



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

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

TEST CLINIQUE FINAL DE SECURITE PHOTO-TOXIQUE (TCFS PT) D'UN PRODUIT COSMETIQUE :

RECOMMANDATIONS AUX PROMOTEURS DE RECHERCHE ET AUX PRESTATAIRES DE SERVICE

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	3
2. DEFINITIONS.....	3
3. PRE-REQUIS ET DEMARCHE D'EVALUATION DU RISQUE	6
3.1. Contexte	6
3.2. Démarche d'évaluation pour un produit cosmétique.....	6
4. PROTOCOLE et METHODOLOGIE DE L'ESSAI.....	7
4.1. Objectif	7
4.2. Méthodologie.....	7
4.3. Sujets	7
4.4. Produits	8
4.5. Déroulement de la recherche	9
4.6. Sorties d'étude / critères d'arrêt.....	11
4.7. Recueil des données	11
4.8. Rapport.....	11
5. SUIVI DES VOLONTAIRES	12
6. ASPECTS ETHIQUES.....	12
7. ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	13
8. CONCLUSION.....	13
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	13

1. INTRODUCTION

Un produit cosmétique est susceptible d'entraîner des effets indésirables pendant ou après une exposition au soleil ou sous les ultra-violets (U.V.) artificiels. On parle de photo-toxicité. Les produits cosmétiques appliqués sur des zones corporelles exposées sont essentiellement les produits solaires, les produits de soin, les produits de maquillage, les parfums et les produits parfumés.

Les éventuelles potentialités photo-toxiques des substances composant un produit cosmétique doivent donc être recherchées au cours de son développement. Mais il peut s'avérer nécessaire de vérifier l'absence de potentiel photo-toxique d'un produit cosmétique donné chez l'homme, avant sa commercialisation. Or le seul moyen de confirmation est le test clinique de photo-toxicité. En effet, à ce jour, aucune alternative à ce type de tests n'est disponible : les tests sur l'animal sont interdits pour les produits cosmétiques finis depuis septembre 2004, aucune méthode *in vitro* n'est validée pour les produits cosmétiques finis, aucun autre test clinique prédictif du potentiel photo-toxique n'est disponible.

Aussi l'Afssaps, avec les experts de son groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques, a souhaité engager une réflexion sur ces tests cliniques de photo-toxicité, afin de mieux encadrer leurs conditions de réalisation, d'homogénéiser les pratiques et d'assurer une meilleure sécurité des sujets participant à ce type de test. Cette réflexion, menée en collaboration avec les représentants de l'industrie, a abouti aux recommandations ci-dessous présentées.

Tout comme les recommandations portant sur le Test Clinique Final de Sécurité en vue de vérifier l'absence de Potentiel Sensibilisant Cutané retardé d'un produit cosmétique (TCFS PSC), le test de photo-toxicité chez l'homme n'est acceptable que lorsqu'il est réalisé sur des produits cosmétiques finis, en fin de développement et juste avant leur commercialisation.

Les présentes recommandations ont pour objectif de décrire les pré-requis et la démarche d'évaluation des risques à mettre en œuvre, pour chaque produit cosmétique, préalablement à la réalisation éventuelle du test clinique de photo-toxicité, de déterminer une méthodologie commune, ainsi que de définir les conditions d'inclusion et de suivi des sujets éligibles pour la réalisation de ce test.

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, aux évaluateurs de la sécurité, aux prestataires de service réalisant ce test clinique.

2. DEFINITIONS

2.1. Photo-sensibilité, photo-sensibilisation et photo-sensibilisant :

2.1.2. Photosensibilité :

Le terme de photo-sensibilité regroupe tous les états au cours desquels la peau réagit de manière anormale à la lumière. Ces états relèvent soit d'une déficience d'un des moyens de photo-protection naturelle rendant le sujet anormalement sensible, soit de la présence dans la peau de l'individu de chromophores anormaux, identifiés ou non, multipliant les réactions photo-chimiques avec des conséquences biologiques qui n'apparaissent pas dans une peau normale dépourvue de ces chromophores.

2.1.1. Photo-sensibilisation et photo-sensibilisants :

a) Au plan photo-chimique :

La photo-sensibilisation peut être définie comme un processus qui rend un système sensible à la lumière par le biais d'une substance exogène au dit système.

