



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**DIRECTION DE L'EVALUATION DE LA PUBLICITE,
DES PRODUITS COSMETIQUES ET BIOCIDES**

Saint-Denis, le 10 Octobre 2009

Département de l'évaluation des produits cosmétiques

Dossier suivi par : A. M. DERVAULT

Secrétariat : S. HAMMACHE

Téléphone : 01 55 87 42 59

Télécopie : 01 55 87 42 60

e-mail : sophie.hammache@afssaps.sante.fr

G:\GRP_COS\IGT, Comm et réunions\GT PPD et solaires\Groupe solaires et PPD\2006\Préparation du GT PPD du 11.09.2006\CR5 PPD 11.09.2006.doc

Rapport d'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans

(Octobre 2009)

SOMMAIRE

RESUME

CHAPITRE I. CONTEXTE REGLEMENTAIRE RELATIF A L'EVALUATION DES PRODUITS COSMETIQUES

I.1. REGLES GENERALES

- I.1.1. *Exigences de commercialisation* 15
I.1.2. *Evaluation de la sécurité des produits cosmétiques* 16

I.2. MODALITES D'EVALUATION DE LA SECURITE DES PRODUITS COSMETIQUES

- I.2.1. *Contexte réglementaire pour le recueil des données de sécurité nécessaires à l'évaluation des ingrédients cosmétiques non inscrits à une des annexes de la directive 76/768/CEE* 17
I.2.2. *Impact du Règlement (CE) N°1907/2006 REACH sur l'évaluation des ingrédients cosmétiques* 18
I.2.3. *Exigences réglementaires liées à l'application de la directive 2003/15/CE relative à l'interdiction de l'expérimentation animale pour les ingrédients et produits cosmétiques* 20
I.2.4. *Référentiels disponibles pour l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques finis* 21

I.3. RECOMMANDATIONS DU COMITE SCIENTIFIQUE DES PRODUITS COSMETIQUES (SCCP)

6^{EME} REVISION DU 19 DECEMBRE 2006

- I.3.1. *Données requises par le SCCP, pour l'évaluation d'un ingrédient cosmétique en vue de son inscription à une des annexes de la directive cosmétique 76/768/CEE modifiée.* 22
I.3.2. *Données requises pour une évaluation partielle par le SCCP* 22
I.3.3. *Données requises pour l'évaluation d'un ingrédient cosmétique par un «évaluateur de sécurité» de l'industrie cosmétique* 22
I.3.4. *Evaluation de la sécurité des produits finis* 23

I.4. EVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTE HUMAINE : CALCUL DES MARGES DE SECURITE

I.5. RESUME - CONCLUSION

CHAPITRE II. ETAT DES LIEUX RELATIF AUX STRATEGIES D'EVALUATION DES PRODUITS COSMETIQUES DESTINES AUX ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS

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

III.1. CARACTERISTIQUES PHYSIOLOGIQUES SPECIFIQUES DE LA PEAU DES ENFANTS AGES DE MOINS DE 3 ANS (PR. J.F. STALDER)

- III.1.1. *Particularités anatomiques* 29
III.1.2. *Particularités fonctionnelles* 32

III.2. PERTINENCE DU RATIO SURFACE/MASSE CORPORELLE POUR UNE EVALUATION SPECIFIQUE DU RISQUE (DR. A.M. DERAULT, DR. C. LAFFORGUE)

- III.2.1. *Les données anatomiques* 35
III.2.2. *Les éléments pharmacologiques* 36

III.3. PARTICULARITES DE LA BARRIERE HEMATOENCEPHALIQUE CHEZ L'ENFANT (DR. S. AUVIN)

- III.3.1. *Barrière Hémato-encéphalique : définition* 38
III.3.2. *Facteurs conditionnant le passage à travers la barrière hémato-encéphalique* 38
III.3.3. *Particularité de la BHE dans le cerveau immature* 38
III.3.4. *Conclusion* 39

III.4. LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE DU NOUVEAU NE, DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT (DR N. H. ABBADI)

- III.4.1. *Pendant la vie fœtale* 39
III.4.2. *Chez le nouveau né à terme et le nourrisson* 40

III.5.	CONDITIONS SPECIFIQUES D'EXPOSITION CUTANEE DE L'ENFANT	
<i>III.5.1.</i>	<i>pH</i>	44
<i>III.5.2.</i>	<i>Humidité</i>	44
<i>III.5.3.</i>	<i>Selles, enzymes et pH</i>	44
<i>III.5.4.</i>	<i>Changes</i>	45
III.6.	QUELLES BASES RETENIR POUR FIXER DES MARGES DE SECUR	
<i>III.6.1.</i>	<i>Rappel</i>	46
<i>III.6.2.</i>	<i>Questions relatives aux marges de sécurité</i>	46
III.7.	CONCLUSIONS - RECOMMANDATION	
<i>III.7.1.</i>	<i>Constats</i>	47
<i>III.7.2.</i>	<i>Rationnel</i>	48
<i>III.7.3.</i>	<i>Données nécessaires à l'évaluation</i>	49
<i>III.7.4.</i>	<i>Conclusion</i>	50

Par décision n°2009-32, en date du 18 février 2009, il a été créé un groupe de travail placé auprès du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. La mission de ce groupe a porté sur l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.

Ce groupe a été chargé de préparer les avis et délibérations de la commission de cosmétologie, prévue à l'article R. 5131-3 du code de la santé publique et notamment :

- De préciser les caractéristiques spécifiques de la peau des enfants de moins de trois ans, qui doivent être prises en considération pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques,
- De faire un état des lieux des stratégies d'évaluation spécifiques mises en œuvre par les fabricants en application de l'article R. 5131-2-4° du code de la santé publique,
- D'identifier les paramètres importants de cette évaluation afin d'élaborer des recommandations visant à garantir l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.

Ce rapport d'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans a ainsi été élaboré par les membres du groupe de travail, nommés 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.

Le groupe de travail est composé de douze personnalités scientifiques choisies pour leurs compétences en matière de produits cosmétiques, de dermo-pédiatrie, de galénique, de pharmaco-toxicologie, de dermo-allergologie, de chimie analytique et de microbiologie, dont les noms suivent :

Monsieur BELEGAUD (Jacques), Madame HAMEL (Dominique), Monsieur LACARELLE (Bruno), Madame LAFFORGUE (Christine), Monsieur MANEL (Jacques), Madame MARTI-MESTRES (Gilberte), Madame MIELCAREK (Christine), Madame PECQUET (Catherine), Monsieur REVUZ (Jean), Madame SEILLER (Monique), Monsieur STALDER (Jean-François), Monsieur VERT (Paul).

Le groupe est présidé par Monsieur le Professeur Jean Revuz.

RESUME

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.

Les débats récents relatifs à la toxicité potentielle de certains ingrédients entrant dans la composition d'échantillons de produits cosmétiques destinés aux bébés, distribués dans le cadre des maternités aux femmes en post-partum et à leurs nouveau-nés, ont conduit l'Agence à renforcer ses dispositifs de surveillance.

L'Afssaps, dans le cadre de ses missions de surveillance du marché, évalue, inspecte et contrôle en laboratoire les produits cosmétiques. Elle ne peut suspendre une activité ou prendre une mesure de police sanitaire que sur la base de preuves avérées ou d'une suspicion de risque qui doit être étayée par des données. En l'absence d'éléments permettant d'identifier un risque immédiat pour la santé publique, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a, entre autres actions engagées pour renforcer ce dispositif de surveillance, décidé de créer un groupe de travail chargé de l'évaluation spécifique de ces produits destinés aux enfants de moins de trois ans.

Les différents thèmes abordés par le groupe de travail composé de douze personnalités scientifiques choisies pour leurs compétences en matière de produits cosmétiques, de dermo-pédiatrie, de galénique, de pharmaco-toxicologie, de dermo-allergologie, de chimie analytique et de microbiologie ont permis de faire le point sur ces questions, notamment :

- de mettre en exergue les aspects réglementaires particuliers inhérents aux substances, entrant dans la composition des produits cosmétiques et relevant de différentes réglementations,
- de mettre en évidence, les difficultés actuelles de l'évaluation, liées à l'interdiction de l'expérimentation animale pour les matières premières et pour les produits finis,
- de dresser un bref état des lieux des stratégies d'évaluation spécifiques mises en œuvre par les fabricants en application de l'article R. 5131-2-4° du code de la santé publique,
- de préciser les caractéristiques spécifiques de la peau qui doivent être prises en considération pour évaluer la sécurité de ces produits et,
- d'identifier les paramètres importants de cette évaluation visant à garantir l'innocuité des produits cosmétiques destinés à cette population.

Ces points, respectivement décrits dans les différents chapitres qui constituent ce rapport, ont permis d'élaborer un certain nombre de recommandations visant à garantir l'innocuité de ces produits cosmétiques vis-à-vis de cette population spécifique. Ces points sont résumés dans les paragraphes ci-après.

SPECIFICITES REGLEMENTAIRES DES PRODUITS COSMETIQUES

Contexte général

- Les produits cosmétiques relèvent d'une directive européenne spécifique depuis 1976 (76/768/CEE). Cette réglementation communautaire harmonisée transposée en droit interne est codifiée dans le code de la santé publique (CSP).

La réglementation ne prévoit pas d'autorisation préalable à la mise sur le marché mais impose aux responsables de la mise sur le marché de garantir l'innocuité de leur produit. Dans ce contexte, un certain nombre d'obligations existe, avec en particulier un principe fondateur énoncé à l'article 2 de la directive (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 ».

Chaque produit cosmétique est considéré comme la résultante d'une combinaison d'ingrédients. C'est pourquoi, 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 (article R.5131-2-4° du CSP).

L'évaluation de tous les ingrédients présents dans les produits cosmétiques finis, relève de la responsabilité d'un évaluateur du risque qualifié, auprès du responsable de la mise sur le marché.

- Au niveau européen, l'évaluation de l'innocuité des ingrédients cosmétiques s'effectue de la manière suivante :
 - Les ingrédients soumis à l'inscription dans l'une des annexes (II, III, IV, VI et VII) de la directive 76/768/CEE modifiée, pour lesquels une liste de données de sécurité est requise, sont évalués par le Comité Scientifique des Produits de Consommation (SCCP),
 - Les ingrédients non soumis à l'inscription dans l'une de ces annexes (II, III, IV, VI et VII) de la directive 76/768/CEE modifiée, relèvent de la responsabilité pleine et entière du responsable de la mise sur le marché (article L.5131-6 du CSP). Pour ces ingrédients, aucune exigence spécifique quant aux données minimales nécessaires pour garantir l'innocuité des produits cosmétiques mis sur le marché n'est mentionnée par ladite directive.

Ainsi, en dehors des essais d'innocuité mis en œuvre par les industriels sur la base de la responsabilité légale, les autres sources de données de sécurité des ingrédients utilisés dans les produits cosmétiques résultent de l'application d'autres réglementations transversales (directive 67/548/CE modifiée (92/32/CEE) relative aux substances dangereuses ou du règlement REACH, etc.). Dans ce contexte, des données d'identification et de caractérisation du danger sont généralement disponibles. En revanche, des données plus spécifiques d'un usage cosmétique telles que les données d'absorption percutanée d'importance cruciale et les données de toxicité répétée également de grande importance sont plus rarement disponibles.

En conséquence, pour un grand nombre d'ingrédients utilisés en tant que cosmétiques les données de sécurité ne sont pas souvent directement accessibles et des données supplémentaires telles que absorption et tolérance cutanée, toxicité sub-chronique, sensibilisation, etc. sont et seront souvent nécessaires pour évaluer le risque lié à leur utilisation dans le cadre d'un usage cosmétique.

- Par ailleurs, il est nécessaire de prendre en compte les difficultés d'acquisition de nouvelles données pertinentes, dans le contexte actuel des exigences toxicologiques réglementaires, en particulier, l'interdiction de l'expérimentation animale, depuis le 11 septembre 2004 pour les produits finis, depuis le 11 mars 2009 pour les ingrédients.

Cependant, en l'absence actuelle de méthodes alternatives validées, pour les essais de toxicité répétée, toxicocinétique et reprotoxicité, la mise sur le marché de produit cosmétique contenant un ou plusieurs ingrédients testés sur animaux pour ces trois types d'essais, est autorisée jusqu'au 11 mars 2013.

A noter que les méthodes alternatives validées actuellement disponibles sont les suivantes : corrosion/irritation cutanées, phototoxicité, absorption percutanée, génotoxicité, mutagénicité et embryotoxicité .

Réglementation spécifique pour les enfants de moins de trois ans

En ce qui concerne plus particulièrement la population considérée, celles des enfants de moins de trois ans, la directive 2003/15/CE transposée en droit français par l'article R.5131-2-4° du CSP impose une évaluation spécifique, pour les produits cosmétiques qui leurs sont destinés, cependant elle n'en fixe pas les modalités.

En l'absence de référentiels opposables précisant les tests spécifiques à réaliser en vue de cette évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques, des recommandations ont été émises par le comité scientifique pour les produits de consommation (SCCP) dont la dernière réactualisation date du 19 décembre 2006 (version consultable sur le site de la commission européenne)¹.

Dans ces recommandations, le SCCP a défini les données requises pour les dossiers qui lui sont soumis et précisé que ces lignes directrices présentent un intérêt pour tous les ingrédients et qu'elles peuvent servir à la constitution du dossier du produit fini. Concernant précisément le contenu du dossier, le SCCP précise qu'il est de la responsabilité de l'évaluateur de la sécurité de justifier si l'information sur les ingrédients est suffisante ou bien si des données complémentaires sont nécessaires pour évaluer le produit cosmétique considéré.

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

PRATIQUES INDUSTRIELLES RELATIVES A L'EVALUATION SPECIFIQUE DES PRODUITS DESTINES AUX ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS

L'audition de six firmes industrielles quant à leurs pratiques d'évaluation spécifique mise en place pour l'évaluation de ces produits a mis en évidence un certain nombre de points positifs et négatifs qui peuvent se résumer brièvement de la façon suivante :

La sélection des ingrédients incorporés dans les produits fait globalement l'objet d'une attention particulière qui passe en premier lieu par le respect des annexes de la directive 76/768/CEE modifiée et une évaluation des données scientifiques disponibles.

Les fabricants semblent préférer utiliser des ingrédients dont le profil toxicologique est déjà parfaitement connu, et écarter d'autres ingrédients, par exemple plus innovants ou dont l'évaluation est ancienne, qui nécessiteraient de leur part, la mise en oeuvre de tests toxicologiques complémentaires pour s'assurer de leur innocuité.

