

**Recommandations relatives aux
recherches biomédicales portant
sur des produits cosmétiques
entrant dans le champ
d'application de la loi relative à la
politique de santé publique du
09 août 2004**

| Avril 2013

SOMMAIRE

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | RAPPEL DE LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR POUR LES PRODUITS COSMETIQUES | 4 |
| 1.1 | LA DEFINITION D'UN PRODUIT COSMETIQUE | 4 |
| 1.2 | LA COMPOSITION D'UN PRODUIT COSMETIQUE | 5 |
| 1.3 | LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION, LES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE ET LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES | 6 |
| 1.4 | AUTRES DISPOSITIONS REGLEMENTAIRES | 6 |
| 2. | PROTECTION DES PERSONNES SE PRETANT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES : LA LOI DU 9 AOÛT 2004 | 7 |
| 2.1 | PRESENTATION DE LA LOI..... | 7 |
| 2.2 | PROCEDURE A SUIVRE POUR LES RECHERCHES SUR LES PRODUITS COSMETIQUES SOUMIS A LA LOI DU 9 AOÛT 2004 | 9 |
| 2.3 | ROLE DE L'ANSM | 9 |
| 3. | RECHERCHES ENTRANT DANS LE CHAMP D'APPLICATION DE LA LOI DU 9 AOÛT 2004 : PARAMETRES A PRENDRE EN COMPTE | 9 |
| 3.1 | LA METHODE D'INVESTIGATION | 10 |
| 3.2 | LA SECURITE DU PRODUIT COSMETIQUE | 11 |
| 3.3 | LES VOLONTAIRES | 13 |
| 3.4 | CONCLUSION | 14 |
| 4. | TEXTES DE REFERENCE | 15 |
| 5. | ANNEXES | 16 |

INTRODUCTION

A partir du guide du champ d'application de la loi du 20 décembre 1988 ⁽¹⁾ établi en 1991 et édité par la Direction Générale de la Santé et suite au remplacement de cette loi par la loi relative à la politique de santé publique (LOSP) du 9 août 2004 ⁽²⁾, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a entrepris, en collaboration avec les experts du groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques, de l'industrie et de ses prestataires de service dans le domaine de la recherche biomédicale, l'élaboration de recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques.

Ces recommandations ont pour objectif d'exposer les principes devant guider les promoteurs pour déterminer si une recherche biomédicale entre ou non dans le champ d'application de la loi du 9 août 2004 ⁽²⁾. Chaque recherche étant conçue de manière spécifique, il importe que le promoteur applique une démarche au cas par cas pour répondre à la question du choix du cadre réglementaire dans lequel celle-ci s'inscrit.

Ces recommandations sont destinées à être diffusées auprès de toutes les personnes impliquées dans la réalisation de recherches biomédicales (promoteurs, investigateurs, prestataires de service...).

Ce document est constitué de trois parties :

- 1- La première rappelle la réglementation communautaire et nationale concernant les produits cosmétiques ;
- 2- La deuxième expose les principes de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ⁽²⁾ ;
- 3- La troisième présente la démarche et les paramètres à prendre en compte pour déterminer si une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique entre dans le champ d'application de la loi du 9 août 2004.

1. RAPPEL DE LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR POUR LES PRODUITS COSMETIQUES

Depuis la loi du 1^{er} juillet 1998 ⁽³⁾ relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle sanitaire des produits destinés à l'homme, l'ANSM est chargée de l'application des lois et règlements ayant trait aux produits cosmétiques.

Les produits cosmétiques sont réglementés par la Directive européenne 76/768/CEE du Conseil modifiée ⁽⁴⁾ qui a été transposée en droit français dans le Code de la santé publique aux articles L. 5131-1 et suivants et articles R. 5131-1 et suivants. Cette directive sera remplacée, à compter du 11 juillet 2013, par le règlement (CE) n° 1223/2009 du parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

Selon l'article L. 5131-4 du Code de la santé publique, un produit cosmétique mis sur le marché ne doit pas nuire à la santé humaine. La responsabilité de la sécurité d'un produit cosmétique incombe à l'industriel, c'est à dire au fabricant ou au responsable de la mise sur le marché de ce produit.

Pour ce faire, il doit se conformer à la réglementation et, en particulier, se conformer aux listes de substances prévues dans les annexes de la Directive 76/768/CEE modifiée ⁽⁴⁾ qui sont transposées en droit français par les arrêtés du 6 février 2001 modifiés, avoir procédé à la déclaration d'ouverture et d'exploitation de son établissement de fabrication, de conditionnement ou d'importation de produits cosmétiques à l'ANSM (article L. 5131-2 du Code de la santé publique), et avoir déposé sa formule auprès des centres antipoison désignés par arrêté (article L. 5131-7 du Code de la santé publique) ou avoir notifié à la Commission européenne certaines informations sur un portail dédié aux produits cosmétiques commercialisés au sein de l'Union européenne (article 13 du règlement européen précité).

Il doit également tenir à disposition des autorités compétentes, à des fins de contrôle, un dossier comportant entre autres, une « évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini, établie notamment en prenant en considération le profil toxicologique général des ingrédients, leur structure chimique et leur niveau d'exposition » (article R. 5131-2 du Code de la santé publique). Des données in silico, in vitro issues de méthodes alternatives, ex-vivo peuvent s'avérer nécessaires.

Toutefois, ces données ne sont pas directement extrapolables à l'homme et ont une valeur prédictive limitée. D'un point de vue scientifique et éthique, des études sur le produit fini chez l'homme sont souvent nécessaires afin d'évaluer, de confirmer, l'efficacité, la tolérance, et l'acceptabilité cosmétique des produits finis.

Cette obligation d'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit cosmétique doit permettre à l'utilisateur final de disposer d'un produit cosmétique sûr.

Les données existantes en matière d'effets indésirables pour la santé humaine résultant de l'utilisation du produit cosmétique doivent être consignées dans le dossier du produit par l'industriel (article R. 5131-2 du Code de la santé publique).

1.1 LA DEFINITION D'UN PRODUIT COSMETIQUE

Un produit cosmétique est défini de la façon suivante (article L. 5131-1 du Code de la santé publique) :

« On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

La destination d'un produit cosmétique étudié dans le cadre d'une recherche biomédicale doit répondre à cette définition. En effet, un produit testé, même s'il n'est pas utilisé dans la recherche pour nettoyer, parfumer, modifier l'aspect, protéger, maintenir en bon état ou corriger les odeurs des diverses parties superficielles du corps humain où il est appliqué, comme par exemple lors d'une recherche qui utiliserait la méthode des patchs tests simples, doit pourtant avoir comme destination finale une des propriétés décrites ci-dessus.

De plus, l'objectif d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ne doit pas être de traiter ou prévenir une pathologie et les critères d'inclusion et de non-inclusion de la recherche doivent être en accord avec cet objectif.

Cependant, la recherche peut porter sur un produit cosmétique utilisé en tant que complément d'un traitement d'une pathologie, mais le protocole de la recherche doit alors prévoir l'utilisation d'un produit de santé pour le traitement de cette pathologie.

En cas de doute, il est recommandé de se rapprocher des services de l'ANSM compétents en la matière (Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques, DMTCOS).

En outre, les résultats des recherches biomédicales réalisées pourront permettre de justifier les allégations qui seront revendiquées sur le produit une fois qu'il sera mis sur le marché. Ces allégations devront rester dans le cadre de la définition des produits.

1.2 LA COMPOSITION D'UN PRODUIT COSMETIQUE

Les ingrédients interdits, soumis à restriction ou encore autorisés dans la composition d'un produit cosmétique sont définis dans la Directive 76/768/CEE modifiée ⁽⁴⁾ qui prévoit dans ses annexes les listes suivantes qui sont, en France, publiées par arrêté et régulièrement mises à jour (arrêtés du 6 février 2001 modifiés) :

- Annexe II : la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques
- Annexe III : la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des conditions et restrictions fixées par cette liste
- Annexes IV, VI et VII : la liste des colorants (annexe IV), des agents conservateurs (annexe VI), des filtres ultraviolets (annexe VII) que peuvent contenir les produits cosmétiques.

