

Recommandations aux fabricants¹ ou aux responsables de la mise sur le marché² relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine³ d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients⁴ à usage cosmétique

¹ Ou son représentant ou la personne pour le compte de laquelle les produits cosmétiques sont fabriqués.

² Vise les responsables de la mise sur le marché d'un produit cosmétique importé pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

³ Evaluation telle qu'exigée par la directive 76/768/CEE dont l'objectif est l'appréciation du risque pour le consommateur uniquement.

⁴ L'« ingrédient » ou la « combinaison d'ingrédients » appelés ci-après indifféremment « ingrédient » se définissent comme une substance ou une combinaison de substances d'origine synthétique, semi-synthétique ou naturelle, utilisée dans la formulation de produits cosmétiques.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

1 DONNEES UTILISEES POUR L'EVALUATION DE LA SECURITE POUR LA SANTE HUMAINE D'UN INGREDIENT A USAGE COSMETIQUE 5

1.1	DONNEES DE CARACTERISATION	5
1.1.1	<i>Entités chimiques clairement identifiées.....</i>	6
1.1.2	<i>Produits complexes obtenus par extraction végétale, marine ou animale, par fermentation ou procédé assimilable (« produits d'origine naturelle »).....</i>	6
1.2	DONNEES DE SECURITE	6
1.2.1	<i>Données relatives aux impuretés.....</i>	6
1.2.2	<i>Toxicité aiguë</i>	7
1.2.3	<i>Potentiel génotoxique.....</i>	8
1.2.4	<i>Tolérance locale et potentiel sensibilisant.....</i>	8
1.2.5	<i>Photosécurité</i>	9
1.3	DONNEES RELATIVES AUX CONDITIONS D'UTILISATION ET D'EXPOSITION	9

2 RECUEIL DES DONNEES UTILISEES POUR L'EVALUATION DE LA SECURITE D'UN INGREDIENT A USAGE COSMETIQUE 10

2.1	RECUEIL DES DONNEES EXISTANTES	10
2.2	ACQUISITION DE DONNEES NOUVELLES	10

3 EVALUATION DE LA SECURITE POUR LA SANTE HUMAINE D'UN INGREDIENT A USAGE COSMETIQUE 12

3.1	ACCEPTATION POUR UN USAGE COSMETIQUE	12
3.1.1	<i>Evaluation du degré de pureté.....</i>	12
3.1.2	<i>Evaluation de la toxicité aiguë.....</i>	13
3.1.3	<i>Evaluation du potentiel génotoxique</i>	13
3.1.4	<i>Evaluation de la tolérance locale et du potentiel sensibilisant.....</i>	13
3.1.5	<i>Evaluation de la photosécurité.....</i>	14
3.2	ACCEPTATION POUR L'USAGE ENVISAGE.....	14
3.2.1	<i>Evaluation de l'exposition systémique prévue.....</i>	14
3.2.2	<i>Détermination de la Dose Sans Effet Indésirable Observé (NOAEL).....</i>	14
3.3	RESTRICTION DES CONDITIONS D'UTILISATION	15

CONCLUSION

ABREVIATIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les présentes recommandations ont pour objectif de présenter les principales données servant à évaluer de manière pertinente la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient destiné à entrer dans la composition d'un produit cosmétique fini⁵, les moyens pour obtenir ces données ainsi qu'une méthodologie d'évaluation.

Ces recommandations n'ont pas pour intention d'imposer une réévaluation systématique de la sécurité des ingrédients déjà utilisés dans les produits cosmétiques, ni de définir un schéma unique d'évaluation de la sécurité d'un ingrédient cosmétique.

Elles peuvent aider les fabricants⁶ ou les responsables de la mise sur le marché⁷ à établir les cahiers des charges destinés aux fournisseurs de ces ingrédients.

Elles peuvent également être utiles aux :

- fournisseurs d'ingrédients à usage cosmétique,
- prestataires de services,
- autorités compétentes en charge du contrôle des produits cosmétiques.

L'ensemble des éléments présentés est destiné à figurer dans le dossier cosmétique du produit fini.

La législation et la réglementation applicables aux produits cosmétiques figurent aux articles L. 5131-1 à L. 5131-11, L. 5431-1 à L. 5431-4, L.5511-1, L.5514-5 et L.5521-6, R. 5131-1 à R. 5131-12, R.5431-1 à R. 5431-4 du code de la santé publique (textes visualisables sur le site www.legifrance.gouv.fr).

L'article R.5131-3 susvisé prévoit les modalités selon lesquelles sont fixées :

- les listes négatives de substances qui ne peuvent pas entrer dans la composition des produits cosmétiques ou qui ne peuvent être employées que sous certaines conditions ;
- les listes positives de substances qui peuvent être utilisées sous certaines conditions (colorants, conservateurs, filtres ultraviolets).

Ces listes figurent dans les arrêtés du 6 février 2001 modifiés. Elles sont régulièrement mises à jour. L'article L. 5131-4 du CSP précise que « *les produits cosmétiques mis sur le marché ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation (...)* ».

Pour ce faire, le fabricant ou le responsable de la mise sur le marché d'un produit cosmétique doit tenir à la disposition des autorités de contrôle un dossier dont l'adresse du lieu de détention en Europe doit figurer sur l'emballage du produit (article L. 5131-6).

L'article R.5131-2-4° du CSP précise que le dossier doit comporter les informations concernant « *l'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 ainsi que les caractéristiques spécifiques des zones corporelles sur lesquelles le produit sera appliqué ou de la population à laquelle il est destiné ; cette évaluation est exécutée en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire (BPL⁸) prévues à l'article L.5131-5 du CSP et comporte*

⁵ Le produit cosmétique fini est un produit cosmétique dans sa formulation finale tel qu'il est mis sur le marché à la disposition du consommateur final ou son prototype (article R.5131-5-II). Il sera appelé indifféremment ci-après produit cosmétique ou produit fini.

