à partir d'une étude d'absorption cutanée (Schumann *et al.* 1991). L'Afssaps considère cette valeur pour l'évaluation du risque, tout en observant qu'une étude conforme aux lignes directrices OCDE et aux recommandations du CSSC actuel serait nécessaire.

Le BHA est actuellement utilisé en France dans des produits non rincés, à la concentration maximale de 0,04%. La marge de sécurité calculée pour cette concentration est de 159.

Le BHA n'étant actuellement pas réglementé par la Directive Cosmétique, l'Afssaps propose de retenir la valeur actuelle d'utilisation de 0,04% comme concentration maximale dans les produits cosmétiques. Elle propose que cette évaluation soit transmise à la Commission européenne en vue de l'inscription de cette substance à l'Annexe III de la Directive 76/768/CEE relative aux produits cosmétiques.

DISCUSSION PLENIERE

Le cas spécifique des enfants est discuté. Les représentants de la FEBEA indiquent que le BHA n'est pas utilisé en France dans les produits pour les enfants. Ainsi, faute d'utilisation et par conséquent faute de données et conditions d'exposition, l'Afssaps restreint sa conclusion aux produits pour adultes, et recommandera à la Commission Européenne une évaluation spécifique pour les enfants si toutefois le BHA est utilisé dans des produits cosmétiques pour enfants dans d'autres EM de la CE.

La restriction proposée est contestée par les représentants de l'industrie cosmétique, qui souhaitent que celle-ci soit portée à une concentration assurant une marge de sécurité de 100. Ils ajoutent que la concentration de 0,04% correspond à la valeur la plus forte d'après les réponses de leurs adhérents, mais des concentrations différentes sont susceptibles d'être utilisées en Europe.

La représentante de la DGS demande si la marge de sécurité des produits contenant cette substance a été évaluée chez les enfants. Elle se montre favorable à une interdiction de l'utilisation du BHA chez les enfants, d'autant plus que cette substance n'est pas utilisée chez les enfants, comme l'indiquent les fédérations professionnelles.

Un représentant de l'Afssaps souhaite cependant utiliser la valeur la plus forte fournie par les représentants de l'industrie cosmétique, qui assure une sécurité d'emploi dans les conditions connues d'utilisation.

AVIS DE LA COMMISSION NATIONALE DE COSMETOLOGIE DU 28 JANVIER 2011 ADOPTE A LA MAJORITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS (8 voix pour, 5 abstentions) :

Avis favorable aux conclusions du rapport d'évaluation du risque lié au BHA dans les produits cosmétiques :

- limiter la concentration maximale à 0,04% dans les produits cosmétiques pour adultes ;
- recommande de ne pas l'utiliser chez l'enfant et ;
- sa transmission à la Commission Européenne.

VI. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'ALUMINIUM DANS LES PRODUITS COSMETIQUES

Rappel du contexte

En décembre 2000, la DGS a saisi les agences de sécurité sanitaire afin d'évaluer les risques de l'aluminium pour la population, en particulier ceux relatifs à la maladie d'Alzheimer. Au cours de la même période, l'Afssaps a mené une réflexion sur l'aluminium et les produits de santé. Les conclusions de ces travaux, publiés conjointement en 2003 dans le rapport « Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium » (AFSSAPS/AFSSA/INVS 2003). Ce rapport soulignait aussi le manque de données pertinentes quant à l'absorption cutanée de l'aluminium contenu dans les produits cosmétiques, initiant au sein de l'Afssaps une autosaisine ayant pour objectif l'évaluation du risque par cette voie d'exposition.

En 2004, suite à la publication de Darbre *et al.* (2003), l'Afssaps a été interrogée par la Direction Générale de la Santé (DGS) sur le lien entre le cancer du sein et l'exposition aux produits antitranspirants à base d'aluminium.

Le présent rapport d'évaluation de l'Afssaps sur l'aluminium dans les produits cosmétiques a été validé au Groupe de Travail «Substances Cosmétiques» du 9 novembre 2010.

DONNEES PRESENTEES EN COMMISSION DE COSMETOLOGIE

Le rapport d'évaluation tient compte d'une part, de la récente étude d'absorption cutanée fournie par les industriels du secteur cosmétique et d'autre part, d'une synthèse des données toxicologiques, en partie basée sur le récent avis émis par l'Agence Européenne de Sécurité des Aliments en 2008.