Une recherche biomédicale peut être réalisée en vue de développer un nouveau type de produit cosmétique en particulier pour un usage nouveau. Certaines recherches peuvent donc porter sur des produits incorporant dans leur formulation par exemple un ingrédient à des concentrations supérieures à celles autorisées ou un ingrédient utilisé pour un usage non prévu par la réglementation ou respectant les conditions d'obtention prévues par la

réglementation en vigueur. Toute recherche entrant dans ce cadre doit être considérée comme une recherche biomédicale et doit faire l'objet d'une autorisation par l'ANSM.

En vue d'obtenir cette autorisation, les éléments justifiant les concentrations utilisées et les conditions d'usage ainsi que les éléments permettant une évaluation approfondie de la sécurité du produit fini devront être fournis à l'ANSM.

Ainsi, dans le cadre de la loi du 9 août 2004, la demande d'autorisation d'une recherche biomédicale devra être accompagnée d'un dossier permettant notamment d'attester de l'innocuité du produit cosmétique à étudier. Les documents constitutifs de ce dossier sont prévus par un arrêté.

1.3 LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION, LES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE ET LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES

La fabrication des produits cosmétiques doit être effectuée en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) prévues à l'article L. 5131-5 du Code de la santé publique. Il existe une norme intitulée « Cosmétiques – Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)– Lignes Directrices relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication NF EN ISO 22716 » dont les principes guident la fabrication et le conditionnement de produits cosmétiques.

Cette norme, en vertu des dispositions des articles 8 et 40 du règlement (CE) n°1223/2009 précité, sera opposable à compter du 11 juillet 2013.

Le respect de ces BPF est présumé dès lors que la fabrication et le conditionnement sont effectués conformément à la norme NF EN ISO 22716.

L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine de ces produits doit être exécutée en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (article L. 5131-5 du Code de la santé publique) prises en application des Directives 76/768/CEE, 86/609/CEE et 2004/10/CE et dont les principes ont été définis par l'arrêté du 10 août 2004 ⁽⁵⁾ et précisés pour certains points dans l'avis aux fabricants ou aux responsables de mise sur le marché d'un produit cosmétique ⁽⁶⁾.

Concernant les recherches biomédicales mises en œuvre sur les produits cosmétiques, la loi du 9 août 2004, modifiée par l'ordonnance n° 2005-1087 du 1^{er} septembre 2005 ⁽⁷⁾, prévoit des recommandations de bonnes pratiques qui seront publiées par décision du Directeur Général de l'Afssaps. Ces recommandations préciseront notamment les règles fixant les conditions d'étiquetage des produits à tester.

Comme il n'existe pas, au plan communautaire ou international, de texte relatif aux Bonnes Pratiques pour les recherches biomédicales concernant les produits cosmétiques, les recommandations en droit français s'inspireront, pour les principes, des lignes détaillées élaborées dans le processus ICH pour les médicaments (ICH E6 Good Clinical Practice-1996 ; voir également Directive 2001/20/CE⁽¹⁰⁾).

1.4 AUTRES DISPOSITIONS REGLEMENTAIRES

La déclaration obligatoire d'ouverture et d'exploitation d'un établissement de fabrication, de conditionnement ou d'importation de produits cosmétiques à l'ANSM telle que définie à l'article L. 5131-2 du Code de la santé publique, est requise pour un produit cosmétique à tester lors d'une recherche biomédicale.

La transmission des formules aux centres antipoison prévue à l'article L. 5131-7 du Code de la santé publique n'est requise pour un produit cosmétique testé lors d'une recherche biomédicale uniquement que s'il a déjà été mis sur le marché.

Les règles d'étiquetage prévues aux articles R. 5131-4 et suivants du Code de la santé publique sont applicables uniquement à un produit cosmétique mis sur le marché.

Dans l'attente de recommandations de bonnes pratiques, on estime que l'étiquetage des produits cosmétiques testés devrait notamment comporter les éléments suivants :

- le nom et les coordonnées d'une personne à joindre en vue de l'obtention d'informations sur la recherche (pour les recherches nécessitant l'utilisation du produit étudié dans un lieu autre que le lieu d'investigation),
- le numéro de code de la recherche attribué par le promoteur,
- le numéro de code du produit,
- le numéro de lot de fabrication ou de conditionnement en cas de double insu,
- la date limite de validité dans les conditions de la recherche biomédicale si elle est inférieure à 30 mois,
- l'inscription suivante : « Utilisation exclusive dans le cadre de la recherche biomédicale ».

2. PROTECTION DES PERSONNES SE PRETANT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES : LA LOI DU 9 AOÛT 2004

2.1 PRESENTATION DE LA LOI

La recherche biomédicale française est encadrée par la loi relative à la politique de santé publique (LOSP) du 9 août 2004 ⁽²⁾. Cette loi instaure notamment un régime d'autorisation préalable à la réalisation d'une recherche biomédicale pour les produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et à finalité cosmétique tels que mentionnés à l'article L.5311-1 du Code de la santé publique.

Cette loi offre un cadre légal aux « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement de connaissances biologiques ou médicales » que l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique définit sous le terme de « recherches biomédicales ».

Elle permet d'autoriser la réalisation de ces recherches sur l'être humain par dérogation à l'article 16-3 du Code civil selon lequel « il ne peut être porté atteinte à l'intégrité sur l'être humain qu'en cas de nécessité thérapeutique ».

Cette loi organise la protection des personnes et assure la qualité des résultats.

Les principales dispositions nouvelles de la loi portent notamment sur les points suivants :

⇒ **l'exclusion de certaines recherches du champ d'application de la loi**
(article L. 1121-1 du Code de la santé publique).

En effet, l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique prévoit que les dispositions relatives aux recherches biomédicales ne s'appliquent pas « aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance », c'est à dire aux recherches dites non interventionnelles. Par ailleurs, l'article R. 1121-2 du Code de la santé publique entend par recherches non interventionnelles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du Code de la santé publique « comme toute recherche dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle. Elles se

conformement ... 5° pour les recherches portant sur les produits cosmétiques ou les produits de tatouage, à toutes études menées chez des volontaires sains, à l'aide de méthodes d'investigations à risque négligeable, sur des produits dont la sécurité d'emploi est établie, lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales d'emploi ou selon des méthodes reproduisant ces conditions ».

⇒ **la suppression de la distinction entre recherche avec bénéfice individuel direct (BID) et recherche sans bénéfice individuel direct (SBID) avec le maintien notamment d'un système d'autorisation de lieux.**

Les lieux de recherches restent encadrés par les dispositions introduites à l'article L. 1121-13 du Code de la santé publique. En effet, certains lieux de recherche, de par la nature des recherches qui y sont menées, doivent faire l'objet d'une autorisation, qui est délivrée pour une durée déterminée, par le directeur général de l'agence régionale de santé ou par le ministre de la défense si le lieu relève de son autorité.

A l'entrée en vigueur des textes d'application de la Loi relative à la politique de santé du 9 août 2004 ⁽²⁾, seuls seront soumis à autorisation pour une durée déterminée, un lieu autre qu'un lieu de soin ainsi qu'un service hospitalier et tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque les recherches nécessitent des actes autres que ceux habituellement réalisés ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence.

⇒ **l'instauration d'un régime d'autorisation de la recherche biomédicale : soit implicite, soit expresse (article L. 1123-8 et L. 1125-3 du Code de la santé publique), délivrée par l'ANSM dans un délai fixé par voie réglementaire.**

Les nouvelles dispositions législatives imposent au promoteur de la recherche biomédicale portant sur des produits cosmétiques d'adresser à l'ANSM une demande d'autorisation pour toutes recherches biomédicales.