Une évaluation toxicologique spécifique des ingrédients incorporés dans les produits destinés aux enfants de moins de trois ans, a été mise en place pour cinq des six firmes entendues. Les modalités

¹ 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

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

de cette évaluation sont également spécifiques de chaque firme, argumentées, mais mettent en exergue une hétérogénéité des pratiques.

Les caractéristiques des peaux de cette tranche d'âge, ont été prises en compte pour cette évaluation à des niveaux différents : soit dans le calcul des scénarios d'exposition (SED) soit au niveau des facteurs d'incertitudes supplémentaires (FS) utilisés, soit au niveau des calculs de marges de sécurité (MoS).

La question du choix des NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) utilisées et des données d'absorption percutanée qui ont servi pour le calcul des marges de sécurité relève également de pratiques hétérogènes et des recommandations précises pourraient permettre de définir une logique commune pour ces choix.

Trois des firmes entendues ont déclaré calculer leurs marges de sécurité sur la base de NOAEL établies à partir d'études de toxicité à doses répétées, ou en l'absence de ces dernières sur la base de NOAEL établies à partir d'études de reprotoxicité ou à partir de NOAEL représentatives de l'effet pertinent de l'ingrédient.

En terme de présentation des produits et précautions d'emploi, les six firmes considèrent que leurs produits ne sont pas destinés aux prématurés mais aucune d'entre elles ne le mentionne sur l'étiquetage des dits produits.

Il est à noter que si les firmes auditées sont représentatives du marché national en terme de volume de distribution de produits destinés aux enfants de moins de trois ans, en revanche elles ne reflètent pas la diversité du tissu industriel de ce domaine. En conséquence, ces firmes ne sont pas représentatives de la majorité des pratiques effectuées en terme d'évaluation spécifique de ces produits.

CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES DES ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS NECESSITANT DES RECOMMANDATIONS PARTICULIERES RELATIVES AUX PRODUITS COSMETIQUES

Les travaux menés par le groupe de travail de l'Agence ont permis de préciser certaines caractéristiques résumées dans les paragraphes ci-après.

- **Caractéristiques du tissu cutané des enfants nés à terme**

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^{2, 3, 4, 5, 6}.
- 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 Fairley J.A., Rasmussen J.E. Comparison of *stratum corneum* thickness in children and adults. J. Am. Acad. Dermatol. 8(5), 652-654, (1983)

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

⁴ 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)

⁵ 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)

⁶ 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. 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.

- **Caractéristiques anatomiques et physiologiques**

- Les systèmes enzymatiques, quoique immatures, possèdent une part significative de leur capacité adulte. 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 ans⁷. 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 enfantine. 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'immatunité ne doit plus être retenue, la communauté scientifique s'orientant vers une fonctionnalité différente plutôt qu'une immaturité du système⁸. 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.

- **Caractéristiques spécifiques liées à l'exposition et au comportement**

- L'utilisation de changes à usage unique est fortement répandue dans les pays industrialisés et leur technologie a considérablement évolué. Ces innovations technologiques, ont permis une diminution significative de l'incidence et de la sévérité de l'érythème fessier, contribuant ainsi à la santé du siège du nourrisson et jeune enfant⁹.

Cette zone du siège, demeure cependant, et 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.

- Le comportement de cette population enfantine (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.

⁷ 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)

⁸ 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)

⁹ 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)

Situations particulières à prendre en compte lors de l'évaluation des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans

La sécurité de tous les produits cosmétiques, y compris des ingrédients qu'ils contiennent, doit être soigneusement évaluée avant la mise sur le marché (Directive Cosmétique 76/768/CE). En outre, pour ces enfants de moins de trois ans, 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. Ainsi :

- ✚ Considérant d'une part les différents facteurs de risque potentiels que peuvent constituer : **le rapport surface/masse corporelle** de l'enfant différent de celui de l'adulte, **l'immaturité fonctionnelle des différents systèmes métaboliques** et **l'absence de connaissances précises** sur les **tranches d'âges exactes** pour lesquelles les différents degrés de **maturité métabolique** sont atteints,
- ✚ Considérant d'autre part les facteurs de risques potentiels liés **aux conditions d'exposition spécifique que représentent :**

- **La zone du siège** : en termes de surface, conditions, site et fréquence d'application.

L'Agence estime qu'il s'agit effectivement de conditions très particulières d'exposition qui constituent un facteur de risque potentiel 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.

- **Les produits « sans rinçage »** : en termes de catégorie de produit, conditions d'utilisation, fréquence, surface et site de contact.

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 leur composition 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.

C'est pourquoi, 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.

Le tissu cutané de ces prématurés présente une immaturité structurelle et fonctionnelle. Considérant ainsi cette 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 annuelles¹⁰ et dont

¹⁰ Vendittelli et al Gynecologie Obstétrique et Fertilité (36), n° 11, 1091-1100, (2008)
143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

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 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.

RECOMMANDATIONS POUR L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ DES PRODUITS COSMÉTIQUES DESTINÉS AUX ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS

- 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 produit final en fonction de sa destinée d'utilisation.

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. Il convient notamment 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, l'Agence recommande que cette évaluation soit réalisée en tenant compte tout à la fois des lignes directrices du comité scientifique pour les produits de consommation (SCCP - 6^{ème} révision du 19 décembre 2006)¹¹ relatives à l'évaluation des ingrédients cosmétiques et des produits finis et des risques spécifiques propres aux étapes de vie des jeunes enfants.

- **Evaluation de la sécurité 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. Le nombre d'ingrédients utilisés dans la formule devrait être réduit au strict minimum.

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.

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

¹¹ 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
143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

l'ensemble des **données toxicologiques nécessaires et suffisantes** pour justifier de la maîtrise de ces risques.

Ainsi, 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, 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.

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, soient les points 1 à 6 et le point 12 relatifs aux données de sécurité minimales requises. Dans ce cas, les points 7, 8 et 9, peuvent cependant 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. L'absence de données, lorsqu'elle est pertinente, est justifiée dans le dossier.

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.

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 (MoS) effectué, à partir d'une dose considérée sans effet indésirable observé (NOAEL) et sur la base d'un scénario d'exposition maximalisant de l'ingrédient étudié avec application de facteur d'incertitude. Selon les lignes directrices du SCCP, la marge de sécurité doit être supérieure à 100 pour déclarer l'innocuité pour la santé humaine de l'ingrédient considéré.

Pour ce calcul des marges de sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, l'Agence recommande également d'appliquer ces recommandations du SCCP selon les modalités suivantes :

- La dose d'exposition systémique (SED) est calculée, à partir de la quantité de substance absorbée par voie percutanée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, en tenant compte du rapport surface/masse corporelle.
- 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 arbitrairement une pénétration par voie topique de 100%.
- Pour les « produits à rincer », l'Agence recommande de démontrer l'efficacité du rinçage, 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.

- 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/eau¹², 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%.
- Comme cela est cité dans les paragraphes précédents, 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.

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.

- **Evaluation de la sécurité des produits finis**

L'évaluation de la sécurité des produits finis est effectuée selon ces lignes directrices du SCCP (chapitre 6-1). Au regard de la population enfantine considérée une attention particulière sera notamment portée, sur les points spécifiques suivants :

- Les conditionnements primaires et les systèmes d'ouverture/fermeture des produits, compte tenu du mésusage potentiel, inhérent à cette population spécifique.
- La qualité physico-chimique et microbiologique qui font l'objet de spécifications microbiologiques particulières précisées au chapitre 6-4.1 et 6-4.2 des lignes directrices du SCCP.
- En pré-clinique, le processus préalable d'évaluation du risque prendra en compte les données *in vitro*. 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.
- Sur le plan clinique, étant 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.
Ces 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.

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. 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.

¹² Kroes R., et al. Food and Chemical Toxicology (42), 65-83, (2006)

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.

- Il est à noter par ailleurs que des recommandations de bon usage des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans seront élaborées, dans le cadre des travaux actuels de l'Afssaps, d'ordre plus général, visant à encadrer au mieux l'utilisation des produits cosmétiques par les consommateurs.

- ↪ Présence d'un dossier technique à l'adresse indiquée sur l'étiquetage du produit et mis à la disposition des autorités de contrôles. Ce dossier doit comporter notamment une évaluation de la sécurité pour la santé humaine établie par une personne qualifiée dénommée « évaluateur de sécurité ».

I.1.2. Evaluation de la sécurité des produits cosmétiques

La réglementation ne prévoit pas d'autorisation préalable à la mise sur le marché mais impose aux fabricants de garantir l'innocuité de leur produit.

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** (article R.5131-2-4° du CSP).

Cette évaluation est exécutée en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)¹³ prévues à l'article L.5131-5 du CSP et comporte 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 ».

I.2. MODALITES D'EVALUATION DE LA SECURITE DES PRODUITS COSMETIQUES

L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques 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.

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.

La détermination du danger d'une substance vise à identifier ses propriétés intrinsèques qui, dans une situation bien déterminée, entraînent un risque éventuel. Le risque, quant à lui, renvoie à la probabilité de survenue d'effets nocifs, dans des conditions précises (après exposition et absorption).

Dans la Communauté européenne, l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques s'effectue selon la dichotomie suivante (réglementation verticale) :

- Les ingrédients cosmétiques **soumis à une inscription à une des annexes (II, III, IV, VI et VII)** de la directive 76/768/CEE, sont évalués par le Comité Scientifique des Produits de Consommation (SCCP). Environ 400 substances ont actuellement fait l'objet de cette évaluation.

L'inscription d'une substance à l'une des annexes cosmétiques relève soit du volontariat de l'industriel désireux d'en restreindre l'usage, soit de la volonté de certains états membres, sur la base de données fournies, recueillies par exemple dans de cadre d'effets indésirables graves ou de décision de police sanitaire.

¹³ 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 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.

- L'évaluation de tous les ingrédients présents dans les produits cosmétiques finis relève de la responsabilité d'un évaluateur qualifié, la responsabilité finale du produit cosmétique incombant au responsable de la mise sur le marché.

Pour les milliers de substances non inscrites à une des annexes de la directive 76/768/CEE, aucune exigence spécifique quant aux données minimales nécessaires pour garantir l'innocuité des produits cosmétiques mis sur le marché n'est mentionnée par ladite directive (hormis la mise en exergue de la responsabilité pleine et entière du responsable de la mise sur le marché).

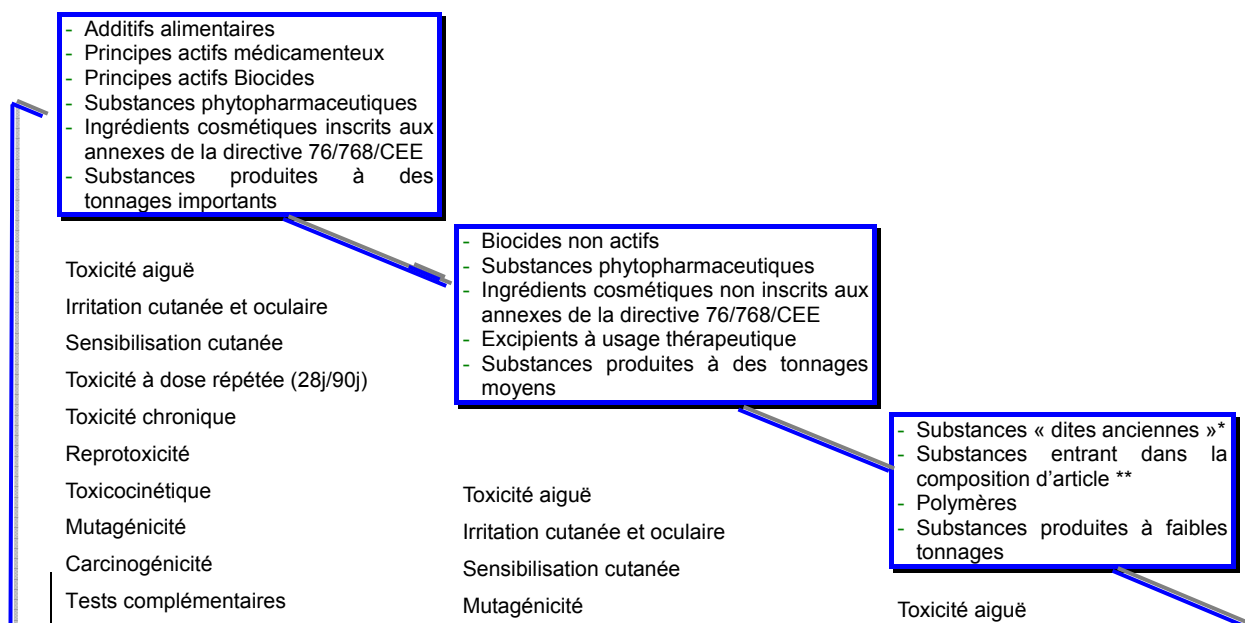
I.2.1. Contexte réglementaire pour le recueil des données de sécurité nécessaires à l'évaluation des ingrédients cosmétiques non inscrits à une des annexes de la directive 76/768/CEE

En dehors des essais de sécurité mis en œuvre par les industriels sur la base du volontariat, les données disponibles pour ces ingrédients non inscrits à une des annexes de la directive 76/768/CEE, **sont issues de données générées via différentes réglementations** auxquelles doivent répondre les substances considérées, **dans le cadre de leur usage autre que cosmétique**. Les données de sécurité générées dans ce contexte peuvent, s'avérer pertinentes et contribuer, lorsque qu'elles sont accessibles, à l'évaluation de l'innocuité de l'ingrédient pour un usage cosmétique.

Les données relatives aux ingrédients utilisés dans les produits cosmétiques peuvent notamment être recoupées au travers des textes suivants (réglementation transversale) :

- La directive 65/65/CEE relative aux produits à usage thérapeutique et la directive 90/385/CEE relative aux principes actifs à usage thérapeutique, quoique l'usage de ces ingrédients dans les produits cosmétiques soit fortement déconseillé et restreint (annexe III) voire interdit (annexe II),
- La directive 67/548/CEE modifiée (92/32/CEE), relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses jusqu'au 1^{er} décembre 2010 et 2015, respectivement pour les substances et préparations chimiques. Au-delà de ces délais, le règlement n°1272/2008 dit « CLP » (Classification, Labelling, Packaging) est obligatoire pour appliquer le SGH (Système Général d'Harmonisation des classifications et étiquetages des produits chimiques). Les produits finis destinés à l'utilisateur final pour un usage cosmétique, sont exempts de classification et d'étiquetage. Cependant, avant l'utilisation de ces substances, les données de dangerosité sont requises par ces textes réglementaires et sont à prendre en compte lors d'une évaluation de la sécurité, y compris pour un usage cosmétique.
- La directive 73/404/CEE relative aux détergents,
- La directive 88/379/CEE relative aux préparations dangereuses,
- La directive 89/107/CEE relative aux additifs alimentaires,
- La directive 91/414/CEE relative aux produits phytosanitaires,
- La directive 98/8/CE relative aux biocides,
- Le règlement (CE) N°1907/2006 REACH (Enregistrement, Evaluation, Autorisation, des produits Chimiques), applicable depuis le premier juin 2007.