Le chlorhydrate d'aluminium est un des composés de l'aluminium susceptibles d'être utilisés dans les produits cosmétiques, et l'un des plus utilisés, en particulier en tant qu'antitranspirant.

L'administration répétée chez l'animal montre de nombreux effets toxiques. Après administration d'aluminium à dose répétée, des effets neurotoxiques ainsi que des effets sur les testicules, l'embryon et le développement du système nerveux sont observés chez l'animal. Les effets chez l'Homme (neurotoxicité, atteinte osseuse, anémie) sont bien connus chez les insuffisants rénaux exposés de façon chronique à l'aluminium, ainsi que chez les prématurés alimentés par voie parentérale. La dose systémique de 5 µg Al/kg pc./j est considérée sans risque par la FDA pour l'utilisation de solutés par voie parentérale pour deux populations dont la fonction rénale est diminuée : les enfants prématurés et les insuffisants rénaux.

L'absorption de l'aluminium par voie orale est limitée et dépendante de très nombreux facteurs (type de composé, solubilité, co-administration avec de l'eau ou dans l'alimentation, etc.). Elle est estimée à 0,1% lorsque l'aluminium est présent dans l'alimentation. Largement distribué à travers l'organisme, l'aluminium peut atteindre le cerveau et franchir la barrière placentaire. Sa demi-vie d'élimination très variable selon les études, peut atteindre plusieurs années lorsqu'il est administré de façon chronique. Son élimination est principalement rénale.

L'analyse des données a permis de retenir une NOAEL de 27 mg/kg pc./j obtenue dans une étude de 26 semaines par voie alimentaire, chez le chien, sur la base d'une diminution du poids corporel et de modifications histo-pathologiques du rein et du foie. Cette dose est modulée par l'absorption par voie orale estimée à 0,1% pour obtenir la dose systémique correspondante de 27 µg/kg pc./j, utilisée pour l'évaluation du risque.

Le devenir de l'aluminium après exposition par voie cutanée est très mal connu. Les études publiées sont de qualité insuffisante et ne répondent pas aux exigences actuelles. L'étude récente menée *in vitro* sur peau humaine permet d'estimer, dans les conditions de l'étude, l'absorption à 0,5% sur peau normale et à 18% sur peau lésée.

L'AESA (Agence Européenne de la Sécurité des Aliments) a considéré que les effets génotoxiques ne sont probablement pas pertinents pour l'homme exposé par la voie alimentaire. Les études chez l'animal ne mettent pas en évidence de potentiel cancérigène. Les données épidémiologiques ne permettent pas d'établir un lien concluant entre l'exposition cutanée à l'aluminium et l'apparition de cancer.

Le potentiel irritant de l'aluminium est insuffisamment étudié chez l'animal. Cependant, des cas d'irritations cutanées liés à des produits cosmétiques contenant des composés chlorés de l'aluminium ont été rapportés chez l'homme. Des données complémentaires seraient nécessaires pour confirmer les risques d'irritation liés à ces produits. Les cas de sensibilisation sont également rares.

L'estimation des quantités d'aluminium absorbées via une exposition quotidienne à un antitranspirant contenant 20% de chlorhydrate d'aluminium (soit 2,5% en aluminium) est réalisée en fonction de deux scénarios :

Le premier scénario correspond à l'exposition de peau normale, et conduit à un taux d'absorption cutanée de 0,5%, le deuxième scénario correspond à l'exposition de peau lésée, et donne lieu à un taux d'absorption de 18%. Elle est ainsi de 1,07 µg Al/kg pc./j dans le premier scénario et de 38,5 µg Al/kg pc./j dans le deuxième scénario. Dans le cas d'une peau normale, la marge de sécurité est de 20. Dans le cas d'une peau lésée, la marge de sécurité est inférieure à 1.

En conclusion, afin de limiter le risque lié aux effets systémiques de l'aluminium, l'Afssaps propose de limiter la concentration d'aluminium dans les produits déodorants ou antitranspirants à 0,6 %.

Cette valeur est volontairement exprimée en aluminium, afin qu'elle puisse s'appliquer aux différentes formes utilisées dans ces produits déodorants ou antitranspirants.

L'Afssaps propose d'informer le consommateur de produits antitranspirants ou déodorants que ces derniers ne doivent pas être utilisés après le rasage ou en cas de lésion de la peau. Il est recommandé que cette information figure sur le conditionnement.

