



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis, le 13 Octobre 2009

**Projet de recommandations relatives aux
caractéristiques spécifiques
à prendre en compte pour
évaluer l'innocuité
des produits cosmétiques destinés
aux enfants de moins de trois ans**

I. PREAMBULE

Depuis l'entrée en vigueur, en 1976, de la directive 76/768/CEE réglementant les produits cosmétiques sur le marché communautaire, il n'a pas été observé, jusqu'à ce jour, de problème majeur de santé publique lié à la mise sur le marché national de ces produits notamment ceux destinés aux enfants de moins de trois ans.

Cependant, chez ces enfants, des questions se posent quant à la répétition des applications, l'effet différé, l'exposition multiple...

Le Directeur Général de l'Afssaps a souhaité qu'une réflexion spécifique aux produits cosmétiques utilisés chez l'enfant de moins de trois ans soit menée au sein de la Commission de Cosmétologie dans le cadre de ses missions.

En conséquence, un groupe de travail a été chargé de faire l'état des lieux et de proposer un projet de recommandations visant à garantir l'innocuité de ces produits.

Douze personnalités scientifiques, choisies pour leurs compétences en matière de produits cosmétiques, dermato-pédiatrie, galénique, pharmaco-toxicologie, dermato-allergologie, chimie analytique et microbiologie, ont composé ce groupe, nommé par décision n°2009-33, du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 18 février 2009.

Les thèmes abordés par le groupe de travail ont permis de préciser les caractéristiques spécifiques de la peau de l'enfant de moins de trois ans, de déterminer certaines situations de risque potentiel et de proposer des recommandations qui font l'objet du présent document.

Ces recommandations spécifiques s'appliquent sans préjudices des autres exigences, lignes directrices et Bonnes Pratiques en vigueur, relatives à l'ensemble des produits cosmétiques. Elles sont destinées aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché, ainsi qu'aux évaluateurs de la sécurité. Elles peuvent être utiles aux producteurs distributeurs et importateurs d'ingrédients.

D'un point de vue réglementaire, la directive 2003/15/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 février 2003 transposée en droit français notamment à l'article R.5131-2-4° du CSP impose une évaluation spécifique, pour les produits cosmétiques qui sont destinés aux enfants de moins de trois ans. Cependant, ni la réglementation nationale, ni la réglementation communautaire n'en fixent les modalités. Seules, des lignes directrices du Comité Scientifique des Produits de Consommation (SCCP) donnent un certain nombre d'orientations concernant l'évaluation de la sécurité des ingrédients et du produit fini.

Par ailleurs, des recommandations de bon usage des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans seront élaborées à l'attention des parents, dans le cadre des travaux actuels de l'Afssaps, d'ordre plus général, visant à informer les consommateurs sur l'utilisation des produits cosmétiques.

II. RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

Les produits cosmétiques sont réglementés depuis 1976 par la directive du Conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques (76/768/CEE). Cette réglementation communautaire transposée en droit interne est codifiée dans le code de la santé publique (CSP).

La transposition du 7ème amendement à la directive 76/768/CEE (issu de la directive 2003/15/CE) a été effectuée par l'ordonnance 2004-1148 du 28 octobre 2004, le décret 2004-1219 du 17 novembre 2004, le décret 2006-62 du 18 janvier 2006 ainsi que l'ordonnance 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament.

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 et R. 5131-1 à R. 5131-14, R.5431-1 à R. 5431-7 du code de la santé publique (CSP).

Cette réglementation repose sur la responsabilité du fabricant concernant le produit qu'il met sur le marché. Dans cet objectif, un certain nombre d'obligations existe, avec en particulier un principe fondateur énoncé à l'article 2 de la directive 76/768/CEE précitée (article L. 5131-4 du CSP) qui dispose 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 compte tenu, notamment, de la présentation du produit, des mentions portées sur l'étiquetage ainsi que de toutes autres informations destinées aux consommateurs ».

De plus, le produit doit être conforme à des listes positives et négatives de substances établies, annexées à la directive 76/768/CEE modifiée et transposées en droit interne par les arrêtés du 06 février 2001 modifiés : liste de substances interdites : Annexe II, liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste : Annexe III, listes positives de : colorants (Annexe IV), agents conservateurs (Annexe VI) et filtres ultra-violet (Annexe VII), que peuvent contenir les produits cosmétiques.

L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini, est 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.

Les essais de sécurité non cliniques sont réalisés en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)¹ prévues à l'article L.5131-5 du CSP et le dossier constitué comporte notamment, 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 (article R.5131-2-4° du CSP).

L'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique est fondée, en premier lieu, 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.

¹ 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 démarche d'évaluation de la sécurité d'un ingrédient cosmétique prend en compte à la fois le danger intrinsèque que peut présenter une substance et l'exposition attendue chez le consommateur. Cette évaluation comporte les étapes suivantes : identification et caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition humaine et évaluation des risques.

En terme d'évaluation de risque, la dernière phase d'évaluation de la sécurité d'un ingrédient cosmétique passe par le calcul de marges de sécurité effectué, à partir d'une dose considérée sans effet indésirable observé et sur la base d'un scénario d'exposition maximalisant de l'ingrédient étudié avec application de facteur d'incertitude. Pour les ingrédients cosmétiques, ce facteur d'incertitude est appelé marge de sécurité : MoS.