Autorisation implicite

A l'expiration du délai fixé par voie réglementaire, le silence gardé par l'ANSM vaut autorisation.

De plus, le promoteur soumet le projet de recherche biomédicale au comité de protection des personnes. Le comité doit se prononcer par avis dans un délai fixé par voie réglementaire.

Autorisation expresse

Certaines recherches biomédicales nécessitent une autorisation expresse de l'ANSM avant de pouvoir débuter. Le silence gardé par l'ANSM à l'expiration de ce délai vaut dans ce cas rejet de la demande d'autorisation.

Ces autorisations expresses seront requises pour les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques contenant :

- des ingrédients d'origine animale dont la liste sera fixée par voie réglementaire ;
- des organismes génétiquement modifiés.

⇒ **des dispositions spécifiques relatives au suivi des recherches biomédicales réalisées avec des produits cosmétiques (article L. 1123-10 du Code de la santé publique) sont instaurées.**

Au terme de la loi, le promoteur devra déclarer à l'ANSM les suspicions d'effets indésirables survenus lors de recherches biomédicales de produits cosmétiques dans des délais fixés par voie réglementaire (article R. 1123-49 du Code de la santé publique).

Les suspicions d'effets indésirables à déclarer sont précisées dans le décret d'application 2006-477 du 26 avril 2006⁽⁸⁾ pris en application de la loi du 9 août 2004. Les formalités de déclaration seront précisées par arrêté.

En outre, le promoteur établira un rapport relatif à la sécurité des personnes qui se sont prêtées à la recherche, ainsi qu'une analyse de ces effets indésirables (article R. 1123-53 du Code de la santé publique).

2.2 PROCEDURE A SUIVRE POUR LES RECHERCHES SUR LES PRODUITS COSMETIQUES SOUMISES A LA LOI DU 9 AOUT 2004

Suite à ces nouvelles dispositions, les recherches portant sur les produits cosmétiques soumises à la loi doivent suivre la procédure établie par les textes d'application.

Ces textes sont accessibles sur le site internet de l'ANSM, en suivant le lien ci-dessous :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/Reglementation/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/Reglementation/(offset)/1)

2.3 ROLE DE L'ANSM

De par la loi du 1^{er} juillet 1998⁽³⁾, l'ANSM est en charge de l'évaluation et du contrôle des produits de santé définis à l'article L. 5311-1 du Code de la santé publique, et donc des produits cosmétiques.

A ce titre, elle reçoit, évalue et contrôle l'ensemble des activités liées aux recherches biomédicales menées en France sur ces produits.

Plusieurs directions de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont concernées.

Au sein de la Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques, (DMTCOS), le pôle dispositifs médicaux grand public et des cosmétiques assure notamment l'évaluation et le suivi des recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques.

Ce texte de recommandations a été élaboré à l'attention des investigateurs et promoteurs par l'Afssaps (devenue ANSM) en collaboration avec les experts du groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques. Il porte sur les paramètres à prendre en compte afin de déterminer précisément si une recherche entre ou non dans le champ d'application de la loi du 9 août 2004.

3. RECHERCHES ENTRANT DANS LE CHAMP D'APPLICATION DE LA LOI DU 9 AOUT 2004 : PARAMETRES A PRENDRE EN COMPTE

Il a été vu précédemment que, selon les principes généraux de la loi, certaines recherches biomédicales ne sont pas soumises au dispositif d'autorisation prévu par la loi. Ces recherches sont dénommées « recherches non interventionnelles ».

En ce qui concerne les produits cosmétiques, les recherches non interventionnelles sont des études menées chez des volontaires sains, à l'aide de méthodes d'investigations à risque négligeable, sur des produits cosmétiques dont la sécurité d'emploi est établie, lorsqu'ils sont appliqués dans des conditions normales ou selon des méthodes reproduisant ces conditions.

Afin de déterminer plus précisément si une recherche biomédicale portant sur des produits cosmétiques entre ou pas dans le champ d'application de la loi, il a paru pertinent d'explicitier les trois paramètres suivants :

- la méthode d'investigation,
- le produit cosmétique en lui-même,
- les volontaires se prêtant à la recherche.

3.1 LA METHODE D'INVESTIGATION

Différents types de méthodes peuvent être mises en œuvre au cours des recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques :

- des méthodes biométriologiques,
- des méthodes vérifiant la tolérance cutanée et l'allergénicité,
- des méthodes photobiologiques,
- des méthodes odontologiques.

Certaines de ces méthodes sont susceptibles de présenter un risque pour le volontaire participant à l'étude. Aussi, les recherches biomédicales utilisant une méthode d'investigation dite « à risque » entrent dans le champ d'application de la loi.

Les critères retenus permettant de déterminer si une **méthode** est **à risque** sont les suivants :

- **le caractère douloureux** : scarification, arrachage de cheveux, piqûre... ,
- **la prise de médicaments ou de substances ayant une activité pharmacologique** prévue par le protocole de l'étude : anesthésiques locaux, psoralènes, corticoïdes...,
- l'exposition du volontaire à un risque accru de sensibilisation à un produit auquel il n'était pas sensibilisé auparavant ou l'éventualité de provoquer une réaction allergique chez un volontaire déjà sensibilisé,
- la possibilité d'entraîner la persistance de **marques définitives** ou de **cicatrices**.

La méthode d'investigation d'une recherche biomédicale est dite « à risque » si elle répond à un ou plusieurs critères sus-cités.

A l'inverse, la méthode d'investigation d'une recherche biomédicale est dite « non à risque » si elle ne répond à aucun des critères sus-cités. En règle générale, il s'agit de méthodes d'investigation mises en œuvre dans des tests faisant appel aux conditions normales d'application du produit cosmétique étudié, visant à :

- évaluer l'acceptabilité par le consommateur du produit cosmétique (douceur, texture, facilité d'application...),
- vérifier les performances du produit cosmétique (activité antipelliculaire d'un shampooing, hydratation de la peau...). Cette vérification des performances du produit cosmétique impose que l'évaluation ait été précédemment réalisée.

Une liste indicative des méthodes considérées comme ne présentant pas de risque (cf. annexe 1) et de celles considérées comme présentant un risque (cf. annexe 2) pour les volontaires qui se prêtent à la recherche a été établie dans le cadre de ces recommandations.

3.2 LA SECURITE DU PRODUIT COSMETIQUE

Il est rappelé que l'évaluation de la sécurité du produit cosmétique pour la santé humaine, et notamment l'identification et l'évaluation des risques liés aux ingrédients, est sous la responsabilité d'une personne qualifiée et communément appelée « évaluateur de la sécurité » (article R. 5131-2 du Code de la santé publique et arrêté du 25 août 1999).

La sécurité d'un produit cosmétique repose sur la composition du produit, le type d'ingrédients utilisés, leur origine, leur qualité et leur profil toxicologique. Ce sont ces critères qui font entrer ou non la recherche biomédicale dans le champ d'application de la loi. La catégorie du produit cosmétique fini, telle que définie par l'arrêté du 30 juin 2000, ainsi que sa forme cosmétique ne permettent pas, à elles seules, de déterminer si une recherche biomédicale entre dans le champ d'application de la loi.

Dans un objectif d'innovation, certaines recherches biomédicales peuvent porter sur des produits incorporant dans leur formulation un ingrédient nouveau ou des concentrations d'un ingrédient supérieures à celles autorisées ou pour un usage non prévu par la réglementation.

Aussi, doivent entrer dans le champ d'application de la loi, les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques contenant des ingrédients dont :

- la sécurité n'est pas garantie du fait de données toxicologiques insuffisantes ou ne permettant pas d'exclure un risque,
- l'utilisation est effectuée à des fins autres que celles autorisées par la réglementation.

