



**Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques, des biocides  
Département de l'évaluation des produits cosmétiques, des biocides et tatouages  
Unité des produits cosmétiques**

# **PRATIQUE DES BIOPSIES CUTANÉES DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES EN COSMÉTOLOGIE :**

## **RECOMMANDATIONS AUX PROMOTEURS DE RECHERCHES BIOMÉDICALES ET AUX PRESTATAIRES DE SERVICES**

## **SOMMAIRE**

<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>2. CADRE REGLEMENTAIRE.....</b>	<b>3</b>
<b>3. PRE-REQUIS PORTANT SUR L'ELEMENT OU LES ELEMENTS D'ESSAI .....</b>	<b>4</b>
<b>4. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA PRATIQUE DE LA BIOPSIE .....</b>	<b>4</b>
<b>5. METHODOLOGIE DE L'ESSAI .....</b>	<b>4</b>
<b>5.1 Concernant les sujets.....</b>	<b>4</b>
<b>5.2 Concernant l'élément ou les éléments d'essai.....</b>	<b>6</b>
<b>5.3 Concernant la réalisation de la ou des biopsie(s).....</b>	<b>6</b>
<b>5.4 Concernant les sorties d'étude / critères d'arrêt.....</b>	<b>7</b>
<b>5.5 Concernant le recueil des données.....</b>	<b>7</b>
<b>5.6 Concernant le rapport final de la recherche .....</b>	<b>7</b>
<b>6. SUIVI DES SUJETS AYANT PARTICIPE A CE TYPE D'ESSAIS .....</b>	<b>8</b>
<b>7. ASPECTS ETHIQUES .....</b>	<b>8</b>
<b>8. CONCLUSION .....</b>	<b>9</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>9</b>

## 1. INTRODUCTION

La pratique de biopsies cutanées dans le cadre des recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques peut se justifier notamment dans le but d'obtenir une objectivation de l'effet recherché (sur des critères cliniques, histologiques et biophysiques) avec un ou des produits cosmétiques contenant certains actifs innovants.

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.

Les risques liés à la réalisation des biopsies cutanées invasives, bien que faibles (risque de saignement ou d'infection dans les suites immédiates, risque de pigmentation à long terme), et la séquelle cicatricielle définitive, conséquence de leur réalisation, ont conduit l'Afssaps à élaborer les présentes recommandations en vue d'assurer la sécurité des sujets participant à ce type de recherche..

Les présentes recommandations ont pour objectif de :

- décrire les conditions de réalisation de biopsies cutanées invasives dans le cadre des recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques ;
- déterminer les impératifs rendus nécessaires par cette pratique tels que :
  - une justification scientifique de l'intérêt de la biopsie cutanée invasive ;
  - une exclusion systématique de certains sujets ;
  - des conditions de réalisation rigoureuses incluant un suivi jusqu'à cicatrisation des lésions induites ;
  - une information honnête et loyale sur les risques et les séquelles délivrée aux sujets.

Elles 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 à la réalisation de l'acte.

## 2. CADRE REGLEMENTAIRE

L'essai clinique prévoyant la réalisation d'une biopsie cutanée invasive doit être conduit conformément aux exigences réglementaires applicables dans le pays où il est réalisé.

En France, 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.

Ces essais doivent faire l'objet préalablement à leur réalisation, d'un avis favorable d'un Comité de protection des personnes et d'une autorisation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Les événements et les effets indésirables sont notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et au comité de protection des personnes, selon la réglementation en vigueur.

### 3. PRE-REQUIS PORTANT SUR L'ÉLÉMENT OU LES ÉLÉMENTS D'ESSAI

Pour les besoins des présentes recommandations, il faut entendre par « Élément d'essai », toute substance ou produit cosmétique destiné à faire l'objet d'une recherche biomédicale impliquant la réalisation d'une biopsie.

Une évaluation préalable du risque lié à l'utilisation de l'élément ou des éléments d'essai sur le(s)quel(s) porte la recherche, doit avoir été réalisée en prenant tout particulièrement en compte les règles les plus récentes de la toxicologie. Il s'agit notamment, lors de cette expertise préalable, d'évaluer l'élément ou les éléments d'essai en détail, et plus particulièrement chacune des substances le(s) constituant(s) (*origine et composition, données physico-chimiques, taux de pureté, taux et type d'impureté(s), stabilité, qualité, données bibliographiques, données toxicologiques, données disponibles chez l'Homme, ...*), de déterminer dans la mesure du possible, des valeurs toxicologiques de référence, puis de mener une évaluation quantitative du risque prenant en compte notamment l'exposition et les différents facteurs de sécurité.