Le Comité Scientifique des Produits de Consommation (SCCP), considère dans ses lignes directrices 6^{ème} révision du 19 décembre 2006², que la marge de sécurité doit être supérieure à 100 pour conclure sur l'innocuité de l'ingrédient considéré pour la santé humaine. Le SCCP considère également qu'en règle générale, il n'y a pas de justification à l'application d'un facteur de sécurité supplémentaire pour le très jeune enfant, lorsque le produit est appliqué sur peau intacte.

Cette évaluation du risque est de la responsabilité de la personne responsable de la mise sur le marché telle que définie à l'article L.5131-6 du CSP.

III. PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES ENFANTS AGES DE MOINS DE TROIS ANS

Une revue de la littérature scientifique, une audition de fabricants de produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans et la réflexion menée par les experts ont permis de préciser certaines caractéristiques dont il faut tenir compte pour garantir l'innocuité des produits cosmétiques destinés à cette population.

Ces caractéristiques sont résumées dans les paragraphes ci-après.

- La maturité du tissu cutané est acquise dès la naissance à terme, ou à partir de quelques heures ou quelques jours, voire environ quatre semaines, **selon les caractéristiques anatomiques ou fonctionnelles considérées** :
 - Les nouveau-nés à terme et les nourrissons ont une couche cornée (*stratum corneum*) et une fonction de barrière cutanée équivalente à celle de l'adulte^{3, 4, 5, 6, 7}.
 - L'épaisseur de l'épiderme est identique à celle de l'adulte.
 - La fonction de résistance mécanique, de la jonction dermo-épidermique est également identique chez le bébé à terme à celle de l'adulte.
 - Le derme présente une hyper élasticité physiologique.
 - Les glandes sudorales eccrines sont fonctionnelles dès la naissance et les glandes apocrines non fonctionnelles jusqu'à la puberté.
 - La vascularisation cutanée est immature, de façon transitoire durant environ 4 semaines.

² SCCP Notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 6th revision 2006 Adopted by the SCCNFP during the 10th plenary meeting of 19 december 2006 /http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_s_04.pdf

³ Fairley J.A., Rasmussen J.E. Comparison of *stratum corneum* thickness in children and adults. J. Am. Acad. Dermatol. 8(5), 652-654, (1983)

⁴ Holbrook K.A. A histological comparison of infant and adult skin. In : Neonatal skin – structure and function. Maibach H., Boitsis E.K., (Eds), Marcel Dekker 3-31 (1982)

⁵ Cunico R.L., Maibach H.I., Khan H., Bloom E. Skin barrier properties in the newborn. Transepidermal water loss and carbon dioxide emission rates. Biol Neonate, 32(3-4), 177-182, (1977)

⁶ Kalia Y.N., Nonato L.B., Lund C.H., Guy R.H. Development of skin barrier function in premature infants. J. Invest. Dermatol., Aug, 111(2), 320-326, (1998)

⁷ Stalder J.F. Skin care of the newborn. In textbook of Pediatric. Dermatology 2nd Ed., Harper, Orange, Prose Editors, Blackwell Publisher, 48-54, (2006)

- Le film hydrolipidique à la naissance *ou vernix caseosa* est de composition quantitative et qualitative très variable. La partie lipophile de ce film est d'origine double : épidermique (triglycérides et cholestérol) et sébacée (squalènes et cires). Son rôle sur le plan de la protection mécanique et de la protection bactérienne éventuelle est discuté.
- La flore microbienne colonise la peau du nouveau-né, en quelques jours, voire en quelques heures, une des particularités essentielles de la peau du nouveau-né étant de passer d'un état stérile à un état progressivement colonisé.
- Le pH est neutre et baisse très rapidement dans les premiers jours de vie. Il s'établit entre 4,5 et 6 ce qui permet de maintenir une flore microbienne résidente saprophyte.

➤ **Les systèmes enzymatiques**, quoique immatures, possèdent une part significative de leur capacité adulte. En effet, les enfants sont capables, dès leur naissance, d'assumer les changements abrupts qu'ils subissent lors de cette naissance. **Les capacités métaboliques** sont pour partie semblables à celles de l'adulte vers six mois et matures vers douze mois. Les variations inter individuelles semblent être en constante évolution jusqu'à environ deux ans⁸. En conséquence, et en l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y a pas de données précises sur les tranches d'âges exactes pour lesquelles les différents degrés de maturité métabolique sont atteints.

De fait, **le rapport surface/masse corporelle est le seul paramètre relativement homogène dans la population infantine**. Ce rapport surface/masse corporelle de l'enfant est supérieur à celui de l'adulte (2,3 fois plus élevé chez le bébé à la naissance que chez l'adulte).

➤ En ce qui concerne la **barrière hémato-encéphalique** (BHE), la notion d'immaturité ne doit plus être retenue, la communauté scientifique s'orientant vers une fonctionnalité différente plutôt qu'une immaturité du système⁹. Pour apprécier l'exposition à une molécule, il semble plus pertinent d'évaluer la probabilité de passage en fonction des propriétés physicochimiques et pharmacologiques de chaque substance. Pour une substance potentiellement neurotoxique, de bas poids moléculaire et liposoluble, le passage à travers la BHE est probablement le même que le cerveau soit mature ou immature. Pour les molécules non liposolubles, la BHE semble fonctionner différemment sans pour autant être plus perméable. Toutefois, il faut garder un certain degré de précaution tant qu'il n'y a pas plus de données sur ce sujet.