Une attention particulière doit être apportée par la personne qualifiée « responsable de l'évaluation de la sécurité du produit cosmétique soumis à la recherche biomédicale » lorsque celui-ci renferme notamment des ingrédients « nouveaux » ou des ingrédients « connus à risque ».

L'état de la réglementation permet actuellement de considérer a minima :

- un nouvel ingrédient comme une substance non répertoriée dans l'EINECS (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances) et qui n'a pas encore de numéro ELINCS (European List of Notified Chemical Substances).

- un ingrédient « connu à risque », comme :

- une substance non réglementée (c'est à dire non inscrite dans les listes des annexes II, III, IV, VI et VII de la Directive 76/768/CEE modifiée ⁽⁴⁾, ces listes étant publiées et régulièrement mises à jour, en France, par les arrêtés du 6 février 2001) susceptible de présenter un risque toxicologique dans les conditions d'emploi envisagées dans la recherche (concentration, dose, surface, excipient, caractère rincé ou non) définies par la personne qualifiée de « responsable de la sécurité du produit considéré »,
- ou une substance réglementée (c'est à dire inscrite dans les listes des annexes III, IV, VI et VII de la Directive 76/768/CEE modifiée ⁽⁴⁾, ces listes étant publiées et régulièrement mises à jour, en France, par les arrêtés du 6 février 2001) utilisée en dehors des conditions prévues par la réglementation,

☛ ou une substance destinée à être inscrite dans les annexes IV, VI ou VII de la Directive 76/768/CEE modifiée (arrêtés du 6 février 2001 modifiés).

Cas particulier des recherches faisant entrer plusieurs catégories de produits de santé :

Il s'agit de recherches biomédicales comparant l'effet d'un produit cosmétique versus un produit à finalité sanitaire de qualification juridique différente : un médicament ou un dispositif médical par exemple. Le plus souvent, ce sont des recherches « produit cosmétique » versus « médicament » où le médicament est le produit de référence.

Ces recherches comparatives, si elles sont interventionnelles, devront systématiquement entrer dans le champ d'application de la loi. Les pré-requis nécessaires à la demande d'autorisation sont à apprécier au cas par cas, en fonction de l'objectif présenté. Il est recommandé, en cas de doute, de demander l'avis de l'ANSM (Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques, DMTCOS).

3.3 LES VOLONTAIRES

3.3.1 Volontaires atteints d'une pathologie

Afin de déterminer si une recherche biomédicale entre ou non dans le cadre de la loi du 9 août 2004, les caractéristiques des volontaires inclus dans la recherche doivent également être prises en considération.

Des recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques peuvent être menées chez des volontaires présentant une pathologie avérée au niveau de l'organe ciblé par le produit cosmétique (exemples : mycose vaginale, conjonctivite, gingivite, lucite, acné et dermatite séborrhéique...) ou une pathologie/affection générale en cours (exemples : diabète, sensibilisation connue à un ingrédient, terrain allergique avéré...).

La notion de pathologie de la peau ou d'un autre organe cible chez le volontaire est indispensable à prendre en compte, notamment lorsque la couche cornée est altérée (exemples : dermatite atopique, eczéma chronique ou récidivant, psoriasis).

En effet, la réalisation de ce type de recherche est susceptible de faire courir le risque de déclencher, révéler ou aggraver une pathologie pour le sujet participant à la recherche : une surveillance accrue du volontaire est donc mise en œuvre.

Les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques qui incluent des volontaires atteints d'une pathologie avérée au niveau de l'organe cible ou d'une pathologie/affection générale entrent donc dans le champ d'application de la loi quelles que soient la méthode d'investigation utilisée et la sécurité du produit cosmétique étudié.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion des sujets se prêtant à la recherche pouvant faire appel à des volontaires sains ou malades devront donc être précisément définis.

A noter les pathologies telles que l'acné, la dermatite séborrhéique (avec inflammation), une xérose chez des sujets atteints de dermatite atopique ou à tendance atopique, l'ichtyose, la couperose de la rosacée, le prurit, l'insuffisance veineuse, la lucite estivale bénigne et la dermatite atopique, font entrer la recherche dans le champ d'application de la loi. Par contre, une recherche menée chez des sujets souffrant d'une dermatite séborrhéique sans érythème, ou d'une xérose d'origine physiologique ou d'une érythrose (stade I de la rosacée), pourra être réalisée hors du champ de la loi, excepté si elle y entre via un autre critère.

3.3.2. Volontaires sains nécessitant une procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance

Lorsqu'une procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance est mise en œuvre dans un protocole, elle fait entrer la recherche dans le champ d'application de la loi, quelles que soient la méthode d'investigation utilisée et la sécurité du produit cosmétique étudié. On entend par procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance, la réalisation d'un acte ou geste médical à différents moments du protocole, ou encore une surveillance médicale rendue nécessaire par la catégorie de personnes incluses dans la recherche. Par exemple, la réalisation de prélèvements au niveau des téguments, des phanères et des muqueuses est considérée comme un acte médical qui ne peut être réalisé que par un médecin ou par une personne habilitée sur prescription médicale. Quant aux catégories de personnes nécessitant une surveillance médicale, femmes enceintes et enfants peuvent être notamment concernés.

3.4 CONCLUSION

La loi du 9 août 2004 définit toutes les recherches biomédicales, encadre les recherches biomédicales dites « interventionnelles » et notamment celles portant sur les produits cosmétiques. Compte-tenu de la diversité des types de recherches biomédicales mises en œuvre en cosmétologie, il est nécessaire d'aider les promoteurs et les investigateurs à préciser quelles sont les recherches qui entrent dans le champ d'application de la loi car présentant un risque pour le volontaire qui s'y prête.

L'Afssaps, en collaboration avec les experts du groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques, a défini trois paramètres à prendre en compte afin de déterminer précisément si une recherche entre ou non dans le champ d'application de la loi du 9 août 2004 :

- la méthode d'investigation mise en œuvre,
- la sécurité du produit cosmétique étudié,
- les volontaires inclus.

Devront être soumises aux dispositions de la loi et donc être considérées comme recherches biomédicales, les recherches présentant les caractéristiques suivantes :

- la méthode d'investigation mise en œuvre est considérée comme « à risque » quels que soient la sécurité du produit cosmétique étudié (suffisamment établie ou non) et les caractéristiques des volontaires inclus (sains, ou présentant une pathologie locale ou générale),
- la sécurité du produit cosmétique étudié n'est pas suffisamment établie (nouvel ingrédient, ingrédient « connu à risque »), quelles que soient les caractéristiques des volontaires inclus (sains, ou présentant une pathologie locale ou générale) et même si la méthode d'investigation mise en œuvre est considérée comme « non à risque »,
- la participation de volontaires présentant une pathologie avérée au niveau de l'organe ciblé par le produit cosmétique ou une pathologie/affection générale,
- la participation de volontaires sains nécessitant une procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance mise en œuvre dans le protocole, quels que soient la sécurité du produit cosmétique étudié (suffisamment établie ou non) et la méthode d'investigation mise en œuvre et les caractéristiques des volontaires inclus : ainsi la participation des personnes mentionnées aux articles L. 1121-5 et L. 1121-7 du Code de la santé publique peut entraîner une surveillance particulière.
- les recherches faisant entrer plusieurs catégories de produits à finalité sanitaire de statut juridique différent, quelles que soient la méthode d'investigation utilisée, la sécurité du produit cosmétique étudié et les caractéristiques des volontaires inclus (sains, ou présentant une pathologie locale ou générale),

En conclusion, l'existence potentielle d'un ou plusieurs risques, liés à l'un ou à plusieurs de ces paramètres conduit systématiquement le promoteur à prendre la décision de conduire son projet dans le cadre de la loi du 9 août 2004. Les méthodes citées en annexe ne le sont qu'à titre indicatif. L'autorisation ou non de réaliser une recherche biomédicale prendra également en compte le risque encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche par rapport au bénéfice escompté ou par rapport à l'intérêt de la dite recherche.