Les principales données accessibles grâce à ces différentes réglementations sont résumées ci-dessous¹⁴ :



* : Substance « dite ancienne » ; substance mise sur le marché communautaire avant le 18/09/1981, listée dans l'inventaire EINECS publié au JOCE du 15 juin 1990

** : article ; objet auquel sont donnés au cours de processus de fabrication, une forme, une surface ou un dessin particuliers qui sont plus déterminants pour sa fonction que sa composition chimique

1.2.2. Impact du Règlement (CE) N°1907/2006 REACH sur l'évaluation des ingrédients cosmétiques

Le règlement (CE) N°1907/2006 REACH, vise à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement, y compris la promotion de méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers liés aux substances. Il repose sur le principe qu'il **incombe aux fabricants, aux importateurs et aux utilisateurs en aval de veiller à fabriquer, mettre sur le marché ou utiliser des substances qui n'ont pas d'effets nocifs pour la santé humaine ou l'environnement**. Ces dispositions reposent sur le principe de précaution et impliquent concernant la mise sur le marché de substances non nocives, **un renversement de la charge de la preuve des autorités compétentes aux fabricants et importateurs**.

Comme cela est écrit dans le paragraphe 1.2.1, ce règlement s'applique depuis le premier juin 2007 pour toutes les substances chimiques produites ou importées à une quantité supérieure ou égale à une tonne par an. Ainsi, aucun enregistrement n'est requis pour les substances produites à une quantité inférieure à 1 tonne par an ce qui serait le cas de la majorité des ingrédients cosmétiques. Cette dernière affirmation ne peut être vérifiée, l' Afssaps ne disposant pas de visibilité sur ce sujet. En conséquence, **la part des données de sécurité potentiellement disponibles, susceptibles de contribuer à l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques, du fait de la mise en œuvre de ce nouveau règlement, pourrait être faible**. Néanmoins, certaines substances jugées très préoccupantes

¹⁴ Pauwels M., Rogiers V., (2007) EU legislations affecting safety data availability of cosmetic ingredients. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 49, 308-315

[CMR (Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique), PBT/vPvB (Persistant Bioaccumulable et Toxique/ très Persistant très Bioaccumulable), perturbateurs endocriniens, etc.] sont couvertes par des dispositions contraignantes et indépendantes du tonnage, qui permettent de limiter certains usages (restriction), voire de pousser la substitution d'une substance (autorisation).

Les exigences de REACH, pour l'enregistrement, en terme de données de sécurité sont fonction du tonnage de substances produites annuellement et peuvent donc se résumer brièvement de la façon suivante :

- **Aucun dossier demandé pour les substances < 1 tonne/an** (application dans ce cas de la directive 67/548/CEE ou règlement CLP),
- Aucun dossier demandé pour les polymères, mais un(des) dossier(s) à fournir pour le(s) monomère(s) constituant(s)
- Aucun dossier demandé pour certaines substances naturelles, sous réserves de non transformation chimique et de non classification selon les critères de la directive 67/548/CEE ou du règlement CLP.
- Tests d'innocuité à verser pour le dossier selon le volume annuel : < 10 tonnes, <100 tonnes, <1000 tonnes, >1000 tonnes.

De plus, le règlement REACH est applicable sans préjudice de la directive 76/768/CEE en ce qui concerne les points suivants :

- Les essais sur les animaux vertébrés qui entrent dans le champ d'application de ladite directive. **En conséquence, aucun test *in vivo* n'est imposable pour substances aux seules fins cosmétiques.**
- Le rapport sur la sécurité chimique (CSR) prévu à l'article 14 du règlement REACH. Ce CSR comporte normalement une évaluation des dangers pour la santé humaine, une évaluation des dangers physico-chimiques, une évaluation des dangers pour l'environnement, une évaluation des caractères persistants, très persistants, bioaccumulables, très bioaccumulables (vPvB) et toxiques (PBT) des substances chimiques.
Dans **le cadre des produits cosmétiques**, ce rapport sur la sécurité chimique ne doit pas prendre en compte les risques qui résultent pour la santé humaine des utilisations finales de la substance, puisque cette analyse entre dans le champ d'application de la directive 76/768/CEE.
- Les **autorisations** prévues pour les **substances extrêmement préoccupantes et restrictions** prévues pour gérer les risques liés à d'autres substances ne s'appliquent pas à l'utilisation des substances et préparations dans les produits cosmétiques **en ce qui concerne les restrictions relatives aux risques pour la santé humaine**, couvertes par la directive 76/768/CEE (Art. 56 et 67 du règlement REACH). **Dans ce contexte, seuls les risques liés à l'environnement** sont pris en compte dans le règlement REACH.
- La fiche de sécurité (FDS), qui permet la circulation de l'information, ne s'applique pas aux produits finis à usage cosmétique pour l'utilisateur final. (Art.2, titre IV).

En résumé, selon le règlement REACH, l'analyse et la maîtrise des risques pour la santé humaine des ingrédients cosmétiques, relèvent de la directive 76/768/CEE ; toutefois l'enregistrement d'une substance déclarée à REACH nécessite le versement des données physico-chimiques et toxicologiques nécessaires à l'évaluation des autres risques, en particulier, pour l'environnement.

Les données requises sont résumées ci-après :

- Données physico-chimiques requises : Etat, point de fusion, point d'ébullition, densité, pression de vapeur, tension superficielle, hydrosolubilité, coefficient de partage, point éclair, inflammabilité, caractère explosif, température d'auto-inflammation, propriétés comburantes, granulométrie

- Données toxicologiques requises *:

1 à 10 tonnes/an Annexe VII	10 à 100 tonnes/an Annexes VII + Annexe VIII	100 à 1000 tonnes/an Annexes VII + VIII + Annexe IX	> 1000 tonnes/an Annexes VII + VIII + IX Annexe X
<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité aiguë (voie orale) - Irritation cutanée (<i>in vitro</i>) - Irritation oculaire (<i>in vitro</i>) - Sensibilisation cutanée - Mutagénicité (<i>in vitro</i>, test d'Ames) 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité aiguë inhalation - Toxicité aiguë cutanée - Toxicité à dose répétée (28j) - Reprotoxicité (OCDE 421-422) - Toxicocinétique - Irritation cutanée (<i>in vivo</i>) - Irritation oculaire (<i>in vivo</i>) - Mutagénicité (<i>in vitro</i>, cytogénicité, micronoyau) - Mutagénicité (<i>in vitro</i>, Mutation génique sur cellules de mammifères) 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité à dose répétée (28j) - Toxicité sub-chronique (90j) - Toxicité sur le développement pré-natal - Reprotoxicité (2 générations) cellules de mammifères) 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité à long terme - Etude de cancérogénèse

* : Tableau extrait d'une présentation de Monsieur Matthieu LASSUS (INERIS)

1.2.3. Exigences réglementaires liées à l'application de la directive 2003/15/CE relative à l'interdiction de l'expérimentation animale pour les ingrédients et produits cosmétiques

Le « 7^{ème} amendement » (directive 2003/15/CE) de la directive 76/768/CEE contient des dispositions relatives notamment à l'expérimentation animale qui peuvent se résumer de la manière suivante :

• **Sont interdits :**

- Depuis le 11 septembre 2004, la réalisation, sur le territoire européen, d'expérimentations animales portant sur des produits cosmétiques finis.
- Depuis le 11 mars 2009 :
 - ↳ La réalisation, sur le territoire européen, d'expérimentations animales portant sur des ingrédients ou des combinaisons d'ingrédients ;
 - ↳ La mise sur le marché, sur le territoire européen, de produits cosmétiques dont la formulation finale a fait l'objet d'une expérimentation animale ;
 - ↳ La mise sur le marché, sur le territoire européen, de produits cosmétiques contenant des ingrédients ou des combinaisons d'ingrédients qui ont fait l'objet d'une expérimentation animale.

Toutefois, en ce qui concerne les expérimentations sur la toxicité des doses répétées, la toxicité pour la reproduction et la toxicocinétique, l'interdiction de mise sur le marché de produits cosmétiques, dont la formulation finale ou dont les ingrédients ou les combinaisons d'ingrédients font l'objet de telles expérimentations, est fixée au 11 mars 2013.

Les expérimentations animales doivent être remplacées par une ou plusieurs méthodes alternatives validées figurant dans le règlement (CE) n°440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 ou à l'annexe IX de la Directive 76/768/CEE.

- **Proposition législative de la Commission européenne.**

Si, au plus tard, le 11 mars 2011, il apparaît que pour des raisons techniques, une ou plusieurs expérimentations sur la toxicité des doses répétées, la toxicité pour la reproduction et la toxicocinétique ne seront pas développées et validées avant l'expiration du délai fixé au 11 mars 2013, la Commission européenne en informera le Parlement européen et le Conseil et présentera une proposition législative conformément à l'article 251 du traité instituant la Communauté européenne.

- **Dérogation.**

Un Etat membre pourra solliciter auprès de la Commission européenne l'autorisation de recourir à des tests sur l'animal pour un ingrédient cosmétique, dans des circonstances exceptionnelles, lorsque la sécurité de cet ingrédient suscite de graves préoccupations. Cette dérogation n'est accordée, après consultation du SCCNFP, que si :

- ↳ cet ingrédient est largement utilisé et ne peut être remplacé par un autre qui soit capable de remplir une fonction analogue ;
- ↳ le problème particulier de santé chez l'homme est étayé par des preuves et que la nécessité de recourir à l'expérimentation animale est justifiée et étayée par un protocole de recherche circonstancié proposé comme base d'évaluation.

1.2.4. Référentiels disponibles pour l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques finis

Actuellement, comme le montrent les paragraphes précédents, il n'existe pas, dans le domaine cosmétique, de référentiels opposables précisant les tests spécifiques à réaliser en vue de cette évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques. 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 SCCP en vue de l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient à usage cosmétique¹⁵. La dernière version du 19 décembre 2006 est consultable à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_s_04.pdf
- Les recommandations de l'Afssaps aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique
- 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

¹⁵ 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

I.3. RECOMMANDATIONS DU COMITE SCIENTIFIQUE DES PRODUITS COSMETIQUES (SCCP), 6^{EME} REVISION DU 19 DECEMBRE 2006

I.3.1. Données requises par le SCCP, pour l'évaluation d'un ingrédient cosmétique en vue de son inscription à une des annexes de la directive cosmétique 76/768/CEE modifiée.

- **Données de caractérisation des substances**

- 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 (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
- 6) Mutagénicité/Génotoxicité

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

- 12) Données de stabilité

Il est généralement admis que les points 1 à 6 et le point 12 constituent les données de sécurité minimales requises. Les points 7, 8 et 9, ainsi que des données complémentaires au point 6 (génétoxicité et/ou mutagénicité), 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 données de phototoxicité sont requises dès lors que le produit cosmétique est destiné à être appliqué sur une peau exposée au soleil. Toutes les données supplémentaires pertinentes disponibles sont versées au dossier notamment les études épidémiologiques, les effets environnementaux, les publications scientifiques pertinentes etc.

I.3.2. Données requises pour une évaluation partielle par le SCCP

Dans certains cas, lorsque l'évaluation d'une substance est ancienne, les industriels, sur la base du volontariat, sont amenés à fournir des données complémentaires sur cette substance. Cependant, en cas d'émergence d'un nouveau risque, la réévaluation d'une substance ne pourra pas s'effectuer uniquement sur la base de données complémentaires. Dans ce cas, des études complètes peuvent être nécessaires (SCCNFP/125/99).

I.3.3. Données requises pour l'évaluation d'un ingrédient cosmétique par un «évaluateur de sécurité » de l'industrie cosmétique

Comme cela a été mentionné dans le paragraphe I.2., le SCCP n'est pas impliqué dans l'évaluation de la sécurité des ingrédients non soumis à une inscription à une des annexes de la directive 76/768/CEE. **Cependant, dans ses lignes directrices ce SCCP prend en considération ces ingrédients non**

inscrits afin de donner certaines recommandations générales à prendre en compte lors de leur évaluation.

En particulier, le guide du SCCP mentionne, dans son introduction, le fait que **les lignes directrices présentent un intérêt pour tous les ingrédients** destinés à être incorporés dans les produits cosmétiques. Il est également indiqué que bien que ces lignes directrices ne soient pas rédigées pour les ingrédients non réglementés, elles peuvent en réalité servir à la constitution du dossier prévu par la réglementation.

Par ailleurs, le SCCP considère que les tests requis par la directive (67/548/CEE) modifiée (92/32/CEE), pour les substances produites entre 100 kg et une tonne, **sont le minimum en dessous duquel l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient devient quasiment impossible**. Les tests requis par cette directive, pour les substances produites entre 100 kg et une tonne sont les suivants : **toxicité aiguë, (orale, cutanée ou inhalée), irritation cutanée et oculaire, essai de sensibilisation et données de mutagénicité**.

I.3.4. Evaluation de la sécurité des produits finis

Chaque produit cosmétique est considéré comme la résultante d'une combinaison d'ingrédients. C'est pourquoi, l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques est principalement fondée sur le profil toxicologique des ingrédients entrant dans la composition dudit produit. Le guide du SCCP rappelle (6-1) qu'il **est 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 et 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. Par exemple, si la population cible est spécifique (bébés, peau sensible), 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, si la formulation est particulière (liposomes), en fait tous les paramètres susceptibles de modifier la cinétique cutanée.

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

La qualité physico-chimique et microbiologique du produit fini est établie et contrôlée.

A partir du moment où l'évaluateur de sécurité conclut qu'aucun effet indésirable n'est attendu dans les conditions prévues pour l'utilisation du produit, il est recommandé de réaliser des tests d'usage chez l'homme avant la mise sur le marché du produit.