Par ailleurs, au vu des nombreuses incertitudes liées aux données obtenues à partir de différentes formes d'aluminium, l'obtention de données expérimentales spécifiques aux formes d'aluminium utilisées dans les produits cosmétiques est fortement souhaitable, afin d'affiner l'évaluation du risque.

DISCUSSION PLENIERE

Les points suivants sont discutés en Commission :

La représentante de la FEBEA rappelle les précédentes conclusions de la Commission de Cosmétologie de décembre 2008.

En effet, celle-ci avait conclu que *« l'étude d'absorption percutanée réalisée à la demande de l'Agence ne permet pas de conclure à l'absence de passage transcutanée de l'aluminium, allant de 1 à 10%. Dans ce contexte, il n'est pas possible d'aller plus loin dans l'évaluation de risque de l'aluminium sauf à s'appuyer sur l'avis de Namer et al. (2008) faisant état que l'utilisation de déodorants/antitranspirants ne constitue pas un risque de cancer du sein. Toutefois, le risque lié à la toxicité de l'aluminium ne peut être exclu. »*

(...) En conséquence, eu égard à la problématique globale de l'aluminémie qui ne concerne pas uniquement les produits cosmétiques, l'avis de l'Afssaps sera sollicité. »

Une représentante de l'Afssaps précise que l'Afssaps (devenue ANSES) a été interrogée à l'époque sur le sujet mais ne travaillant pas sur le sujet, n'a pas pu être utile aux questions que se posaient alors l'Afssaps. De plus, depuis un avis de l'agence européenne de la sécurité des aliments (AESA) est rendu public.

C'est pourquoi l'Afssaps a décidé de mener son évaluation, en l'état actuel des connaissances. Toute étude est jugée en fonction de sa qualité scientifique, et l'analyse des experts du Groupe de Travail « substances cosmétiques » a permis de distinguer dans les résultats de l'étude, ceux qui étaient exploitables. Les réserves émises sur l'étude restent d'actualité, et comme indiqué dans le rapport toute nouvelle étude pouvant modifier les conclusions de l'Afssaps est vivement souhaitée.

Un expert de la Commission, rappelle les difficultés dans la réalisation de l'étude, liées aux difficultés de dosage de l'aluminium, retrouvées dans les bilans massiques, éloignés des valeurs-cible définies par le CSSC et permettant de juger de la recevabilité des résultats. L'expert estime que le fait de sélectionner les résultats sur la base de leur bilan massique n'est pas acceptable.

Le rapporteur du dossier indique que l'approche utilisée est conforme au document guide du CSSC sur l'absorption cutanée qui mentionne au point 5 : «*The absorption rate and mass balance should be calculated separately for each diffusion cell*» (SCCS 2010). L'élimination des résultats provenant de cellules de diffusion ne répondant pas aux critères d'acceptabilité permet de sélectionner le nombre suffisants d'échantillons pour l'analyse des résultats.

Un autre expert de la Commission rappelle que si l'étude avait été jugée inacceptable, il aurait fallu utiliser un taux d'absorption cutanée de 100%, ce qui aurait conduit à une conclusion plus sévère.

Un des experts suggère de laisser un délai de 6 mois à l'industrie cosmétique afin de fournir des données expérimentales sur l'absorption.

La représentante de la FEBEA ne semble pas favorable à cette proposition.

Des questions liées à la connaissance des effets toxiques de l'aluminium chez l'Homme sont soulevées.

L'Afssaps a en effet choisi de prendre en compte à la fois les effets connus chez l'Homme, mais également les effets observés chez l'animal, ce qui conduit à une position protectrice pour le consommateur.

Un autre expert soulève la question de la spéciation et de la toxicité de chaque composé de l'aluminium. En effet, il indique que l'aluminium est jugé pour l'ensemble des composés de l'aluminium, alors que ceux-ci sont nombreux, et peuvent avoir des propriétés spécifiques et des absorptions différentes.