4. TEXTES DE REFERENCE

1. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (Loi HURIET-SERUSCLAT ; J.O.R.F. du 22 décembre 1988 – NOR : SPSX8810045L)
2. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (J.O.R.F. du 11 août 2004 – NOR : SANX0300055L)
3. Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme (J.O.R.F. du 2 juillet 1998 – NOR : MESX9702267L)
4. Directive du Conseil n° 76/768/CEE du 27 juillet 1976 modifiée concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques (J.O.C.E. du 27 septembre 1976 – L262 p169)
5. Arrêté du 10 août 2004 pris pour l'application de l'article L. 5131-5 du Code de la santé publique relatif aux bonnes pratiques de laboratoire pour les produits cosmétiques (J.O.R.F. n° 218 du 18 septembre 2004 page 16279 texte n° 21 ; NOR : SANP0422540A)
6. Avis aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché d'un produit cosmétique relatif à l'information concernant l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine prévue à l'article R. 5131-2, paragraphe 4, du Code de la santé publique au regard notamment des essais de sécurité devant être réalisés selon les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) figurant en annexe de l'arrêté du 10 août 2004 ⁽⁵⁾ (B.O. n° 2005-7 du 15 août 2005 ; NOR : SANX0530258V)
7. Ordonnance n° 2005 -1087 du 1^{er} septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine (J.O.R.F. du 2 septembre 2005 ; NOR : SANX0500159R)
8. Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre I du titre II du livre premier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (JORF du 26 avril 2006).
9. Décision du 18 décembre 2001 relative à la création du groupe d'experts intitulé « groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques » (J.O.R.F. du 5 janvier 2002 ; NOR : MESM01244425)
10. Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (J.O.C.E. du 1^{er} mai 2001 – L121 p34)

5. ANNEXES

- Annexe 1page 17
- Annexe 2page 28

ANNEXE 1

| |
|---|
| <p style="text-align: center;">LISTE INDICATIVE DE METHODES D'INVESTIGATION CONSIDEREES COMME « NON A RISQUE »</p> |
|---|

I. LES METHODES BIOMETROLOGIQUES

A. ETAT DE SURFACE

- Relief cutané

Principe :

L'étude du relief cutané peut être réalisée grâce à la prise d'empreintes : obtention d'un relief négatif par moulage de la peau à l'aide d'une gomme siliconée.

Le relief de la réplique est alors analysé par :

- rugosimétrie mécanique : mesure profilométrique du relief par capteur tactile sur empreintes positives,
- rugosimétrie optique : mesure du profil tridimensionnel (ou bidimensionnel) par faisceau laser sur empreintes négatives (matériel utilisé : microscope laser à défocalisation, microscope confocal laser à balayage, interféromètre),
- vidéo microscopie : mesure du profil de la peau avec un vidéo microscope mobile à fibre optique couplé à un système informatique d'acquisition des données.

L'étude du relief cutané peut également être menée à l'aide de la méthode de projection de franges in vivo : cette méthode consiste à projeter un réseau de franges sur la peau (bandes de lumière blanche séparées par des bandes noires).

La déformation des franges par le relief cutané permet de reconstruire le profil 3D.

Cette méthode se fait sans contact avec la peau.

- Couleur de la peau

Principe :

La couleur de la peau est mesurée par colorimétrie, à l'aide par exemple d'un chromamètre. Il s'agit d'une analyse tridimensionnelle de la couleur (teinte, saturation, clarté) selon trois réponses proportionnelles aux composantes trichromatiques (rouge, bleu, vert) :

L^* = luminance ou clarté, a^* = teinte et saturation du vert/rouge, b^* = teinte et saturation du bleu/jaune.

La mesure de deux composantes responsables de la couleur de la peau (la mélanine et l'érythème) est réalisée à l'aide d'un réflectomètre basé sur le principe de l'absorption : une sonde émet une lumière dans trois longueurs d'onde définies.

- Acidité de la peau

Principe :

Mesure du pH à l'aide d'une électrode plane en verre posée sur la peau avec deux gouttes d'eau distillée.

- **Mouillabilité de la peau**

Principe :

Des gouttes sessiles de liquides sont déposées sur la surface de la peau : les angles de contact sont mesurés, la tension critique de mouillage de la surface (quantification de l'étalement) et l'énergie libre de surface (caractérisation de l'hydrophilie ou de la lipophilie) sont mesurées.

B. STRATUM CORNEUM

- **Desquamation**

Principe :

La mesure globale de la quantité de squames dans la couche de surface et leur degré d'agrégation est réalisée en appliquant sur une peau lavée et séchée un adhésif* transparent avec une forte pression pendant 5 secondes. L'adhésif est ôté puis collé sur une lame de verre et sa densité optique évaluée par spectrophotométrie. Sa densité optique est inversement proportionnelle à la quantité de squames.

- **Turnover**

Principe :

Le temps de renouvellement est évalué par la durée de persistance à la surface cutanée d'un colorant (dihydroxyacétone, chlorure de dansyle) appliqué de façon occlusive pendant 24h et ayant pénétré totalement le stratum corneum (5).

- **Douceur et cohésion**

Principe :

Un prélèvement épidermique superficiel réalisé avec un adhésif* spécifique est observé au microscope optique avec analyse d'images.

L'adhérence inter-cornéocytes et inter-couches cornées est mesurée.

* ou « strip » : méthode du « stripping » utilisée pour étudier la desquamation spontanée ou la cohésion intercellulaire.

C. HYDRATATION

- Capacitance ou conductance

Principe :

Différentes méthodes font appel à des mesures de capacitance ou de conductance pour mesurer le taux d'hydratation de la peau.

- Résonance magnétique nucléaire

Principe :

Mesure de la résonance des protons de l'eau contenue dans les 500 premiers microns de la peau.

- Perte insensible en eau (PIE)

Principe :

L'eau se déplace du derme vers la surface en imbibant les différentes couches par diffusion. Ce flux d'eau est appelé PIE. Naturellement protégée par un film hydro-lipidique à sa surface, la couche cornée freine ce processus d'évaporation. En cas d'altération de cette barrière physiologique, la PIE s'accélère rendant ainsi la peau sèche (5).

La PIE est évaluée à l'aide d'un tewamètre ou d'un évaporimètre en appliquant sur la peau une sonde spécifique mesurant le flux de pression partielle de vapeur d'eau évaporée entre 2 capteurs.

D. EXCRETION SEBACEE

- Niveau courant de sébum

Principe :

Méthode photométrique (utilisant un sébumètre ou un lipomètre) consistant à transférer le sébum de la surface cutanée sur un verre dépoli ou un film liposensible dont on mesure la densité optique.

- Excrétion par solvant

Principe :

Un solvant neutre des lipides est appliqué sur la peau pendant un temps déterminé. Les lipides de la surface sont ensuite pesés ou étudiés par chromatographie gazeuse.

- Gravimétrie

Principe :

Après avoir enlevé les lipides de surface, une plaque de bentonite absorbant le sébum est pesée avant et après application sur la peau.

- **Colorimétrie**

Principe :

La mesure de la densité et de l'activité des glandes sébacées se fait par coloration : les lipides sont absorbés sur papier, puis colorés par l'acide osmique (l'acide osmique est réduit en osmium de couleur noire en présence d'acides gras non saturés) (5) et quantifiés par une technique photo-électrique.

- **Film sensible**

Principe :

Un film polymère hydrophobe absorbant les lipides est appliqué sur la peau dégraissée. Le film blanc et opaque devient transparent au contact du sébum. Les lipides sont mesurés par une méthode photométrique.

E. SECRETION SUDORALE

- **Réaction colorée + analyse d'images**

Principe :

Application de plaques de verre avec un adhésif double face en présence de poudre d'amidon et d'iode sur surface à étudier. Puis, prise d'empreintes des glandes sudoripares et analyse d'images.

