

Comment évaluer la sécurité d'un produit cosmétique destiné aux femmes enceintes ?



REGLEMENTATION COSMETIQUE EUROPEENNE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

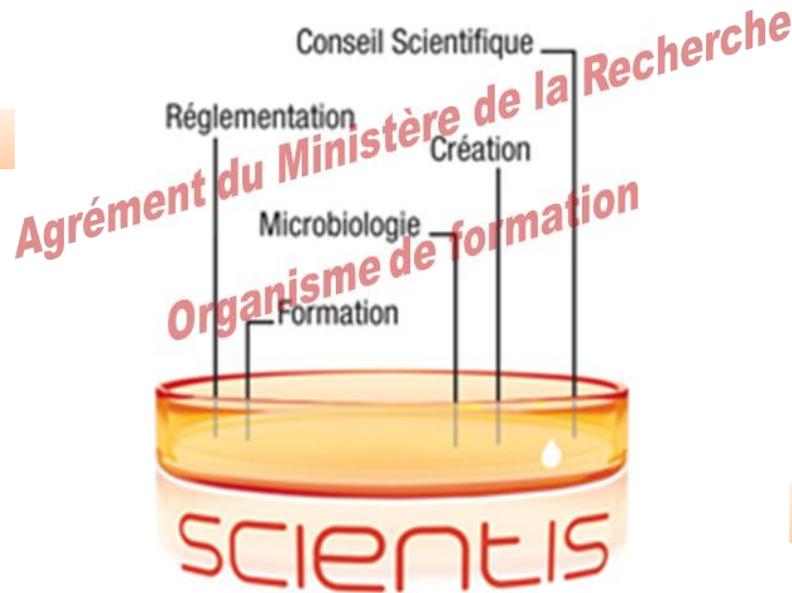
***Corinne BENOLEL, Docteur en Pharmacie, microbiologiste,
Evaluatrice de la sécurité sanitaire des produits cosmétiques et des ingrédients de parfumerie,
Directrice Scientifique de SCIENTIS***

Perturbateurs Endocriniens : Enjeux industriels, de santé et d'environnement - 08 juillet 2014

Microbiologie-Formulation-Réglementation

COSMETIQUES

DISPOSITIFS MEDICAUX



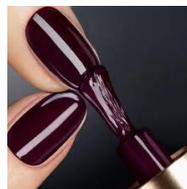
BIOCIDES

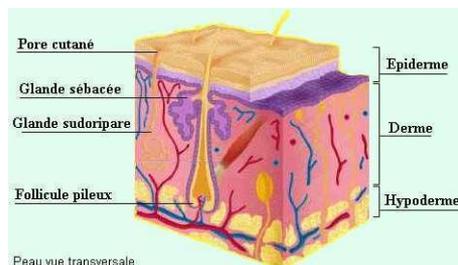
DETERGENTS

La problématique



Un produit cosmétique est un ensemble de xénobiotiques...





*...qui est destiné théoriquement à
rester sur les parties superficielles
du corps...*

***Il existe beaucoup de textes...
mais pas un écrit n'indique
clairement comment évaluer en
pratique la sécurité d'un
produit cosmétique à
destination ...***



***Avec en plus, à l'ère de
« l'exposome », une remise en
cause de l'évaluation du risque
lorsqu'on aborde les PE...***

Sans oublier l'interdiction des tests sur animaux dans le domaine des cosmétiques



Comment évaluer la sécurité d'un produit cosmétique destiné aux femmes enceintes ?

Les questions sont ...nombreuses...

??? un produit cosmétique appliqué sur une femme enceinte est-il capable de passer dans la circulation systémique et de provoquer un effet néfaste sur son organisme mais aussi et surtout sur l'embryon /foetus ?

??? comment évaluer la sécurité dans des conditions raisonnablement prévisibles d'utilisation ?

??? quelles données sont à prendre en compte ?