➤ **La zone du siège** constitue, jusqu'à l'acquisition de la propreté un milieu occlusif, chaud, en atmosphère humide, conditions cinétiques idéales pour faciliter l'absorption des substances par voie percutanée, et éventuellement la potentialiser par ré-induction de cette absorption en raison de la fréquence des applications.

Néanmoins, malgré les risques potentiels liés à cette occlusivité, une diminution significative de l'incidence et de la sévérité de l'érythème fessier, a été observée ces dernières années. Cette diminution est attribuée à la qualité des changes à usage unique, actuellement sur le marché. L'utilisation de changes à usage unique est fortement répandue dans les pays industrialisés et leur technologie a considérablement évolué, contribuant ainsi à la santé du siège du nourrisson et jeune enfant¹⁰.

➤ **Le comportement** de cette population infantine (sucements, frottements,...), et en conséquence, **les conditions d'exposition sont évolutives et différent de celles de l'adulte**. Il convient donc de prendre en considération ces caractéristiques et de s'intéresser aux risques existant en fonction de l'étape de vie de l'enfant.

⁸ Scheuplein R., Charnley G., Dourson M. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. I. Biological basis. *Regulatory and Pharmacology*, (35), 429-447, (2002)

⁹ Johansson P.A., Dziegielewska K.M., Liddelow S.A., Saunders N.R. The blood-CSF barrier explained: when development is not immaturity. *Bioessays* 30, 237-248, (2008)

¹⁰ Erasala. G. N., Merlay. I., Romain. C. Évolution des couches à usage unique et amélioration de l'état cutané du siège des enfants. *Archives de pédiatrie* (14), 495-500, (2007)

- **Le tissu cutané des prématurés présente une immaturité structurelle et fonctionnelle.** Néanmoins, une étude réalisée par l'équipe de R. Guy¹¹ montre que la barrière cutanée est normale à partir de 32 semaines de gestation reconstituée et plus généralement une maturation rapide de la peau du prématuré est observée, aboutissant en 2 à 3 semaines à un épiderme semblable à celui du nouveau né à terme¹². Cette maturation rapide est notamment déclenchée par le passage d'un milieu fluide intra-utérin à un environnement en contact de l'air, des changements de température, de la friction des habits et des draps, qui accompagnent notamment le développement normal de la flore bactérienne saprophyte.

IV. ANALYSE DE SITUATION

La sécurité de tous les produits cosmétiques, y compris des ingrédients qu'ils contiennent, doit être soigneusement évaluée avant la mise sur le marché. C'est d'ailleurs le principe fondateur de la Directive Cosmétique 76/768/CE. En outre, certaines situations ou certaines caractéristiques, telles que celles décrites dans les paragraphes précédents induisent des facteurs de risques potentiels spécifiques qui doivent faire l'objet d'une attention particulière.

- Facteurs de risque potentiels liés aux caractéristiques des enfants âgés de zéro à trois ans
- **Importance du rapport surface/masse corporelle** de l'enfant différent de celui de l'adulte, qui conduit à une concentration plasmatique, après absorption, plus élevée, ce qui peut induire **une toxicité systémique plus importante ou différente** de l'adulte.
 - **Immaturité fonctionnelle des différents systèmes métaboliques**, jusqu'à un âge approximatif de douze mois, se traduisant par des variations de distribution, métabolisme et excrétion entre l'enfant et l'adulte avec des variations inter enfants en constante évolution **jusqu'à environ deux ans**,
 - **Absence de connaissances** précises sur les **tranches d'âges exactes** pour lesquelles les **différents degrés de maturité métabolique sont atteints**.

➤ Facteurs de risques potentiels liés aux conditions d'exposition spécifique :

➤ En termes de surface, conditions, site et fréquence d'application ; **le siège**,

➤ surface non négligeable, sous occlusion durant la période d'acquisition de la propreté, estimée à 2 ou 3 ans,

➤ caractérisé par la faible épaisseur de l'épiderme des zones génitales, soumis à de fréquentes ré-applications jusqu'à environ six par jour,

l'Agence estime qu'il s'agit effectivement de conditions très particulières d'exposition qui constituent **un facteur de risque à prendre en compte lors de l'évaluation** de la sécurité des ingrédients et des produits finis, tant sur le plan des données de sécurité requises, que sur le plan des scénarios d'exposition, afin de garantir l'innocuité des produits destinés au siège.

¹¹ Kalia Y.N., Nonato L.B., Lund C.H., Guy R.H. Development of skin barrier function in premature infants. J. Invest. Dermatol., Aug, 111(2), 320-326, (1998)

¹² Evans N.J., Rutter N., Development of the epiderm in the newborn. Biol., Neonate, (49), 74-80, (1986)

- En termes de catégorie de produit, conditions d'utilisation, fréquence, surface et site de contact ; les produits sans rinçage,

Ces produits (autres que ceux destinés au siège) sont susceptibles d'être appliqués une ou deux fois voire plusieurs fois par jour, chez les enfants de moins de trois ans.

Les ingrédients entrant dans la composition de ces produits sont susceptibles d'être appliqués sans limitation de durée dans le temps et entrent pour partie dans la double problématique générale et environnementale des toxicités à très long terme et des multi-expositions potentielles pour lesquelles, il manque actuellement un certain nombre de connaissances précises compte tenu de la difficulté d'évaluation liée à l'étendue de la période d'application et la multi-exposition potentielle.