⁶ Ou son représentant ou la personne pour le compte de laquelle les produits cosmétiques sont fabriqués.

⁷ Vise les responsables de la mise sur le marché d'un produit cosmétique importé pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

⁸ BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire. Elles forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. La

notamment, lorsque des essais sur le produit ont été effectués, le protocole et les résultats de ces essais ; une évaluation spécifique des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans et des produits cosmétiques destinés exclusivement à l'hygiène intime externe est réalisée ».

Une personne qualifiée, responsable de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un produit cosmétique (article L.5131-2), dénommée dans le présent avis « évaluateur de la sécurité », est requise pour procéder à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit cosmétique (article R.5131-2 5°). Cette évaluation doit pouvoir être réalisée en toute indépendance par une personne disposant d'un diplôme, tel que défini à l'article 1^{er} de la Directive 89/48/CEE [2], dans les domaines de la pharmacie, de la toxicologie, de la médecine ou d'une discipline analogue et tel qu'exigé actuellement par l'arrêté du 25 août 1999 relatif à la qualification professionnelle des responsables de certaines activités concernant les produits cosmétiques.

Une expérience conséquente dans le domaine de la toxicologie telle que définie dans les recommandations du Scientific Committee on Cosmetic products and Non-Food Products intended for consumers (SCCNFP) [3] est souhaitable. L'indépendance de l'évaluateur de la sécurité par rapport au développement commercial est un gage de son impartialité.

L'évaluation du risque pour la santé humaine d'un produit cosmétique est donc principalement fondée sur la connaissance des propriétés des ingrédients entrant dans sa composition et de son utilisation. Ces propriétés peuvent déjà être connues ou faire l'objet d'études spécifiques.

A l'heure actuelle, il n'existe pas, dans le domaine cosmétique, de référentiels opposables précisant les tests spécifiques à réaliser en vue de cette évaluation. Toutefois différents documents émanant d'organismes officiels ont été élaborés en vue d'émettre des recommandations sur le type de tests et la méthodologie à suivre:

- les recommandations européennes publiées par le SCCNFP en vue de l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient à usage cosmétique. La dernière version du 20 octobre 2003 est consultable à l'adresse suivante : http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out130_en.pdf,
- les lignes directrices de l'OCDE. Elles sont accessibles à partir de l'adresse suivante : www.oecd.org/bookshop
- les lignes directrices ICH. Elles sont consultables à l'adresse suivante : www.ich.org

Les présentes recommandations comportent 3 chapitres portant respectivement sur :

- les données utilisées pour l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient,
- les moyens pour recueillir ces données,
- les principes appliqués à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine de cet ingrédient pour un usage cosmétique.

Les principes développés ci-dessous ont pour but de déterminer si l'ingrédient utilisé dans la formulation finale, selon le mode d'emploi prévu (exemple : produit rincé ou non) et la quantité envisagée pour cet ingrédient, n'est pas susceptible de nuire à la santé des utilisateurs.

compétence de l'Afssaps en matière de BPL s'applique notamment aux études expérimentales réalisées afin de procéder à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine des ingrédients entrant dans la composition du produit cosmétique, des combinaisons d'ingrédients et des produits finis.

1 DONNEES UTILISEES POUR L'EVALUATION DE LA SECURITE POUR LA SANTE HUMAINE D'UN INGREDIENT A USAGE COSMETIQUE

Avant toute utilisation d'un ingrédient pour un usage cosmétique, il convient de vérifier s'il fait partie des ingrédients déjà réglementés par la Directive cosmétique modifiée [1].

Il existe 3 types de données utiles à l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un ingrédient considéré :

- les données de caractérisation,
- les données de sécurité,
- les données relatives aux conditions d'utilisation et d'exposition.

La plupart des ingrédients cosmétiques sont des substances chimiques utilisées pour d'autres usages ; elles sont alors soumises à la réglementation européenne relative à la classification, l'emballage et à l'étiquetage des substances dangereuses (directive 67/548/CEE⁹), un certain nombre d'essais de caractérisation et de sécurité ont été réalisés par le fournisseur en vue de la notification de la substance dont il est responsable.

Les essais de sécurité doivent être réalisés avec un ingrédient de qualité équivalente à celle de l'ingrédient qui entrera dans la composition du produit fini. Lorsque les données de sécurité sur l'ingrédient sont établies par le fournisseur, ces données peuvent être consignées dans le dossier prévu à l'article R.5131-2 – 4°. Dans ce cas, il appartient au responsable de l'évaluation de la sécurité de s'assurer que les spécifications de qualité de l'élément d'essai sont de qualité comparable à celles de l'ingrédient considéré.

Pour certains ingrédients pour lesquels un recul d'utilisation dans le domaine cosmétique est considéré comme suffisant, leur acceptation pour un usage cosmétique peut être considérée comme acquise (exemple : eau, glycérol, éthanol...). Leur caractérisation sera cependant nécessaire afin d'en évaluer la qualité (cf. point 1.1). Il appartient à l'évaluateur de la sécurité de justifier dans le dossier l'absence d'évaluation spécifique de ces ingrédients.

1.1 Données de caractérisation

L'objectif de la caractérisation est de rassembler le maximum de données sur l'ingrédient étudié. Cette recherche est indispensable à l'évaluation du risque de l'ingrédient considéré.

Deux catégories d'ingrédients sont à distinguer :

- les entités chimiques clairement identifiées,
- les produits complexes obtenus par extraction végétale, marine ou animale, par fermentation ou procédé assimilable (« produits d'origine naturelle »).

Les spécifications de qualité doivent avoir été établies à l'aide de méthodes d'analyse appropriées permettant, en particulier, l'évaluation qualitative et quantitative de l'ingrédient et de ses impuretés, compte tenu de l'état de la technique.