### 4. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA PRATIQUE DE LA BIOPSIE

Ce type de recherches biomédicales prévoyant la réalisation de biopsies cutanées invasives, a pour but de mettre en évidence certains effets de l'élément ou des éléments d'essai ainsi que les résultats obtenus sur des paramètres objectifs.

Les études effectuées antérieurement comprenant les données de la littérature sur l'élément ou les éléments d'essai sont intégrées au dossier de la demande d'autorisation de recherche clinique afin d'évaluer si la (ou les) biopsie(s) cutanée(s) invasive(s) envisagée(s) est (ou sont) susceptible(s) d'étendre la connaissance scientifique de l'être humain et que de fait, il est justifié de les réaliser.

Il est prévu également que les analyses portant sur les prélèvements biopsiques soient explicitées et leur intérêt justifié.

### 5. METHODOLOGIE DE L'ESSAI

L'Afssaps recommande que les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques au cours desquelles des biopsies cutanées invasives sont pratiquées, respectent les points suivants :

#### 5.1 Concernant les sujets

##### Critères d'inclusion

- Sujets :
  - âgés d'au moins 18 ans ;
  - ayant donné leur accord et ayant signé un consentement éclairé, libre et exprès.

##### Critères de non-inclusion

- Sujets ayant :
  - un déficit immunitaire ;
  - des antécédents d'allergie à tout produit ou dispositif susceptible d'être utilisé avant, pendant et après la biopsie ;
  - une addiction reconnue d'éthylisme ou de toxicomanie ;
  - des troubles connus de la cicatrisation : chéloïdes ou retard à la cicatrisation. L'examen médical s'attache à examiner les éventuelles cicatrices du sujet ;
  - des témoins biologiques d'une affection virale évolutive telle que des sérologies positives pour le VIH, l'hépatite B ou C... (prélèvements réalisés avant inclusion) ;
  - une maladie cutanée des zones où la biopsie doit être réalisée, sans rapport avec l'étude en cours mais susceptible d'affecter les résultats.

- Sujets sous traitement :
  - susceptible d'agir sur l'hémostase (anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires,...) dans le mois précédant l'inclusion et au cours de l'étude ;
  - topique appliqué sur les zones devant être biopsiées, dans le mois précédant l'inclusion (dermocorticoïdes ...) et au cours de l'étude ;
  - systémique susceptible d'interférer avec le processus de cicatrisation.
- Sujets dont la zone anatomique à biopsier a été exposée au rayonnement solaire ou aux U.V. artificiels dans les deux semaines qui précèdent l'inclusion ou prévue par le sujet au cours de la période de l'étude ou encore dans les 3 mois suivant la biopsie ;
- Sujets ayant subi un traitement physique (radiothérapie, ...) sur la zone à biopsier, au cours des 6 derniers mois ;
- Sujets présentant des troubles héréditaires ou acquis de l'hémostase ;
- Femmes enceintes ou allaitantes ou n'utilisant pas une contraception médicalement sûre pour celles en âge de procréer (non inclusion de principe dans les essais cliniques réalisés en cosmétologie)\* ;
- Sujets ayant une affection qui pourrait leur porter préjudice du fait de leur participation à l'essai.

\* Sauf si l'objectif de la recherche est d'étudier un produit cosmétique dans cette population (sous réserves de pré-requis spécifiques).

#### Sélection, recrutement, inclusion et information préalable

L'Afssaps recommande que les sujets sélectionnés appartiennent à un panel identifié et répertorié et qu'ils soient recrutés sur la base d'un examen médical de façon à éliminer les sujets ayant un risque médical particulier. Le promoteur s'assure que les critères d'inclusion et de non-inclusion sont respectés dans leur totalité.

L'article L. 1122-1 du code de la santé publique prévoit que préalablement à leur inclusion dans l'essai, l'investigateur ou un médecin qui le représente informe clairement et précisément les sujets sur notamment :

- l'objectif de la recherche ;
- l'absence de bénéfice individuel ;
- la méthodologie et la durée de la recherche ;
- les contraintes et les risques prévisibles (liés à la pratique de la biopsie et à l'élément d'essai) ainsi que les séquelles éventuelles liées à la pratique de la biopsie). En effet, une biopsie, réalisée dans les conditions présentées dans les présentes recommandations laisse habituellement une cicatrice minime, en dehors d'une complication imprévue ;
- l'existence d'un contrat d'assurance de type « responsabilité civile » souscrit par le promoteur pour couvrir l'essai ;
- la période d'exclusion.