L'Agence recommande, que les **évaluations spécifiques** prévues pour les enfants de moins de trois ans, **soient renforcées pour cette catégorie de produits sans rinçage, pour les ingrédients et les produits finis.**

- Cas des prématurés

Il s'agit des enfants nés avant le terme de 37 semaines d'aménorrhée, soit 35 semaines d'âge post conceptionnel.

Considérant la perméabilité cutanée et l'immaturité métabolique des prématurés, l'Agence estime que les produits cosmétiques, considérés dans les présentes recommandations, ne leur sont pas destinés. La période de maturation de la peau correspond à une période de vie durant laquelle le prématuré se trouve en service de néonatalogie, cette exclusion s'applique donc durant une durée égale à celle du séjour du prématuré en service néonatal. Passé ce délai, les recommandations relatives à l'évaluation spécifique des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, leurs sont applicables.

Cependant, des soins d'hygiène corporelle sont également nécessaires et indispensables chez ces enfants prématurés dont le nombre représente environ 6 à 7% des naissances annuelles¹³ et dont la toilette, durant leur séjour en service néonatal, est sous la responsabilité de professionnels de santé. En conséquence, une réflexion approfondie sur les risques des produits cosmétiques chez les prématurés, sera conduite avec les spécialistes de néonatalogie, afin d'appréhender les protocoles de toilette généralement utilisés dans ces services et ainsi de définir les critères de qualité, notamment en terme de toxicologie et de tolérance, auxquels devront répondre les produits. Cette réflexion devrait déboucher sur des recommandations applicables à cette population spécifique.

V. RECOMMANDATIONS

De manière générale, l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques nécessite la prise en compte de l'exposition attendue chez le consommateur et de quatre types de risques essentiels : la toxicité locale par contact direct ou accidentel, l'allergie mobilisant le système immunitaire, la toxicité génétique et la toxicité systémique pouvant résulter du passage transcutané de toute ou partie des ingrédients constitutifs des formules cosmétiques.

De ce fait l'évaluation de ces risques potentiels implique non seulement l'analyse approfondie des données de sécurité sur les ingrédients mais aussi une exploration du risque potentiel présenté par le

¹³ Vendittelli et al Gynecologie Obstétrique et Fertilité (36), n° 11, 1091-1100, (2008)

produit final en fonction de sa destinée d'utilisation. Ceci nécessite donc l'élaboration d'un raisonnement scientifique rigoureux au cas par cas suivant un fil conducteur systématique.

En l'absence actuelle de référentiels opposables précisant les tests spécifiques à réaliser en vue de l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques, des lignes directrices ont été élaborées par le comité scientifique pour les produits de consommation (SCCP) dont la 6^{ième} révision date du 19 décembre 2006¹⁴.

Ces recommandations constituent donc l'état de l'art dans le secteur.

L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux très jeunes enfants nécessite en outre de tenir compte de leurs caractéristiques spécifiques et évolutives sur le plan physiologique et comportemental. Pour nécessaire qu'elle soit, la seule prise en compte du rapport surface /masse corporelle n'est pas suffisante si l'on ne tient pas compte parallèlement, par exemple, de la proportion relative des différentes parties du corps. Du fait de son comportement (sucements, frottements,...), il convient d'examiner la possibilité d'une exposition secondaire par des voies autres que celles résultant d'une application directe. En matière d'exposition il convient de s'intéresser davantage au risque existant en fonction de l'étape de vie de l'enfant plutôt que de partir de la seule extrapolation linéaire des risques potentiels encourus par les adultes.

C'est pourquoi, compte tenu des constats précédents, et conformément à l'article 7 bis, de la directive 76/768/CEE précitée, tel que modifié par la directive 2003/15/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 février 2003, transposée en droit français notamment à l'article R.5131-2 4° du code de la santé publique, qui établit que les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, doivent faire l'objet d'une évaluation spécifique, l'Agence recommande que **cette évaluation soit réalisée en tenant compte tout à la fois de ces lignes directrices du SCCP, relatives à l'évaluation des ingrédients cosmétiques et des produits finis** et des risques spécifiques propres aux étapes de vie des jeunes enfants.

V.1. Evaluation de la sécurité des ingrédients

La sécurité d'un produit est évaluée en premier lieu sur la connaissance des propriétés des ingrédients entrant dans sa formule et qui peuvent déjà être connues ou faire l'objet d'études spécifiques.

V.1.1. Choix des ingrédients

Chaque industriel met en place un processus de sélection et d'exclusion des ingrédients entrant dans la formule du produit afin de garantir la qualité des ingrédients destinés aux enfants de moins de trois ans. Les critères pris en compte incluent, notamment, les items suivants :

- Données bibliographiques et avis des comités d'experts,
- Profil toxicologique de l'ingrédient (structure chimique, tests réalisés par fournisseurs, données internes...),
- Composition analytique, qualité analytique et microbiologique,
- Recul d'utilisation : il est recommandé d'utiliser préférentiellement des ingrédients pour lesquels un historique de commercialisation dans des produits finis est disponible.

¹⁴ SCCP Notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 6th revision 2006 Adopted by the SCCNFP during the 10th plenary meeting of 19 december 2006

Ces données doivent permettre d'assurer que l'ingrédient, dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation, sera bien toléré.

Une attention particulière doit être portée à la sélection des compositions parfumantes et des agents de conservation notamment en ce qui concerne leur potentiel allergisant.