- ✓ *les données toxicologiques de chaque substance contenue dans chaque matière première du produit fini appliqué*
- ✓ *mais aussi les données de compatibilité contenu contenant*
- ✓ *les données d'exposition du produit avec notamment la ou les populations cibles ...ici la femme enceinte et donc peut être l'embryon puis le foetus ...mais comment contrôler l'exposition à ce dernier...*

??? quelles sont les substances considérées comme perturbateurs endocriniens ?

??? quels outils pour conduire l'évaluation ?

- ✓ *le règlement cosmétique européen*
- ✓ *les données du SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety)*
- ✓ *les données fournisseurs (matières premières et articles de conditionnement primaire)*
- ✓ *l'évaluateur*



Les textes

Que dit le Règlement cosmétique européen n° 1223/2009 ?

Que dit le SCCS ?



SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY(SCCS)

2015

➤ Une **révision** du règlement prévue au plus tard le **11 janvier 2015** pour prendre en compte les perturbateurs endocriniens

Article 15.4

➤ L'évaluation de l'utilisation des CMR de catégories 1A et 1B dans les produits cosmétiques devrait **prendre en compte l'exposition des groupes de population vulnérables** que sont les **femmes enceintes**.

...mais pas de recommandation spécifique sur l'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique pour le groupe vulnérable « femmes enceintes »

Résolution du Parlement Européen (14 mars 2013) :

- Fixant au **1er juin 2015** la **modification** des législations en vigueur (règlements REACH, CLP, produits cosmétiques, phytopharmaceutiques, biocides et pesticides) afin de réduire l'exposition humaine, en particulier des groupes vulnérables que sont les femmes enceintes, les bébés, les enfants et les adolescents, aux perturbateurs endocriniens
- Soulignant notamment l'importance de protéger les femmes contre les risques potentiels que représentent les perturbateurs endocriniens ayant des effets œstrogènes ou anti-œstrogènes pour leur santé reproductive

2015

Publication de la feuille de route de la Commission Européenne :

...relative aux critères d'identification des PE...dans le cadre des règlements biocides et pesticides.

- à la recherche d'une définition transversale des PE

Juin 2014

Que dit l'IFRA?



INTERNATIONAL FRAGRANCE ASSOCIATION

Juin 2014

→ Avis vis-à-vis des mesures réglementaires à prendre concernant les perturbateurs endocriniens.

l'IFRA demande notamment :

- ❖ une définition claire des perturbateurs endocriniens
- ❖ l'élaboration de mesures réglementaires basées sur l'évaluation des risques (et non pas du danger)



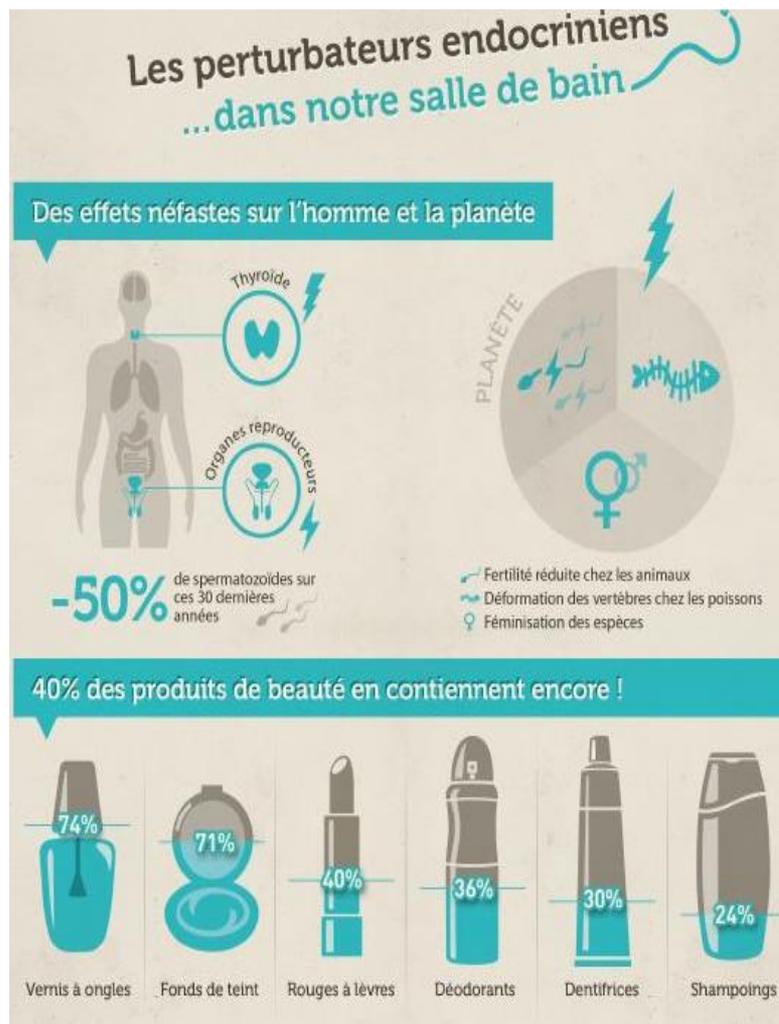
l'IFRA est en désaccord avec :

