



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

**DIRECTION DE L'EVALUATION DE LA PUBLICITE,  
DES PRODUITS COSMETIQUES ET BIOCIDES**  
Département de l'évaluation des produits cosmétiques, des biocides et de tatouage

# **IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES LIES AUX PRODUITS COSMETIQUES**

## **RESUME**

Une « méthode d'imputabilité » des effets indésirables pouvant être liés à des produits cosmétiques a été élaborée par un groupe d'experts. Cette méthode, reproductible, rationnelle, harmonisée et standardisée, a pour objet d'évaluer la relation de cause à effet d'un produit cosmétique face à une manifestation clinique et/ou paraclinique déterminée. Elle repose sur 6 critères repartis en deux groupes permettant de définir un score chronologique et un score sémiologique. Par convention, la méthode doit être utilisée séparément pour chaque produit cosmétique, sans tenir compte du degré d'imputabilité des produits associés. Le degré d'imputabilité est obtenu à l'aide d'une table de décision dans laquelle les scores sont combinés. La méthode retient 5 niveaux d'imputabilité : très vraisemblable, vraisemblable, possible, douteux et exclu.

Un système de vigilance sanitaire a deux objectifs fondamentaux :

- recueillir et identifier les effets indésirables pour l'homme, liés directement ou non à l'utilisation d'une technique, d'un traitement ou d'un produit ;
- analyser les données recueillies afin de mettre en place des mesures correctives ou préventives.

Différents champs d'activités peuvent être identifiés dans l'exercice d'une vigilance : l'amélioration des connaissances, l'épidémiologie, la veille, la détection de signaux et l'alerte.

Les effets indésirables peuvent survenir de manière aléatoire, ou en lien avec des circonstances ou des associations de circonstances, avec des caractéristiques particulières de chaque individu.

A des fins, notamment épidémiologiques, il peut être utile de recenser les effets déjà connus pour en déterminer la fréquence et en analyser plus finement les déterminants. Cette fréquence, associée à la gravité, permet d'établir la criticité de l'effet indésirable qui est un des éléments essentiels pour la gestion du risque.

Cependant, il est essentiel de pouvoir identifier les effets indésirables indépendamment des connaissances scientifiques du moment, notamment celles du notifiant et du vigilant. Pour cela, il est indispensable de ne pas rejeter des effets indésirables notifiés au prétexte que l'on ne peut déterminer le lien causal.

Il est acquis, pour tous les acteurs de santé, que l'évaluation des effets indésirables liés aux produits de santé ne peut être purement subjective. Les conséquences qui en découlent, tant en matière de santé que de décisions industrielles, sont suffisamment importantes pour justifier l'emploi d'une méthode de diagnostic objective et spécifique.

Une telle méthode, dite « méthode d'imputabilité », a pour but d'estimer le degré de cause à effet d'un (ou plusieurs) produit(s) de santé dans la survenue d'un effet indésirable.

S'agissant d'une démarche standardisée, son principal avantage est d'éliminer les divergences d'opinion pouvant exister entre plusieurs observateurs [1 à 3]. De telles méthodes sont couramment mises en œuvre en France pour la plupart des produits de santé et recommandées au niveau Européen pour les produits cosmétiques (Colipa [7], Conseil de l'Europe [8]). En France, la première méthode d'imputabilité utilisée et publiée est celle de la pharmacovigilance [4,5] et il n'existait pas de méthode française harmonisée pour les produits cosmétiques.

A l'initiative de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), un groupe d'experts s'est attaché à élaborer une « méthode d'imputabilité », adaptée à la spécificité des effets indésirables pouvant être observés suite à l'utilisation de produits cosmétiques.

L'approche méthodologique d'élaboration de cet outil a retenu un certain nombre de principes :

- La définition des objectifs poursuivis : construire une méthode générale, applicable quel que soit le produit cosmétique et quelle que soit la nature de la manifestation observée.
- La définition de l'attendu de la méthode : permettre de qualifier le degré de relation existant entre un produit cosmétique suspecté et un effet indésirable observé.
- L'identification de critères pertinents, concourant à retenir une relation de cause à effet.
- L'analyse de ces critères en regard des réponses attendues et des pondérations à leur accorder.
- La combinaison de ces critères sous la forme d'une table de décision.
- La validation de la méthode selon une double approche :
  - théorique, par le contrôle de la pertinence des réponses obtenues ;
  - expérimentale, par l'utilisation de la méthode en situations réelles.

Comme pour toutes les « méthodes d'imputabilité » [6], sa mise en œuvre :

- n'est possible qu'après l'obtention d'un minimum d'informations ;
- doit être indépendante pour chaque produit cosmétique qui a été utilisé avant la survenue de l'effet indésirable ;
- peut requérir une expertise médicale spécialisée, toujours conseillée devant une observation complexe, ou en cas de conséquences jugées comme graves pour la santé de l'utilisateur.