La réaction de photo-sensibilisation commence par l'absorption par cette substance exogène d'une radiation électromagnétique la conduisant à un état excité (réaction photo-chimique primaire).

La désactivation des états excités (réaction photo-chimique secondaire) se fait par des voies variées, en particulier par transfert d'énergie ou de charge vers les molécules voisines qui passent ainsi à leur tour dans un état énergétique activé leur procurant des capacités réactives avec d'autres molécules inexistantes en l'absence de cette activation.

Dès lors, un photo-sensibilisant peut être défini comme une substance absorbant la lumière (chromophore) qui, introduite à l'intérieur du système induit après irradiation photonique des effets spécifiques qui ne pourraient apparaître en son absence.

Les interactions moléculaires en chaîne succédant à l'absorption photonique par le photo-sensibilisant qualifient une réaction chimique dite photo-sensibilisée. Les photo-chimistes ont identifiés deux types de réaction photo-sensibilisée :

- les réactions photo-dynamiques oxygène-dépendantes : elles impliquent obligatoirement l'oxygène et conduisent à la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) : anion superoxide, oxygène singulet, peroxyde d'hydrogène, ion hydroxyle, radical hydroxyde) ;

- les réactions non oxygène-dépendantes : elles génèrent des photo-produits variés ; un exemple bien connu est la liaison d'un psoralène après son activation par absorption de photons U.V.-A avec une thymine de l'ADN.

b) La photo-sensibilisation au plan biologique :

L'activation d'un photo-sensibilisant dans un milieu biologique va conduire à une interaction des ERO ou des photo-produits générés, avec des molécules-clé de la cellule comme l'ADN, les constituants lipidiques des membranes cellulaires ou certaines protéines. Cette interaction a des conséquences cruciales sur la biologie cellulaire.

Ces effets cellulaires, en simplifiant à l'extrême, peuvent être regroupés en deux grands processus biologiques : les modifications du cycle cellulaire avec orientation de la cellule vers une mort cellulaire par nécrose cellulaire ou apoptose, ou bien au contraire vers une prolifération cellulaire, et de profondes modifications des activités métaboliques (activation enzymatique (par exemple les métalloprotéinases), sécrétion de cytokines de molécules d'adhésion de facteurs de croissance, de neuromédiateurs, etc ...).

Lorsque le photo-sensibilisant est exogène, son activation photonique a pour effet le plus habituel sur la cellule, une cytotoxicité aiguë

Par contre, les photo-sensibilisants endogènes nés du métabolisme tels les riboflavines, les flavines, les bilirubines, les phaeomélanines et les porphyrines, présents à l'état naturel dans les cellules cutanées peuvent déclencher des réactions photo-dynamiques avec production d'ERO, de radicaux libres et de peroxydes à l'origine de l'ensemble de ces effets cellulaires ci-dessus détaillés. À l'échelle du tissu, ces réactions induites sur les différents types cellulaires conduisent à des effets biologiques variés, parfois favorables, le plus souvent délétères ; elles peuvent cependant être à l'origine d'un effet thérapeutique sur une peau pathologique.

c) La photo-sensibilisation au plan clinique :

Pour le photo-dermatologiste, le terme de photo-sensibilisation est plus restrictif.

Il qualifie un état où la présence de chromophores « anormaux » dans la peau, qu'ils soient d'origine endogène (par accumulation de métabolites photo-actifs du fait d'un déficit enzymatique génétique) mais surtout exogène (cosmétiques, végétaux, médicaments topiques et systémiques), amplifie le potentiel de réactions photo-chimiques dans la peau. De fait, le clinicien ne donne le nom de photo-sensibilisant qu'à de tels chromophores anormalement présents dans la peau.

Dans ce cadre restrictif, les réactions photo-dynamiques occupent ici une place de choix.

La partie du spectre lumineux le plus communément impliqué est celle des U.V.-A.

La photo-sensibilisation est un des mécanismes à l'origine d'une photo-sensibilité.

2.2. Photo-toxicité :

Il s'agit de l'une des deux expressions de ce que le photo-dermatologiste qualifie du terme de photo-sensibilisation.