Le raisonnement scientifique de l'évaluateur de sécurité doit être clairement décrit dans le rapport d'évaluation du produit fini. Les conclusions de l'évaluation doivent être argumentées et les ingrédients particuliers incorporés dans la formulation doivent faire l'objet d'une attention particulière. La sécurité du produit fini devrait être réévaluée de façon régulière, en prenant en compte les effets indésirables observés, dans le cadre de l'usage dans les conditions prévisibles d'emploi et en cas de mésusage.

I.4. EVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTE HUMAINE : CALCUL DES MARGES DE SECURITE

Les étapes d'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique peuvent se résumer de la façon suivante :

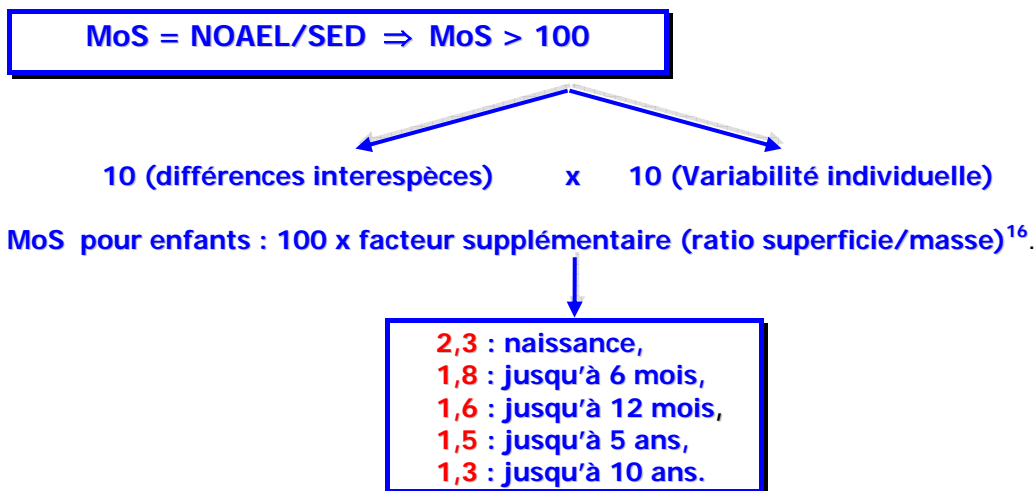
- Etape 1 : **Identification du danger** de l'ingrédient : données de caractérisation, données de sécurité,
- Etape 2 : **Evaluation de l'exposition** de l'ingrédient,
- Etape 3 : **Evaluation du risque** de l'ingrédient, recevabilité de l'ingrédient pour l'utilisation cosmétique
- Etape 4 : **Acceptabilité pour produit fini**

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 à 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 2006, que **la marge de sécurité doit être supérieure à 100 pour déclarer l'innocuité pour la santé humaine de l'ingrédient considéré** et recommande d'effectuer les calculs de marge de sécurité selon le schéma résumé suivant :

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

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level : Dose considérée sans effet indésirable observé.
SED : Exposition systémique prévue pour l'ingrédient
MoS > 100 ⇔ 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.



Cependant, le SCCP note que les variabilités individuelles sont déjà prises en compte en appliquant un facteur d'incertitude de 100. En conséquence, **l'application d'un facteur supplémentaire pour les enfants n'est généralement pas nécessaire si l'ingrédient est destiné à être appliqué sur peau intacte** (SCCNFP/0557/02)¹⁷.

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

- SED** : Dose d'exposition systémique en mg/kg/j
- DA** : Dose absorbée par voie cutanée en quantité/ cm²
- SA** : Surface d'application du produit dans les conditions normales d'utilisation en cm²
- 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

$$SED = [QA (\text{g}/\text{j}) \times 1000 \text{ mg}/\text{g} \times C (\%)/100 \times DA (\%)/100] / 60 \text{ kg}$$

- SED** : Dose d'exposition systémique en mg/kg/j
- QA** : Quantité de produit appliquée par voie cutanée en g/j
- C (%)** : Concentration de l'ingrédient dans le produit fini
- DA (%)** : Dose absorbée par voie cutanée en % de la dose appliquée
- 60 kg** : Poids moyen

¹⁶ Renwick A.G. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. Food Additives and Contaminants Suppl. 15, 17-35 (1998).

¹⁷ Position statement on the calculation of the margin of safety of ingredients incorporated in cosmetics which may be applied to the skin of children. Adopted by the SCCNFP during the 19th plenary meeting of 27 february 2002

I.5. RESUME - CONCLUSION

L'évocation dans ce chapitre, des aspects réglementaires, relatifs à l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, avait pour objectif de rappeler ces **bases réglementaires, dont il faut tenir compte et qu'il faudra si besoin consolider en élaborant des recommandations spécifiques pour cette population.**

Ce résumé permet de mettre en exergue différents points énumérés dans les paragraphes ci-après.

- **La réglementation cosmétique communautaire en vigueur ne permet**, en particulier pour les autorités sanitaires en charge de la sécurité des produits de santé mis sur le marché, **qu'une lisibilité à plusieurs niveaux** en ce qui concerne la preuve de l'innocuité des ingrédients mis sur le marché.
 - **Les ingrédients inscrits à une des annexes de la directive 76/768/CEE modifiée**, évalués par le SCCP pour lesquels **une liste de données de sécurité est requise**.
Cependant, même dans ce cas, Il reste nécessaire de veiller à l'antériorité de cette évaluation par le SCCP. En effet, certains de ces ingrédients, dont l'évaluation est ancienne peuvent ne pas encore avoir fait l'objet d'une réévaluation qui tienne compte de l'état actuel des connaissances ou de l'émergence d'un nouveau risque.
 - **Les ingrédients non inscrits à une des annexes de la directive 76/768/CEE modifiée**, pour lesquels **aucun test spécifique n'est requis**. Dans ce cas, **la preuve de l'innocuité relève du responsable de la mise sur le marché**.
Pour ces ingrédients, le SCCP note dans ses lignes directrices du 19 décembre 2006, que **les études de toxicité aiguë, (orale, cutanée ou inhalée), irritation cutanée et oculaire, essai de sensibilisation et données de mutagénicité, constituent le minimum de données de sécurité en dessous desquelles l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient devient quasiment impossible**.
Le SCCP indique que même si **ces lignes directrices** ne sont pas rédigées pour les ingrédients non réglementés, elles **présentent un intérêt pour tous les ingrédients** et peuvent en réalité servir à la constitution du dossier prévu par la réglementation. De plus, le SCCP rappelle qu'il est 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.
- **L'expérimentation animale est interdite** depuis le 11 septembre 2004 **pour les produits finis**, depuis le 11 mars 2009 **pour les ingrédients**. Cependant, en l'absence actuelle de méthodes alternatives validées pour les **essais de toxicité répétée, toxicocinétique et reprotoxicité, la commercialisation de produits cosmétiques contenant un ou plusieurs ingrédients testés sur animaux pour ces trois types d'essai, est autorisée jusqu'au 11 mars 2013**.

A noter que les méthodes alternatives validées actuellement disponibles sont les suivantes : corrosion/irritation cutanées, phototoxicité, absorption percutanée, génotoxicité, mutagénicité et embryotoxicité .

- La revue des diverses réglementations européennes susceptibles de générer des données de sécurité pour les ingrédients (non inscrits à une des annexes de la directive 76/768/CEE) et utilisés également à d'autres usages, montre que **les études d'absorption percutanée d'importance cruciale pour un usage cosmétique ne font pas l'objet d'exigences réglementaires**. Seules les recommandations du SCCP du 19 décembre 2006 et celles de l'Afssaps relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique en mentionnent l'importance. Elles constituent donc l'état de l'art dans le secteur.
- Toujours en ce qui concerne les ingrédients non inscrits à une des annexes de la directive cosmétique, **les études de toxicité répétée également de grande importance compte tenu de la**
143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

population cible et de l'utilisation prévisible à considérer dans ces futures recommandations, sont mentionnées seulement dans les **recommandations du SCCP** du 19 décembre 2006 et celles de l'**Afssaps** relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients. **Le règlement REACH** impose la mise en œuvre d'études de toxicité répétée uniquement pour les substances produites à partir d'une **quantité supérieure à 10 tonnes par an et d'études de toxicité sub-chronique uniquement pour les substances produites à partir d'une quantité supérieure à 100 tonnes par an**.

- **Il est à noter que**, des substances anciennes, c'est dire des substances mises sur le marché communautaire avant le 18/09/1981, listées dans l'inventaire EINECS publié au JOCE du 15 juin 1990, peuvent se trouver sur le marché. Pour celles de ces **substances anciennes** qui sont produites à une quantité annuelle comprise **entre 10 et 100kg, les exigences réglementaires** applicables sont celles de la directive 67/548/CEE modifiée (92/32/CEE) et **se limitent à une toxicité aiguë** (par voies orale ou inhalée ou cutanée).
Il ne peut donc être actuellement totalement exclu, dans le cas où les recommandations du SCCP ne seraient pas suivies, que certaines substances anciennes soient sur le marché avec comme seules données de sécurité toxicologique des résultats de toxicité aiguë. Cette situation peut perdurer au moins jusqu'à l'entrée en vigueur fin 2010 du règlement n°1272/2008 dit « CLP » (Classification, Labelling, Packaging).
- Pour terminer, **si la directive 2003/15/CE transposée** en droit français par l'article R.5131-2-4° du CSP **impose une évaluation spécifique des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, elle n'en fixe cependant pas les modalités**.

Ainsi, par exemple, **les caractéristiques spécifiques de la peau des enfants de moins de trois ans** qui peuvent nécessiter des **essais spécifiques et/ou des précautions particulières d'emploi** au regard notamment :

- du rapport surface/masse corporelle,
- de l'état de la peau intacte/non intacte,
- de l'importance de la surface sous occlusion,

ne font pas actuellement l'objet d'une liste de tests de sécurité opposables. Le SCCP mentionne dans ses recommandations l'application de facteur d'incertitude supplémentaire pour le calcul de marges de sécurité, lorsque l'ingrédient est susceptible d'être appliqué sur une peau non intacte.

acides aminés libres et acides gras. Le pH entre 4,5 et 6, permet de maintenir une flore microbienne normale saprophyte.

Epiderme avant naissance	Structure	Epaisseur
Avant 60 jours :	Epithélium pavimenteux	
Après 60 jours	Début de la stratification	
A 24 semaines	Développement du <i>stratum corneum</i>	
A partir de 34 semaines	Ondulations de la jonction dermo-épidermique (JDE)	
Epiderme à la naissance	Structure	Epaisseur
Chez le prématuré de 30 semaines:		20 microns
A terme	Epithélium stratifié kératinisé fonctionnel : l'épiderme.	50 microns
Chez l'adulte		50 microns

Chez les prématurés, les données cliniques sur la fonction barrière de la peau, sont peu nombreuses compte tenu des difficultés éthiques et techniques de réaliser de telles études sur cette population particulière. Cependant, quelques résultats sont disponibles et notamment une étude réalisée par R. Guy²⁵ en 98, sur 10 prématurés. Cette étude avait comme objectif de d'évaluer, à l'aide de méthodes non invasives [impédance et mesure de la perte insensible en eau (TEWL)], le temps nécessaire pour acquérir une fonction barrière comparable à celle de l'adulte, en fonction de l'âge gestationnel du prématuré à sa naissance. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Maturation de la barrière cutanée mesurée à l'aide de méthodes non invasives (TEWL) et impédancemétrie chez 10 prématurés :

Sujets	Sexe	Poids (g)	Age gestationnel (semaines)	PNA* (jours)	Maturation ** (semaines)
1	M	615	23 s	1 - 64	8 – 9 s PNA
2	F	580	24 s	7 - 57	7 s PNA
3	M	880	26 s	7 - 67	3 – 4 s PNA
4	F	700	26 s	7 - 64	4 – 5 s PNA
5	M	810	26 s + 5 j	3 - 38	3 – 4 s PNA
6	M	820	26 s + 5 j	3 - 38	3 – 4 s PNA
7	F	780	26 s + 5 j	3 - 38	4 – 5 s PNA
8	F	995	28 s	1 - 25	3 – 4 s PNA
9	F	1200	30 s + 5 j	5 - 11	A partir du 1 ^{er} jour de mesure
10	F	1650	32	1 - 9	A partir du 1 ^{er} jour de mesure

* : PNA : Age post natal

** : Temps de maturation : temps post natal pour obtenir des résultats de mesures comparables à celles de l'adulte

Evans et Rutter²⁶ ont observé l'immaturation de la barrière cutanée des enfants dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines et constaté que l'épiderme de ces prématurés devient comparable à celui des enfants nés à terme assez rapidement, soit environ deux semaines après la naissance. Selon ces

²⁵ 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)

²⁶ Evans N.J., Rutter N., Development of the epiderm in the newborn. Biol., Neonate, (49), 74-80, (1986)

auteurs, cette maturation rapide est déclenchée par le passage d'un milieu fluide intra-utérin à un environnement terrestre.

- **Film hydrolipidique (rôle de protection mécanique)**

Le film hydrolipidique à la naissance *ou vernix caseosa* est de composition quantitative très variable et d'origine double : épidermique (triglycérides et cholestérol) et sébacée (squalènes et cires). Son rôle sur le plan de la protection mécanique et de protection bactérienne éventuelle reste discuté.

La fonction de résistance mécanique, de la jonction dermo-épidermique est identique chez le bébé à terme à celle de l'adulte

Chez le prématuré, la jonction dermo-épidermique est le site d'expressions de tous les antigènes. Elle ne présente pas d'ondulations papillaires et les hémidesmosomes sont moins nombreux, ce qui entraîne une fragilité cutanée du prématuré.