Il est recommandé de prévoir dans le cahier des charges établi à l'attention du fournisseur de l'ingrédient, une disposition précisant que, tout changement dans le procédé d'obtention de l'ingrédient susceptible d'affecter les spécifications de qualité qui auront été définies, soit communiqué au fabricant ou au responsable de la mise sur le marché.

⁹ Directive 67/548/CE relative à la classification et à l'étiquetage des substances chimiques dangereuses. Les tests inscrits à l'annexe V de cette directive peuvent être utiles. Les protocoles sont consultables à l'adresse suivante : <http://ecb.jrc.it/testing-methods/>

1.1.1 Entités chimiques clairement identifiées

L'établissement et la vérification des spécifications de qualité de l'ingrédient considéré reposent généralement sur les données concernant par exemple :

- son origine,
- sa structure et sa famille chimique,
- son numéro d'enregistrement CAS ou EINECS/ ELINCS,
- sa dénomination INCI le cas échéant,
- les principales étapes de son mode de fabrication,
- ses caractéristiques organoleptiques (exemple : état physique -solide, liquide, gaz-, couleur, odeur),
- ses caractéristiques physico-chimiques (exemple : viscosité, solubilité, température de fusion, teneur en eau, pH, indice de peroxyde, indice d'acide),
- sa composition qualitative et quantitative déterminée à l'aide de méthodes analytiques appropriées, chromatographiques par exemple, en regard des conditions de fabrication,
- ses critères de pureté,
- sa teneur en impuretés / contaminants (exemple : métaux lourds, résidus de produits phytosanitaires, autres contaminants environnementaux, monomères ou solvants résiduels, réactifs et produits intermédiaires),
- sa stabilité.

1.1.2 Produits complexes obtenus par extraction végétale, marine ou animale, par fermentation ou procédé assimilable (« produits d'origine naturelle »)

Pour ces produits complexes, les données de caractérisation telles que nature, origine, procédé de fabrication et analyse du produit, seront détaillées dans des documents spécifiques.

1.2 Données de sécurité

Afin de pouvoir définir si un ingrédient est acceptable pour une utilisation cosmétique, il est recommandé de rechercher des données de sécurité regroupées selon les cinq chapitres qui suivent.

1.2.1 Données relatives aux impuretés

La qualité d'un même ingrédient peut varier d'un fournisseur à l'autre, même si les spécifications générales paraissent identiques. Il est recommandé que le fabricant ou le responsable de la mise sur le marché s'assure que l'ingrédient concerné respecte les spécifications prévues généralement dans le cahier des charges, notamment pour ce qui concerne son degré de pureté.

En matière d'impuretés, il existe deux cas de figure :

a. Impuretés caractérisées et qualifiées (au sens toxicologique du terme)

Des niveaux technologiquement et/ou toxicologiquement acceptables de ces impuretés dans une matière première¹⁰ sont précisés dans des documents de référence, comme par exemple :

- ✓ les monographies des Pharmacopées (européenne, nationales,...),
- ✓ les Directives européennes et les monographies relatives aux critères de pureté des additifs et ingrédients alimentaires (OMS, JECFA),
- ✓ les publications du CIR,
- ✓ les lignes directrices ICH Q3C relatives aux solvants résiduels [4],

La fixation de ces niveaux acceptables peut faire appel au concept de « seuil de préoccupation toxicologique », comme utilisé par le JECFA pour les arômes [5], par la FDA pour les additifs alimentaires [6], ou encore l'AFSSA et l'EFSA pour les substances chimiques dans les aliments [7].

b. Impuretés non caractérisées

Pour cette catégorie d'impuretés les lignes directrices ICH Q3A & Q3B pourront être utilisées [8, 9]. Elles permettent de déterminer pour une impureté donnée, en fonction des niveaux d'exposition potentiels, les seuils nécessitant une caractérisation chimique et une qualification toxicologique.

1.2.2 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques, se manifestant pendant une période de temps donnée, et résultant d'une exposition de courte durée à une substance.

L'étude de la toxicité aiguë d'une substance a pour but d'en prévoir les dangers pour l'homme en cas d'une exposition massive (exposition accidentelle au cours de la fabrication, mésusage du produit contenant l'ingrédient concerné...).

Les études de toxicité aiguë évaluent le potentiel léthal d'un ingrédient et précisent les systèmes ou organes cibles.

Ces études sont réalisées pour classer les ingrédients très toxiques, toxiques ou nocifs selon la Directive 67/548/CEE relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Dans le cadre de la réduction de l'expérimentation animale, de nouvelles lignes directrices OCDE¹¹ ont été rédigées en vue d'évaluer la toxicité aiguë d'une substance à partir d'un nombre plus faible d'animaux.

D'autres méthodes (étude de la relation structure/activité, essais *in vitro*) peuvent être utilisées pour évaluer la toxicité aiguë d'un ingrédient.

¹⁰ Assimilée à un ingrédient dans le texte.

¹¹ Lignes directrices de l'OCDE n°420 du 17 juillet 1992 révisée le 17 décembre 2001 : toxicité orale aiguë - Méthode de la dose prédéterminée ; OCDE n°423 du 22 mars 1996 révisée le 17 décembre 2001 : toxicité orale aiguë- Méthode par classe de toxicité aiguë ; OCDE n° 425 du 21 septembre 1998 révisée le 17 décembre 2001 : toxicité aiguë par voie orale - Méthode de l'ajustement des doses.

1.2.3 Potentiel génotoxique

La recherche du potentiel génotoxique d'un ingrédient a pour objectif d'évaluer l'aptitude de cet ingrédient à causer des dommages génétiques. Cette recherche porte sur différents types de dommages, dont le potentiel que peut présenter un ingrédient à causer une mutation des gènes.

Le potentiel génotoxique¹² d'un ingrédient peut faire l'objet d'une analyse théorique basée sur sa structure chimique.

