

Sécurité des Cosmétiques Quelques Réflexions

Professeur Jean-Paul MARTY
Laboratoire de Dermopharmacologie et
Cosmétologie - Faculté de Pharmacie
Châtenay-Malabry

Conférence SFC – CED

Lyon 18 Mai 2005



Mes objectifs

- Préciser comment fonctionnent les comités d'Experts européens
- Evaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques : Notes personnelles



En préambule ...

Les spécificités
réglementaires du
produit cosmétique en
terme de sécurité



La Directive Cosmétique

Council Directive 76/768/EEC

- Le texte de base 7 fois amendé
- Texte actualisé en permanence : 33 Directives d'adaptation au progrès technique
- 3 article fondateurs pour la sécurité
 - Article 2
 - Article 7
 - Article 4

Dès le 2^{ème} Article de la Directive un Impératif Indiscutable ...

« Les produits cosmétiques mis sur le marché à l'intérieur de la Communauté **ne doivent pas être susceptibles de nuire à la santé humaine** lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales d'utilisation »

(article 2nd, Directive 76/768/CEE)



La sécurité prime

La précision de l'Article 7 ...

- La sécurité des produits cosmétiques repose sur celle des INGREDIENTS
 - Structure chimique
 - Profil toxicologique
 - Exposition (usage)
- Les maîtres mots de l'évaluation

Le casse tête de l'Article 4 ...

- La sécurité des
 - Produits mis sur le marché
 - Ingrédientsne doit plus être évaluée à partir d'expérimentation animale
- Mise au point et validation de méthodes alternatives

Le casse tête de l'Article 4 ...

« Au plus tard le 11 septembre 2004, la Commission établit le contenu de l'annexe IX, après avis du SCCNFP... »

DOMAINS	AVAILABLE	NOT AVAILABLE
IRRITATION	<ul style="list-style-type: none"> • Ocular irritation • Corrosivity • Phototoxicity 	<ul style="list-style-type: none"> • Skin primary irritation • Tolerance by cumulative effect • Reversibility of effect
ALLERGY	<ul style="list-style-type: none"> • LLNA 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergenicity • Photoallergenicity
SYSTEMIC EFFECT	<ul style="list-style-type: none"> • Skin penetration • Mutagenicity • Photomutagenicity 	<ul style="list-style-type: none"> • Acute toxicity • Toxicity by accumulation • Effect on reproduction • Carcinogenicity

Une différence essentielle dans les produits de santé

Médicament *versus* **Cosmétique**



Enregistrement préalable
à la mise sur le marché



Pas d'enregistrement
préalable

Le concept : Bénéfice / Risque

- Pour un médicament
 - Le bénéfice thérapeutique peut permettre d'accepter un risque
 - L'équilibre entre le bénéfice et le risque est spécifique de chaque produit actif pour une pathologie donnée.
- Pour un produit cosmétique
 - Les bénéfices ne sont pas indispensables
 - Une efficacité est possible mais pas obligatoire
 - Dans tous les cas le produit cosmétique ne doit présenter aucun risque....

Mes objectifs

- Préciser comment fonctionnent les comités d'Experts européens
- Evaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques : Notes personnelles



Les principes fondateurs des comités scientifiques...

- Séparation entre les responsabilités législatives et celles pour la consultation scientifique
- Séparation entre les responsabilités législatives et celles du contrôle
- Renforcement de la transparence et de la diffusion de l'information tout au long du processus décisionnel et des actions de contrôle.

18 février 1997 Président Santer

Des comités scientifiques compétents

- Donner un avis scientifique à la Commission
- Comités consultatifs
- SCC : Comité scientifique de cosmétologie jusqu'en 1977-1997
- SCCNFP : comité scientifique des produits cosmétiques et non alimentaires 1997- 2000 -2004

En 2004

3 nouveaux Comités Scientifiques ...

- Consumer Products (SCCP)
 - Cosmétiques
 - Autres produits de consommation
- Health and Environmental Risks (SCHER)
- Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)
- Un groupe de coordination des trois comités scientifiques

Les liens ...

- Direction Générale Entreprise (DG Enterprise)
 - Responsabilité administrative de la Directive Cosmétique
 - Assure la « gestion du risque »
- Direction Générale Santé et Protection du Consommateur (DG SANCO)
 - Coordination et administration du travail scientifique

Les objectifs ...