La photo-toxicité est une réaction inflammatoire aiguë comme la conséquence biologique d'une réaction photo-dynamique initiée par l'activation d'un photo-sensibilisant exogène présent dans la peau. Les mécanismes biologiques mis en jeu dans la photo-toxicité paraissent être proches de ceux du coup de soleil ; la production d'EOR, le plus souvent d'anion superoxyde, plus rarement l'oxygène singulet, a un rôle central dans le déclenchement de la réaction.

Au plan clinique, la photo-toxicité se présente comme un érythème plus ou moins intense, simple ou œdémateux voire bulleux, strictement localisé sur les parties du tégument qui tout à la fois sont imprégnées du photo-sensibilisant et exposées à la lumière.

Plus exceptionnellement, la cyto-toxicité peut s'exercer de manière préférentielle au niveau des mélanocytes avec déclenchement, par un mécanisme oxydatif, d'une pigmentation.

2.3. Photo-allergie :

Il s'agit de l'autre des deux expressions de ce que le photo-dermatologiste qualifie du terme de photo-sensibilisation

La photo-allergie est un type particulier d'hypersensibilité à médiation cellulaire dans laquelle l'énergie photonique est nécessaire à la production d'un photo-antigène qui induit alors une réaction immune.

Les radiations U.V. peuvent convertir le photo-sensibilisant en un composé immunologiquement actif par deux mécanismes. Dans le premier, un des photo-produits stables formés après l'absorption photonique joue le rôle d'haptène et se conjugue avec des molécules vectrices pour former un antigène complet. Dans le second, le photo-sensibilisant après absorption lumineuse, est élevé à un état excité instable sans formation de photo-produit intermédiaire stable ; la libération d'énergie, lors du retour de la molécule à son état fondamental, facilite sa conjugaison avec une protéine vectrice pour former un antigène complet.

Le photo-antigène, formé par l'une ou l'autre de ces deux voies, est alors pris en charge par les cellules de Langerhans qui le « processent » et le présentent aux lymphocytes T selon le mécanisme de la réaction d'hypersensibilité retardée de type IV d'après la classification de Gell-Coombs.

Au plan clinique, la photo-allergie se présente habituellement sous forme d'un eczéma photo-distribué.

2.4. Photo-irritation :

La photo-irritation peut être définie comme la conséquence d'une modification de la qualité de la photo-protection naturelle de la peau par l'application d'une substance, rendant de fait la peau plus sensible à l'exposition lumineuse.

La substance n'est pas à l'origine de réactions photo-chimiques donc d'un phénomène de photo-sensibilisation, ce qui différencie clairement la photo-irritation de la photo-toxicité.

Un exemple de photo-irritation est l'abrasion de la couche cornée par l'application d'une substance à effet kératolytique rendant, par perte de l'effet photo-protecteur de la couche cornée, la peau plus sensible au soleil.

3. PRE-REQUIS ET DEMARCHE D'EVALUATION DU RISQUE

3.1. Contexte :

L'exposition volontaire de l'homme à des substances chimiques (par opposition aux produits cosmétiques), afin d'en déterminer le potentiel de photo-toxicité, n'est pas acceptable car il existe un test *in vitro* validé (test de photo-toxicité 3T3 NRU – accepté par la Commission Européenne et adopté en tant que recommandation OCDE 432 (1)).

Néanmoins, en l'absence d'alternatives existantes à ce jour, la mise en place d'un test clinique de photo-toxicité chez l'Homme, afin de confirmer en tout dernier ressort l'absence de potentiel photo-toxique d'un produit cosmétique, est envisageable. Cette exposition volontaire ne peut se faire que si un processus préalable d'évaluation du risque a été conduit en accord avec les normes actuelles de la toxicologie. Il s'agit notamment d'évaluer individuellement les différentes substances du produit (données physico-chimiques, capacité d'absorption dans les U.V., taux de pureté, taux d'impureté, type d'impureté, stabilité, qualité, données toxicologiques et notamment de photo-toxicité et le cas échéant de photo-génotoxicité, données bibliographiques ...), de déterminer, dans la mesure du possible, des valeurs toxicologiques de référence, puis de mener une évaluation quantitative du risque prenant en compte le potentiel, l'exposition et les différents facteurs de sécurité.

Il est important de noter que, lors de la conception d'un produit cosmétique dont l'utilisation sera à effectuer sous exposition solaire, une attention particulière doit être portée sur la sélection spécifique des ingrédients, en termes de risque photo-toxique et/ou photo-génotoxique et/ou photo-allergisant.