Les substances officiellement candidates à l'inscription à l'annexe XIV du Règlement CE n° 1907/2006 sont exclues de la formule.

Sauf dans le cas où le SCCP a publié un avis explicite justifiant leur emploi pour cette population infantine, les ingrédients classés CMR ne doivent pas être utilisés dans la formule des produits cosmétiques qui lui sont destinés.

V.1.2. Formule

Le nombre d'ingrédients utilisés dans la formule devrait être réduit au strict minimum.

La composition qualitative/quantitative est établie de manière à obtenir une bonne tolérance du produit et une marge de sécurité adaptée à la population cible après avoir intégré la spécificité du rapport surface/masse corporelle du bébé dans l'estimation de la quantité de produit appliqué.

Afin d'évaluer la sécurité et en particulier de calculer la marge de sécurité des ingrédients dans la formule et donc de déterminer leur concentration, il est nécessaire d'évaluer l'exposition du produit fini ainsi que l'exposition systémique de l'ingrédient dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation, y compris pour les substances réglementées.

L'évaluateur de sécurité s'assure de la disponibilité d'informations pertinentes sur la toxicité des ingrédients.

L'interaction potentielle entre différents ingrédients pourra être évaluée sur la base de l'expérience (similarités, données publiées sur des composés/mélanges liés, considérations théoriques, etc.) et pourra être évaluée via l'utilisation de méthodes alternatives et/ou de tests de compatibilité sur la peau.

V.1.3. Données de sécurité à prendre en compte

Comme cela a été cité dans les paragraphes précédents, l'évaluation du risque lié à l'utilisation des ingrédients est d'abord le résultat d'une expertise conduite par une personne qualifiée, qui rend un avis critique fondé sur une démarche scientifique rigoureuse, à partir de l'ensemble des données pertinentes nécessaires à l'évaluation des caractéristiques physico-chimiques et du profil toxicologique de ces ingrédients, en tenant compte également de leur destinée d'utilisation et de leur exposition chez le consommateur.

L'Agence recommande que l'évaluateur de la sécurité élabore son raisonnement en passant systématiquement en revue les critères retenus par le SCCP **pour l'évaluation d'un ingrédient en vue d'une inscription à une des annexes de la Directive cosmétique 76/768/CEE modifiée, soit :**

➤ Données de caractérisation

- 1) Identité chimique,
- 2) Forme physique
- 3) Poids moléculaire,
- 4) Caractérisation et pureté de la substance,
- 5) Caractérisation des impuretés ou contaminants associés,
- 6) Solubilité
- 7) Coefficient de partage ($\text{Log } P_{o/w}$)

8) Spécifications physico-chimiques supplémentaires pertinentes

➤ Données de sécurité

- 1) Toxicité aiguë
- 2) Irritation et corrosivité
- 3) Sensibilisation
- 4) Absorption percutanée
- 5) Toxicité à dose répétée (90 jours)
- 6) Mutagénicité/Génotoxicité

- 7) Carcinogénicité
- 8) Reprotoxicité
- 9) Toxicocinétique
- 10) Phototoxicité induite
- 11) Données chez l'homme

12) Données de stabilité

Il est rappelé que lors de l'évaluation de sécurité d'un ingrédient par le SCCP, les points 1 à 6 et le point 12 ci-dessus constituent les données minimales requises selon les lignes directrices du SCCP. Les points 7, 8 et 9, peuvent devenir nécessaires dès lors qu'une pénétration par voie orale est possible ou si l'absorption percutanée est importante, en tenant compte du profil toxicologique de la substance et de sa structure chimique.

Les substances, génotoxiques, cancérigènes, ou toxiques pour la reproduction ne devraient pas entrer dans la formule de produits destinés aux enfants de moins de trois ans.

Les données de phototoxicité sont nécessaires dès lors que le produit cosmétique est destiné à être appliqué sur une peau exposée au soleil.

Toutes autres données supplémentaires pertinentes disponibles pourront être versées au dossier du produit notamment les études épidémiologiques, les effets environnementaux, les publications scientifiques pertinentes etc.

Lors de son analyse, l'évaluateur de la sécurité justifie au cas par cas l'absence de toute ou partie de ces informations.

V.1.4. Conditions de mise en œuvre

Ces données devraient être a priori disponibles pour **chacun des ingrédients** entrant dans la composition d'un produit cosmétique destiné aux enfants de moins de trois ans. Les données toxicologiques nécessaires se déclinent en **fonction des facteurs de risque identifiés** ; zone d'application (**siège**) et/ou catégorie de produits (**rinçage/non rinçage**), afin de disposer de l'ensemble des **données toxicologiques nécessaires et suffisantes** pour justifier de la maîtrise de ces risques :

- **Pour les produits cosmétiques destinés au siège et les produits cosmétiques « sans rinçage »**, l'Agence recommande de disposer des données pour la totalité des critères toxicologiques décrits au chapitre 3-5.1 des lignes directrices du SCCP, listés au paragraphe V.1.3. du présent document, **soient les points 1 à 9 et le point 12 relatifs aux données de sécurité.**

L'absence de données, lorsqu'elle est pertinente, est justifiée dans le dossier. Cette justification se fonde sur une analyse explicite complète et détaillée, du raisonnement élaboré par l'évaluateur de la sécurité, qui permet de conclure clairement sur la non pertinence de certaines données toxicologiques, au regard de la formule retenue, des conditions d'exposition et d'utilisation normale ou raisonnablement prévisible du produit.