➤ Mandat

Questions concerning the safety of consumer products (non-food products intended for the consumer). In particular, the Committee will address questions in relation to the safety and allergenic properties of cosmetic products and ingredients with respect to their impact on consumer health, toys, textiles, clothing, personal care products, domestic products such as detergents and consumer services such as tattooing

Le SCCP ... 19 membres ... 13 Etats membres + Norvège

- Mrs C. Chambers (Irlande)
- Mrs G. Degen (Allemagne)
- Mrs R. Dubakiene (Lithuanie)
- Mr C. Galli (Italie)
- Mr R. Grimalt (Espagne)
- Mrs B. Jazwiec-Kanyion (Pologne)
- Mr V. Kapoulas (Grèce)
- Mr J. Krutmann (Allemagne)
- Mrs C. Lidén (Suède)
- Mr N. Loprieno (Italie)
- Mr J-P. Marty (France)
- Mr T. Platzek (Allemagne)
- Mr S. Rastogi (Danemark)
- Mr J. Revuz (France)
- Mrs V. Rogiers (Belgique)
- Mr T. Sanner (Norvège)
- Mr G. Speit (Allemagne)
- Mrs J. Van Engelen (Pays Bas)
- Mr I.R. White (Royaume Unis)
(Chairman)

Le SCCP ... 19 membres ... des compétences multiples

- Physico-chimistes
- Toxicologues généralistes
- Toxicologues spécialistes en
cancérogenèse et mutagenèse
- Dermatologues
- Allergologues
- Pharmacologues
- Pharmacocinéticiens

Le cahier des charges de tous les comités ...

- Trois mots clés pour les membres
 - Indépendance
 - Transparence
 - Confidentialité
- Expertise interne : groupement de compétences
- Expertise externe : apport supplémentaire de compétences

Les domaines d'activité du SCCP ...

- Evaluation des ingrédients cosmétiques

- Considérés comme susceptibles de poser un risque potentiel pour la santé humaine (listes positives)

- **Colorants**
- **Conservateurs**
- **Filtres solaires**

Seuls les ingrédients listés peuvent être utilisés pour la fonction retenue

- Mise en Annexe II : produits interdits

- Mise en Annexe III : produits autorisés avec restriction ou recommandation d'usage

Les domaines d'activité du SCCP ...

- Produits autres que ceux inscrits dans les annexes
 - Composants des parfums
 - Produits « ad hoc »
- Méthodes d'étude
 - Méthodes alternatives
 - Test cliniques
 - Préparation de notes d'information
- Toute questions soumises par les Directions Générales

Un fonctionnement simple

- Réception d'un mandat
- Désignation d'un rapporteur
- Évaluation du dossier en groupe de travail
 - Colorants capillaires
 - Conservateurs et Ingrédients pour parfums
 - Produits « ad hoc »
 - Méthodes alternatives et dossier
- Présentation du rapport en commission plénière
- Adoption d'une opinion (**internet**)
- Transmission à la Commission Européenne

La Bible

Notes of guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation

- Rédaction / adoption de la 5ème Révision par le SCCNFP 20 Octobre 2003 (document: SCCNFP 0690/03 Final)
- Un document évolutif en fonction de l'état de l'art (mise à jour tous les deux ans)
- Un seul objectif : la sécurité des consommateurs

La transparence ...

http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/04_sccp/04_sccp_en.htm

Mes objectifs

- Préciser comment fonctionnent les comités d'Experts européens
- Evaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques : Notes personnelles



Assurer la sécurité du consommateur

- Deux concepts contradictoires
 - L'évaluation de la sécurité repose principalement sur celle des ingrédients
 - Le consommateur n'applique pas des ingrédients isolés, il applique un produit plus ou moins complexe ...

Assurer la sécurité du consommateur

- Le consommateur est parfois exposé à un produit qui n'est pas celui qui est dans le « packaging »
 - Coloration capillaire permanente (oxydation)
- Dans tous les cas la formule évolue une fois appliquée sur son site anatomique de destination

Evolution d'une émulsion ...

Application

- Eau 80 %
- Huile 15 %
- Tensioactif 5 %

EVAPORATION

5 minutes
après

- Huile 75 %
- Tensioactif 25 %

CONCENTRATION

Assurer la sécurité du consommateur

- En fait le « produit cosmétique appliqué », quelques minutes après l'application, n'a rien à voir avec le « produit cosmétique acheté » ...
- Le vrai produit cosmétique est en fait le « résidu » qui persiste à la surface de la peau
 - Impact toxicologique des ingrédients persistants (concentration / interactions)
 - Effet sur la biodisponibilité cutanée

Trois maîtres mots pour gérer
la sécurité d'une substance

Danger
Exposition
Risque

Danger, Exposition, Risque ...