- **Le derme (rôle d'élasticité de la peau)**

Derme	Enfant/Adulte	Structure/composition
A terme	Différente de l'adulte	- Collagène types I et II - Fibres élastiques différentes en disposition
Chez le prématuré	Différente de l'adulte	Immaturité structurelle

- **L'hypoderme (rôle dans la régulation thermique et la protection mécanique)**

Chez le prématuré: l'hypoderme est peu développé

- **La vascularisation (rôle dans la régulation dans les échanges thermiques)**

Système vasculaire	Organisation Structurale	Organisation fonctionnelle
A terme	Pas de boucles capillaires Désordre capillaire	<i>Immaturité vasculaire du nouveau né et cutis marmorata physiologique</i>
Après 4 semaines	Organisation progressive	
Après 14 semaines	Plexus sous papillaire	

- **Les annexes**

	Organisation Structurale	Organisation fonctionnelle
Glandes sébacées	Répartition irrégulière	- Stimulation en période néonatale par les androgènes maternels - Dans l'enfance: inactive jusqu'à la puberté
Glandes sudorales :		
Eccrines	Nombre identique à l'adulte	Fonctionnelles à la naissance
Apocrines		Non fonctionnelles jusqu'à la puberté

- **Résumé des caractéristiques structurelles de la peau des bébés**

	Prématuré	A terme
Epiderme	Epaisseur : 20 microns	Epaisseur : 50 microns, identique à l'adulte
Jonction dermo-épidermique	Fragilité	Identique à l'adulte
Derme	Immaturité structurelle	Hyperélasticité physiologique
Hypoderme	Peu développé	Protection et thermorégulation efficace
Vascularisation	Immaturité	Immaturité transitoire (4 semaines)

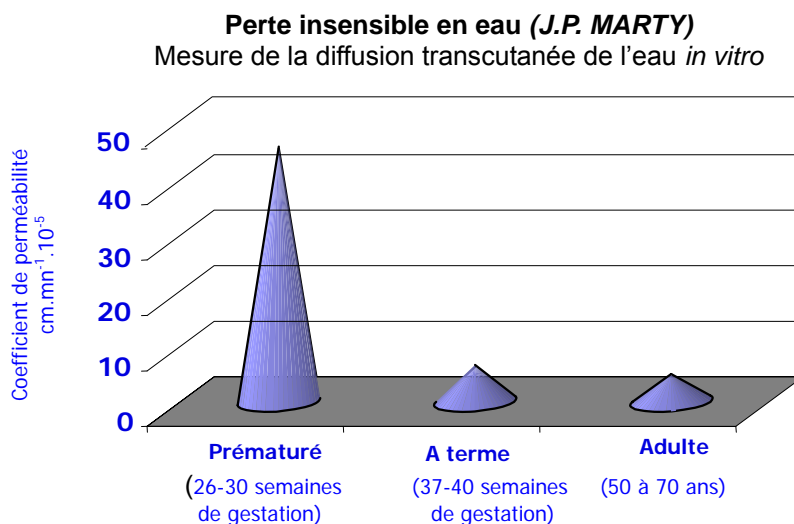
III.1.2. Particularités fonctionnelles

Les paramètres majeurs à considérer sont les suivants :

- Les pertes en eau trans-épidermiques,
- L'absorption cutanée,
- La thermorégulation,
- La protection contre les micro-organismes.

- **Pertes en eau trans-épidermiques (TEWL – Trans Epidermal Water Loss):**

La diffusion de l'eau au travers de la couche cornée est possible et les facteurs intervenant sont nombreux : âge gestationnel, température, humidité ambiante, anomalies cutanées, agents topiques. La perte insensible en eau est un paramètre représentatif de la maturité fonctionnelle de la peau.



- **Absorption percutanée : les facteurs intervenant chez l'enfant**

Les principaux paramètres susceptibles de moduler le degré d'absorption percutané chez l'enfant sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Paramètres considérés	Caractéristiques communes Enfant/Adulte relatives aux paramètres susceptibles de moduler le degré d'absorption percutané	Caractéristiques spécifiques Enfant/Adulte relatives aux paramètres susceptibles de moduler le degré d'absorption percutané
Age gestationnel		(100 à 1000 x < 26 semaines)
Site d'application	Zone anatomique concernée*	
Présence d'une effraction cutanée	Dermatoses	Dermatose néonatale Dermatose de cause externe Dermites des plis (ex : irritation, contact) Dermites des convexités (ex ; macération, psoriasis des langes)
Rapport surface/poids		3 fois plus élevé chez le nouveau né que l'adulte**
Densité		1,03 versus 1,1**
Type de substance	Fonction du poids moléculaire/solubilité	- Des effets négatifs : hexachlorophène, alcool, iode, néomycine, aniline - Effets positifs : théophylline (meilleure disponibilité), absorption, diffusion des alcools aliphatiques <i>in vitro</i> ***

* : Zone anatomique

L'épaisseur de la couche cornée est variable. La paupière est 50 fois plus fine que la peau du bras
L'absorption est directement régulée par l'épaisseur de la couche cornée, le coefficient d'absorption varie de 1 à 200 selon le site considéré :

Epaisseur de la couche cornée en fonction de la localisation anatomique

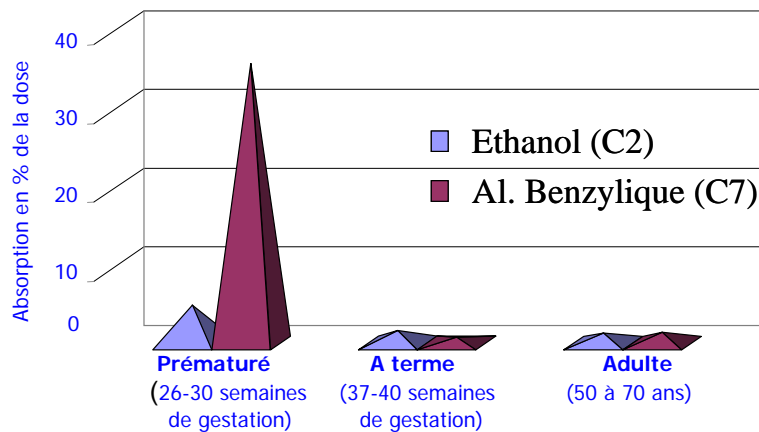
Site d'application	Coefficient d'absorption
Plante de pied	0,14
Paume	0,83
Avant-bras	1
Dos	1,7
Scalp	3,5
Front	6
Scrotum	42
Plante de pied	0,14

** : A absorption identique et à surface identique, la quantité absorbée par kg de poids est d'autant plus élevé que l'enfant est de faible poids, ce qui constitue un facteur ajouté supplémentaire pour le prématuré :

Rapports surface/poids : enfant/adulte

	Surface en m ²	%	Poids en kg	Dose systémique
Adulte	1,7	100%	70	1
Nouveau-né	0,22	13%	3,4	2,7
Nourrisson	0,43	25%	10	1,7
Enfant	1,1	65%	30	1,5

*** : Absorption et diffusion des alcools aliphatiques in vitro (J.P. MARTY)



- **Thermorégulation**

La régulation thermique relève de deux phénomènes : un phénomène passif fonction des échanges avec l'air ambiant, du rapport surface/masse corporelle, de l'environnement thermo régulé et un phénomène actif fonction de la sécrétion sudorale, de la vasomotricité.

- **Protection contre les micro-organismes**

Une des particularités essentielles de la peau du nouveau-né est de passer d'un état stérile à un état progressivement colonisé. Les lipides cutanés de surface interviennent dans la protection contre les micro-organismes. A la naissance, en quelques jours, voire en quelques heures, la flore microbienne colonise la peau du nouveau-né. Chez le nourrisson, la flore microbienne de surface comporte des streptocoques, des staphylocoques *epidermidis* qui ont un effet protecteur en empêchant le développement de la flore pathogène. Le suivi de prélèvements bactériologiques effectués deux à cinq heures après la naissance, montre une élévation de la flore microbienne globale plus ou moins importante selon la zone anatomique considérée. Ces variations sont résumées ci-dessous :

Colonisation bactérienne en fonction de la zone anatomique Flore anaérobie chez 25 nouveaux nés

	2-5 h	24 h	48 h	5 j
Creux axillaire	42	4 120	10 120	12 240
Scalp	36	540	545	2736
Pli inguinal	51	214	220 100	440 000

III.2. PERTINENCE DU RATIO SURFACE/MASSE CORPORELLE POUR UNE EVALUATION SPECIFIQUE DU RISQUE (Dr. A.M. DERVAULT, Dr. C. LAFFORGUE)

III.2.1. Les données anatomiques

Variations des pourcentages de surface corporelle²⁷

Age	Tête	Tronc	Bras	Mains	Jambe	Pieds
0 < 1 mois	18,2	35,7	13,7	5,3	20,6	6,5
1 mois < 3 mois	18,2	35,7	13,7	5,3	20,6	6,5
3 mois < 6 mois	18,2	35,7	13,7	5,3	20,6	6,5
6 mois < 12 mois	18,2	35,7	13,7	5,3	20,6	6,5
1 an < 2 ans	16,5	35,5	13,0	5,7	23,1	6,3
2 ans < 3 ans	14,2	38,5	11,8	5,3	23,2	7,1
3 ans < 6 ans	13,7	31,7	14,2	5,9	27,3	7,3
6 ans < 11 ans	12,6	34,7	12,7	5,0	27,9	7,2
11 ans < 16 ans	9,4	33,7	12,9	5,3	31,3	7,5
16 ans < 21 ans	7,8	32,2	15,3	5,4	32,2	7,1

Il est à noter que les variations de proportions entre les enfants et adultes portent sur la tête et les jambes tandis qu'elles restent inchangées pour le tronc et les bras.

Surface et poids²⁸ : Surface corporelle (m²) = [4 x Poids (kg) + 7] / [Poids (kg) + 90]²⁹

Age	Taille (m)	Poids (kg)	Surface (m ²)	Surface / poids
0	0,504	3,36	0,216	0,0064
3 mois	0,6	5,62	0,323	0,0575
6 mois	0,658	7,4	0,350	0,0471
1 an	0,747	9,75	0,461	0,0472
5 ans	1,105	18,78	0,754	0,0401
10 ans	1,395	31,89	1,058	0,0331
Adulte (H)	175,3	72,1	1,874	0,0260
Adulte (F)	167,6	60,3	1,681	0,0279

C'est à partir de ces données et des publications de Renwick³⁰, que le SCCP (SCCNFP/0557/02), cite ces facteurs d'incertitude supplémentaires pour le calcul des marges de sécurité chez les enfants de moins de trois ans, à savoir : MoS pour enfants : 100 x facteur supplémentaire (ratio superficie/masse) : 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.

²⁷ EPA /600/R-06/096F. Child-Specific Exposure Factors Handbook. Chapitre 7, p 7-5, (September 2008), www.epa.gov/ncea

²⁸ Tables scientifiques. Document Geigy, 7ème édition, p. 537, (1972)

²⁹ Documenta Geigy. Tables scientifiques, 6^{ème} Ed. Editeur J.R. GEIGY S.A. Basle, Département scientifique (1993)

³⁰ Renwick A.G. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. Food Additives and Contaminants Suppl. 15, 17-35, (1998) 143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

III.2.2. Les éléments pharmacologiques

La plupart des organes ne sont pas pleinement matures avant d'avoir atteints leur taille finale, mais les enfants sont capables dès leur naissance d'assumer les changements abrupts qu'ils subissent lors de cette naissance et les éléments pharmacologiques quoique immatures, possèdent une part significative de leur capacité adulte.

Les variations d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion entre l'enfant et l'adulte s'observent dans les premières semaines de la vie. Elles concernent principalement les fonctions hépatiques et rénales immatures³¹. Par exemple, dans les semaines suivant la naissance, une décroissance de la résistance rénale associée à une élévation de la pression sanguine artérielle contribuent à élever le flux sanguin rénal. Les niveaux sériques élevés d'acides biliaires diminuent graduellement pour atteindre les taux équivalents à ceux des adultes entre 6 et 12 mois.

A la naissance, tous les aspects du cycle entérohépatique, incluant synthèse biliaire, conjugaison, transport, sécrétion et réabsorption sont immatures. Les capacités métaboliques sont raisonnablement matures et identiques à celles de l'adulte vers 6 mois et complètement matures vers 12 mois.

Les enfants de 6 mois peuvent être plus sensibles à certaines substances que les adultes, par exemple la caféine, mais généralement ils sont moins sensibles.

En dehors de ces variations de sensibilité, l'évaluation du risque lié aux conditions d'exposition est une autre question. Tant que le niveau d'exposition reste inférieur aux doses de saturation des systèmes de détoxification, les enfants ne présentent pas plus de risque que les adultes

Les principales différences entre le nouveau né et l'adulte pour les caractéristiques biochimiques et physiologiques sont résumées dans le tableau ci-dessous³² :

Absorption percutanée	CONFER PARAGRAPHES III.1.
Distribution	
Eau extracellulaire	40% du poids total chez le nouveau né, 26-30% à 1 an, 50-60% chez l'adulte
Tissu adipeux	Proportionnellement plus élevé chez l'enfant
Muscle	Masse plus faible nouveau né/adulte
Cerveau	Nouveau né/adulte : Masse relative plus élevée, contenu myélinique plus faible, flux sanguin plus élevé, barrière sanguine réduite.
Protéines plasmatiques totales	- Taux plus faible entre nouveau né/enfant que entre l'enfant/adulte et enfant, composition différente entre nouveau né/enfant. - Affinités de liaisons aux protéines sériques plus faible chez l'enfant/adulte. Il résulte de ces deux phénomènes une proportion plus élevée des substances libres circulantes chez l'enfant/adulte
Volume de distribution	Compartiment hydrique extracellulaire environ 2 fois plus élevé chez l'enfant/adulte. Compte tenu d'une affinité plus faible pour les protéiques, il résulte de ces deux phénomènes, que le volume de distribution pour des substances polaires est plus important chez l'enfant/adulte.
Métabolisme	
Phase I	- Cytochromes P 450 : Développement fœtal graduel, immatures à la naissance, nécessitent une maturation postnatale. Certains sont plus actifs chez le nouveau né que chez l'adulte. - Variations individuelles importantes.
Phase II	- Glucuroconjugaison déficiente à la naissance. Maturation en 3-4 semaines. - Sulfoconjugaison active à la naissance et chez le jeune enfant
Biotransformation	Plus faibles chez le nouveau né/adulte - Mécanismes alternatifs chez le nouveau né.