Il existe en effet des familles de composés connues comme présentant un risque génotoxique ou des structures d'alerte dont le potentiel génotoxique peut être approché au moyen de l'étude de leur structure chimique et par l'utilisation d'outils informatiques spécifiques, tels que les logiciels permettant d'étudier les relations structure-activité (QSAR).

Cette analyse théorique est recommandée préalablement à la mise en œuvre d'études expérimentales et / ou en complément de ces études. Elle permet d'identifier des ingrédients à risque.

Le potentiel génotoxique d'un ingrédient clairement identifié ou d'une combinaison d'ingrédients peut être généralement défini sur la base des données issues de 3 tests appropriés *in vitro* :

- un test de mutation génique sur cellules procaryotes (par exemple test d'Ames incluant la souche TA102),
- un test de mutation génique (par exemple test V79 HPRT) et/ou chromosomique sur cellules de mammifères (par exemple test MLA-TK),
- un test d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères (par exemple test du micronucleus).

La non réalisation de l'un ou l'autre de ces tests est à justifier.

En fonction des résultats obtenus avec ces tests, d'autres essais *in vitro* ou *in vivo*, dont le choix est sous la responsabilité de l'évaluateur de la sécurité, peuvent être réalisés.

Pour les ingrédients présentant soit une structure d'alerte, soit susceptibles d'être utilisés à long terme ou de faire l'objet d'une exposition systémique importante, il peut être utile de compléter ces données par celles d'autres études appropriées. A titre d'exemple, l'Afssaps recommande que les colorants d'oxydation utilisés dans les colorations capillaires soient soumis à 4 tests *in vitro* d'évaluation de la génotoxicité¹³.

1.2.4 Tolérance locale et potentiel sensibilisant

L'appréciation de la tolérance locale d'un ingrédient repose principalement sur l'obtention d'informations sur sa tolérance cutanée et oculaire.

La tolérance locale et le pouvoir sensibilisant d'un ingrédient peuvent tout d'abord être appréciés à l'aide des données issues d'une analyse de type relation « Structure-Activité ».

Les résultats des études *in vitro* peuvent permettre d'identifier les ingrédients corrosifs¹⁴ pour la peau ou les yeux¹⁵. Des essais non cliniques permettent soit de tester le potentiel irritant et corrosif sur la peau¹⁶ ou sur les yeux¹⁷, soit le potentiel sensibilisant des ingrédients¹⁸.

¹² Les effets génotoxiques qui peuvent être observés concernent des altérations du matériel génétique, des cellules somatiques ou germinales allant de lésions primaires de l'ADN à des mutations ponctuelles ou des effets clastogènes.

¹³ Groupe de travail ingrédients du 13.02.04 approuvé par la commission de cosmétologie du 01.04.04.

¹⁴ Corrosion cutanée : survenue de lésions irréversibles de la peau après l'application d'un matériel d'essai.

¹⁵ L'OCDE a adopté en 2004 trois tests *in vitro* : corrosion cutanée *in vitro* : un essai de résistance électrique transcutanée (ligne directrice 428), corrosion cutanée *in vitro* : deux essais sur modèle de peau humaine (ligne directrice 431).

¹⁶ Ligne directrice de l'OCDE n°404 du 12 mai 1981 révisée le 24 avril 2002 : effet irritant/corrosif aigu sur la peau.

Ces données peuvent le cas échéant être complétées par les résultats d'essais cliniques tels que présentés dans les recommandations du SCCNFP [3].

1.2.5 Photosécurité

Pour le présent document, la photosécurité regroupe les différents types d'études de sécurité suivants: la photoirritation¹⁹, la photoallergie²⁰, la photogénotoxicité²¹ et la photocancérogénicité²².

L'évaluation de la photosécurité d'un ingrédient passe, en premier lieu, par la connaissance du spectre d'absorption de la molécule. La non-absorption signe l'absence de potentiel phototoxique.

Les experts s'accordent à dire que si la substance possède un spectre d'absorption ultraviolet entre 290 et 400 nm avec un coefficient d'extinction molaire ϵ (epsilon) supérieur à 10 litres / mole / cm, des données de photosécurité devront être recueillies²³.

L'évaluation de la photosécurité d'un ingrédient peut être réalisée selon un arbre de décision, comme par exemple celui décrit dans la ligne directrice de l'Agence Européenne du Médicament [10, 11, 12]. Pour l'évaluation de la phototoxicité aiguë, le test in vitro NRU-3T3 a été validé²⁴.

1.3 Données relatives aux conditions d'utilisation et d'exposition

Ces données ont pour but de définir précisément les conditions d'usage cosmétique envisagées pour l'ingrédient. Il est recommandé que ces conditions généralement fixées par le responsable de la mise sur le marché du produit cosmétique comprennent les données suivantes :

- la catégorie de produit cosmétique pour laquelle est destiné cet ingrédient : savons, shampoings, eaux de toilette, produits solaires...,
- le mode d'application (produit rincé ou non rincé),
- la concentration,
- le site et la surface d'application (risque d'exposition sur une peau lésée),
- la durée et la fréquence de contact,
- la population concernée ; une attention particulière sera apportée, le cas échéant, aux populations dites « à risques » (enfants, femmes enceintes...).

¹⁷ Ligne directrice de l'OCDE n°405 du 12 mai 1981 révisée le 24 avril 2002 : effet irritant/corrosif aigu sur les yeux.

¹⁸ Ligne directrice de l'OCDE n°429 adoptée le 24 avril 2002 : Local Lymph Node Assay (LLNA), sensibilisation de la peau.

¹⁹ La photoirritation est définie comme une réaction d'irritation déclenchée par une première exposition de la peau à certains ingrédients, suivie d'une exposition à la lumière.

²⁰ Photoallergie : réactivité immunologique acquise qui ne se manifeste pas lors de la première exposition à la lumière et à l'ingrédient et nécessite une période d'induction d'une ou de deux semaines avant que la réactivité cutanée puisse être mise en évidence.