- ❖ l'établissement d'une liste de PE potentiels, à cause du manque actuel de données scientifiques pertinentes sur les substances,
- ❖ l'inexistence de seuils de tolérance des effets indésirables dus aux perturbateurs

http://www.ifraorg.org/view_document.aspx?docId=23442

Les perturbateurs endocriniens et les produits cosmétiques

Les perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques



→ **40% des cosmétiques contiendrait au moins un PE**

Silicones

Alkylphenols

Phtalates

Parabènes

Resorcinol

Triclosan

BHA

Benzophénones

...



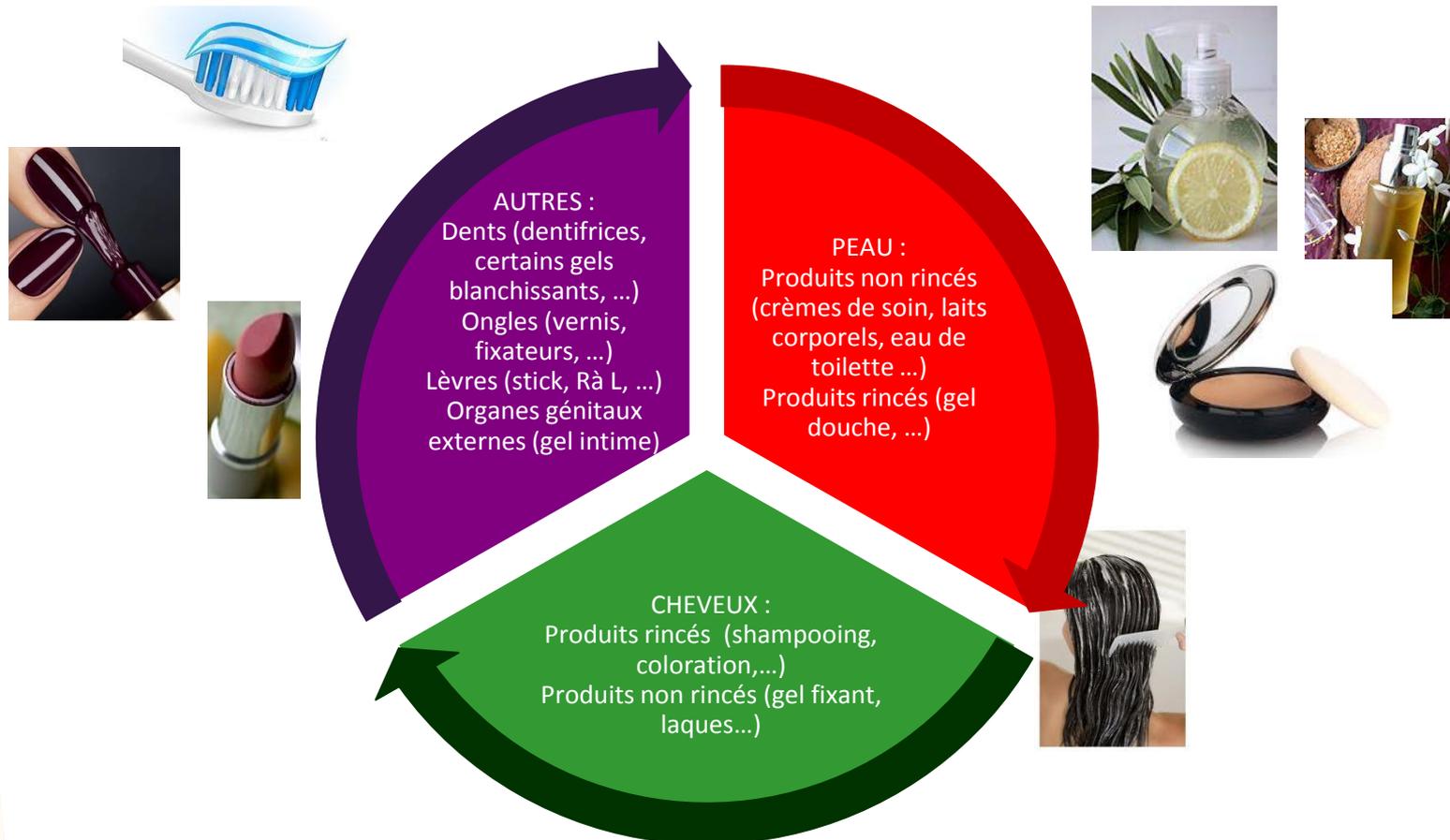
→ ***L'évaluation de leur sécurité dans les produits cosmétiques est en cours par le SCCS***