3.2. Démarche d'évaluation pour un produit cosmétique :

Avant la réalisation d'un test clinique de photo-toxicité sur un produit cosmétique, une évaluation du potentiel de photo-toxicité doit être effectuée. Elle doit notamment intégrer :

- Pour chaque ingrédient connu, la vérification de son absence de potentiel photo-toxique (données bibliographiques, données physico-chimiques, capacité d'absorption dans les U.V., données *in vitro*, données pré-cliniques et notamment le 3T3 NRU, données cliniques, données de cosmétovigilance,)
- Pour chaque ingrédient nouveau, l'évaluation de ses propriétés photo-chimiques de façon séquentielle comme suit (schéma proche de celui recommandé par le CPMP, 2002 (2) ; voir aussi la révision en cours [EMA/CHMP/SWP/534549/2007]) :
 1. Analyse de la structure chimique pour identifier d'éventuelles alertes liées à une absorption dans les U.V.
 2. Détermination du spectre d'absorption dans les U.V.
 3. Réalisation du test *in vitro* 3T3 NRU [Recommandation OCDE 432, 2004 (1)].

La décision de réaliser ou non un test clinique final de sécurité photo-toxique sur un produit cosmétique est de la responsabilité de l'évaluateur de la sécurité. Elle doit se faire en fonction de l'analyse des données décrites ci-dessus et de l'intérêt de faire ce test par rapport à l'utilisation du produit cosmétique par les consommateurs.

4. PROTOCOLE et METHODOLOGIE DE L'ESSAI

Le protocole décrit ci-dessous est le protocole standard recommandé qui découle de la méthodologie de Kaidbey et Kligman (3). En fonction des spécificités du produit à tester, ce protocole pourra être adapté en accord entre l'investigateur et le promoteur et ces adaptations devront être justifiées dans le protocole et le rapport d'étude.

4.1. Objectif

L'objectif de cet essai clinique est de confirmer que l'application unique d'un produit cosmétique chez des volontaires sains, n'entraîne pas de réactions de photo-toxicité.

4.2. Méthodologie

L'essai est réalisé en ouvert, avec ou sans randomisation des sites d'application.

4.3. Sujets

4.3.1. Nombre

La photo-toxicité étant définie comme une réponse non-immunologique de la peau, se traduisant par une réponse aiguë et considérée en conséquence comme un phénomène collectif, un nombre de 20 à 25 sujets est fréquemment utilisé dans le cadre de cet essai clinique et peut être considéré comme un minimum acceptable (cas évaluable).

4.3.2. Critères d'inclusion

- sujets sains de sexe masculin ou féminin ;
- sujets de phototypes II à III selon la classification de Fitzpatrick (4);
- sujets ne présentant pas d'antécédent de réaction d'intolérance cutanée aux U.V., ni d'allergie de contact retardée avérée. Cette information doit être vérifiée lors d'un examen médical réalisé préalablement à la mise en œuvre de l'essai clinique et confirmée par l'investigateur, lors de l'inclusion ;
- sujets n'ayant pas exposé la zone de test au soleil dans les 2 mois précédant le début de l'essai ;
- sujets âgés de 18 à 70 ans ;
- sujets ayant donné leur accord et ayant signé un consentement éclairé, libre et exprès

4.3.3. Critères de non inclusion

- sujets de phototype I (lors d'exposition solaire, coup de soleil constant qui n'est jamais suivi d'une pigmentation) ;
- volontaires ayant participé au cours des 2 derniers mois à un essai de ce type ou à des tests de détermination du Facteur de Protection Solaire ou de protection U.V.-A ou, au cours des 3 derniers mois à un essai de type photo-sensibilisation ou sensibilisation ;
- femmes enceintes ou allaitantes ou n'utilisant pas une contraception médicalement sûre pour celles en âge de procréer ;
- sujets présentant :
 - une affection rédhibitoire pour l'essai concerné ;
 - un déficit immunitaire ;
 - des antécédents allergiques ;
 - une affection cutanée ;
- sujets ayant des antécédents personnels de cancers cutanés (carcinomes ou mélanomes) ou des antécédents familiaux de mélanome ;
- sujets ayant des antécédents d'accidents de photo-sensibilisation ou de lucite idiopathique ou de pathologie associée à une photo-sensibilité ;

- sujets ayant une pigmentation séquellaire ou une hypopigmentation sur une dermatose inflammatoire (exemple : acné, psoriasis) ;
- sujets présentant une pathologie cutanée contre-indiquant une exposition cutanée aux U.V., par exemple un syndrome du naevus atypique ;
- sujets étant sous traitement médicamenteux en particulier par antihistaminiques, corticoïdes, antibiotiques, immuno-suppresseurs ... ;
- sujets étant sous traitement photo-sensibilisant ;
- et toute autre cause que l'investigateur juge incompatible avec le bon déroulement de l'étude.