³¹ Ginsberg G. et al., Incorporating pharmacokinetic differences between children and adults assessing children's risks to environmental toxicants. Toxicology and Applied Pharmacology, (198), 164-183, (2004)

³² Scheuplein R., Charnley G., Dourson M. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. II. RISK and Regulation. Regulatory and Pharmacology, (35), 429-447, (2002)

Elimination	
Filtration glomérulaire	Faible chez le nouveau né. Augmente rapidement au cours de la première année
Sécrétion tubulaire	Maturation plus tardive que la filtration glomérulaire. Comparable à l'adulte vers un an.
Clairance	Plus importante chez le nourrisson que chez l'enfant plus grand/adulte
Eau corporelle	
Totale	90% du poids corporel durant le second trimestre de gestation, 75% à la naissance, atteint le niveau adulte (60%) vers l'âge de 3 mois
Extracellulaire	60% du poids corporel durant le second trimestre de gestation, 40-45% à la naissance, décroît jusqu'à 30% vers l'âge de 1 an.
Intracellulaire	Augmente rapidement jusqu'à environ 35% du poids corporel vers le deuxième trimestre de gestation. Taux constant durant l'enfance autour de 40%
Plasmatique	Taux constant autour de 4-5% du poids corporel
Lipides corporels	Passent de 1-3% du poids corporel en milieu de gestation, à environ 16% à terme avec un pic à environ 25% vers 6-9 mois, diminuent vers 6-7 ans pour atteindre le niveau adulte

- Au niveau dynamique, la réponse tissulaire est fonction de l'état de développement de la fonction organique. Les différences physiologiques les plus prononcées et les plus influentes sur le métabolisme se situent :
 - Entre adultes et enfants : jusqu'à 1 an
 - Entre enfants : jusqu'à 2 ans³³

Beaucoup de variations inter espèces et intra-espèces sont observées. Pour des raisons éthiques, peu de données *in vivo* chez l'enfant sont et seront disponibles, ce qui limite les extrapolations intra et inter espèces. Pour pallier ces difficultés, des modélisations sont en cours de développement³⁴.

- Au niveau cinétique

L'absorption et la distribution sont fonction de la molécule et de l'état de la barrière. La masse adipeuse diminue au fur et à mesure de la croissance. Compte tenu de l'importance du rapport surface/poids, l'absorption est augmentée, le volume de distribution réduit. En conséquence, pour une surface identique d'application, la concentration plasmatique après absorption est plus élevée

L'absorption, si elle n'est pas toujours prévisible, peut généralement être estimée. En revanche, il n'en est pas de même en ce qui concerne ; distribution, métabolisme et élimination qui sont soumis à de nombreuses variations individuelles en constante évolution jusqu'à l'âge de 2 ans. L'élimination/clairance de xenobiotiques est généralement similaire ou plus grande chez l'enfant que chez l'adulte. En conséquence, les enfants ont des concentrations plasmatiques plus faibles que celles trouvées chez l'adulte lorsque la dose administrée est basée sur le poids.

Les calculs d'ADI (acceptable dose intake) exprimée en mg/kg poids, sur la base du seul poids montrent que pour un poids plus petit, le taux métabolique est plus élevé donc une dose plus importante est nécessaire pour la même concentration plasmatique.

La surface corporelle reflète le métabolisme intermédiaire. La dose calculée par rapport à la surface est plus importante que celle calculée par rapport au poids.

Le rapport surface/masse corporelle est le seul paramètre réellement approché et relativement homogène dans la population enfant.

³³ 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)

³⁴ Pohl H.R., et al. Risk assessment of chemicals and pharmaceutical in the pediatric population : a workshop report. Regulatory Toxicology and Pharmacology (42) 83-95 (2005)

III.3. PARTICULARITES DE LA BARRIERE HEMATOENCEPHALIQUE CHEZ L'ENFANT (Dr. S. AUVIN)

Le système nerveux de l'enfant a pour particularité de continuer à se développer. Ce phénomène débute dès la période anténatale et se poursuit jusque chez le jeune adulte. Tous les processus de maturation sont impliqués dans le développement des compétences cognitives. C'est pour cette raison que cette période est critique. Une atteinte du système nerveux pourrait gêner, bloquer voir faire régresser les capacités cognitives.

III.3.1. Barrière Hémato-encéphalique : définition

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est l'interface entre le sang et le système nerveux central. C'est à travers cette barrière que passent les nutriments mais également les médicaments ou des substances toxiques. Cette barrière est constituée des cellules endothéliales entourées par des expansions des cellules astrocytaires (pieds des astrocytes). Les cellules endothéliales sont reliées par des jonctions serrées empêchant toute diffusion intercellulaire. Le passage à travers la BHE n'est donc possible que par voie transcellulaire. Deux types de passages sont possibles : passage par diffusion passive et passage par transport actif. Le passage à travers la BHE est le facteur clé modulant la diffusion de substances depuis le sang vers le système nerveux.

III.3.2. Facteurs conditionnant le passage à travers la barrière hémato-encéphalique

La capacité d'une molécule de passer à travers la barrière hémato-encéphalique dépend de différents facteurs physicochimiques et pharmacologiques de chaque molécule. Les facteurs impliqués sont : la liposolubilité, le poids moléculaire, la concentration plasmatique et le degré de liaison aux protéines plasmatiques³⁵.

Une molécule passera d'autant plus facilement qu'elle est liposoluble, que le poids moléculaire est faible, que la concentration plasmatique est élevée et que son degré de liaison aux protéines plasmatiques est faible.

III.3.3. Particularité de la BHE dans le cerveau immature

Pendant très longtemps, la notion d'une immaturité de la BHE a été évoquée. Il est parfois arrivé que la limite de 30 mois ait été suggérée.

Concernant la BHE adulte, les molécules liposolubles passent facilement et les molécules non liposolubles passent en transcellulaire. En ce qui concerne la BHE « immature », de la même façon que pour l'adulte, les molécules liposolubles passent très facilement. Pour les molécules non liposolubles, le phénomène est plus complexe.

Par exemple, des données expérimentales tendent à montrer que le système de la glycoprotéine P, au niveau des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique n'est pas mature à la naissance. Ce système agit comme une pompe d'efflux permettant le transfert de xenobiotiques du cerveau vers la circulation systémique^{36, 37, 38}.

Cependant, la notion d'immaturité ne doit plus être retenue. Une revue bibliographique récente s'oriente vers une fonctionnalité différente plutôt qu'une immaturité du système³⁹. L'origine de cette controverse

³⁵ Pardridge W.M. Blood-brain barrier genomics and the use of endogenous transporters to cause drug penetration into the brain. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* 6, 683-691, (2003)

³⁶ Hanka E., et al. Administration of drugs known to inhibit P-glycoprotein increases brain bilirubin, *Pediatr.Res.*, (54), 441-5, (2003)

³⁷ Terasaki T. Brain to blood transporters for endogenous substrates and xenobiotics at the blood brain-barrier. *Neuro Rx*, (2), 63-72, (2005)

³⁸ Virgentino D., et al. Fetal blood-brain barrier P-glycoprotein contributes to brain protection during human development. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, (2008)

³⁹ 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)

vient du fait que la concentration protéique du liquide céphalo rachidien (LCR) chez le prématuré et le nouveau né est relativement plus élevée que chez l'adulte. Cette concentration est également plus élevée pour d'autres molécules non liposolubles comme le sucre, l'inuline ou des protéines exogènes.

Les jonctions serrées entre les astrocytes sont précocement fonctionnelles. Les molécules de faible poids moléculaires non liposolubles passent en trans-cellulaire par un transport actif qui varie au court du temps. L'évaluation de la fonctionnalité de la BHE se basant sur les concentrations protéiques ou d'autres substances non liposolubles est à l'origine de biais. Ainsi le volume de distribution change au cours du temps et peut expliquer ces variations de concentration protéiques qui ont fait évoquer l'existence d'une immaturité de la barrière. Des données expérimentales suggèrent que c'est le nombre de cellules permettant le passage de molécules non liposolubles qui varie avec le temps.

III.3.4. Conclusion

Lors d'une évaluation d'exposition à une molécule, il semble en fait plus intéressant de juger de la probabilité de passage en fonction des propriétés physicochimiques et pharmacologiques de chaque produit. Pour un produit avec une possible neurotoxicité, s'il est de petit poids moléculaire et liposoluble, le passage à travers la BHE est probablement le même que l'on soit dans un cerveau 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 à ce sujet.

III.4. LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE DU NOUVEAU NE, DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT (Dr N. H. ABBADI)

III.4.1. Pendant la vie fœtale

- **Les lymphocytes T**

Au cours de la vie fœtale, les cellules pré-T migrent très tôt (10-12^{ème} semaine) dans le thymus. Les cellules épithéliales de ce dernier, provenant des 3^{ème} et 4^{ème} poches branchiales pharyngées, sécrètent la thymuline, hormone qui induit la maturation des thymocytes dont les premières fonctions d'immunité cellulaire peuvent être observées vers la 10 voire 12^{ème} semaine.

La différenciation des lymphocytes T à partir des précurseurs de la moelle osseuse, après passage dans le thymus, apparaît complète à 20 semaines de gestation. C'est au niveau de ce dernier que se produisent :

- la sélection des lymphocytes T capables d'interagir avec les complexes CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)/peptides ;
- la délétion des lymphocytes T autoréactifs.

Les lymphocytes T migrent par la suite en périphérie, dans les zones thymodépendantes de la rate et des ganglions, puis circulent.

- **Les lymphocytes B**

Les lymphocytes pré-B sont détectables par la présence de chaînes immunoglobulines (Ig) au niveau de leur cytoplasme. La sélection des ces lymphocytes s'effectue au niveau de la moelle osseuse et aboutit à la délétion des lymphocytes B autoréactifs.

Les lymphocytes sélectionnés portent à leur surface des IgM, ainsi qu'en nombre faible, des récepteurs pour le fragment Fc des IgG. Ces cellules sont retrouvées au niveau du foie fœtal vers la 9^{ème} semaine et de la moelle osseuse à partir de la 12^{ème} voire 13^{ème} semaine. La maturation de ces lymphocytes se poursuit par :

- l'apparition de nouvelles classes d'Ig membranaires (IgD et IgG, puis IgA et IgE) ;
- la présence de récepteurs Fc et récepteurs pour le C3 ;
- l'expression membranaire des antigènes de classe II du système CMH.

Ils sont détectés vers la 12^{ème} semaine dans le foie fœtal, puis dans la moelle osseuse vers la 14-15^{ème} semaine.

La transformation de ces lymphocytes en plasmocytes sous l'effet d'une stimulation antigénique, qu'elle soit dépendante des lymphocytes B ou bien thymodépendante, est possible. La production d'IgM est observée dès la 12^{ème} semaine mais celles des IgG et IgA sont plus tardives.

Vers la 18-20^{ème} semaine de gestation, le nombre des lymphocytes B au niveau sanguin, est comparable à celui de l'adulte.

Avant le 5^{ème} mois de gestation, il y a transfert placentaire des IgG de la mère au fœtus, beaucoup plus marqué durant le dernier mois.

Les divers moyens de défense de l'immunité spécifique se mettent ainsi progressivement en place au cours de la vie intra-utérine. Cependant, le caractère naïf des lymphocytes T et B est responsable d'une réponse de type primaire, retardée, lente et peu efficace. Cette observation explique la susceptibilité particulière du nouveau-né et surtout du prématuré aux infections bactériennes et virales. Les diverses stimulations antigéniques et les coopérations lymphocytaires T et B vont permettre la maturation complète du système immunitaire au cours des premières années de vie.

III.4.2. Chez le nouveau né à terme et le nourrisson

A) L'immunité non spécifique

Elle est représentée par le système granulo-monocytaire d'une part, et le complément d'autre part :

- les granulocytes sont à la naissance en nombre augmenté. Leur fonction de bactéricidie est satisfaisante mais, toutefois, diminuée lors d'un épisode de surinfection. Il a été décrit des diminutions de la chimiotaxie et l'opsonisation de ces cellules ;
- les monocytes et macrophages du nouveau-né ont acquis toutes les fonctions à l'exception d'une diminution de la sécrétion des prostaglandines E2 ;
- le complément sérique (CH 50) est diminué de moitié, mais le taux rejoint celui de l'adulte dans les premières semaines de la vie.

B) L'immunité spécifique

L'immunité spécifique est assurée par les lymphocytes. Les différents stades de différenciation des cellules souches pluripotentiels en lymphocytes sont mal connus, contrairement aux autres lignées cellulaires. Les cellules lymphoïdes immatures donnent issue à deux types de lymphocytes distincts les lymphocytes pré-T et les lymphocytes pré-B.

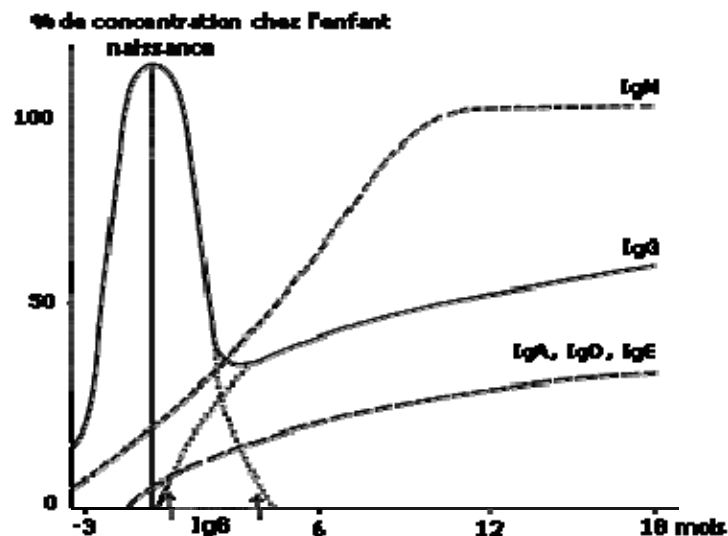
La naissance a une profonde influence sur le système immunitaire naïf puisqu'elle marque le passage de la cavité intra-utérine stérile au monde extérieur où les stimulations antigéniques sont permanentes. Ces dernières induisent le développement d'une immunité, effectrice, protectrice et tolérogène, propre à chaque individu. Ce qui explique l'augmentation du nombre de lymphocytes T et B circulant qui suit immédiatement la naissance.

Le système immunitaire du nourrisson paraît fonctionnel sur la base d'arguments cliniques⁴⁰ :

- une stimulation efficace du système immunitaire du nouveau né après vaccination,
- les maladies inflammatoires chroniques dues à des lymphocytes T ou médiées par anticorps,
- la possibilité de survenue d'eczéma allergique de contact, suggérant le caractère opérationnel de la phase de sensibilisation, ainsi que celui de la phase effectrice,
- la positivité des tests cutanés chez le nourrisson souffrant de maladie allergique, réalisés dans le cadre d'exploration allergologique de réactions relevant d'une hypersensibilité immédiate ou retardée. Ainsi, dès le plus jeune âge, l'exposition aux allergènes est capable d'induire la production d'effecteurs de l'immunité, immunoglobulines et lymphocytes T,
- les maladies auto-immunes.