➤ **Pour les produits « à rincer », autres que ceux susceptibles d'être appliqués sur le siège, l'Agence recommande de disposer des données correspondant aux études toxicologiques décrites au chapitre 3-5.1 des lignes directrices du SCCP, listés au paragraphe V.1.3. du présent document, soient les points 1 à 6 et le point 12 relatifs aux données de sécurité minimales requises.**

Cependant, les points 7, 8 et 9, sont à considérer et peuvent également devenir nécessaires dès lors qu'une pénétration par voie orale est possible ou si le produit est absorbé de manière importante et très rapide, par voie percutanée, après un temps de contact très court, inférieur à la durée prévisible d'application du produit avant rinçage.

Pour cette catégorie également, l'absence de données, si elle est pertinente, sera justifiée dans le dossier, selon les mêmes modalités que celles décrites au paragraphe précédent.

Outre les données minimales requises, l'efficacité du rinçage pour les produits « à rincer » est démontrée, afin de déterminer un facteur de rétention cutané du produit après rinçage. Le pourcentage de rétention mesuré est utilisé pour le calcul des marges de sécurité du produit. En l'absence de ces données, un facteur de rétention maximalisé tel que défini dans les lignes directrices du SCCP, soit 10%, sera appliqué.

Pour un bon usage de ces produits, la nécessité du rinçage du produit figure sur l'étiquetage et, si nécessaire, les modalités de ce rinçage sont explicitées sur le conditionnement primaire ou dans le mode d'emploi.

L'Agence souligne cependant, à l'attention de l'évaluateur de la sécurité, que si, dans certains cas, ou pour certains ingrédients, la totalité des données de sécurité requises n'est pas pertinente et peut être justifiée, en revanche, l'absence de données toxicologiques d'importance telles que les données d'absorption percutanée et de toxicité à doses répétées ou subchroniques, peut fortement limiter une évaluation appropriée de la sécurité du produit.

Dans les cas où les données d'absorption cutanée ne seraient pas disponibles ou seraient uniquement estimées en fonction du poids moléculaire et du coefficient de partage octanol/eau¹⁵, l'Agence recommande d'appliquer les recommandations du SCCP, telles que définies au paragraphe 3-7-3, de ces lignes directrices, c'est-à-dire en considérant arbitrairement une pénétration par voie topique de 100%.

V.1.5. Calcul de la marge de sécurité

Le calcul de la marge de sécurité d'un ingrédient est fonction de l'exposition systémique de l'ingrédient et de ses paramètres toxicologiques. La marge de sécurité est calculée selon les modalités décrites dans les lignes directrices du SCCP, rapportées en annexe de ce document.

¹⁵ Kroes R., et al. Food and Chemical Toxicology (42), 65-83, (2006)

V.2. Evaluation de la sécurité des produits finis

Les lignes directrices du SCCP (chapitre 6-1) relatives à l'évaluation de la sécurité des produits finis s'appliquent à l'ensemble des produits cosmétiques et ne constituent donc pas, en tant que telles, des recommandations spécifiques de la population considérée.

Cependant, l'Agence tient à rappeler que cette évaluation de la sécurité des produits finis destinés aux enfants de moins de trois ans doit s'effectuer également selon ces lignes directrices du SCCP (chapitre 6-1). En outre, l'Agence tient à mettre en exergue certains points, pour lesquels une attention particulière doit être portée, au regard de la population infantile considérée.

Ces lignes directrices sont résumées dans les paragraphes ci-après.

Chaque produit cosmétique étant considéré comme la résultante d'une combinaison d'ingrédients, l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques est principalement fondée sur le profil toxicologique des ingrédients entrant dans la composition dudit produit.

Il relève de la responsabilité de l'évaluateur de la sécurité de justifier si l'information sur les ingrédients, le produit fini et l'exposition est suffisante, ou bien si des données complémentaires sont nécessaires pour évaluer le produit cosmétique considéré.

Ainsi, l'évaluation de la sécurité du produit fini, s'effectue au cas par cas et prend en considération les paramètres suivants :

- Catégorie de produit dans lequel l'ingrédient est utilisé,
- Conditions d'application (rinçage ou non, massage, etc.),
- Concentration de l'ingrédient dans le produit fini,
- Quantité de produit utilisée à chaque application,
- Fréquence d'application,
- Surface de contact,
- Site de contact (muqueuse etc.),
- Durée du contact (rinçage etc.),
- Mésusage potentiel susceptible d'augmenter l'exposition,
- Population ciblée,
- Importance de l'absorption percutanée,
- Nombre de consommateurs potentiels,
- Importance de la surface d'application exposée aux UV.

Dans certains cas, des informations complémentaires sont nécessaires, dès lors qu'un paramètre est en mesure de modifier la cinétique cutanée. Par exemple, si le produit contient des ingrédients susceptibles d'augmenter l'absorption percutanée ou l'irritation cutanée (promoteurs d'absorption, solvants organiques, composants acides etc.), si les ingrédients présents peuvent générer de nouvelles substances éventuellement toxiques et si la formule est particulière (nanomatériaux).

V.2.1. Conditionnement et étiquetage

L'Agence recommande de porter une attention particulière aux conditionnements primaires et aux systèmes d'ouverture/fermeture des produits, compte tenu du mésusage potentiel, inhérent à cette population spécifique.