²¹ Photogénotoxicité : réaction génotoxique observée pour un paramètre génétique, qui apparaît après exposition des cellules à une dose non génotoxique de lumière UV/visible et à un ingrédient non génotoxique.

²² Photocancérogénicité : cancérogénicité induite par une exposition répétée à la lumière et à un ingrédient. Le terme photococancérogénicité s'emploie lorsque l'effet tumorigène induit par les UV est accentué par l'exposition à un ingrédient.

²³ Guidelines OCDE n°101, recommandations ICCVAM : www.iccvam.niehs.nih.gov.

²⁴ Ligne directrice OCDE n°432 : essai de phototoxicité 3T3 NRU du 13 avril 2004.

2 RECUEIL DES DONNEES UTILISEES POUR L'EVALUATION DE LA SECURITE D'UN INGREDIENT A USAGE COSMETIQUE

Il est important de rappeler que le moyen principal d'obtenir des données de sécurité n'est pas forcément de réaliser de nouveaux travaux expérimentaux, mais de se documenter correctement sur la sécurité de l'ingrédient à partir des données déjà disponibles.

2.1 Recueil des données existantes

La recherche de données de sécurité pourra se faire à partir de plusieurs sources.

- Les fiches de données de sécurité²⁵ établies par le fabricant ou l'importateur de l'ingrédient (tests cliniques, *in vitro*,...).
- Les informations émises par les organisations professionnelles et de santé (exemple : INRS, INERIS),
- La littérature scientifique non clinique, clinique et épidémiologique obtenue dans les revues scientifiques ou *via* les banques de données électroniques (exemple : Medline, Toxline,...),
- Les avis de Comités d'experts scientifiques (exemple : SCCNFP/ SCCP, Conseil de l'Europe, CIR, NTP, IARC, JECFA, OMS, EFSA, EPA, HPV Program, HERA, MAK),
- Les données issues de la cosmétovigilance.

Certains textes issus de réglementations autres que celles du domaine cosmétique peuvent être des références utiles. A titre d'exemple on peut retenir :

- ceux du domaine de l'alimentation (exemple : Directive européenne sur les additifs alimentaires, Liste GRAS de la FDA), de la pharmacie (exemple: Pharmacopées européenne et nationales), de la chimie.
- l'annexe I de la Directive 67/548/CEE modifiée relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Il est de la responsabilité de l'évaluateur de la sécurité d'apprécier la recevabilité des données disponibles. Si elles sont jugées insuffisantes, il devra préciser si d'autres données sont requises.

D'une manière générale, l'évaluation est basée sur des données expérimentales provenant d'études non cliniques effectuées *in vitro* ou *in vivo*. Cependant, lorsqu'elles sont disponibles, il est aussi possible d'utiliser les données obtenues chez l'homme, dérivées de la pratique médicale, des maladies professionnelles ou d'études spécifiques telles que des études sur des volontaires ou sur des groupes fortement exposés.

2.2 Acquisition de données nouvelles

Lorsque les données disponibles ne sont pas jugées suffisantes par l'évaluateur de la sécurité, de nouvelles études *in vitro* ou *in vivo* (non cliniques et cliniques) pourront être réalisées.

Il est rappelé qu'en vue de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais non cliniques et d'assurer la reconnaissance mutuelle de ces résultats, toute nouvelle étude de sécurité devra être effectuée selon les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) décrits dans l'arrêté du 10 août 2004 et précisés dans un texte complémentaire : « 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

²⁵ Depuis le 1^{er} avril 1988, la fourniture des fiches de données de sécurité à tout chef d'établissement ou travailleur indépendant a été rendue obligatoire par le Ministère du travail pour toute mise sur le marché de produits chimiques dangereux (substances et préparations) à usage professionnel, à quelques exceptions près.

de la Santé Publique au regard notamment des essais de sécurité devant être réalisés selon les principes des BPL » .

En outre, les essais devront être réalisés en conformité avec la directive 86/609/CEE relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

Par ailleurs, le 7^{ème} amendement de la directive 76/768/CEE (directive 2003/15/CE du Parlement européen et du conseil du 27 février 2003, publiée au JOCE du 11 mars 2003) préconise l'utilisation de méthodes alternatives à l'expérimentation animale pour l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits finis.

Au fur et à mesure de la validation de méthodes alternatives à l'expérimentation animale et de leur inscription à l'annexe IX de la directive 76/768/CEE, ces méthodes devront être utilisées.

3 EVALUATION DE LA SECURITE POUR LA SANTE HUMAINE D'UN INGREDIENT A USAGE COSMETIQUE

Cette évaluation a pour objectif de déterminer si l'ingrédient utilisé dans la formulation finale, selon le mode d'emploi prévu (exemple : produit rincé ou non) et la concentration envisagée, n'est pas susceptible d'affecter la santé des utilisateurs.

Dans toute démarche d'évaluation, il convient de prendre en compte les résultats :

- de la recherche exhaustive et de l'analyse critique des données de sécurité disponibles,
- de l'analyse de type « Structure-Activité » à l'aide de logiciels QSAR (exemple : MCASE, TPKASE, DEREK,...), ou encore de celle fournie par les arbres de décision relatifs à l'établissement des « seuils de préoccupation toxicologique » [13].
- des études non cliniques ou cliniques disponibles sur l'ingrédient considéré.

Sur la base des données recueillies, l'évaluateur de la sécurité procédera à l'évaluation de la sécurité de l'ingrédient considéré et se prononcera sur le risque éventuel lié à l'utilisation de cet ingrédient dans un produit cosmétique.

En pratique, cette évaluation peut être réalisée selon un schéma comportant les trois étapes suivantes :

1. l'acceptation pour un usage cosmétique,
2. l'acceptation pour l'utilisation cosmétique envisagée,
3. la restriction des conditions d'utilisation.