- **Rhodamine**

Principe :

La sueur peut être mise en évidence par application d'une poudre de rhodamine détectant l'eau sur la peau avant et pendant la sudation.

F. BIOMECANIQUE

- **Extension**

Principe :

Deux patins sont collés sur la peau : l'un est fixe, l'autre se déplace à vitesse constante. La force de résistance de la peau est mesurée en fonction du temps à l'aide par exemple d'un extensiomètre.

- **Torsion**

Principe :

Un anneau de peau est placé entre un disque central et une plaque périphérique collés par de l'adhésif double face et soumis à une torsion par application soudaine sur le disque d'un couple de rotation constant. L'angle de rotation obtenu est mesurée à l'aide par exemple d'un twistomètre.

- **Succion**

Principe :

Une chambre de succion est appliquée sur la peau puis, une dépression est programmée et maintenue quelques secondes avant d'être supprimée. La hauteur du soulèvement, la rétraction et la déformation résiduelle sont mesurées en fonction du temps et de la dépression à l'aide par exemple d'un cutomètre.

- **Mesure par propagation d'ondes acoustiques**

Principe :

Deux capteurs sont placés sur la zone à étudier. Le premier envoie les ondes et le second les réceptionne. La façon dont se propagent les ondes dépend de l'hydratation de la peau et de son élasticité. Le temps nécessaire aux ondes pour passer d'un capteur à l'autre est mesuré dans différentes directions.

- **Mesure par friction**

Principe :

Un palpeur sur lequel on applique une faible charge de façon constante est déplacé de façon uniaxiale sur la peau, et la force de friction qui s'exerce durant ce déplacement est mesurée.

- **Autres méthodes**

Principe :

Certaines méthodes de mesure des propriétés mécaniques font appel à l'impulsion d'une onde sur la peau ou encore d'un jet d'air. La méthode de ballistométrie fait appel à une petite charge qui frappe la peau et dont on étudie le rebondissement.

G. EPAISSEUR CUTANEE

- **Echographie B**

Principe :

Un capteur de 6 mm avec une fréquence de 20 Mhz et une large passante (25 MHz à 6 dB) permet la résolution axiale (0,07 à 0,1 mm). Une lentille acoustique permet une focalisation de 7 mm. On obtient une résolution latérale de 0,2 à 0,3 mm dans la zone focale. La coupe échographique est de 6 mm de largeur et 5 mm de profondeur.

- **Microscopie confocale in vivo**

Principe :

Cette méthode permet de mesurer de façon non destructive les épaisseurs du stratum corneum et de l'épiderme vivant.

- **L'OCT (Optical Coherence Tomographic)**

Principe :

Cette méthode, basée sur les principes d'interférométrie, permet de mesurer facilement l'épaisseur cutanée de l'épiderme.

H. CHEVELURE

- **Comptage des cheveux**

Les cheveux tombés lors du shampooing sont collectés grâce à un double filtre placé au fond de l'évier. Ils sont séchés, puis comptés manuellement sur une plaque en téflon.

- **Diamètre pileaire par analyse d'images**

Principe :

50 cheveux sont coupés et alignés sur des lames. Chaque lame est placée sous une caméra vidéo, puis analysée à travers une loupe par la caméra qui projette l'image sur l'écran. L'ordinateur calcule le diamètre moyen.

- **Macrophotographies**

Macrophotographies standardisées d'une zone identifiée non tatouée de 2 cm² rasée à 1 mm et analysée par un logiciel spécifique.

I. MICROCIRCULATION

- **Laser Doppler**

Principe :

Cette méthode repose sur le principe du changement de longueur d'onde de la lumière lorsqu'elle est réfléchiée par un objet en mouvement, en l'occurrence les hématies.

Pour les lasers doppler à contact (type PERIFLUX), une sonde émet un rayon laser monochromatique. La réflexion du rayon par les hématies donne le débit cutané superficiel.

Pour les lasers doppler à balayage (type MOOR), un faisceau laser monochromatique est placé à 10 ou 30 cm au-dessus du site étudié. La réflexion des rayons par les hématies donne le flux sanguin microcirculatoire cutané.

- **Pression d'oxygène transcutanée (TcP O₂)**

Principe :

La pression d'oxygène transcutanée permet de mesurer l'oxygène tissulaire.

- **Capillaroscopie**

Principe :

C'est une technique de visualisation des micro vaisseaux superficiels fondée sur la microscopie optique permettant une étude morphologique des capillaires.

- **Photoplethmismographie**

Principe :

Cette technique permet de mesurer les variations du volume sanguin cutané : une source de lumière est placée sur la peau et la lumière rétrodiffusée est récoltée par une cellule photoélectrique placée au même endroit. La quantité de lumière injectée est constante, l'intensité de la lumière rétrodiffusée dépend de la variation de la quantité d'hématies traversées par le flux lumineux, c'est à dire le volume vasculaire (5). Cette technique permet l'étude des débits vasculaires superficiels.

- **Thermographie à Infrarouge (IR)**

Principe :

Le principe de cette méthode est que toute surface chaude émet un rayonnement électromagnétique dont l'énergie dépend de sa température absolue. A la température de la surface cutanée, la longueur d'onde émise se situe dans l'infrarouge. La température de la surface cutanée peut donc être mesurée par son rayonnement infrarouge (5).

J. FONCTION BARRIERE

- **Solutions de nicotinate**

Principe :

Application de solutions de nicotinate sur la peau et quantification de la réaction cutanée.

- **Test de Mc Kenzie**

Principe :

Application de corticoïdes sous occlusion et mesure du blanchiment.

K. DETECTION DE LA SENSIBILITE

- **Stinging test**

Principe :

Le but est d'évaluer chez l'homme le niveau de sensibilité cutanée par application d'une solution d'acide lactique.

- **Mesure de la sensibilité tactile**

- **Mesure de la sensibilité au chaud et au froid**

Principe :

Un stimulateur fixé sur la peau produit un gradient de température (chaud et froid). Le patient doit signaler lorsqu'il perçoit la sensation testée.

II. LES METHODES VERIFIANT LA TOLERANCE CUTANEE

A. LE PATCH TEST SIMPLE UNIQUE SUR VOLONTAIRE SAIN

Le produit (pur ou dilué) est appliqué sur peau saine (habituellement le dos) et sous pansement occlusif pendant 48 heures. La lecture se fait à la 48^{ème} et à la 72 ou 96^{ème} heure. Le patch test simple est un instrument de diagnostic individuel dans la recherche de la cause d'un eczéma (allergie) de contact. Son utilisation hors de ce contexte, en particulier dans la phase de développement d'un cosmétique relève d'une pratique fréquente mais dont les objectifs et la validité sont variés et controversés.

Ces objectifs sont différents selon le type de population testée : lorsqu'il s'agit d'une population de volontaires sains (pas de suspicion d'allergie, ni d'allergie connue, ni de polysensibilisation, ni de pathologie cutanée associée), le champ d'investigation est celui de l'irritation et pas celui de l'allergie. Le risque pour le volontaire sain est alors négligeable.

III. LES METHODES UTILISEES EN PHOTOBIOLOGIE

A. PHOTO EFFICACITE

1. Détermination du facteur de protection solaire (FPS) pour les UVB

Protocole utilisant une dose unique d'irradiation ne dépassant pas 3 fois la Dose Erythémale Minimale (DEM) prévue avec le produit solaire*

Principe :

Le produit à tester est appliqué uniformément sur la zone de test (habituellement le dos). Un simulateur solaire délivrant des UV, portant 6 à 9 guides, est appliqué contre la zone de test. L'irradiation unique est poursuivie pendant un temps proportionnel à la DEM du sujet et au FPS théorique du produit. La lecture se fait 24 heures après l'irradiation.