Les exigences du règlement cosmétique

Qu'est-ce qu'un produit cosmétique ?

Règlement CE 1223/2009 : Article 2

« Toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les **parties superficielles du corps humain** (**épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes**) ou avec les **dents et les muqueuses buccales** en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. »



Que demande le règlement cosmétique ?



→ l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques



Evaluation de la sécurité (*article 10*)

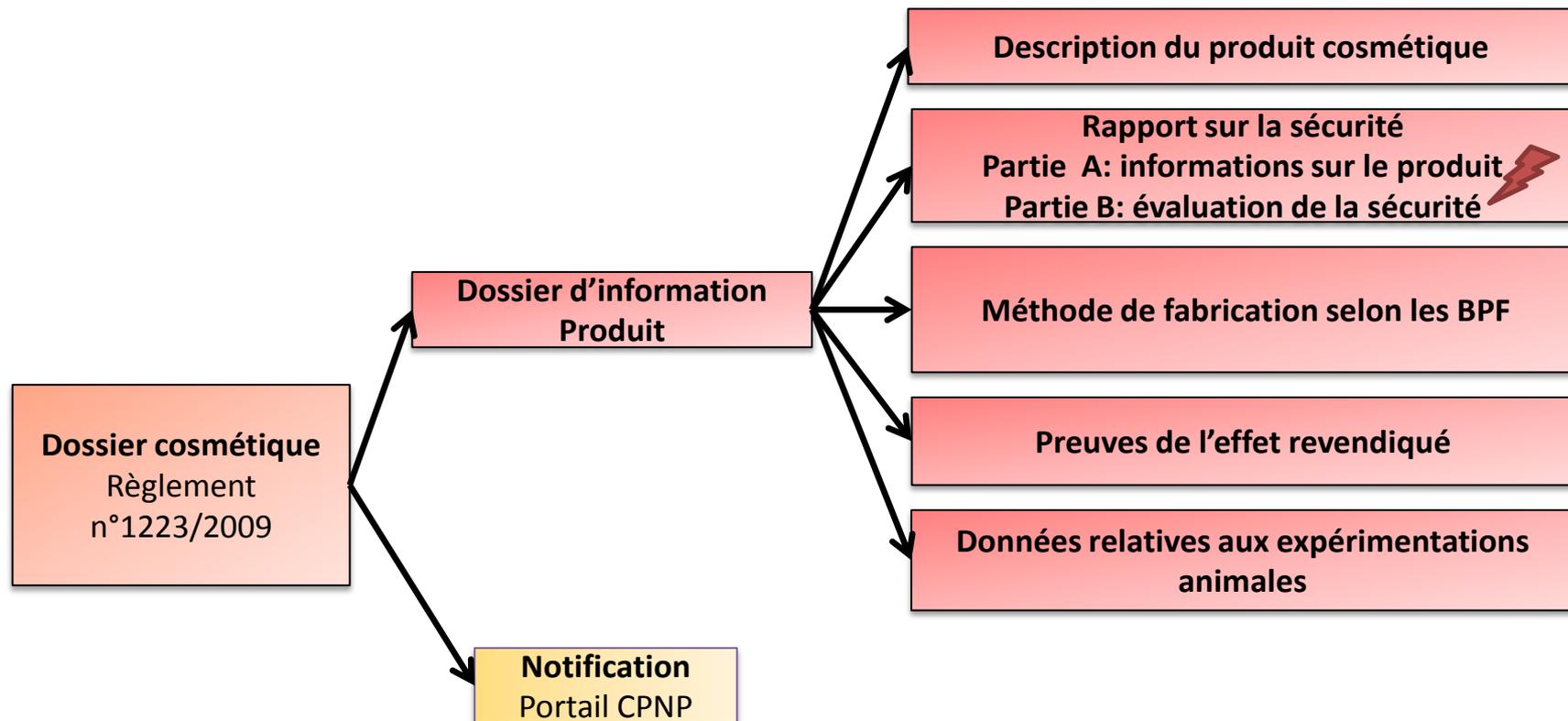
[1]

« Avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique, la personne responsable veille ...à ce que sa sécurité soit évaluée sur la base des informations appropriées et à ce qu'un rapport sur la sécurité du produit cosmétique soit établi conformément à l'annexe I ».

[2] La personne responsable s'assure:

a) « que l'usage auquel le produit cosmétique est destiné et l'exposition systémique attendue aux différents ingrédients dans une formulation finale sont pris en compte dans l'évaluation de la sécurité »

Le dossier cosmétique



Conservation du dossier pendant
10 ans après la mise sur le marché du
dernier lot du produit cosmétique

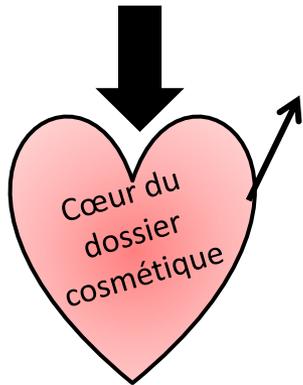
Règlement CE 1223/2009 : Article 11

Règlement CE 1223/2009 : Article 13

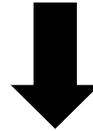
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF>

RS

Le rapport sur la sécurité



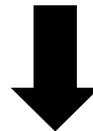
Déterminer le Risque lié à l'utilisation du produit cosmétique
Evaluation substance par substance



- Evaluer le potentiel **toxique** intrinsèque d'un ingrédient : **Danger**
- Evaluer l'exposition chez l'homme : **Exposition**
- Définir le risque d'occurrence de la toxicité : **Risque**