4.3.4. Sélection, recrutement et inclusion

Les sujets sélectionnés appartiennent à un panel identifié et répertorié. Ils sont recrutés sur la base d'un examen médical de façon à éliminer les sujets présentant un risque médical particulier. Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont vérifiés et respectés dans leur totalité.

Préalablement à leur inclusion dans l'essai, l'investigateur ou un médecin qui le représente informe clairement et précisément les sujets sur l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche, les contraintes et les risques prévisibles, 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 tous les sujets.

4.3.5. Contraintes liées à la recherche

- Ne pas s'exposer au soleil, ni aux U.V. artificiels pendant toute la durée de l'essai ;
- ne pas appliquer de cosmétiques, ni de topiques au niveau des zones d'application ;
- ne pas débiter de traitements médicamenteux sans en informer l'investigateur.

4.4. Produits

Le nombre maximum de produits cosmétiques pouvant être testés par essai est de 6.

Le promoteur fournit les produits cosmétiques à tester et transmet 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 autres investigations cliniques. Cette attestation prendra en compte les données de tolérance éventuelles.
- Conditions d'utilisation dans le cadre de l'essai (application du produit tel quel, à mélanger extemporanément, à diluer, à laisser évaporer, en occlusif, en semi-occlusif).

4.5. Déroulement de la recherche

4.5.1. Plan expérimental

L'essai clinique dure une semaine environ :

- Détermination de la "Dose Erythémateuse Minimale" (D.E.M.) de chaque volontaire au niveau du dos.
- Application unique de chaque produit à étudier, en occlusif ou semi-occlusif, au niveau de 3 zones du dos pendant 24 heures : une zone produit exposée par la suite aux U.V.-B&A, une zone produit exposée par la suite aux U.V.-A seuls et une zone produit non exposée.
- Délimitation de 3 zones témoin sans produit (patch vide, sans produit) : une zone témoin exposée par la suite aux U.V.-B&A, une zone témoin exposée par la suite aux U.V.-A seuls et une zone témoin non exposée.
- Expositions aux U.V. dans les 30 minutes suivant l'enlèvement des patches, au niveau de 2 zones d'application du produit (l'une exposée aux U.V.-B&A et l'autre exposée aux U.V.-A seuls) et de 2 zones témoin sans produit (l'une exposée aux U.V.-B&A et l'autre exposée aux U.V.-A seuls).
- Examens cutanés dans les 15 minutes suivant la fin de l'exposition aux U.V., puis 24 et 48 heures après, et plus tard si besoin. Les sujets sont suivis jusqu'à disparition des manifestations au cas où une réaction de photo-toxicité est mise en évidence.

4.5.2. Matériel

- *Patches* : les patches généralement utilisés sont de type occlusif de façon à obtenir des conditions d'application maximisées.
Le produit est déposé directement dans la chambre d'isolement / cupule s'il est pâteux ou visqueux. S'il se présente sous forme liquide, il est déposé sur un support de type papier filtre. Les poudres sont quant à elles déposées sur un excipient neutre de type vaseline mis dans la cupule. Les produits à usage rincé doivent être dilués à une concentration maximale non irritante. Pour des produits irritants, les patches utilisés sont de type semi-occlusif. Ces patches permettent d'appliquer une dose de l'ordre de 40 à 50 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ ou 40 à 50 mg/cm^2 .
- *Simulateur solaire* : les expositions aux U.V. sont réalisées avec un simulateur à arc xénon, dont les caractéristiques doivent correspondre à celles décrites dans la méthode internationale de détermination du Facteur de Protection Solaire (5).
Le simulateur doit être équipé d'un ensemble de filtres permettant d'émettre dans le spectre U.V.-B&A (290 - 390 nm) et U.V.-A seuls (315 - 390 nm). Il doit émettre un spectre continu sans "trous" ni pics extrêmes d'émission dans la zone U.V. Le flux à l'extrémité du simulateur solaire U.V., mesuré par un dosimètre approprié, doit être stable, uniforme sur toute la surface du faisceau de sortie et correctement filtré pour créer une qualité spectrale conforme aux limites d'acceptation spécifiées dans la méthode internationale précitée (5).
Le simulateur et son système de filtration doivent faire l'objet de contrôles réguliers par un organisme reconnu et indépendant, afin de vérifier la conformité des spectres d'émission au spectre standard (en particulier, après chaque changement d'un élément du système de filtration). Une traçabilité de toutes les opérations de maintenance et de contrôle doit être assurée. Le dosimètre doit être étalonné et contrôlé régulièrement.