Les mathématiques de la sécurité

- Danger : propriété inhérente à une substance donnée
- Exposition : manière selon laquelle un individu est au contact d'une substance
- Risque : probabilité d'être exposé au danger

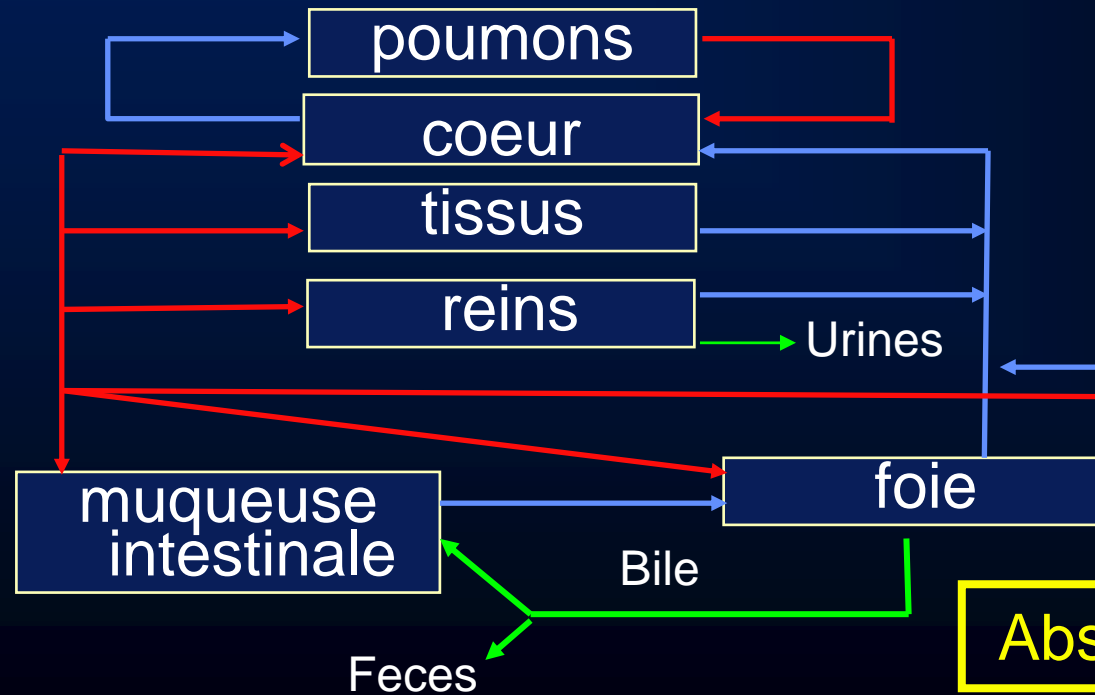
$$\text{Risque} = \text{Danger} \times \text{Exposition}$$

La particularité de l'ingrédient cosmétique

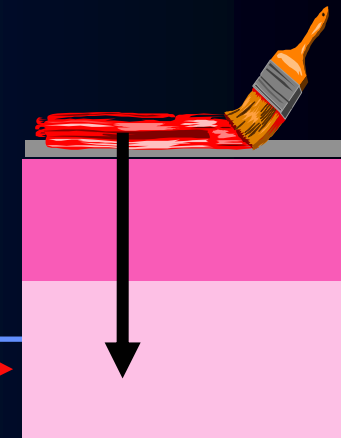
- Exposition spécifique décrite dans la définition du Produit Cosmétique (Directive 76/768/CEE – Article 1)
- Mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain
 - Épiderme
 - Systèmes pileux et capillaire
 - Ongles
 - Lèvres et organes génitaux externes
 - Dents
 - Muqueuses buccales

Exposition... deux volets

Exposition systémique



Exposition cosmétique



Absorption

Une analyse logique ... Pour évaluer la sécurité

- Tout ingrédient doit être inoffensif pour le consommateur dans les **conditions d'exposition prévues à une concentration pertinente**
- Le but est d'évaluer l'exposition et de **calculer un facteur de sécurité**
- Connaître la **globalité de l'exposition**

L'exposition : le facteur clé ...

- Les produits cosmétiques sont appliqués **SUR ...**
- La source d'exposition est externe
- L'exposition pour un ingrédient dépend du type de produit et de son usage cosmétique
 - Zone d'application
 - Durée du contact
 - Caractéristiques de la peau

Catégories de produits cosmétiques et sécurité ...

- L'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique dépend de la manière dont il est utilisé
- Il est fondamental de connaître la quantité de substance qui peut être :
 - ingérée : rouges à lèvres
 - inhalée : parfums, produits pulvérisés
 - absorbée à travers la peau : produits solaires, crèmes corporelles
 - absorbée à travers les muqueuses : produits d'hygiène intime, produits contour des yeux, produits de maquillage des yeux

Evaluer l'exposition cosmétique ...

« la table de 13 »

1. Type de produit cosmétique
2. Manière dont il est appliqué : massage, pulvérisation, lavé après le contact ...
3. Concentration des ingrédients dans le produit
4. Quantité de produit utilisée à chaque application
5. Fréquence des applications
6. Surface cutanée totale au contact du produit
7. Site anatomique au contact du produit (peau, muqueuse, zone fragile)

Evaluer l'exposition cosmétique ...