L'évaluateur de la sécurité doit se prononcer sur l'adéquation du conditionnement au produit et à son utilisation. Ainsi, par exemple, afin de minimiser au mieux le risque de mésusage, des conditionnements limitant le risque d'ingestion du produit par les enfants ou encore permettant une adaptation des quantités délivrées seront préférentiellement retenus.

Le conditionnement doit être adéquat pour limiter le risque de contamination.

L'évaluateur de la sécurité vérifie également, le cas échéant, la présence des précautions d'emploi nécessaires sur l'étiquetage du produit.

V.2.2. Données pré-cliniques

Pour chaque produit fini, une attention particulière sera portée à l'évaluation de la toxicité locale ; irritations cutanée et oculaire, sensibilisation et toxicité photo-induite en cas d'absorption des rayons ultraviolets. Lorsque l'absorption percutanée est significative, les effets systémiques seront examinés en détail.

Le processus préalable d'évaluation du risque prendra en compte les données *in vitro*. A titre d'exemples, les méthodes alternatives validées suivantes peuvent être citées :

- BCOP (Bovine Corneal Opacity and Permeability), IRE (Isolated Rabbit Eye), ICE (Isolated Chicken Eye) pour l'évaluation de la tolérance oculaire.
- Tests sur peau reconstruite (EpiskinTM SkinEthicTM, EpiDermTM)^{16,17,18,19} pour l'évaluation de la tolérance cutanée.

D'autres tests peuvent être utilisés sous réserve de pouvoir justifier de leur pertinence.

V.2.3. Qualité du produit fini

La qualité physico-chimique et microbiologique du produit fini est établie et contrôlée. Le produit fini devra répondre à des spécifications microbiologiques strictes conformément aux recommandations du SCCP² soit :

- Pour les micro-organismes aérobies mésophiles : inférieur à 100 UFC/g ou 100 UFC/ml dans 0,5 g ou 0,5 ml de produit
- Absence de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*.

Cependant, en ce qui concerne les prélèvements de produits, l'Agence recommande d'appliquer la norme NF EN ISO 21148 (Instructions générales pour les examens microbiologiques), c'est-à-dire de réaliser les essais microbiologiques à partir d'échantillons d'au moins 1 g ou 1 ml du produit d'essai.

V.2.4. Données cliniques

Etant donné la vulnérabilité de la population cible et les fréquences d'utilisation de certains produits chez cette population, il est recommandé de réaliser, avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique, des tests cliniques chez l'homme afin de confirmer la tolérance et l'acceptabilité cutanée et éventuellement oculaire et/ou muqueuse du produit fini.

Les tests cliniques seront réalisés, à partir du moment où l'évaluateur de sécurité a conclu à partir de tous les essais préalables, qu'aucun effet indésirable n'est attendu dans les conditions prévues pour l'utilisation du produit.

¹⁶ Cannon, C.L., Neal, P.J., Southee, J.A., Kubilus, J., and Klausner, M.. New epidermal model for dermal irritancy testing. *Toxic. In Vitro* (8), 889-891, (1994)

¹⁷ Ponc, M., Boelsma, E., Weerheim, A., Mulder, A., Boutwstra, J., and Mommaas, M., Lipid and ultrastructural characterization of reconstructed skin models. *International Journal of Pharmaceutics*, (203), 211 -225, (2000).

¹⁸ Tinois E., Gaetani Q., Gayraud B., Dupont D., Rougier A., Pouradier D.X. The Episkin model : Successful reconstruction of human epidermis *in vitro*. In *In vitro Skin Toxicology*. Edited by A. Rougier, A.M. Goldberg and H.I. Maibach : 133-140, (1994)

¹⁹ Tinois E., Tiollier J., Gaucherand M., Dumas H., Tardy M., Thivolet J. *In vitro* and post-transplantation differentiation of human keratinocytes grown on the human type IV collagen film of a bilayered dermal substitute. *Experimental Cell Research* 193: 310-319, (1991)

Ces tests cliniques seront conduits dans le respect de la Déclaration d'Helsinki (1964) et de ses révisions successives et selon l'esprit de Bonnes Pratiques Cliniques, ainsi que selon les dispositions réglementaires applicables dans les pays où ils sont réalisés.

Pour des raisons éthiques, l'Agence recommande d'effectuer les essais cliniques de sécurité, notamment les tests d'usage, chez le volontaire adulte en portant une attention particulière sur les types et les modalités de mise en oeuvre de ces essais, dans un objectif d'extrapolation des résultats à la population ciblée.

Il est recommandé de mettre en oeuvre un test de tolérance oculaire dès lors que le produit est destiné à être appliqué sur le visage. Selon les résultats, il peut être nécessaire de préciser des précautions ou restrictions d'emploi sur l'étiquetage du produit.

L'évaluateur de la sécurité précisera si les données obtenues chez les adultes sont extrapolables pour la population cible des enfants de moins de trois ans.

Une fois ces pré-requis établis chez l'adulte, l'évaluateur de la sécurité donnera un avis afin de réaliser si nécessaire, des tests d'usage, sous contrôle médical chez l'enfant de moins de 3 ans. Les seuls tests réalisables chez cette population sont des tests d'usage et seulement après évaluation complète de la sécurité du produit fini.