* Le responsable de la recherche devra réaliser préalablement des tests in vitro permettant d'estimer le coefficient de protection du produit après irradiation UVB et présenter les résultats de ces tests à l'investigateur de la recherche clinique suscitée.

2. Détermination du facteur de protection solaire (FPS) pour les UVA

Méthode photo-oxydative : méthode évaluant la pigmentation immédiate (méthode à court terme) et considérée comme sans risque pour le volontaire.

Principe :

Le produit à tester est appliqué uniformément sur la zone de test (habituellement le dos). Un simulateur solaire délivrant des UVA, portant 6 à 9 guides, est appliqué contre la zone de test. L'irradiation unique est poursuivie pendant un temps proportionnel à la Dose Pigmentante minimale (DPM) du sujet et au FPS-UVA théorique du produit. La lecture se fait 2 à 4 heures après l'irradiation.

3. Test d'usage vrai dans les conditions naturelles et spontanées d'ensoleillement

On se place dans les conditions normales d'utilisation : on ne cherche pas à provoquer une photodermatose par une exposition programmée aux UV solaires.

B. PHOTO TOLERANCE

1. Tolérance dans les conditions naturelles et spontanées d'ensoleillement

On se place dans les conditions normales d'utilisation avec les UV solaires.

2. Recherche du potentiel phototoxique

- Détermination de la DEM après application (irradiation UVB < 3 DEM)
- Photo-épidermotest unique

Patch test simple unique gardé pendant 24 à 48 heures puis irradié par des UV B (à dose infra DEM) et/ou par des UV A (5 à 10 Joules/cm²).

Ces deux méthodes sont considérées comme sans risque si elles ont été précédées par des méthodes in vitro, de type 3T3 NRUPT (Neutral Red Uptake Phototoxicity Test) sur fibroblastes de souris, dont les résultats sont négatifs.

Les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques faisant appel à ces méthodes n'entrent pas dans le champ d'application de la loi lorsqu'il s'agit d'une population de **volontaires sains** (pas de suspicion d'allergie, pas d'allergie connue, pas de polysensibilisation ni de pathologie cutanée associée).

IV. LES METHODES UTILISEES EN ODONTOLOGIE

A. ETAT DE SURFACE

Principe :

Ces méthodes permettent l'exploration des gencives, de la plaque bactérienne, des muqueuses, de la langue.

B. PLAQUE BACTERIENNE

Principe :

Evaluation de la coloration de la plaque bactérienne à l'aide d'un colorimètre.

C. SECRETION, DEPOTS MICROBIENS

Principe :

- prélèvements de salive, viscosité, pH...
- prélèvements de fluide gingival
- prélèvements bactériens

D. LASER

Principe :

Le laser peut être utilisé afin d'améliorer la cicatrisation, par exemple au niveau des tissus mous. Le volontaire peut ressentir des effets thermiques, mais, dans ce contexte, la méthode ne présente pas de risque particulier.

ANNEXE 2

| |
|--|
| LISTE INDICATIVE DE METHODES D'INVESTIGATION CONSIDEREES COMME « A RISQUE » |
|--|

I. LES METHODES BIOMETROLOGIQUES

A. Phototrichogramme (avec tatouage)

Principe :

Des macrophotographies sont effectuées au niveau d'une zone tatouée de 1 cm².

Un site de 1 cm² est rasé à J0 puis photographié à J0 et à J3.

La densité pileaire, le rapport du nombre de cheveux anagènes sur le nombre de cheveux télogènes et la vitesse de croissance par comparaison des deux photographies sont évalués.

Critère en faisant une méthode à risque :

Le tatouage laisse une *marque définitive*.

En l'absence de tatouage, le phototrichogramme est une méthode d'investigation considérée comme non à risque.

B. Trichogramme

Principe :

Un échantillon de cheveux est prélevé avec une pince Köcher dans 3 zones du cuir chevelu (tempes, front, vertex).

Après fixation avec de la résine entre lame et lamelle, les cheveux à différents stades du cycle sont comptés à l'aide d'un lecteur de type EASAMATIC READER.

Critère en faisant une méthode à risque :

Le prélèvement des cheveux par arrachage peut être *douloureux*.

C. Biopsies

Principe :

Un fragment d'épiderme est prélevé par effraction.

Critères en faisant une méthode à risque :

D'une part, c'est une méthode qui peut être *douloureuse* et qui laisse des *marques définitives* (cicatrices).

D'autre part, cette méthode nécessite une *prise médicamenteuse* : administration d'un anesthésique local.

D. Bulles de succion

Principe :

Une capsule en acier reliée à un manomètre associé à une pompe à vide est appliquée sur l'avant-bras. Une dépression légère (200 à 300 mmHg) peut ainsi être appliquée à la surface de la peau. En deux heures environ, le fluide interstitiel cutané s'accumule entre le derme et l'épiderme qui s'est progressivement décollé. Ce processus entraîne la formation d'une bulle de succion (5).

Critères en faisant une méthode à risque :

C'est une méthode qui peut être *douloureuse* pour le volontaire, qui peut entraîner une *hyperpigmentation* durable et qui présente un *risque infectieux*.

E. Microdialyse

Principe :

La microdialyse est basée sur l'existence de sondes qui sont équipées à leurs extrémités de membranes semi-perméables (perméables à l'eau et aux petits solutés). Cette sonde, une fois insérée dans un tissu, est censée imiter la fonction d'un capillaire sanguin. Elle est connectée d'une part à une micro-pompe, qui permet de perfuser le système à des débits constants à l'aide de solutions physiologiques (perfusat), et d'autre part à un micro-collecteur qui permet de collecter des échantillons à des intervalles de temps réguliers (dialysat). La microdialyse fait donc intervenir des phénomènes dynamiques de diffusion : lorsque le liquide de perfusion arrive au niveau de la membrane, il y a un gradient de concentration qui s'instaure, la molécule étudiée passe du milieu le plus concentré au milieu le moins concentré (5).

Critères en faisant une méthode à risque :

C'est une méthode qui peut être *douloureuse* pour le volontaire, qui peut présenter un *risque infectieux* et un *risque lié à anesthésie locale*.

F. Tolérance oculaire

Principe :

Instiller le produit à tester (pur ou dilué) dans l'œil d'un volontaire et vérifier s'il y a irritation ou pas.

Critère en faisant une méthode à risque :

C'est une méthode qui peut être *douloureuse*.

II. LES METHODES VERIFIANT LA TOLERANCE CUTANEE

A. Patch test simple unique sur volontaire allergique

Le produit (pur ou dilué) est appliqué sur peau saine (habituellement le dos) et sous pansement occlusif pendant 48 heures. La lecture se fait à la 48^{ème} et à la 72 ou 96^{ème} heure. Le patch test simple est un instrument de diagnostic individuel dans la recherche de la cause d'un eczéma (allergie) de contact. Son utilisation hors de ce contexte, en particulier dans la phase de développement d'un cosmétique, relève d'une pratique fréquente mais dont les objectifs et la validité sont variés et controversés.

Ces objectifs sont différents selon le type de population testée :

- Lorsque l'on cherche à apprécier si la présence d'un allergène répertorié dans une nouvelle formulation entraîne effectivement une réaction chez les sujets ayant une allergie connue à cet ingrédient, le test ne peut avoir de valeur que s'il est réalisé sur une **population de sujets sélectionnée en fonction d'une allergie documentée**.

- Le test peut être réalisé sur une population considérée comme plus susceptible de développer un eczéma de contact, c'est à dire chez des **volontaires atteints d'affections spécifiques (dermatites atopiques, séborrhéiques ou « peaux réactives »)** et des **volontaires polysensibilisés** : la validité de ce test « prédictif d'une allergie » chez ces sujets est douteuse et le statut de ce type de recherche est ambigu. En tout état de cause, ces recherches doivent entrer dans le champ d'application de la loi relative aux recherches biomédicales.
- Le test peut être réalisé chez **des volontaires consultant en dermato-allergologie** : le statut de ce test est encore plus problématique quant aux objectifs visés et à la validité scientifique. La seule justification scientifique de tests « prophétiques » réalisés sur cette population serait que ces sujets sont susceptibles d'être allergiques à un ou plusieurs allergènes. Ce type de recherche doit entrer dans le champ d'application de la loi relative aux recherches biomédicales.