• L'immunité humorale

En l'absence de stimulation antigénique, seules les IgG maternelles sont retrouvées chez le nouveau né. Ces immunoglobulines vont diminuer progressivement après la naissance pour disparaître entre le 3^{ème} et 6^{ème} mois, parallèlement à une production progressive des immunoglobulines propres au nouveau né, après différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. Les valeurs de ces anticorps restent cependant, inférieures à celles de l'adulte.



Evolution du taux sérique des immunoglobulines chez le fœtus et le nouveau-né (d'après I. Roitt).

Il est à noter le nombre faible de plasmocytes à IgA pendant la période néonatale et chez le jeune enfant. Ce nombre augmente progressivement pendant les 2 premières années de vie, et témoigne de la mise en place d'une immunité vis-à-vis d'expositions antigéniques de plus en plus importantes, principalement par voie digestive.

L'immunité humorale aux antigènes T-indépendants semble normale dès la naissance. Celle aux antigènes thymo-dépendants peut être normale ou diminuée en fonction des stimuli. Les anomalies de l'immunité humorale, lorsqu'elles existent, apparaissent secondaires à l'immaturation des lymphocytes T⁴¹.

⁴⁰ Bosset S, Cousin F, Phillips K, Nicolas J-F. Système immunitaire cutané du nourrisson et de l'enfant. Tolérance cutanée et rupture de tolérance. *Progrès en Dermato-Allergologie*. John Libbey 2000: 13-23.

⁴¹ Tucci A., Mouzaki A., James H., Bonnefoy J.Y., Zubler R.H. Are cord blood cells functionally mature? *Clin. Exp. Immunol.*, (84), 389-94, (1991).

- **Immunité cellulaire**

A la naissance, les lymphocytes T sont immatures sur les plans phénotypique et fonctionnel. La grande majorité des lymphocytes T du nouveau né sont de phénotype naïf (CD45RA+), en l'absence d'activation spécifique. Le pourcentage de lymphocytes T mémoires (CD45RO+) ayant été activés par contact antigénique, augmente progressivement et lentement pendant les premières années de vie pour atteindre un plateau à partir de la puberté, où ils représentent 50% du groupe lymphocytes T.

Les fonctions des lymphocytes T du sang de cordon ombilical ont été abondamment étudiées, en particulier depuis l'utilisation du sang de cordon pour la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. En réponse à des stimulations polyclonales, la production d'IFN γ par les cellules mononucléées du sang de cordon est nettement inférieure à celle de sang adulte⁴². Cette observation est à mettre en relation avec la prépondérance de lymphocytes T auxiliaires naïfs dans le sang de cordon. En effet, il semble que le phénotype des cellules T naïves CD4+CD45RA+ soit associé à l'hyperméthylation de certains sites du promoteur du gène de l'IFN γ , rendant celui-ci inactif⁴³.

Par ailleurs, il existe un lien entre le déficit en lymphocytes T mémoires et le défaut de production d'IFN γ et d'interleukine 2 (IL-2), cytokines de type T1 intervenant dans l'immunité à médiation cellulaire. En effet, la production de ces dernières est pratiquement restreinte aux lymphocytes T activés (CD45RO)^{44, 45}. Ceci pourrait expliquer l'évolution sévère de certaines infections néonatales d'une part, ainsi que la facilité avec laquelle les nourrissons pourraient développer des réponses immunitaires de type 2 (IL-4 et IL-10) d'autre part^{46, 47}.

Cependant, le nouveau-né est tout à fait capable, malgré l'immaturation qui marque la période néonatale, de développer des réponses protectrices de type 1 et des réponses des lymphocytes T CD8+⁴⁸ [9]. Les lymphocytes T CD4+ du sang de cordon peuvent tout à fait se différencier en cellules effectrices TH1 parfaitement fonctionnelles lorsqu'ils sont stimulés dans des conditions qui ne nécessitent pas l'intégrité des cellules présentatrices d'antigène⁴⁹.

La polarisation vers des réponses immunitaires de type 2 qui caractérisent les patients atopiques, semble être en fait une des caractéristiques de l'immunité cellulaire des nouveau-nés et des nourrissons. Ce biais d'activation lymphocytaire n'est pas une propriété intrinsèque des lymphocytes T, mais serait secondaire à une altération des capacités fonctionnelles des cellules présentatrices d'antigènes⁴⁴. Le potentiel immunostimulateur de ces dernières est lié à leur expression membranaire intense des molécules du CMH qui contiennent les peptides antigéniques, ainsi que des molécules «costimulatrices» de la famille B7 (CD80/CD86 [B7.1/B7.2]) qui délivrent des signaux d'activation essentiels à l'activation des lymphocytes T naïfs, par le biais de leur interaction avec les CD28 lymphocytaires. Si ces signaux de costimulation sont présents, le développement des lymphocytes T CD4+ prendra la voie de type 1. En leur absence, la voie de type 2 sera prépondérante.

Une insuffisance relative d'expression du ligand de CD40 (CD154) pourrait également intervenir dans le défaut des interactions entre lymphocytes T et cellules dendritiques^{50, 51}.

⁴² Wilson C.B., Westall J., Johnston L., et al. Decreased production of interferon-gamma by human neonatal cells. Intrinsic and regulatory deficiencies. *J. Clin. Invest.*, (77), 860-7, (1986).

⁴³ Melvin A.J., McGurn M.E., Bort S.J., Gibson C., Lewis D.B. Hypomethylation of the interferon-gamma gene correlates with its expression by primary T-lineage cells. *Eur. J. Immunol.*, (25), 426-30, (1995).

⁴⁴ Wilson C.B., Penix L., Weaver W.M., Melvin A., Lewis D.B. Ontogeny of T lymphocyte function in the neonate. *Am. J. Reprod. Immunol.*, (28), 132-5, (1992).

⁴⁵ Lewis D.B., Larsen A., Wilson C.B. Reduced interferon-gamma mRNA levels in human neonates. Evidence for an intrinsic T cell deficiency independent of other genes involved in T cell activation. *J. Exp. Med.* (163), 1018-23, (1986).

⁴⁶ Powell T.J., Streilein J.W. Neonatal tolerance induction by class II alloantigens activates IL-4-secreting, tolerogen-responsive T cells. *J. Immunol.*, (144), 854-9, 1990.

⁴⁷ Barrios C., Brawand P., Berney M., et al. Neonatal and early life immune responses to various forms of vaccine antigens qualitatively differ from adult responses : predominance of a Th2-biased pattern which persists after adult boosting. *Eur. J. Immunol.*, (26), 1489-96, (1996).

⁴⁸ Adkins B. T-cell function in newborn mice and humans. *Immunol. Today*, 20: 330-5, (1999).

⁴⁹ Delespesse G., Yang L.P., Ohshima Y., Demeure C., Shu U., Byun D.G. Maturation of human neonatal CD4+ and CD8+ T lymphocytes into Th1/Th2 effectors. *Vaccine*, 16 : 1415-9, (1998).

⁵⁰ Flamand V., Donckier V., Demoor F.X., et al. CD40 ligation prevents neonatal induction of transplantation tolerance. *J. Immunol.*, (160), 4666-9, (1998).

Les cellules dendritiques :

Présentes dans les tissus non-lymphoïdes dans un état dit « immature », les cellules dendritiques doivent subir un phénomène de maturation pour acquérir leurs propriétés immunostimulantes. Cette maturation est induite par des produits microbiens et des cytokines sécrétées au cours des réactions inflammatoires, tel que le facteur de nécrose tumorale. Ces signaux d'alerte déclenchent également, en synergie avec des chimiokines, la migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques où elles établissent les contacts avec les lymphocytes T.

En complément des éléments sus-évoqués, il est à noter que le sang du cordon ombilical contient des cellules dendritiques dont la capacité à activer les lymphocytes T est moindre que celle des cellules dendritiques à l'âge adulte⁵².

De plus, ces cellules représentent une source majeure d'IL-12, cytokine qui joue un rôle déterminant dans la différenciation des lymphocytes CD4+ de type TH1. Un déficit de production d'IL-12 par les cellules dendritiques du nouveau-né pourrait être secondaire à une absence de transcription du gène codant pour la sous-unité p35 de cette cytokine⁵³. Des travaux plus récents ont démontré également que la stimulation vers l'immunité de type 1 est inhibée *in vivo* chez le souriceau nouveau-né par une forte production d'interleukine 10, un anti-inflammatoire naturel produit par des lymphocytes B du type CD5+, en réponse à des stimuli pro-inflammatoires. C'est cette production inappropriée qui serait également responsable d'un défaut de synthèse de la cytokine pro-inflammatoire IL-12 par les cellules dendritiques, empêchant ainsi la maturation correcte des lymphocytes CD4⁵⁴.

Ces résultats confirment que les cellules dendritiques des nouveaux nés présentent un déficit fonctionnel de présentation antigénique et de fonction accessoire⁵⁵.

Les cellules de Langherans

Exprimant les marqueurs HLA-DR, ATPase et CD1a, elles sont présentes dans la peau humaine dès la 8^{ème} semaine de gestation⁵⁶, antérieurement à la mise en place des différentes couches de l'épiderme (24^{ème} semaine)¹.

Toutefois, certains marqueurs dont la protéine S100, n'apparaissent qu'après la naissance, suggérant que la maturation des cellules de Langherans se poursuivrait après la naissance [1]. Leur distribution et leur phénotype apparaissent normaux mais leurs fonctions de présentation d'antigène(s) ne sont pas encore définies.

⁵¹ Durandy A., De Saint B., Lisowska-Grospierre B., *et al.* Undetectable CD40 ligand expression on T cells and low B cell responses to CD40 binding agonists in human newborns. *J. Immunol.*, (154), 1560-8, (1995).

⁵² Hunt D.W., Huppertz H.I., Jiang H.J., Petty R.E.. Studies of human cord blood dendritic cells : evidence for functional immaturity. *Blood*, (84), 4333-43, (1994).

⁵³ Goriely S., Vincart B., Stordeur P., *et al.* Deficient IL-12(p35) gene expression by dendritic cells derived from neonatal monocytes. *J. Immunol.*, (166), 2141-6, (2001).

⁵⁴ Sun C.M., Deriaud E., Leclerc C., Lo-Man R. Upon TLR9 signaling, CD5+ B cells control the IL-12-dependent Th1-priming capacity of neonatal DCs. *Immunity*, (22), 467-477, (2005).

⁵⁵ Petty R.E., Hunt D.W. Neonatal dendritic cells. *Vaccine*, (16), 1378-82, (1998).

⁵⁶ 17. Foster C.A., Holbrook K.A., Farr A.G. Ontogeny of Langherans cells in human embryonic and fetal skin : expression of HLA-DR and OKT-6 determinants. *J. Invest. Dermatol.*, (86), 240-3, (1986).

III.5. CONDITIONS SPECIFIQUES D'EXPOSITION CUTANEE DE L'ENFANT

Jusqu'à l'acquisition de la propreté, entre deux et trois ans, le siège constitue une zone très caractéristique sur le plan des conditions d'exposition aux produits cosmétiques.

La couche cornée a, en effet, une capacité de protection limitée, qui peut être mise en échec dans plusieurs situations, telles que des variations de pH, de l'humidité excessive, des enzymes fécales, des frictions répétées, des substances détergentes, etc.
Ces situations sont facilitées par le port de changes.

III.5.1. pH

Chez un nouveau-né qui vient de naître, le pH est neutre et très rapidement dans les premiers jours de vie, il baisse. Il s'établit entre 4,5 et 6 avec la présence d'un certain nombre d'acides au niveau de cette couche cornée : acide lactique, acides aminés libres et acides gras. Ce pH entre 4,5 et 6, permet de maintenir une flore microbienne normale saprophyte⁵⁷.

L'exposition prolongée à l'humidité des urines et des selles conduit à des changements de pH et à une macération. Un certain nombre de facteurs sont susceptibles de faire augmenter ce pH, principalement l'ammoniaque libérée par l'association selles/urine mais aussi l'humidité et d'autres situations moins fréquentes telles que l'utilisation de savons alcalins, occlusion...

Ceci peut conduire au niveau cellulaire, à une désorganisation progressive des Changes lipidiques et ultérieurement une agression des kératinocytes, ce qui augmente la perméabilité cutanée et en même temps déséquilibre la flore microbienne saprophyte.

III.5.2. Humidité

L'eau appliquée sur la peau exerce une agression mécanique sur toutes les structures de la couche cornée et peut provoquer des changements physiques menant à la macération et à l'altération de la fonction de barrière. Dans des cas d'exposition prolongée à l'humidité, les cellules cornées situées près de la couche granuleuse et celles situées près de la surface peuvent gonfler presque au double de leur volume. En revanche, celles de la zone centrale de la couche cornée ne sont presque pas affectées par le «stress» hydrique⁵⁸.

Lors d'une exposition prolongée aux urines, l'eau s'accumule dans les espaces extracellulaires. Des «citernes» apparaissent au bout de quelques heures, et vont ensuite confluer si l'humidité persiste. À l'intérieur de ces citernes, les structures lipidiques se brisent et s'enroulent sur elles-mêmes. Les substances contenues dans l'urine facilitent la confluence des citernes et la création de grandes espaces de décollement de la couche cornée⁵⁹.

L'humidité excessive augmente le coefficient de friction de la peau : elle est plus sensible aux frottements contre les changes. La macération rend, en outre, la peau encore plus perméable aux irritants chimiques et offre un milieu idéal pour la prolifération bactérienne⁶⁰.

III.5.3. Selles, enzymes et pH

Les selles comportent un certain nombre de sels biliaries et d'enzymes principalement des protéases et des lipases. Elles sont sécrétées par le pancréas et par les bactéries du tube digestif et agissent en synergie.

L'urée contenue dans l'urine, en présence de selles, est transformée en ammoniaque par l'uréase. L'ammoniaque libérée augmente le pH. Le pH alcalin va augmenter l'activité enzymatique des enzymes lipases, protéases contenues dans les selles⁶¹.

⁵⁷ Beguin, A. L' érythème fessier : toujours d' actualité ? Archives de pédiatrie, 6-9 (2006)

⁵⁸ Richter T. et al. Dead but highly dynamic--the *stratum corneum* is divided into three hydration zones, Skin Pharmacol. Physiol., 17(5), 246-257, (2004)

⁵⁹ Warner R.R., Stone K.J., Boissy Y.L. Hydration disrupts human *stratum corneum* ultrastructure. J Invest. Dermatol., 120(2), 275-84, (2003)

⁶⁰ Berg R.W. Etiologic factors in diaper dermatitis: a model for development of improved diapers. Pediatrician, 14 (suppl 1), 27-33, (1987).