Le rapporteur du dossier indique que, les propriétés de ces composés sont différentes, comme le mentionne le rapport au point 5.1.1 pour les propriétés physico-chimiques (composés de l'aluminium), au point 5.1.3.1 pour la tolérance locale ou au point 5.1.3.2 pour la toxicité aiguë. Les données de toxicité systémiques liées à une exposition répétée ont suggéré au Groupe de Travail auprès de l'Afssaps comme par les experts de l'AESA que la toxicité peut être liée à l'aluminium lui-même. Cependant, comme le souligne la conclusion et les recommandations du rapport, il serait souhaitable d'obtenir des données spécifiques à chaque forme d'aluminium afin d'établir des évaluations spécifiques. En l'absence de ces données, une approche globale est choisie.

La représentante de la DGS est favorable à la transmission de ce rapport auprès de la Commission européenne et demande à l'Afssaps si elle envisage de publier des recommandations sur peaux lésées.

Une représentante de l'Agence rapporte que d'autres instances réglementaires en Europe réfléchissent à réduire les teneurs en aluminium dans les denrées alimentaires.

Cependant, la majorité des experts de la Commission de cosmétologie se montrent favorables pour valider le rapport en l'état actuel des données.

AVIS DE LA COMMISSION NATIONALE DE COSMETOLOGIE DU 28 JANVIER 2011 ADOPTE A LA MAJORITE DES MEMBRES PRESENTS (9 voix pour, 3 voix contre, 1 abstention) :

Avis favorable aux conclusions suivantes du rapport d'évaluation du risque lié à l'aluminium dans les produits cosmétiques :

- limiter la concentration en aluminium à 0,6% dans les produits déodorants ou antitranspirants ;
- informer par l'étiquetage le consommateur de ne pas utiliser ces produits après le rasage ou en cas de lésion de la peau et ;
- transmission à la Commission Européenne du rapport d'évaluation en vue d'une restriction de la concentration en aluminium à 0.6% dans les déodorants ou antitranspirants.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier
--

Le rapport d'évaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques a été transmis auprès de la Commission européenne le 15 septembre 2011 en vue d'une évaluation communautaire. Ce document est disponible sur le site de l'Afssaps à l'adresse suivante :

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ad548a50ee74cc320c788ce8d11ba373.pdf

VII. ELABORATION DE RECOMMANDATIONS DESTINEES AUX PROMOTEURS POUR LA REALISATION D'ESSAIS PREVOYANT DES METHODES A RISQUES (PRATIQUE DES BIOPSIES)

Rappel du contexte

Dans la continuité des travaux réalisés sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques prévoyant des méthodes à risques, tels que :

- le test clinique final de sécurité d'un produit cosmétique en vue de confirmer l'absence de son potentiel sensibilisant cutané retardé ;
- le test clinique final de sécurité phototoxique d'un produit cosmétique,

a été élaboré, un projet de recommandations relatif à la pratique des biopsies cutanées dans le cadre des essais cliniques en cosmétologie. Ces recommandations sont destinées aux fabricants (ou leur représentant ou la personne pour le compte de laquelle le produit cosmétique est fabriqué), aux responsables de la mise sur le marché (personne responsable à partir de l'entrée en application du règlement N°1223/2009 en juillet 2013) et plus généralement à toute personne intervenant de l'élaboration du protocole de l'essai à la réalisation de la biopsie.

Une biopsie est un prélèvement de tissu effectué à des fins de diagnostic, d'analyse, ou de mise en culture. Le terme biopsie ne préjuge pas du caractère invasif ou non de la méthode.

Les présentes recommandations s'appliquent à la biopsie cutanée invasive c'est-à-dire un prélèvement dont la profondeur dépasse le *stratum corneum*. A cet égard, il convient de préciser que toutes recherches comprenant la réalisation d'une biopsie cutanée invasive est une recherche biomédicale interventionnelle.

Sont donc exclues de ce champ, les biopsies de surface ou biopsies superficielles n'intéressant que le *stratum corneum* (ex : stripping limité au *stratum corneum*, technique prévoyant l'utilisation de cyanoacrylates, ...) du fait de leur caractère non invasif. Toutefois, cela ne préjuge pas du caractère interventionnel ou non d'une étude comprenant la réalisation d'une biopsie de surface.

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* » est présenté en séance.