L'analyse scientifique de l'évaluateur de sécurité doit être clairement décrite et de manière critique dans le rapport d'évaluation du produit fini. Les conclusions de l'évaluation doivent être argumentées et les ingrédients particuliers incorporés dans la formule doivent faire l'objet d'une mention particulière. La sécurité du produit fini devrait être réévaluée de façon régulière, en prenant en compte, notamment, les effets indésirables observés, aussi bien lors de l'usage dans les conditions prévisibles d'emploi qu'en cas de mésusage, ainsi que les faits nouveaux d'ordre toxicologique susceptibles d'être publiés sur un ingrédient.

ANNEXE

Calcul de la marge de sécurité

V.2.5.

Le calcul de la marge de sécurité d'un ingrédient est fonction de l'exposition systémique de l'ingrédient et de ses paramètres toxicologiques. Selon les lignes directrices du SCCP, ces calculs de marge de sécurité s'effectuent selon le schéma résumé suivant :

$$\text{MoS} = \text{NOAEL}/\text{SED} \Rightarrow \text{MoS} > 100$$

NOAEL :

SED :

MoS > 100

No Observed Adverse Effect Level (dose considérée sans effet indésirable observé),

Systemic Exposition Dosage (exposition systémique prévue pour l'ingrédient),

↔ ce qui signifie que l'exposition maximale attendue chez l'homme via les produits cosmétiques est 100 fois en dessous de la plus forte dose sans effet chez l'animal.

➤ Choix de la NOAEL

La NOAEL choisie pour le calcul de la marge de sécurité est issue d'études de toxicité de long terme telles que toxicité à 90 jours, tests de toxicité chronique, tests de cancérogénèse, tests de tératogénèse, toxicité de la reproduction..., ou celle correspondant à la voie d'utilisation lorsqu'elle est disponible (voie cutanée).

La valeur utilisée sera la plus faible NOAEL obtenue chez l'espèce la plus sensible.

Dans le cas où aucune NOAEL n'est spécifiée dans la littérature, d'autres valeurs toxicologiques de référence (VTR) utilisées pour qualifier et quantifier un risque dans les domaines alimentaire et environnemental [exemple : dose journalière admissible (DJA)] pourront être utilisées.

➤ Exposition systémique

- L'Agence recommande d'appliquer ces recommandations selon le paragraphe 3-7-3, alinéa 1 du SCCP, à savoir, le calcul de l'exposition systémique prévue pour l'ingrédient (SED), à partir de la quantité de substance absorbée par voie percutanée exprimée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

$$\text{SED} = [\text{DA}(\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3}(\text{mg}/\mu\text{g}) \times \text{SA}(\text{cm}^2) \times \text{F}(\text{j}) \times \text{R}] / 60 \text{ kg}$$

SED : Dose d'exposition systémique en $\text{mg}/\text{kg}/\text{j}$

DA : Dose absorbée par voie cutanée en quantité/ cm^2

SA : Surface d'application du produit dans les conditions normales d'utilisation en cm^2

F : Fréquence d'application

R : Facteur de rétention (prise en compte du rinçage ou non et de la dilution du produit)

60 kg : Poids moyen

- L'Agence recommande de prendre en compte le rapport surface/masse corporelle. Cette prise en compte peut se faire :

- soit au niveau des calculs des conditions d'exposition, en modulant l'équation ci-dessus, selon la surface et le poids considérés. Selon les lignes directrices du SCCP, la surface corporelle de l'adulte est estimée à 17500 cm² et celle de l'enfant à 2200 cm². Il est admis que le siège représente environ 10% de la surface corporelle soit 220 cm². Les ratios surface/masse corporelle font l'objet de table détaillée publiée par Renwick²⁰.
- soit au niveau des marges de sécurité par l'adjonction de facteurs d'incertitude supplémentaires tels que définis dans les lignes directrices du SCCP à savoir : 2,3 ; naissance, 1,8 ; jusqu'à 6 mois, 1,6 ; jusqu'à 12 mois, 1,5 ; jusqu'à 5 ans, 1,3 ; jusqu'à 10 ans.

Pour les produits susceptibles d'être appliqués sur le siège, l'Agence recommande d'appliquer les recommandations du SCCP, telles que définies au paragraphe 3-7-3, de ces lignes directrices, avec application du scénario le plus maximalisant ou "worst case scénario" c'est-à-dire en considérant une pénétration par voie topique de 100%.

➤ **Facteurs d'incertitude supplémentaires**



La marge de sécurité habituellement retenue pour les produits cosmétiques est de 100 pour la population générale. Les données de la littérature indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'ajouter systématiquement un facteur de sécurité supplémentaire pour l'évaluation du risque systémique chez les bébés, lorsque le produit est appliqué sur peau intacte et que le rapport surface/masse corporelle est pris en compte.

Toutefois, certaines situations mises en évidence lors de l'analyse de risques faite par l'évaluateur de la sécurité, par exemple, l'observation de certains effets toxiques dans les études (tels que des effets sur les organes particulièrement immatures à la naissance, etc.), peuvent nécessiter la conduite d'études additionnelles (telles que des études de toxicité juvénile, etc.) ou l'ajout de facteurs de sécurité supplémentaires. L'Agence recommande d'appliquer une échelle graduelle pour le type de facteurs d'incertitude à prendre en compte, en fonction de l'importance et/ou de la juxtaposition des risques potentiels.

²⁰ Renwick A.G. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. Food Additives and Contaminants Suppl. 15, 17-35, (1998)