Cette recherche d'informations doit permettre d'identifier une autre cause, qui semblerait plus vraisemblable que le produit cosmétique dans la genèse de l'effet indésirable.

Une sélection de critères intrinsèques, ne faisant intervenir aucune donnée autre que celles issues de l'observation individuelle, a été retenue par le groupe d'experts et a permis de bâtir deux types de score :

- un score chronologique ;
- et un score sémiologique.

### **1) Score chronologique.**

Le score chronologique est construit à partir des informations relatives au délai entre la ou les utilisations du produit cosmétique et la survenue des symptômes.

Le délai (temps écoulé) entre l'utilisation du produit cosmétique et la survenue de l'effet indésirable présumé peut-être :

- compatible, c'est à dire habituel par rapport à la symptomatologie rapportée ;
- peu compatible, c'est à dire inhabituel par rapport à la symptomatologie rapportée ;
- inconnu ;
- incompatible, lorsque la manifestation clinique ou para-clinique a débuté avant l'utilisation du produit cosmétique ou lorsque le délai est trop bref par rapport à la genèse de la symptomatologie observée.

En cas de délai incompatible, la responsabilité du produit cosmétique dans la survenue de l'effet indésirable est exclue.

### **2) Score sémiologique.**

Il est construit à partir des informations relatives à la nature de la manifestation indésirable, aux résultats d'examens complémentaires spécifiques qui ont pu être mis en œuvre, ou d'une réexposition au produit cosmétique.

#### **a) Symptomatologie.**

La symptomatologie est définie comme un faisceau de symptômes, recueillis de manière aussi exhaustive que possible au moment de l'instruction du cas, permettant d'évoquer un diagnostic. L'absence de celui-ci n'est, en aucun cas, un obstacle à l'utilisation de la présente méthode.

Elle est évocatrice de l'utilisation d'un produit cosmétique lorsque les symptômes observés concordent en termes de localisation, d'effet ou d'évolution avec la nature ou le mode d'utilisation du produit.

Elle est peu ou pas évocatrice dans les autres cas.

Le recueil des informations pourra, dans certains cas, aboutir à la mise en évidence de facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable, en atténuer ou en accentuer l'expression clinique. Bien qu'ils puissent jouer un rôle important, ces facteurs n'ont pas été retenus dans la méthode, pour des raisons de simplicité.

b) Examens complémentaires (EC).

Ils doivent être fiables, spécifiques de la manifestation observée et réalisés par des médecins spécialisés.

Les résultats de ces examens sont cotés :

- EC (+) : positif ;
- EC (-) : négatif ;
- EC (?), si aucun examen n'a été réalisé ou en cas de résultats douteux.

c) Réexposition au produit cosmétique.

Après disparition des signes cliniques, la survenue des manifestations après réexposition au produit cosmétique, fortuite ou non, permet d'envisager trois possibilités :

- R (+, positive) : la symptomatologie initiale récidive avec la même intensité ou de façon plus intense lorsque l'utilisateur est réexposé au produit ;
- R (?) : lorsque qu'il n'y a pas eu de réexposition au produit ou si les conditions de la réexposition ne sont pas les mêmes que celles de l'exposition initiale ;
- R (-, négative) : la manifestation ne récidive pas lorsque l'utilisateur est réexposé au produit.

Pour être considérée comme négative, la réexposition doit être réalisée dans des conditions similaires d'utilisation du produit cosmétique (produit identique, modalités identiques, durée identique, etc ...), et ne pas s'accompagner d'une manifestation indésirable superposable (symptômes et localisation identiques, délai d'apparition identique, etc ...).

La combinaison de ces scores dans une table de décision (tableau 1) permet de définir 5 niveaux d'imputabilité : très vraisemblable, vraisemblable, possible, douteux et exclu.

Dans cette table de décision, il est défini de principe que le niveau d'imputabilité est exclu si le délai est jugé incompatible.

Lorsque d'autres étiologies sont possibles pour expliquer un effet indésirable observé, celles-ci diminueraient la force du lien présumé entre le produit cosmétique concerné et l'effet indésirable en question, et par conséquent, l'imputabilité serait diminuée d'un niveau sans jamais atteindre le niveau « exclu ».

Dans le cas où une autre étiologie expliquant l'effet indésirable observé a pu être démontrée, validée médicalement et documentée, le lien présumé entre le produit cosmétique concerné et l'effet indésirable en question devient dans ce cas particulier exclu. Cette autre étiologie devra être validée médicalement par un médecin spécialiste de l'organe concerné, et si possible notifiée par écrit.