Discussion plénière

Les points suivants sont abordés :

- 1) La constitution du dossier de demande d'autorisation d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique.
- 2) L'ajout au niveau du paragraphe 5.1 intitulé « *Concernant les sujets : critères de non-inclusion* » de la non-inclusion des « *sujets présentant des troubles héréditaires de l'hémostase* ».
- 3) L'ajout au niveau du paragraphe 5.3 intitulé « *Concernant la réalisation de la ou des biopsies* » de la condition suivante : « *l'opérateur doit procéder dans les conditions d'asepsie usuelle* ».
- 4) Les données à verser dans le dossier de demande d'autorisation d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique concernant la composition quantitative de l'élément d'essai.

- 5) L'inclusion des femmes enceintes dans les recherches biomédicales comprenant la réalisation d'une biopsie cutanée invasive.

➤ Concernant le point 1) :

Suite à une question d'un membre de la commission, concernant la constitution du dossier de demande d'autorisation d'un dossier d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique, la représentante de l'Afssaps rappelle l'arrêté du 16 août 2006 qui fixe 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. Bien que le document présenté ne fasse pas référence à cet arrêté, ce dernier précise qu'un « *essai clinique de ce type est encadré par le titre II du livre premier de la première partie du code de la santé publique s'y rapportant* ».

➤ Concernant les points 2) et 3) :

Les propositions d'ajouts ont été acceptées.

➤ Concernant le point 4) :

Les données relatives à la composition quantitative de l'élément d'essai étudié au cours d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique devant être versées dans le dossier de demande d'autorisation font l'objet de discussion en séance. En effet, la représentante de FEBEA propose que seule la liste des ingrédients classés CLP, ainsi qu'une fourchette de concentration des ingrédients composant l'élément d'essai soient transmis à l'Afssaps et non la composition quantitative complète.

La représentante de l'Afssaps précise qu'au regard de l'arrêté sus-cité, le promoteur est dans l'obligation de fournir la composition quantitative de tout produit utilisé au cours d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique. Cette proposition est donc rejetée.

➤ Concernant le point 5) :

Il est indiqué dans le document au niveau du paragraphe 5.1 intitulé « *Concernant les sujets : critères de non-inclusion* » que ne sont pas incluses dans ce type d'essai « *les femmes enceintes ou allaitantes ou n'utilisant pas une contraception médicalement sûre pour celle en âge de procréer (non inclusion de principe dans les essais cliniques réalisés en cosmétologie), sauf si l'objectif de la recherche est d'étudier un produit cosmétique dans cette population (sous réserves de pré-requis spécifiques)* ».

La représentante de la FEBEA fait part de son opposition à cette dérogation. Elle précise qu'aucune recherche biomédicale n'est réalisée en France sur des femmes enceintes. Un expert dermatologue mentionne qu'il ne sera alors pas possible pour un promoteur de mener par exemple, une étude dont le but est d'étudier un produit cosmétique en prévention des vergetures. Par ailleurs, il indique qu'en l'absence de données issues d'une telle étude, un responsable de mise sur le marché ne pourra pas apposer sur un produit cosmétique des allégations revendiquant une action sur les vergetures des femmes enceintes.

La représentante de la FEBEA indique que ce type de recherche est effectué sur des femmes ayant des vergetures sans pour autant être enceintes. Le président de la commission soutient la position de l'expert dermatologue et précise que les mécanismes physiopathologiques des vergetures des femmes enceintes et celles des femmes qui ne le sont pas, peuvent différer ainsi que leur prévisibilité. Il indique par ailleurs, qu'un effet d'un produit cosmétique ne se démontre pas scientifiquement sur une population qui n'est pas celle destinée à recevoir le produit.

La représentante de l'Afssaps invite la représentante de la FEBEA à transmettre une notification écrite indiquant son opposition à l'inclusion de femmes enceintes ou allaitantes dans une recherche

biomédicales dont l'objectif est d'étudier un produit cosmétique dans cette population (sous réserves de pré-requis spécifiques) et ce, afin de solliciter le service des affaires juridiques de l'Afssaps sur ce point. La représentante de FEBEA s'engage à fournir le document demandé.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 28 JANVIER 2011 ADOPTE A LA MAJORITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS (12 voix pour, aucune voie contre, 1 abstention³) :

Avis favorable au 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 » approuvé à la majorité des membres présents et votants, sous réserve des modifications suivantes :

- 1) L'ajout au niveau du paragraphe 5.1 intitulé « *Concernant les sujets : critères de non-inclusion* » de la non-inclusion des « *sujets présentant des troubles héréditaires de l'hémostase* ».
- 2) L'ajout au niveau du paragraphe 5.3 intitulé « *Concernant la réalisation de la ou des biopsies* » de la condition suivante : « *l'opérateur doit procéder dans les conditions d'asepsie usuelle* ».