Il les informe également sur leur droit de refuser de participer à cet essai et la possibilité de retirer leur consentement à tout moment sans encourir aucun dommage. Ces informations sont également regroupées dans un document remis aux sujets qui contient aussi les coordonnées des personnes à joindre en cas d'effet indésirable. L'investigateur ou un médecin qui le représente obtient ensuite le consentement écrit de chaque sujet.

De même, l'Afssaps recommande que les sujets tabagiques soient également informés de possibles difficultés de cicatrisation (1).

#### Contraintes pour les sujets liées à la recherche

Il importe pour les sujets de :

- porter un pansement protecteur sur la zone biopsiée ;
- ne pas exposer la zone biopsiée au soleil, ni aux U.V. artificiels pendant toute la durée de l'essai et pendant 3 mois après la réalisation de l'acte ;
- ne pas débuter de traitements médicamenteux, du jour de la sélection à la visite programmée pour l'ablation des sutures et contrôle de cicatrisation de la dernière biopsie prévue dans l'essai, sans en informer l'investigateur ;
- éviter les activités sportives intenses jusqu'à cicatrisation (généralement 8-10 jours) ;
- prendre les précautions nécessaires en cas de bain.

## 5.2 Concernant l'élément ou les éléments d'essai

Il est recommandé que le promoteur fournisse l'élément ou les éléments d'essai à tester et transmette à l'investigateur les informations suivantes :

- Nom, numéro de formule, numéro de lot.
- Formule qualitative et quantitative.
- Catégorie.
- Forme galénique.
- Couleur.
- Date de fabrication.
- Conditionnement.
- Conditions de conservation et de stockage.
- Attestation d'engagement sur la propreté microbiologique, sur l'efficacité du système conservateur, sur la stabilité et sur l'innocuité. L'attestation couvre l'ensemble des données nécessaires pour garantir la sécurité pour la santé humaine, à l'exception de celles fournies ultérieurement par ce test clinique et les investigations cliniques ultérieures. Cette attestation prend en compte les données de tolérance éventuelles.
- Conditions d'utilisation dans le cadre de l'essai.

## 5.3 Concernant la réalisation de la ou des biopsie(s)

La (ou les) biopsie(s) cutanée(s) invasive(s) quelque soit la technique utilisée (punch [emporte pièce], shaving, prélèvement en fuseau au scalpel...) est (ou sont) effectuée(s) par un médecin dermatologue en utilisant du matériel stérile dans des conditions d'hygiène strictes.

### Zone(s) de réalisation :

La biopsie est effectuée de préférence sur des zones où le risque esthétique est moindre : les fesses, le bas du dos ou la face interne des bras. Si des biopsies sont réalisées sur les zones découvertes du décolleté, des mains, des avant-bras et surtout du visage, le choix de cette localisation doit être justifié. Elle est évitée sur des zones de traction.

### Nombre et diamètre :

Le nombre des biopsies et la taille du prélèvement sont limités dans la mesure du possible. Une justification est apportée :

- si le grand axe du prélèvement dépasse 3 mm ;
- si le nombre de biopsies prévues dans le cadre du protocole est supérieur à 4.

### Réalisation :

- Les biopsies sont réalisées sur un sujet en position allongée.
- L'opérateur doit procéder dans les conditions d'asepsie usuelles.
- L'opérateur doit porter des gants stériles à usage unique.
- Le prélèvement est réalisé, après :
  - désinfection du site (le nom du produit de désinfection est précisé) ;
  - anesthésie locale, habituellement faite avec de la xylocaïne à 1% adrénalinée qui limite le saignement. L'utilisation d'un autre produit ou l'absence d'anesthésie locale est justifiée ;
  - mise en place d'un champ stérile.
- Après le prélèvement, une suture peut être ou non réalisée en fonction de sa localisation et de sa taille (2). Un strip peut également être utilisé.
- En l'absence de fil de suture, l'hémostase effectuée est précisée (gel hémostatique, compression, ...).
- Un pansement sec protecteur est appliqué.
- Des conseils de soins des zones biopsiées sont donnés au sujet et des pansements lui sont fournis. Il lui est également précisé que ces consignes sont à appliquer jusqu'à la visite de contrôle 8 jours après environ, qu'il y ait ou non suture.
- L'ablation des moyens de suture, se fait entre 8 et 15 jours après la réalisation de la biopsie au centre d'essai, avec contrôle de la cicatrisation par le médecin dermatologue.