Les cas exclus feront l'objet d'une ré-évaluation régulière en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

**Tableau 1 : Table de décision**

Symptomatologie  Délai entre exposition et survenue des symptômes	Évocatrice de l'utilisation du produit cosmétique			Peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit cosmétique		
	R et/ou EC +	R et/ou EC ?	R et/ou EC -	R et/ou EC +	R et/ou EC ?	R et/ou EC -
<b>Compatible</b>	Très Vraisemblable	Vraisemblable	Possible	Vraisemblable	Possible	Douteux
<b>Peu compatible ou Inconnu</b>	Vraisemblable	Possible	Douteux	Possible	Douteux	Douteux
<b>Incompatible</b>	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu

Cette table de décision permet de retenir les définitions suivantes :

<p align="center"><b>Imputabilité TRES VRAISEMBLABLE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents<sup>(1)</sup> ou la réexposition au produit fini est positive<sup>(2)</sup>.</li> </ul>
<p align="center"><b>Imputabilité VRAISEMBLABLE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;</li> <li>- et il n'y a eu ni examen complémentaire spécifique pertinent<sup>(1)</sup>, ni réexposition<sup>(2)</sup> ou encore les résultats de la réexposition ou les résultats des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents<sup>(1)</sup> ou la réexposition au produit fini est positive<sup>(2)</sup>.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents<sup>(1)</sup> ou la réexposition au produit fini est positive<sup>(2)</sup>.</li> </ul>
<p align="center"><b>Imputabilité POSSIBLE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques pertinents<sup>(1)</sup> ou la réexposition<sup>(2)</sup> sont négatifs.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;</li> <li>- et il n'y a eu ni examen complémentaire spécifique pertinent<sup>(1)</sup>, ni réexposition<sup>(2)</sup>, ou encore les résultats de la réexposition ou les résultats des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;</li> <li>- et il n'y a eu ni examen complémentaire pertinent<sup>(1)</sup>, ni réexposition<sup>(2)</sup> ou encore, les résultats de la réexposition ou les résultats des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents<sup>(1)</sup> ou la réexposition au produit fini est positive<sup>(2)</sup>.</li> </ul>

<p style="text-align: center;"><b>Imputabilité DOUTEUSE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques<sup>(1)</sup> ou la réexposition<sup>(2)</sup> au produit fini sont négatifs.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques<sup>(1)</sup> ou la réexposition<sup>(2)</sup> au produit fini sont négatifs.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;</li> <li>- et il n'y a eu ni examen complémentaire spécifique pertinent<sup>(1)</sup>, ni réexposition<sup>(2)</sup> ou encore, les résultats de la ré-exposition ou les résultats des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques<sup>(1)</sup> ou la réexposition<sup>(2)</sup> au produit fini sont négatifs.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Imputabilité EXCLUE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est incompatible.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une autre étiologie a été démontrée, validée médicalement et documentée.</li> </ul>

(1) Les examens complémentaires réalisés pour l'objectivation d'un effet indésirable doivent être spécifiques et pertinents : ils doivent répondre à un protocole établi et permettre une interprétation standardisée. Ces examens spécifiques et pertinents devront être clairement définis.

(2) La réexposition peut se faire de façon contrôlée ou non. En effet, l'utilisateur peut spontanément être réexposé au produit ayant provoqué l'effet indésirable, ou encore la réexposition à ce produit peut être réalisée dans le cadre d'un protocole spécifique.

Une « méthode d'imputabilité » constitue un outil important pour garantir une démarche homogène et rigoureuse dans l'évaluation de la force du lien existant entre un produit de santé et la survenue d'un effet indésirable. Cet outil d'évaluation s'ajoute à l'expertise clinique et à la connaissance des produits concernés, qui restent indispensables.

La méthode qui est ici proposée, spécifique aux produits cosmétiques, vient compléter celles qui sont communément utilisées pour les autres produits de santé.

Cette méthode ne doit pas être considérée comme définitive en soi et devra faire l'objet d'une actualisation sur la base de l'expérience acquise lors de son utilisation à large échelle.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

- [1] Bégau B, Boisseau A, Albin H. Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*, 1981,36, 65-70.
- [2] Albin H, Bégau B, Boisseau A, Dangoumeau J. Validation des publications d'effets indésirables par une méthode d'imputabilité. *Thérapie*, 1980, 35, 571-76.
- [3] Péré JC, Bégau B, Haramburu F, AlbinH ; Comparaison des méthodes d'imputabilité : modélisation et méthodologie. *Thérapie*, 1984, 39, 279-89.
- [4] Dangoumeau J, Evreux JC, Jougmard J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*, 1978, 33, 373-81.
- [5] Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*, 1985, 40, 11-8.
- [6] Lagier G, Vincens M, Lefebure B, Frêlon JH. Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance. *Thérapie*, 1983, 38, 295-302.
- [7] COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports. 23 august 2005 (online: <http://www.colipa.eu/publications.html?Itemid=0&catid=2&task=viewprod&id=62>).
- [8] Council of Europe, Committee of Ministers, 979th meeting of the inisters Deputies: Resolution ResAP(2006)1E on a vigilance system for undesirable effects of cosmetic products (« cosmetovigilance ») in Europe in order to protect public health (online : <http://www.coe.int>).