Critères en faisant une méthode à risque :

Cette méthode peut induire une *sensibilisation* (en particulier chez les patients déjà polysensibilisés).

Il peut y avoir un risque d'apparition de troubles de la pigmentation pouvant laisser des *marques définitives*.

B. Patch-tests répétés

Principe :

Le principe est le même que pour les patch-tests simples, à la différence qu'il y a des séries d'applications successives de patch-tests.

Critères en faisant une méthode à risque :

Il y a risque d'induction d'une *sensibilisation* du sujet à un produit auquel il n'était pas sensible.

Il peut y avoir également un risque d'apparition de troubles de la pigmentation pouvant laisser des *marques définitives*.

III. LES METHODES UTILISEES EN PHOTOBIOLOGIE

A. PHOTOEFFICACITE

1. Détermination du facteur de protection solaire (FPS) pour les UVB : protocole utilisant une dose d'irradiation unique dépassant 3 fois la Dose Erythémale Minimale (DEM) prévue avec le produit solaire * ou des doses d'irradiation répétées**

Principe :

Le produit à tester est appliqué uniformément sur la zone de test (habituellement le dos). Un simulateur solaire délivrant des UV, portant 6 à 9 guides, est appliqué contre la zone de test. L'irradiation est poursuivie pendant un temps proportionnel à la DEM du sujet et au FPS théorique du produit. La lecture se fait 24 heures après l'irradiation.

Critère en faisant une méthode à risque :

Il y a un risque de brûlure pouvant entraîner des troubles de la pigmentation et laisser des *marques définitives*.

* Le responsable de la recherche devra réaliser préalablement des tests in vitro permettant d'estimer le coefficient de protection du produit après irradiation UVB et présenter les résultats de ces tests à l'investigateur de la recherche clinique suscitée.

**sauf justification par des arguments motivés.

2. Détermination du facteur de protection solaire (FPS) pour les UVA : méthode phototoxique

Principe :

Les UVA exigeant en moyenne une dose mille fois supérieure à celle des UVB pour induire un même effet erythématogène, cette méthode consiste à sensibiliser les sujets par absorption ou application topique de psoralènes. Ces substances sont phototoxiques et diminuent ainsi de manière très importante le seuil de déclenchement de l'érythème. Il devient alors possible de mesurer le seuil anti-erythématogène apporté par un produit solaire après exposition aux UVA (5).

Critères en faisant une méthode à risque :

Il y a un risque de brûlure pouvant entraîner des troubles de la pigmentation et laisser des *marques définitives*.

Il y a aussi administration de produits actifs pharmacologiquement, donc *prise de médicament*.

3. Test provocatif visant à reproduire une photodermatose sur une zone témoin par une exposition programmée

Principe :

Le but de cette méthode est de déclencher sur une zone témoin une photodermatose par une exposition programmée aux UV solaires ou aux UV artificiels.

Critères en faisant une méthode à risque :

Il y a des risques suite à la survenue de la photodermatose de voir apparaître des troubles de la pigmentation laissant des *marques définitives*.

De plus, il s'agit de sujets ayant une maladie que l'on reproduit.

B. PHOTO-TOLERANCE

1. Photo-épidermotest unique

Principe :

Patch-test simple unique gardé pendant 24 à 48 heures puis irradié par des UV B (à dose infra DEM) et/ou par des UV A (5 à 10 Joules/cm²).

Critères en faisant une méthode à risque :

Participation de patients atteints d'affections cutanées spécifiques (dermatite atopique, « peaux réactives ») et les patients polysensibilisés : il y a risque de *sensibilisation*, risque de brûlure pouvant entraîner des troubles de la pigmentation et laisser *des marques définitives*.

2. Photo-épidermotests itératifs

Principe :

Même principe que les patch-tests répétés mais avec une irradiation.

Critères en faisant une méthode à risque :

Il y a un risque de brûlure pouvant entraîner des troubles de la pigmentation et laisser des *marques définitives* et risque de *sensibilisation*.

3. Photo-épidermotests scarifiés

Principe :

Avant l'application de la molécule testée, tous les sites de test, témoins et irradiés, sont scarifiés diagonalement avec une petite aiguille en exerçant une pression juste suffisante pour inciser l'épiderme sans effusion de sang. Le protocole ne diffère ensuite en rien des photo-épidermotests standards en terme d'irradiation et de lecture (5).

Critères en faisant une méthode à risque :

C'est une méthode qui peut être *douloureuse* (scarification) pour le volontaire. Il y a un risque de brûlure pouvant entraîner des troubles de la pigmentation et laisser des *marques définitives* et risque de *sensibilisation*.

4. Photo-intradermoréaction

Principe :

La méthode de référence consiste à effectuer chez le même sujet cinq intradermoréactions (IDR) d'une solution injectable diluée du produit à tester. Environ 15 minutes après l'injection, deux sites sont irradiés, l'un en UVA et le deuxième en UVB. Les témoins sont : le site non irradié et deux IDR au sérum physiologique irradiées en UVA et UVB.

La lecture est faite immédiatement, à 6 heures et à 24 heures, selon le principe des photoépidermotests.

Critères en faisant une méthode à risque :

C'est une méthode qui peut être *douloureuse* (piqûre) pour le volontaire. Il y a un risque de brûlure pouvant entraîner des troubles de la pigmentation et laisser des *marques définitives* et risque de *sensibilisation*.

V. LES METHODES UTILISEES EN ODONTOLOGIE

Très peu de méthodes utilisées en odontologie pour des recherches biomédicales avec des produits cosmétiques peuvent être considérées comme à risque.

A. RADIOLOGIE

Compte tenu de l'augmentation des sources d'exposition aux rayons X, le recours est susceptible de faire courir un risque au volontaire.

Critères en faisant une méthode à risque :

C'est une *source d'exposition au rayonnement X*.

B. TESTS D'HYPERSENSIBILITE DENTINAIRE TACTILE

Principe :

Les tests d'hypersensibilité dentinaire tactile sont réalisés par pression, par jet calibré d'air chaud ou froid soit sur le volontaire sain, soit sur un sujet présentant un état pathologique (exemple de la carie).

Critères en faisant une méthode à risque :

C'est une méthode qui peut être *douloureuse* pour le volontaire.

REMARQUE : une réflexion a été menée à l'Agence sur le risque particulier de certains tests, ce qui a abouti à la publication de recommandations sur le site de l'Agence. Ces recommandations concernent : la pratique des biopsies cutanées, le test clinique final de sécurité (TCFS) à un produit cosmétique en vue de confirmer son absence de potentiel sensibilisant cutané retardé et le test clinique final de sécurité phototoxique (TCFS PT).

METHODES CONSIDEREES COMME « A RISQUE »

METHODES BIOMETROLOGIQUES :

Trichogramme
Méthodes nécessitant un tatouage définitif
Biopsies cutanées
Bulles de succion
Microdialyse
Tolérance oculaire

METHODES VERIFIANT LA TOLERANCE CUTANEE :

Patch-tests répétés
Patch-test simple unique (sauf pour volontaires sains sans antécédent atopique)

METHODES UTILISEES EN PHOTOBIOLOGIE :

Facteur de protection solaire

(UVB > 3 DEM)
(UVA : méthode phototoxique)

Les tests provocatifs visant à reproduire une photodermatose sur une zone témoin par une exposition programmée.

Toutes les méthodes concernant la recherche du **potentiel phototoxique ou photoallergique**

METHODES UTILISEES EN ODONTOLOGIE :

Radiologie

Tests d'hypersensibilité dentinaire tactile