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier

Lors de la séance du 3 février 2011, les membres du groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques ont souhaité également l'ajout dans les critères de non inclusion des « *sujets présentant des troubles acquis de l'hémostase* ». Ces éléments ont fait l'objet d'un point d'information lors de la commission de cosmétologie du 15 mars 2011. Par ailleurs, les remarques évoquées par la FEBEA lors de la séance du 28 janvier ont fait l'objet d'un courrier adressé à l'Afssaps en mars 2011. Des éléments de réponse à ce courrier ont été apportés lors de la commission de cosmétologie du 15 mars 2011.

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;>

[http://www.afssaps.fr/Activites/Produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/Recommandations-Avis/\(offset\)/2](http://www.afssaps.fr/Activites/Produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/Recommandations-Avis/(offset)/2)

³ L'expert n'ayant pas été présent lors de la présentation du sujet, a préféré s'abstenir lors du vote.

VIII. STABILITE DES PRODUITS COSMETIQUES : PROPOSITION DE CONDITIONS D'ETUDES

Rappel du contexte

Ce document est proposé par le groupe de travail relatif au « dossier tel que défini à l'article R. 5131-2 du Code de la santé publique ». Le document de travail présenté en séance, adapte et généralise, sur la base des travaux antérieurs relatifs aux conditions d'études de stabilité des produits de protection solaire, celles des études de stabilité, pour l'ensemble des produits cosmétiques.

Une présentation du document est effectuée en séance.

Discussion plénière

Des modifications au projet sont proposées par la représentante de la FEBEA :

- remplacer les termes « personne compétente » par « personne responsable de l'étude de stabilité ou de la formulation » ;
- rédiger le 4^{ème} paragraphe du point II. Généralités de la façon suivante : « *Il relève de la personne compétente, responsable de la formulation ou de l'étude de stabilité de justifier, le cas échéant, l'absence de réalisation d'essais spécifiques, en la motivant par des informations pertinentes.* » ;
- ajouter le référentiel cosmétique existant au niveau du chapitre III.1 ;
- les interactions contenant/contenu éventuelles (mentionnées au point IV.1.1) étant évaluées au fur et à mesure de l'étude de stabilité et non au début de l'étude de stabilité, elles doivent figurer dans les paramètres à contrôler durant l'étude de stabilité ;
- l'identification des conservateurs prévue en fin des études de stabilité est effectuée notamment lorsque certains dérivés tels que les dérivés imidazolurés se transforment. Ce point doit être reformulé dans la mesure où cette étape ne nécessite pas une identification des conservateurs systématique.

Un expert dermatologue ajoute qu'il devrait être mentionné pour les études de stabilité recommandées pour les produits cosmétiques (hors produits de protection solaire pour lesquels les conditions de stabilité diffèrent), qu'elles s'appliquent également aux produits cosmétiques comportant dans leurs formulations des filtres solaires tels que les produits anti-rides par exemple. Ces produits, dont la fonction principale n'est pas la protection solaire (ce sont notamment des crèmes de jour, des fonds de teint...), devraient répondre aux critères de stabilité définis dans le document. Le président de la commission propose aux membres d'intégrer ce point dans le document.

La représentante de l'Agence indique au niveau du point IV.3.2 « paramètres de contrôles spécifiques des produits de protection solaire » qu'il s'agit de filtres solaires (et non plus de filtres organiques), eu égard au nouveau règlement 1223/2009.

Un expert pharmacographe propose de compléter le document par un paragraphe spécifique à la stabilité des produits naturels. Toutefois, eu égard à la problématique complexe de ces produits, le président de la commission de cosmétologie propose aux membres de la commission que soit mentionné spécifiquement dans le document que cet aspect n'est pas abordé. Les membres de la commission se montrent favorables à cette proposition. En l'espèce, il devra être précisé que ce document ne concerne pas les études de stabilité des produits cosmétiques contenant des produits naturels.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 28 JANVIER 2011 APPROUVE A L'UNANIMITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS :

Le document « Stabilité des produits cosmétiques : Proposition de conditions d'études » est approuvé sous réserve des modifications mineures énoncées en séances qui seront incluses.