- Pendant cette période, les sports violents, les sports nautiques et les expositions au soleil et aux UV artificiels sont contre-indiqués.

Risques potentiels :

Différents risques sont susceptibles de survenir dans le cadre des recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques, prévoyant la pratique de biopsies cutanées invasives. Ces risques peuvent être liés :

- à l'anesthésie locale : malaise vagal et allergie ;
- à la réalisation de la biopsie : saignement, infection (faibles sur des sujets sains et à peau saine) et cicatrice inesthétique persistante (avec parfois un aspect blanc nacré) ;
- à l'élément ou aux éléments d'essai : réactions indésirables liées à son ou leur utilisation.

En cas de douleurs, la prise d'anti-inflammatoires est déconseillée.

Une pigmentation de la cicatrice peut survenir en particulier en cas d'exposition solaire ou aux UV artificiels. Afin d'éviter le risque de pigmentation résiduelle des zones cicatricielles, toute exposition au soleil ou aux UV artificiels nécessite l'utilisation d'une photoprotection adaptée (produit de protection solaire de haute protection...) dans les 3 mois suivant le prélèvement.

#### **5.4 Concernant les sorties d'étude / critères d'arrêt**

Un sujet inclus dans la recherche sera prématurément sorti de l'essai s'il contracte une maladie pour laquelle une médication, incompatible avec les nécessités du protocole, est prescrite ou s'il présente une suspicion d'effet indésirable incompatible avec la poursuite de l'essai ou s'il ne respecte pas le protocole.

L'essai peut être suspendu ou arrêté par le promoteur ou par l'investigateur en cas notamment de survenue d'un fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des sujets qui se prêtent à la recherche. En cas de risque pour la santé humaine notamment, l'Afssaps peut suspendre ou interdire la recherche.

Un sujet a le droit de retirer sa participation à l'essai à tout moment et sans justification.

#### **5.5 Concernant le recueil des données**

Pour assurer la bonne qualité des données issues de la recherche, l'Afssaps recommande de recueillir toutes les données individuelles de chaque sujet et de les retranscrire immédiatement dans un cahier d'observations. Les données des sujets sortis d'étude en raison d'une suspicion d'effet indésirable sont prises en compte dans l'analyse des résultats.

#### **5.6 Concernant le rapport final de la recherche**

A l'issue de la recherche, un rapport final de cette dernière est élaboré conformément à l'article R. 1123-60 du code de la santé publique et à l'arrêté du 25 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou un produit de tatouage. Il comprend notamment :

- une identification précise du ou des produits cosmétiques faisant l'objet de la recherche ;
- une description des objectifs principaux et secondaires de la recherche ;
- une description des personnes se prêtant à la recherche ;
- une description de la méthodologie et de la conception de la recherche biomédicale ;
- une description des situations non conformes au protocole ;
- une évaluation de la sécurité qui prend en compte notamment les effets indésirables ;
- une appréciation critique de la recherche en relation avec ses objectifs ;
- les résultats de la recherche tels que mentionnés à l'article R. 1123-60 du code de la santé publique, notamment une analyse descriptive ou statistique des données.

Le rapport final prend en considération les données de toutes les personnes s'étant prêtées à la recherche.

Les différents documents liés à la recherche sont conservés pendant au moins 10 ans après la fin de la recherche biomédicale ou son arrêt anticipé.

## 6. SUIVI DES SUJETS AYANT PARTICIPE A CE TYPE D'ESSAIS

L'Afssaps recommande d'une façon générale que les sujets ayant participé à une recherche biomédicale prévoyant une biopsie cutanée invasive, reçoivent lors de leur dernière visite, une information orale et écrite leur demandant de contacter le lieu de recherches pour toute réaction cutanée anormale constatée faisant suite à la réalisation de la (ou les) biopsie(s) et/ou à l'utilisation de l'élément ou des éléments d'essai.

De même, il est recommandé de remettre aux sujets ayant participé à l'essai un document précisant notamment les éléments suivants :

- titre et objectif(s) de la recherche concernée (avec numéro de référence de l'essai) ;
- date de l'essai et des examens (tests) complémentaires effectués ;
- catégorie de l'élément ou des éléments d'essai concerné(s) ;
- nombre, site anatomique de réalisation et taille de la ou des biopsie(s) ayant été pratiquée(s) ;
- technique de réalisation de la ou des biopsie(s) ;
- persistance d'une cicatrice, indiquée en termes clairs.