« la table de 13 »

8. Durée du contact (courte produit rincé, longue produit non rincé)
9. Mésusage prévisible du produit qui peut augmenter l'exposition (ingestion, inhalation...)
10. Type de consommateur (enfant, peaux sensibles)
11. Quantités susceptibles de pénétrer dans l'organisme
12. Estimation du nombre de consommateurs potentiels
13. Application sur des zones cutanées exposées au soleil

Tester l'ingrédient dans le produit fini ?

« L'évaluation de la sécurité du produit fini peut en général être fondée sur la connaissance de la toxicité des ingrédients mis en oeuvre »

- Il faut faire des essais spécifiques
 - Si le véhicule est différent de celui utilisé dans les études des ingrédients (si l'on suspecte un risque d'irritation cutanée ou de modification de la perméabilité cutanée)
 - Si les concentrations utilisées sont supérieures à celles mises en oeuvre dans les tests de toxicologie
 - Si une substance potentiellement toxique peut résulter de l'association des différents ingrédients dans le produit fini
- Un homme « clé » : l'évaluateur de la sécurité

**Matière
première**

IRRITATION

ALLERGIE

**EFFET
SYSTEMIQUE**

Produit fini

Adapté de P. MASSON

Professeur Jean-Paul MARTY

Deux impératifs à respecter en préalable à toute exploration du risque

- Parfaitement identifier la substance qui a été soumise aux tests toxicologiques
- Connaître au mieux
 - Ses caractéristiques physico-chimiques
 - Son degré de pureté
 - La nature et le niveau d'impuretés constituant des facteurs de risque

Les paramètres clés... pour un ingrédient

- Exposition maximale quotidienne (évaluée à partir de toutes les sources de contact possibles)
- Absorption cutanée maximale (donnée critique car totalement dépendante de la nature du véhicule servant à l'application)
- Exposition systémique (quantité d'ingrédient susceptible d'arriver à la circulation générale (biodisponible))
- NOAEL (dose sans effet adverse) : dose (exposition) la plus forte n'induisant aucun effet adverse observable lors d'études chroniques pour l'espèce la plus sensible

Sans oublier la sécurité locale ...

- Irritation / Allergie de contact
- Des essais spécifiques : avec irradiation UV locale
- Pas de définition actuelle d'une marge de sécurité pour les effets locaux
- Problématique des essais
 - Chez l'animal : **pertinence des modèles**
 - Chez l'Homme : **problèmes éthiques**
 - *In vitro* (Local lymph node assay : évaluation de la prolifération lymphocytaire)
 - Biodisponibilité topique de l'ingrédient : **très souvent le facteur prépondérant**

La batterie des tests de toxicité ...

1. Toxicité aiguë
2. Absorption percutanée
3. Irritation cutanée *phénomène local*
4. Irritation oculaire / muqueuse *phénomène local*
5. Sensibilisation cutanée / photo-sensibilisation *phénomène local*
6. Toxicité subchronique
7. Mutagénicité / génotoxicité

La batterie des tests de toxicité ...

8. Photo-toxicité / photo-irritation *phénomène local*
9. Photo-mutagenèse / photo-génotoxicité
10. Données humaines
11. Toxicocinétique
12. Métabolisme
13. Toxicité chronique / reproduction
14. Cancérogenèse

Une démarche logique ...

Le dossier sécurité de base

- Toxicité aiguë
- Absorption cutanée
- Irritation cutanée et muqueuse
- Sensibilisation cutanée
- Toxicité sub-chronique
- Mutagénicité
- Phototoxicité / photomutagénicité
(si absorption dans UV)
- Données humaines
(si disponibles)

En cas d'ingestion orale ou d'absorption cutanée massives

- Toxicocinétique
- Tératogénicité
- Toxicologie de la reproduction
- Carcinogénicité
- Génotoxicité
- Etudes métaboliques

En guise de
conclusion ...



Professeur Jean-Paul MARTY

Pour conclure ...

- Comme les produits cosmétiques sont appliqués sur la peau
 - Les données de pénétration cutanée / absorption sont fondamentales pour définir la **sécurité locale et systémique** d'un ingrédient cosmétique
 - En raison de la très grande variété des formes galéniques, de formules, des conditions d'usage la définition de **l'exposition est particulièrement complexe**

Pour conclure ...

- Si les études sont conduites dans le strict respect des recommandations
 - Il est possible d'analyser sereinement les données obtenues,
 - De réfléchir,
 - D'évaluer la réalité du risque sans contrainte, en toute indépendance et excellence

Pour conclure ...

- Il est ainsi possible de
 - Supprimer les ingrédients réellement nocifs en toute connaissance de cause
 - De ne pas interdire sur des coups de tête politiques ou médiatiques

Et de pouvoir profiter sans crainte des joies multiples que les produits cosmétiques apportent à notre vie ...