4.5.3. Méthode

- *Délimitation des zones d'application* : les surfaces d'application retenues sont localisées sur le dos des volontaires, entre les hanches et les épaules (zones latéro-vertébrales). Elles doivent être exemptes de cicatrice, de grain de beauté, de tache de rousseur, et de toute anomalie pouvant interférer avec les évaluations. Elles sont préalablement nettoyées avec de l'eau ou du sérum physiologique, puis séchées.
- *Détermination de la "Dose Erythémateuse Minimale" (D.E.M.)* : la D.E.M. est définie comme la dose d'U.V. la plus faible provoquant le premier érythème perceptible sans ambiguïté à bords bien définis apparaissant sur la majorité de la surface exposée aux U.V., 16 à 24 heures après l'exposition aux U.V. Les modalités de détermination de la D.E.M. suivent le principe décrit dans la méthode internationale de détermination du Facteur de Protection Solaire précitée (5).

- *Modalités d'application des produits* : le(s) produit(s) à étudier est (sont) déposé(s) sur les patches (un produit par chambre d'isolement ou patch) et appliqué(s) sur la zone latéro-vertébrale pour être ensuite exposé(s) aux U.V. ("zone produit + U.V.-B&A", "zone produit + U.V.-A") ou servir de contrôle(s) non exposé(s) ("contrôle produit"). Un ou des patches "seuls", c'est-à-dire sans produit (chambre d'isolement seule ou avec filtre humidifié à l'eau distillée ou excipient tel que vaseline) sont apposés comme témoins négatifs sur la même zone corporelle du volontaire, dans les mêmes conditions pour être ensuite exposé(s) aux U.V. ("contrôle U.V.-B&A", "contrôle U.V.-A"). La durée d'application est de 24 heures.
- *Modalités des expositions aux U.V.* : les expositions aux U.V. sont réalisées dans les 30 minutes suivant l'enlèvement des patches au niveau des zones d'application du (des) produit(s) ("zone produit + U.V.-B&A", "zone produit + U.V.-A") et au niveau des zones du patch "seul" sans produit ("contrôle U.V.-B&A", "contrôle U.V.-A"). Les zones produit ou contrôle U.V.-B&A sont exposées au spectre U.V.-B&A (0,5 à 0,75 D.E.M.). Les zones produit et contrôle U.V.-A sont exposées aux U.V. A seuls (15 à 20 J/cm²).

4.5.4. Observations et examens cliniques

Temps de lecture

Avant l'exposition, dans les 15 minutes suivant la fin de l'exposition aux U.V., puis 24 et 48 heures après, et plus tard si besoin. Les sujets sont suivis jusqu'à disparition des manifestations au cas où une réaction de photo-toxicité est mise en évidence.

Conditions de lecture

Les évaluations cutanées sont effectuées à chacun des temps précités et pour chaque volontaire d'une part, au niveau des zones traitées puis exposées aux U.V. et d'autre part, au niveau des zones traitées mais non exposées et sur les patches seuls exposés aux U.V. Elles sont effectuées dans des conditions d'éclairage « type lumière du jour » et de positionnement des sujets identiques.

Echelles de lecture et interprétation

Les lectures se font pour chaque produit, par comparaison entre les zones traitées puis exposées aux U.V. et la zone traitée et non exposée. Deux paramètres de lecture sont à évaluer : l'érythème et la pigmentation. Une réaction photo-toxique est retenue uniquement en cas de constatation d'un érythème ou d'une pigmentation sur les zones traitées puis exposées alors qu'il n'existe aucune réaction sur les zones traitées et non exposées.