L'investigateur s'assure du suivi des sujets ayant présenté une complication liée à la pratique de la biopsie et/ou une réaction d'intolérance à l'élément ou aux éléments d'essai jusqu'à complète résolution. La conduite à tenir est décidée par l'investigateur et les soins éventuels sont pris en charge par le promoteur de l'essai.

Les éléments caractérisant la complication et les éventuelles investigations menées sont répertoriés pour chaque sujet par l'investigateur et versés à son dossier médical.

Un document explicitant spécifiquement la nature des réactions constatées au cours de l'essai (descriptif de la réaction, de sa gravité, conclusion de l'investigateur sur la nature de la réaction, son imputabilité à l'élément d'essai étudié, ...) est remis à ces sujets.

Il est recommandé que le lieu de recherches, défini comme étant l'installation habilitée pour la réalisation des études, conserve une copie de ces documents et tienne à jour un registre des sujets ayant présenté un évènement indésirable.

## 7. ASPECTS ETHIQUES

L'essai doit être réalisé dans le respect du code de la santé publique qui reprend en la matière, les grands principes de la déclaration d'Helsinki (1964) et de ses révisions successives : informations préalables du sujet par l'investigateur avant son inclusion dans un essai (cf. paragraphe 5.1 : *Sélection, recrutement, inclusion et information préalable*), signature d'un consentement libre, éclairé et exprès par le sujet, droit du sujet de sortir librement, sans justification de sa part, de l'essai dans lequel il a été inclus.

De même, le lieu de réalisation de l'essai doit conformément à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique disposer de moyens humains, matériels et techniques adaptés au protocole et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des participants.

Tout essai de ce type doit obtenir l'avis d'un Comité de protection des personnes avant sa mise en œuvre en France.

Tous les renseignements concernant l'état de santé des sujets tels que, les résultats des examens cliniques, effectués avant l'étude, pour leur sélection et leur admission, sont soumis aux règles du secret médical. Le lieu de recherches ne peut les communiquer au promoteur avec leur identité. Le lieu de recherches doit assurer l'anonymat des informations recueillies dans le cadre de l'essai.

Le promoteur doit contracter conformément à l'article L. 1121-10 du code de la santé publique une assurance propre à l'essai, destinée à garantir les éventuels dommages résultant de la recherche.

## 8. CONCLUSION

La pratique de biopsies cutanées invasives (prélèvement cutané dont la profondeur dépasse le stratum corneum) dans le cadre des recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques peut se justifier notamment dans le but d'obtenir une objectivation de l'effet recherché (sur des critères cliniques, histologiques et biophysiques) avec un ou des produit(s) cosmétique(s) contenant certains actifs innovants.

Ces recommandations qui s'adressent 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 toutes personnes intervenant de l'élaboration du protocole à la réalisation de l'acte, ont pour but :

- d'une part, de décrire les conditions de réalisation à la pratique de biopsies cutanées invasives dans le cadre des recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques ;
- d'autre part, de déterminer les impératifs rendus nécessaires par cette pratique.

Aux termes de ces recommandations, la pratique d'une biopsie cutanée invasive dans le cadre d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique, ne devrait être réalisée que si les conditions suivantes sont remplies :

- une absence de risque notamment au regard des différentes substances entrant dans la composition de l'élément ou des éléments d'essai étudié(s) et au regard de ses ou leurs conditions d'utilisation ;
- une justification scientifique de la réalisation de la biopsie cutanée invasive et des analyses prévues sur les prélèvements biopsiques ;
- le suivi rigoureux de la méthodologie décrite dans ce document, notamment pour ce qui concerne les critères d'inclusion et de non inclusion des sujets, ainsi que le déroulement de la recherche ;
- une information claire et détaillée des sujets et l'obligation de leur suivi à l'issue de la recherche.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wahie S, Lawrence C.M. Wound complications following diagnostic skin biopsies in dermatology inpatients. Arch Dermatol 2007, 143, 1267-1270.
2. Christenson L.J, Phillips P.K, Weaver A.L, Otley CC. Primary closure vs second- intention treatment of skin punch biopsy sites. Arch Dermatol 2005, 141, 1093-1099.