3.1 Acceptation pour un usage cosmétique

L'acceptation d'un ingrédient pour un usage cosmétique est basée sur l'évaluation des données disponibles relatives à son degré de pureté, sa toxicité aiguë, son potentiel génotoxique et sa tolérance locale et son potentiel sensibilisant ainsi que, le cas échéant, pour un ingrédient qui absorbe dans le spectre ultraviolet, sa photosécurité.

En fonction des données, cette évaluation conduira l'évaluateur de la sécurité à accepter l'ingrédient pour un usage cosmétique, avec ou sans travaux complémentaires ou à le rejeter.

3.1.1 Evaluation du degré de pureté

L'appréciation de la qualité d'un ingrédient caractérisé selon les critères définis au point 1.1. repose sur un cahier des charges établi entre le fournisseur et le fabricant.

Seul le cas des entités chimiques clairement identifiées est développé ci-dessous, celui des produits complexes le sera dans des documents spécifiques.

De manière générale, la présence d'impuretés génotoxiques dans une matière première est à éviter. Dans certaines situations, la présence de traces techniquement inévitables est acceptable sous réserve qu'elles ne compromettent pas la sécurité d'utilisation de l'ingrédient.

Pour cette catégorie de composés, deux références peuvent être consultées :

- la prise de position de l'Agence Européenne du Médicament sur les limites en impuretés génotoxiques [14],
- l'avis du Groupe d'experts « Seuils de préoccupation toxicologique » (ou Thresholds of Toxicological Concern : TTC) de l'ILSI Europe relatif aux substances présentes à de faibles niveaux dans les aliments [15].

Dans la plupart des documents cités en références, les évaluations ont été réalisées dans le cadre d'expositions par voie orale. Afin de fixer une « limite d'acceptabilité à cette impureté », il est recommandé à l'évaluateur de la sécurité de prendre en compte une utilisation par voie cutanée ou muqueuse ainsi que le type de produit fini dans lequel elle entrera.

Il est de la responsabilité de l'évaluateur de la sécurité de s'assurer que les éventuelles impuretés déclarées par le fournisseur comme étant présentes dans l'ingrédient (nature et teneur) sont compatibles avec la sécurité d'utilisation du produit fini.

Seuls les changements, portant sur le procédé d'obtention de l'ingrédient et affectant ses spécifications de qualité, qui auront été communiqués par le fournisseur de l'ingrédient au fabricant ou au responsable de la mise sur le marché, pourront faire l'objet d'une analyse par l'évaluateur de la sécurité afin d'en apprécier les éventuelles répercussions en terme de sécurité.

3.1.2 Evaluation de la toxicité aiguë

L'évaluation des données de toxicité aiguë par voie orale est importante pour un ingrédient susceptible d'être ingéré ou absorbé en quantité significative, en particulier si cet ingrédient est destiné à un produit fini d'hygiène buccale ou si l'ingestion accidentelle du produit fini est un mésusage probable.

3.1.3 Evaluation du potentiel génotoxique

Selon la directive 76/768/CEE modifiée (article 4 ter), l'utilisation dans les produits cosmétiques de substances classées comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) de catégorie 1, 2 et 3, à l'annexe I de la directive 67/548/CEE est interdite. Une substance classée dans la catégorie 3 peut être utilisée dans des cosmétiques sous réserve de son évaluation et de son approbation par le SCCNFP.

En cas de résultats douteux ou positifs d'un ou de plusieurs des tests réalisés, et si la décision de poursuivre l'évaluation du potentiel génotoxique est prise, il revient à l'évaluateur de la sécurité de déterminer les tests complémentaires *in vitro* et/ou *in vivo* à réaliser.

Dans les deux cas de figure il pourra se reporter aux lignes directrices publiées par le SCCNFP [16] ainsi qu'à celles publiées par l'ICH [17].

Remarques :

L'existence de cas particuliers et la pertinence de certains tests pour certaines familles chimiques doivent être prises en compte dans le choix des protocoles à utiliser et dans la manière d'évaluer leurs résultats. Par exemple, pour les colorants azoïques, le test de mutation génique sur bactéries devrait suivre le protocole proposé par Prival et Mitchell [18] qui vise à adapter le test d'Ames en vue d'optimiser la détection des effets mutagènes de ce type de substances.

3.1.4 Evaluation de la tolérance locale et du potentiel sensibilisant

Un ingrédient pour lequel a été mise en évidence une toxicité cutanée ou sur les muqueuses devra être analysé en regard de son importance dans la formulation du produit cosmétique. Si la décision de maintenir l'utilisation de cet ingrédient est prise, il reviendra à l'évaluateur de la sécurité de déterminer les tests à réaliser, notamment sur le produit fini afin de pouvoir garantir la sécurité d'emploi du produit cosmétique. Concernant le potentiel sensibilisant, l'évaluateur de la sécurité pourra se reporter aux lignes directrices du SCCP [19].

Par ailleurs, un certain nombre de substances ont été identifiées comme sources de réactions allergiques de contact parmi les consommateurs sensibles aux substances parfumantes. Selon l'article R.5131-4 8° du code de la santé publique, ces substances doivent apparaître sur l'étiquetage dans la liste des ingrédients. Il appartient au fournisseur de l'ingrédient de préciser si l'ingrédient considéré renferme ou non ces substances (nature et quantité).

Dans la mesure du possible il convient de limiter l'utilisation ou la concentration d'utilisation des substances pouvant être la source d'allergies de contact.

3.1.5 Evaluation de la photosécurité

En fonction des résultats de cette évaluation, des restrictions d'emploi de l'ingrédient pourront être envisagées.