L'intensité de la réaction est quantifiée selon les échelles ci-dessus :

Les lectures d'érythème sont réalisées selon une échelle de cotation de 0 à 3 par exemple :

- 0 correspondant à l'absence d'érythème,
- 0,5 à un érythème douteux,
- 1 à un érythème léger bien défini,
- 2 à un érythème modéré,
- et 3 à un érythème fort,

les scores les plus élevés pouvant également inclure la présence d'un œdème dont il conviendra de définir l'intensité.

Les lectures de pigmentation peuvent être réalisées selon l'échelle de cotation suivante :

- score 0 correspondant à l'absence de pigmentation,
- 1 à une pigmentation légère,
- 2 à une pigmentation nette,
- et 3 à une pigmentation importante.

Les autres réactions / anomalies telles que papules, vésicules, bulles, sont également relevées. Les signes subjectifs sont notés.

La constatation d'un score supérieur ou égal à 1 sur les zones témoins, non traitées par le produit et exposées aux U.V., et non traitées et non exposées, ainsi que sur la zone traitée non exposée, ne permet pas de conclure quant à la réalité d'une réaction photo-toxique induite par le produit testé. Elle doit entraîner la non prise en compte du sujet dans l'analyse des résultats.

Un score supérieur ou égal à 1 sur la zone traitée (application du produit et exposition aux U.V.) sera considéré comme une réaction potentielle de photo-toxicité. Il conviendra de décrire et d'analyser avec précision la nature, l'origine possible et l'imputabilité au produit/exposition solaire : l'investigateur décidera alors de la conduite à tenir et de l'impact de cette réaction sur la conclusion globale de l'étude en prenant en considération l'ensemble des données de l'essai.

Cas particuliers de réactions et conduite à tenir

En cas de suspicion de réaction de photo-toxicité, il est proposé au sujet une nouvelle exploration photo-biologique, pour confirmer la réaction et identifier la substance (ou les substances) en cause dans la réaction observée avec le produit cosmétique. Ceci sera réalisé dans un délai minimum de 3 semaines après disparition de la réaction initiale et les modalités expérimentales sont à discuter entre l'investigateur et le promoteur. Le sujet sera suivi jusqu'à disparition des manifestations.

D'autres réactions peuvent être observées. Elles restent à l'appréciation de l'investigateur de la recherche qui décidera de la conduite à tenir.

4.6. 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, par l'investigateur en cas 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, l'Afssaps peut suspendre ou interdire la recherche.

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

4.7. Recueil des données

Toutes les données sont recueillies pour chaque individu et retranscrites 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.

4.8. Rapport

A l'issue de la recherche, un rapport est élaboré. Il comprend les conditions de réalisation de l'essai, la « comptabilité » des sujets (inclus, perdus de vue, sorties, ...), les suspicions d'effets indésirables (graves, présentant un caractère de gravité justifiant d'une déclaration, ayant nécessité un traitement médical, autres suspicions d'effets indésirables), les résultats obtenus et leur interprétation, la conclusion de l'investigateur, les déviations au protocole, ainsi que les données individuelles. Les différents documents liés à la recherche sont conservés pendant au moins 10 ans.

5. SUIVI DES VOLONTAIRES

Le suivi des volontaires ayant présenté une réaction de photo-toxicité (ou toute autre réaction d'intolérance dont l'investigateur de la recherche décidera de la conduite à tenir) est assuré par le centre d'investigation jusqu'à complète résolution. Les soins éventuels sont pris en charge par le promoteur de l'essai.

Par ailleurs, le centre d'investigation et le promoteur doivent mettre en œuvre, après acceptation du volontaire, les moyens nécessaires, d'une part pour déterminer avec certitude la nature de la réaction et d'autre part pour tenter de mettre en évidence la substance (ou les substances) à l'origine de cette réaction de façon à en informer le volontaire, et ce afin de le protéger d'un risque ultérieur.