Les lipases modifient la couche cornée et les protéases agissent sur les kératinocytes. Les sels biliaires potentialisent l'activité des lipases pancréatiques et créent un phénomène irritant au niveau cutané en augmentant la perméabilité de cette dernière.

III.5.4. Changes

L'utilisation de changes à usage unique est fortement répandue dans les pays industrialisés et on estime qu'entre la naissance et l'âge de deux ou trois ans qui coïncide avec l'acquisition diurne et nocturne de la propreté, chaque enfant utilisera environ 4000 changes au cours de ses trois premières années de vie.

La technologie des changes à usage unique a beaucoup évolué. Les premières étaient constituées de cellulose comme principal matériel absorbant, de non-tissé synthétique côté peau et d'un feuillet extérieur plastique.

A ces changes des années 1980, ont succédé des changes avec des polymères très absorbants, puis, les changes micro-aérées dans les années 1990.

Actuellement, les changes véritables matelas absorbants, sont composées pour le « châssis » d'un certain nombre d'éléments en non-tissé, à base, par exemple, de polypropylène et de polyéthylène. Les matières synthétiques contribuent notamment à diriger le liquide vers la partie absorbante du change et à maintenir sec le voile au contact de la peau de l'enfant.

D'autres composants d'origine synthétique (sans latex naturel) sont utilisés, pour leurs caractéristiques physiques d'élasticité, pour leur système d'attache, leurs fronces protectrices et leurs barrières anti-fuites notamment.

La maîtrise de l'humidité se fait sur trois points essentiels : le premier est la capture de l'urine dès son émission, le second son absorption et enfin le troisième est d'éviter le reflux de l'urine lorsque l'enfant exerce une pression sur le change. La capture de l'urine et sa distribution dans le matelas absorbant ont fait l'objet des innovations de ces dernières années. Les propriétés combinées du voile de surface et de la zone d'acquisition ont permis d'avoir des vitesses d'acquisition augmentées. Ainsi, plus l'urine est captée dès son émission plus elle est répartie sur le matelas absorbant. Le change étant destinée à rester en place plusieurs heures, elle peut absorber successivement plusieurs émissions d'urine, tout en évitant d'être à saturation après une première émission et en absorbe deux ou trois, sans inconvénient.

L'absorption de l'urine se fait par gonflement des petits grains de polymères absorbants répartis dans la cellulose. La qualité de l'absorption dépend alors des polymères. Ils ont évolué en forme, en capacité et on parle aujourd'hui de génération de microcapteurs. Une fois absorbée, l'urine ne peut pas « ressortir » du gel formé même sous la pression du poids de l'enfant.

Le maintien au sec est une capacité propre aux changes à usage unique contenant des microcapteurs.

Certains changes contiennent des lotions déposées en bandes régulières sur le voile de surface en contact avec la peau. Sous l'effet de la chaleur et des mouvements du corps, la lotion adoucissante et protectrice se diffuse sur la peau de bébé pour la protéger des matières irritantes contenues dans les selles.

Ces innovations technologiques, ont permis une diminution significative de l'incidence et de la sévérité de l'érythème fessier, contribuant ainsi à la santé du siège du nourrisson et jeune enfant⁶².

Cette zone du siège, demeure cependant, et jusqu'à l'acquisition de la propreté un milieu occlusif, chaud, en atmosphère humide, conditions cinétiques idéales pour faciliter la pénétration des

⁶¹ 3M Santé. Erythème fessier du nourrisson. Journal de pédiatrie et de puériculture (20), 179-182, (2007)

⁶² Erasala. G. N., Merlay. I., Romain. C. Evolution des couches à usage unique et amélioration de l'état cutané du siège des enfants. Archives de pédiatrie (14), 495-500, (2007)

substances par voie percutanée. Ces paramètres très spécifiques doivent donc être pris en compte lors de l'évaluation des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.

III.6. QUELLES BASES RETENIR POUR FIXER DES MARGES DE SECURITE ?

III.6.1. Rappel

Définition des marges de sécurité (MoS), conformément aux lignes directrices du SCCP :

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

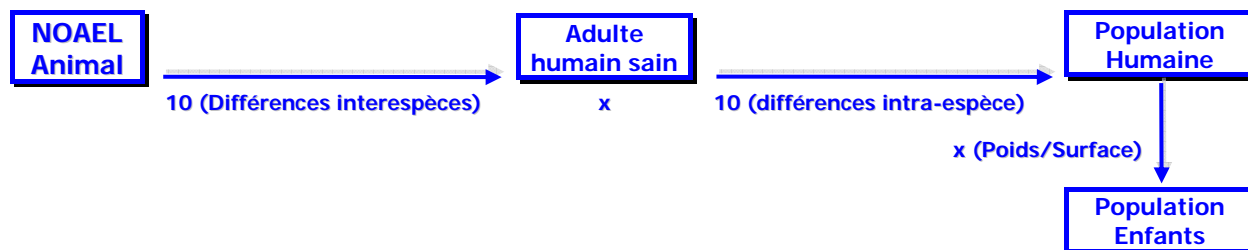
NOAEL : No Observed Adverse Effect Level : Dose considérée sans effet indésirable observé.

SED : Exposition systémique prévue pour l'ingrédient

Marge de sécurité $> 100 \Leftrightarrow$ exposition maximale attendue chez l'homme via les produits cosmétiques
100 fois $<$ à la plus forte dose sans effet chez l'animal

III.6.2. Questions relatives aux marges de sécurité

- Considérant que le rapport poids/masse corporelle est le seul paramètre réellement approché et relativement homogène dans la population enfant, les marges de sécurité (MoS) pourraient être évaluées selon le schéma suivant :



Le Comité Scientifique des Produits de Consommation (SCCP), dans ses lignes directrices 6^{ième} révision du 19 décembre 2006, cite les facteurs d'incertitude supplémentaires fonction du rapport surface/poids pour les enfants (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).

Le SCCP, sur la base de la publication de Renwick (98)⁶³ et d'un précédent avis (SCCNFP/0557/02)⁶⁴ relatif aux marges de sécurité, note cependant que les variabilités individuelles sont déjà prises en compte en appliquant un facteur d'incertitude de 100. En conséquence, l'application d'un facteur supplémentaire pour les enfants n'est généralement pas nécessaire si l'ingrédient est destiné à être appliqué sur peau intacte.

Cet avis suscite quelques remarques. Les références de base, (SCCNFP/0557/02) et Renwick (98), sur lesquelles s'appuie le SCCP dans ces lignes directrices de 2006, ne sont pas prises en compte dans leur intégralité, ce qui rend l'interprétation de cet avis de 2006, ambiguë :

⁶³ Renwick A.G. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. Food Addit Contam. Suppl. 15:17-35, (1998)

⁶⁴ SCCNFP/0557/02, Position Statement on the Calculation of the Margin of Safety of ingredients incorporated in cosmetics which may be applied to the skin of children adopted by the SCCNFP during the 19th Plenary meeting of 27 February 2002

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

En effet, l'avis du SCCP de 2002 (SCCNFP/0557/02) fait, lui, référence à deux publications de RENWICK, celle de 1998 et une de 2000⁶⁵, pour conclure qu'une MoS de 100 est suffisante et qu'il **n'est pas nécessaire d'ajouter des facteurs supplémentaires dans le calcul des MOS, pour les enfants âgés de plus d'un an**. C'est cette dernière notion qui n'est pas reprise dans les lignes directrices de 2006.

Renwick quant à lui, cite effectivement dans une de ses publications, celle de 2000 et non celle de 98 comme cela est référencé dans les lignes directrices du SCCP, les facteurs supplémentaires 2,3 - 1,8, - etc. comme une possibilité. Mais les conclusions générales de cet article sont : 100 est une marge suffisante (argumentaire, Renwick / WHO 94, dans l'article de Renwick de 1998), mais certaines situations pourraient nécessiter l'ajout d'un facteur de 10, donc une MOS de 1000 notamment :

- un facteur additionnel serait nécessaire si les études de développement et de reprotoxicité ne sont pas disponibles,
 - un facteur additionnel pourrait être nécessaire, malgré la présence d'études de développement et de reprotoxicité, si les méthodologies d'études ne sont pas pertinentes.
 - un facteur additionnel pourrait être utilisé en fonction de l'importance des différences observées nouveau né/enfant/adulte ,
 - un facteur additionnel pourrait être également pertinent lorsque les effets observés chez le nouveau né/adolescent sont essentiellement de nature irréversible.
- Par ailleurs, considérant les différences de sensibilité aux substances toxiques des enfants/adultes, Scheuplein⁶⁶, ⁶⁷ estime qu'un facteur d'incertitude de 10 appliqué à cette variabilité intra-espèce est un paramètre suffisamment puissant pour prendre en compte les variabilités enfant/adulte, pour des enfants âgés de plus de 6 mois. En revanche, cette estimation peut ne pas être pertinente pour des enfants âgés de moins de 6 mois, en l'absence d'études de toxicité sur le développement ou la toxicité systémique.

III.7. CONCLUSIONS - RECOMMANDATIONS

III.7.1. Constats

- 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 enfants sont capables dès leur naissance d'assumer les changements abrupts qu'ils subissent lors de cette naissance et les éléments pharmacologiques quoique immatures, possèdent une part significative de leur capacité adulte. Les capacités métaboliques sont pour partie semblables à celles de l'adulte vers six mois et matures vers douze mois. Les variations inter enfants semblent être en constante évolution jusqu'à environ deux ans.

Beaucoup de variations inter espèces et intra-espèces sont observées. Cependant, pour des raisons éthiques et techniques, peu de données *in vivo* chez l'enfant sont et seront disponibles, ce qui limite les extrapolations intra et inter espèces. En conséquence, 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.

⁶⁵ Renwick A.G. Dorne J.L., Walton K. An analysis of the need for an additionnel uncertainly factor for infants and children. Regulatory Toxicology and Pharmacology, (31), 286 -296, (2000)

⁶⁶ 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).

⁶⁷ Scheuplein R., Charnley G., Dourson M. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. II. RISK and Regulation. Regulatory and Pharmacology, (35), 429-447, (2002).

Le rapport surface/masse corporelle est le seul paramètre relativement homogène dans la population enfant. Ce rapport surface/masse corporelle de l'enfant est supérieur à celui de l'adulte.

- L'utilisation de changes à usage unique est fortement répandue dans les pays industrialisés et leur technologie a considérablement évolué. Ces innovations technologiques, ont permis une diminution significative de l'incidence et de la sévérité de l'érythème fessier, contribuant ainsi à la santé du siège du nourrisson et jeune enfant⁶⁸.

Cette zone du siège, demeure cependant, et 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.

III.7.2. Rationnel

- ✿ Considérant la perméabilité et l'immaturation métabolique des peaux des prématurés dont l'âge post conceptionnel est inférieur ou égal à 35 semaines.

le groupe d'experts estime que les produits cosmétiques ne leur sont pas destinés. En conséquence, cette population particulière n'entre pas dans le champ des présentes recommandations. Cette population nécessite cependant des soins d'hygiène et devra être considérée afin de préciser les protocoles de toilette et définir les critères de qualité auxquels doivent répondre les produits qui lui sont appliqués.

- ✿ Considérant :

➤ d'une part les différents facteurs de risque potentiels que peuvent constituer :

- l'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,
- l'immaturation fonctionnelle des différents systèmes, notamment hépatique et rénale, jusqu'à un âge approximatif de douze mois, avec des variations inter enfants en constante évolution jusqu'à environ deux ans,
- l'absence de connaissances précises sur les tranches d'âges exactes pour lesquelles les différents degrés de maturité métabolique sont atteints,

➤ d'autre part les conditions spécifiques d'exposition que représentent :

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

- surface importante,
- sous occlusion durant toute la période d'acquisition de la propreté, estimée à deux ou trois ans,
- caractérisé par la faible épaisseur de l'épiderme des zones génitales,
- soumis à de fréquentes ré-applications jusqu'à environ six par jour.

Le groupe d'experts estime qu'il s'agit effectivement de conditions très particulières d'exposition qui constituent un risque potentiel important, à prendre en compte lors de l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits finis, tant sur le plan des données de

⁶⁸ 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)

sécurité requises, que sur le plan des scénarios d'exposition à utiliser et des marges de sécurité à appliquer, afin de garantir l'innocuité totale des produits susceptibles d'être appliqués sur le siège.

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

Autres que ceux susceptibles d'être appliqués sur le siège, mais des produits cosmétiques 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 peuvent 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.

Le groupe d'experts estime que ces produits « sans rinçage » nécessitent également de réaliser une évaluation spécifique, afin de garantir l'innocuité des produits compte tenu des la répétition des applications et des toxicités à long terme potentielles

III.7.3. Données nécessaires à l'évaluation

En conséquence des constats précédents, le groupe d'experts recommande que l'évaluation des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans soit réalisée selon les lignes directrices du comité scientifique des produits cosmétiques (SCCP), 6^{ième} révision du 19 décembre 2006, relatives à l'évaluation des ingrédients cosmétiques et des produits finis.

Les modalités d'évaluation de chaque ingrédient, en particulier les données de sécurité à rassembler sont identiques à celles requises pour l'évaluation d'un ingrédient cosmétique soumis à ce SCCP, en vue d'une inscription à une des annexes de la Directive cosmétique 76/768/CEE modifiée .

Ces recommandations du SCCP sont applicables à l'ensemble des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans. Les données de sécurité 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.

L'absence de données, lorsqu'elle est pertinente, est justifiée dans le dossier par l'évaluateur de la sécurité. Celui-ci rend un avis explicite critique, complet et détaillé, qui doit permettre 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.

Le groupe d'experts note cependant, 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.

Une attention particulière sera portée à la sélection des ingrédients et matières premières sur un plan qualitatif quant aux caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques.

L'évaluation de la sécurité des produits finis sera également évaluée conformément à ces lignes directrices du SCCP (chapitre 6), résumées au paragraphe 1.3.4., du présent document.

III.7.4. Conclusion

La réflexion menée par le groupe de travail chargé, de faire un état des lieux des stratégies d'évaluation spécifiques mises en œuvre par les fabricants en application de l'article R. 5131-2-4° du code de la santé publique et de préciser les caractéristiques spécifiques de la peau des enfants de moins de trois ans, a permis d'identifier un certain nombre de paramètres qu'il est nécessaire de prendre en compte pour garantir l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.

Ces paramètres résumés dans les paragraphes précédents sont repris, précisés et détaillés, sous forme de recommandations jointes au présent rapport sur la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.

oo