3.2 Acceptation pour l'usage envisagé

Pour s'assurer qu'en vue d'une utilisation donnée, un ingrédient cosmétique présente un niveau de sécurité suffisant, au sens systémique du terme, c'est-à-dire une Marge de Sécurité (MS) d'au moins 100, conformément aux lignes directrices du SCCNFP [3], il est nécessaire de disposer de données sur :

- l'exposition systémique prévue pour cet ingrédient,
- la dose considérée sans effet indésirable observé pour cet ingrédient (NOAEL).

3.2.1 Evaluation de l'exposition systémique prévue²⁶

Cette exposition est déterminée par :

- le type et la quantité de produit appliqué, tels que définis dans les lignes directrices du SCCNFP [3] et de l'EPA [20],
- la biodisponibilité systémique de l'ingrédient cosmétique suite à une application cutanée, c'est-à-dire son degré de passage transcutané.

L'exposition systémique résultant du passage transcutané d'un ingrédient cosmétique peut être estimée de l'une des trois manières suivantes :

1. sur la base de données expérimentales telles que définies dans les lignes directrices publiées par le SCCNFP [21],
2. à partir de ses caractéristiques physico-chimiques [22, 23], par exemple pour les ingrédients dont le poids moléculaire est > 500 D, et pour lesquels le coefficient de partage octanol/eau est inférieur à -1 et supérieur à 4, une valeur de pénétration cutanée de 10 % pourra généralement être retenue,
3. de manière théorique, en l'absence de données physico-chimiques et de données expérimentales de passage transcutané, en considérant par défaut que la totalité de l'ingrédient peut pénétrer dans l'organisme (100%).

Si, pour un ingrédient cosmétique donné, il est démontré que sa biodisponibilité par voie cutanée est négligeable (< TTC²⁷), il est accepté qu'aucune étude supplémentaire ne soit effectuée.

3.2.2 Détermination de la Dose Sans Effet Indésirable Observé (NOAEL)

La réalisation d'une étude de toxicité avec des doses répétées peut être nécessaire dans certains cas par exemple en cas d'exposition systémique importante ou lorsqu'un risque particulier a été mis en évidence au cours de la démarche d'évaluation (famille à risque, effets toxiques observés).

La fixation de la dose sans effet indésirable observé, repose généralement sur des études de toxicité réalisées chez l'animal, mais peut dans certains cas être établie à partir de données obtenues chez l'homme.

²⁶ Ceci n'est valable que pour les entités chimiques clairement identifiées ; pour les ingrédients complexes, se reporter aux documents spécifiques.

²⁷ Thresholds of Toxicological Concern

Lorsqu'elle est issue d'études de toxicité réalisées chez l'animal, la NOAEL retenue pour le calcul de la marge de sécurité doit être la plus basse observée. Ces études doivent être réalisées par une voie assurant une exposition systémique suffisante et documentée.

Généralement il est nécessaire pour déterminer la NOAEL de déterminer les effets potentiels de l'ingrédient :

- sur les paramètres biologiques couramment décrits dans les protocoles d'études de toxicité standards (organes cibles, paramètres biochimiques, histologie,...) et ce, en conditions répétées,
- sur les fonctions de reproduction mâles et femelles (fertilité, tératogenèse,...).

Si nécessaire, l'évaluateur de la sécurité déterminera les travaux expérimentaux complémentaires à réaliser.

Une fois la NOAEL établie, l'évaluateur de la sécurité pourra préciser si le ratio NOAEL / Exposition Systémique permet de dégager une marge de sécurité suffisante (en général d'au moins 100), selon les méthodes de calcul préconisées par le SCCNFP [3].

En l'absence de NOAEL, il pourra être envisagé d'établir une marge de sécurité à partir de la plus basse dose à laquelle des effets sont observés (LOAEL), en appliquant un facteur de sécurité supplémentaire [24].

3.3 Restriction des conditions d'utilisation

En fonction des résultats obtenus et, le cas échéant, de la marge de sécurité calculée, des conditions particulières d'utilisation pourront être fixées.

Ainsi, au terme de l'ensemble du travail d'évaluation, quatre conclusions distinctes pourront être émises par l'évaluateur de la sécurité :

1. l'ingrédient peut être utilisé aux conditions prévues (type de produit, concentrations...) sans autre restriction.
2. l'ingrédient peut être utilisé mais avec des restrictions d'emploi résultant de l'évaluation de la sécurité (par exemple « *non utilisable en cas d'exposition possible au soleil* »),
3. l'ingrédient peut être utilisé à condition de disposer de données de toxicité complémentaires sur le produit fini (par exemple étude de tolérance cutanée en cas d'utilisation d'un ingrédient sensibilisant),
4. l'ingrédient ne peut pas être utilisé pour l'usage envisagé.

CONCLUSION

Ces « recommandations aux fabricants et responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique », constituent un guide de « Bonnes Pratiques d'Evaluation ». Ces recommandations peuvent être considérées comme un outil scientifique et technique permettant de guider l'utilisateur d'un ingrédient dans la démarche visant à s'assurer de sa sécurité.

Les méthodes d'évaluation qui seront choisies auront pour objectif final de définir les conditions d'utilisation de l'ingrédient considéré et d'en assurer la sécurité. Dans ces conditions, le produit cosmétique utilisant cet ingrédient contribuera à répondre à l'exigence de sécurité prévue par la Directive cosmétique à savoir (article L. 5131-4. du CSP) : « *les produits cosmétiques mis sur le marché ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation (...)* ».

Ces recommandations ne présentent pas de caractère contraignant.

L'objectif étant avant tout d'assurer la sécurité des consommateurs, les méthodologies d'évaluations de la sécurité des ingrédients à usage cosmétique se doivent d'être les plus appropriées. Ceci ne signifie pas pour autant la mise en place systématique de travaux expérimentaux nouveaux, mais avant tout la réalisation d'une évaluation critique de l'ensemble des données de sécurité disponibles. L'utilisation d'outils nouveaux d'évaluation (par exemple : logiciels « Structure-Activité », les « seuils de préoccupation toxicologique »,..) en vue de déterminer le plus correctement possible la sécurité d'un ingrédient à usage cosmétique est encouragée.