Il doit être remis à ces volontaires un document précisant les éléments suivants :

- Titre et objectif de l'essai clinique concerné (avec numéro de référence de l'essai du centre d'investigation).
- Date de l'essai et des examens (tests) complémentaires effectués.
- Nature de la réaction relevée au cours de l'essai (descriptif de la réaction, conclusion de l'investigateur sur la nature de la réaction, son imputabilité au produit testé).
- Catégorie du produit concerné (produit fini ou substance ou combinaisons de substances).
- Substance(s) concernée(s) ou « suspectée(s) » (si il n'a pas pu être établi avec certitude une relation entre la réaction liée au produit fini et les substances de déclinaison) : nom INCI et nature (fonction).
- Types de produits connus pour contenir la substance ou les substances concernée(s) ou type de produits susceptibles de la ou les contenir.
- Recommandations, conseils de prudence éventuels quant à l'utilisation de certaines catégories de produits cosmétiques susceptibles d'être utilisés au soleil et conduite à tenir en cas de réaction (consultation du médecin traitant et/ou d'un dermatologue et/ou allergologue).

Le centre d'investigation doit conserver une copie de ce document et doit tenir à jour un registre de ces volontaires.

6. ASPECTS ETHIQUES

L'essai doit être réalisé dans le respect de la déclaration d'Helsinki (1964) et de ses révisions successives : information préalable du volontaire par l'investigateur avant son inclusion dans un essai, signature d'un consentement libre, éclairé et exprès par le sujet, droit du volontaire de sortir librement, sans justification de sa part, de l'essai dans lequel il a été inclus.

Le lieu de réalisation de l'essai doit disposer de moyens humains, matériels et techniques adaptés au protocole et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des participants.

L'essai est réalisé selon l'esprit des Bonnes Pratiques Cliniques. Tout essai de ce type doit obtenir l'avis d'un Comité d'Ethique ou d'une structure équivalente, selon les dispositions réglementaires applicables à ces structures, dans le pays où le test est réalisé.

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

Le promoteur doit contracter une assurance propre à l'essai, destinée à garantir les éventuels dommages résultant de la recherche.

7. ASPECTS REGLEMENTAIRES

L'essai 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 la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 et son décret d'application n°90-872 du 27 septembre 1990, modifiés dernièrement par la loi n°2004-806 du 9 août 2004, son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 et les arrêtés s'y rapportant.

Les déclarations de vigilance liées à l'essai (événements indésirables graves, suspicions d'effets indésirables graves, paraissant revêtir un caractère de gravité justifiant une déclaration, ayant nécessité un traitement médical, autres suspicions d'effets indésirables) doivent être effectuées 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.

8. CONCLUSION

Le test clinique de photo-toxicité n'est acceptable que lorsqu'il est réalisé, en fin de développement et avant la commercialisation d'un produit cosmétique. De ce fait, il sera qualifié de Test Clinique Final de Sécurité Photo-Toxique (TCFS PT).

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, aux évaluateurs de la sécurité, aux prestataires de service réalisant ce test clinique de photo-toxicité, ont pour objectif d'assurer une meilleure sécurité des sujets participant à ce type de test clinique et d'harmoniser la méthodologie utilisée pour ce test.

Le test clinique de photo-toxicité pour un produit cosmétique ne doit être réalisé que s'il remplit les conditions suivantes, à savoir :

- 1° une absence de risque notamment au regard des différentes substances entrant dans sa composition et au regard de ses conditions d'utilisation (zones photo-exposées) ;
- 2° le suivi rigoureux de la méthodologie décrite dans ce document, notamment pour ce qui concerne les critères d'inclusion des volontaires et le déroulement de la recherche ;
- 3° une information transparente et concise des volontaires et l'obligation de leur suivi à l'issue de l'essai.

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1) OECD (2004) Guidelines for testing of chemicals. Test guideline no 432 : In vitro 3T3 NRU phototoxicity test. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, adopted 13 April 2004.

(2) CPMP (2002) Note for guidance on photosafety testing. Committee for Proprietary Medicinal Products, London, adopted 27 June 2002 (CPMP/SWP/398/01). Concept paper on the need for revision of the note for guidance on photosafety testing (Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/534549/2007).

(3) Kaidbey K.H. and Kligman A.M. : identification of topical photosensitizing agents in humans, J Invest. Dermatol. 70, 149 (1978)

(4) Fitzpatrick T.B. : the validity and practicability of sun-reactive skin types I through VI, Arch. Dermatol., 120, 869-871 (1988).

(5) International Sun Protection Factor (SPF) test method, C.T.F.A. S.A. - C.O.L.I.P.A. - J.C.I.A. - C.T.F.A. (May 2006).