Cette évaluation critique est sous la responsabilité de l'évaluateur de la sécurité qui est réglementairement la seule personne qualifiée pour la réaliser et pour déterminer les données de sécurité nécessaires.

Pour conserver son intérêt et son efficacité dans le temps, le présent document est susceptible d'évolution en fonction de la réglementation mais aussi des avancées scientifiques dans le domaine de l'évaluation du risque.

ABREVIATIONS

- Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
- CAS : Chemical Abstract Service.
- CIR : Cosmetic Ingredient Review.
- EFSA : European Food Safety Authority.
- ELINCS : European List of Notified Chemical Substances.
- EINECS : European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances.
- EPA: Environmental Protection Agency.
- FDA : Food and Drug Administration.
- GRAS : Generally Recognized As Safe.
- HERA : Human and Environmental Risk Assessment.
- HPV : High Production Volume.
- IARC: International Agency for Research on Cancer.
- ICH : International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.
- ILSI : International Life Sciences Institute
- INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients.
- INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques.
- INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité.
- JECFA : Joint Expert Committee on Food Additives.
- LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level.
- MAK : Maximale Arbeitsplatz Konzentration.
- NOAEL : No Observed Adverse Effect Level.
- NTP: National Toxicology Program.
- OMS (WHO) : Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization)
- OCDE (OECD) : Organisation de Coopération et de Développement Economiques (Organisation for economic cooperation and development).
- QSAR: Quantitative structure –activity relationships
- SCCNFP/SCCP : Scientific Committee on Cosmetic Products and Non Food Products intended for Consumers renommé depuis le 3 mars 2004 : Scientific Committee for Consumer Products.
- SCTEE/SCHER : Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment / Scientific Committee on Health and Environmental Risk.
- TTC : Thresholds of Toxicological Concern

BIBLIOGRAPHIE

1. Directive du Conseil n°76/768/CEE du 27 juillet 1976 modifiée concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques.
2. Directive du Conseil n° 89/48/CEE du 21 décembre 1988 relative à un système général de reconnaissance des diplômes d'enseignement supérieur qui sanctionnent des formations professionnelles d'une durée minimale de 3 ans.
3. The SCCNFP's notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 5th revision. 20 October 2003. SCCNFP/0690/03 Final.
4. ICH. Q3C : Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents. CPMP/ICH/283/95.
5. Renwick A. G., 2004. Toxicological databases and the concept of thresholds of toxicological concern as used by the JECFA for the safety evaluation of flavouring agents. *Toxicology Letters*, 149, 223-234.
6. Food & Drug Administration, 1993. Toxicological principles for the safety assessment of direct food additives and color additives used in food. Redbook, USFDA, Bureau of Foods, Washington DC.
7. AFSSA, Mai 2005. Seuil de préoccupation toxicologique pour l'analyse de risque sanitaire des substances chimiques dans les aliments.
8. ICH. Q3A : Note for Guidance on Impurities Testing: Impurities in new drug Substances. CPMP/ICH/2737/99
9. ICH. Q3B : Note for Guidance on Impurities in New Drug Products. CPMP/ICH/2738/99.
10. CPMP. Note for Guidance on Photosafety Testing. CPMP/SWP/398/01.
11. Müller, L. & Kasper, P., 1998. The relevance of photomutagenicity testing as a predictor of photocarcinogenicity. *International Journal of Toxicology*, 17, 551-558.
12. Spielmann H, Muller L, Averbek D, Balls M, Brendler-Schwaab S, Castell JV, Curren R, de Silva O, Gibbs NK, Liebsch M, Lovell WW, Merk HF, Nash JF, Neumann NJ, Pape WJ, Ulrich P, Vohr HW; European Centre for Validation of Alternative Methods, 2000. The second ECVAM workshop on phototoxicity testing. The report and recommendations of ECVAM workshop 42. *Altern Lab Anim*. 28(6), 777-814.
13. Rens, R., Renwick, A. G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., Schilter, B., Schlatter, J., Van Schothorst, F., Vos, J.G. and Würtzen, G., 2004. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology*, 42, 65-83.
14. CPMP. Guideline on the limits of genotoxic impurities. CPMP/SWP/5199/02.
15. Kroes, R., Renwick, A. G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., Schilter, B., Schlatter, J., Van Schothorst, F., Vos, J.G. and Würtzen, G., 2004. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology*, 42, 65-83.
16. The SCCNFP's notes of Guidance : Recommended Mutagenicity/ Genotoxicity tests for the safety testing of cosmetic ingredients to be included in the annexes to Council Directive 76/768/EEC. SCCNFP/03. 23 April 2004.
17. ICH S2B. Genotoxicity : A standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals. 16 July 1997.
18. Prival, M.J., Mitchell, V.D. 1982. Analysis of a method for testing azo dyes for mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* in the presence of flavin mononucleotide and hamster liver S9. *Mutation Research*, 97(2),103-116.

19. Scientific Committee on Consumer Products Memorandum. Classification and categorization of skin sensitizers and grading of test reactions. Adopted by the SCCP during the 5th plenary meeting of 20 september 2005.
20. Environmental Protection Agency. Exposure Factors Handbook. 1997. EPA/600/P95/002Fa.
21. The SCCNFP's notes of Guidance for basic criteria for assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients. SCCNFP/0750/03. 20 october 2003.
22. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, 27 November 2002. Guidance Document on Dermal Absorption.
23. Kielhorn J, Melching-KollmuB, and Mangelsdorf I. United nations environment programme international labour organisation. International programme on chemical safety. environmental health criteria- World Health Organization – Dermal absorption-1. draft, February 2005.
24. ECETOC Technical Report N° 86, February 2002. Derivation of Assessment Factors for Human Risk Assesment.