$$\text{DANGER} \times \text{EXPOSITION} = \text{RISQUE}$$

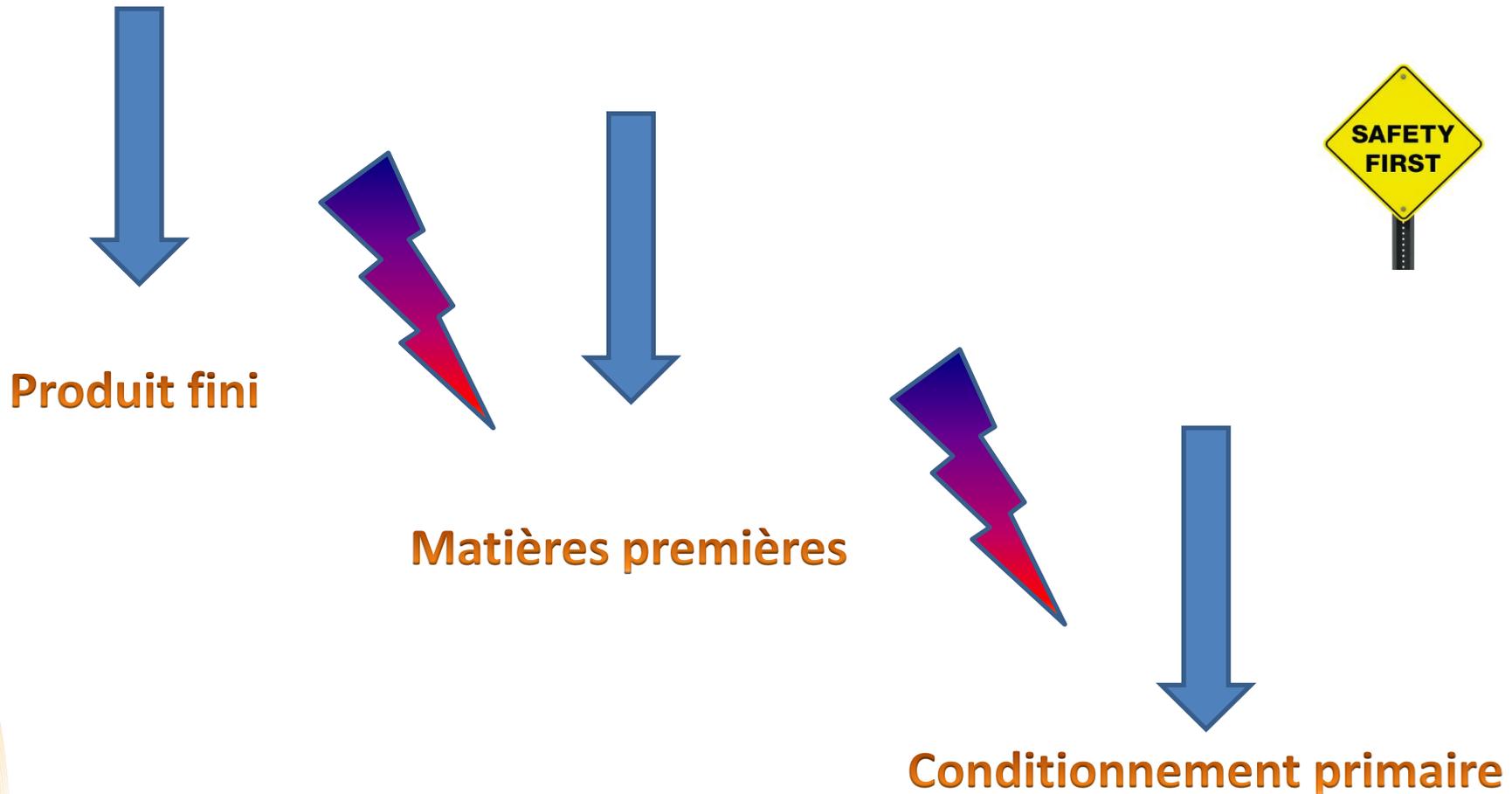
Les mathématiques de la sécurité !

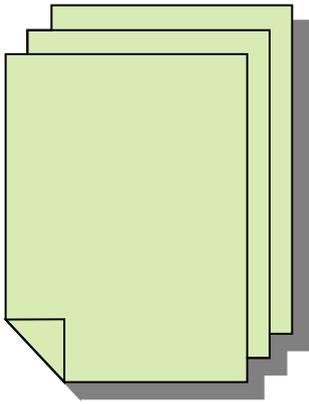


Connaissances impératives en Toxicologie



Dans la partie A l'évaluateur doit rechercher et analyser des données





Problème du recueil des données toxicologiques des substances contenues dans les matières premières cosmétiques et dans les conditionnements primaires.

Comment identifier les perturbateurs endocriniens ?

Quels tests ?

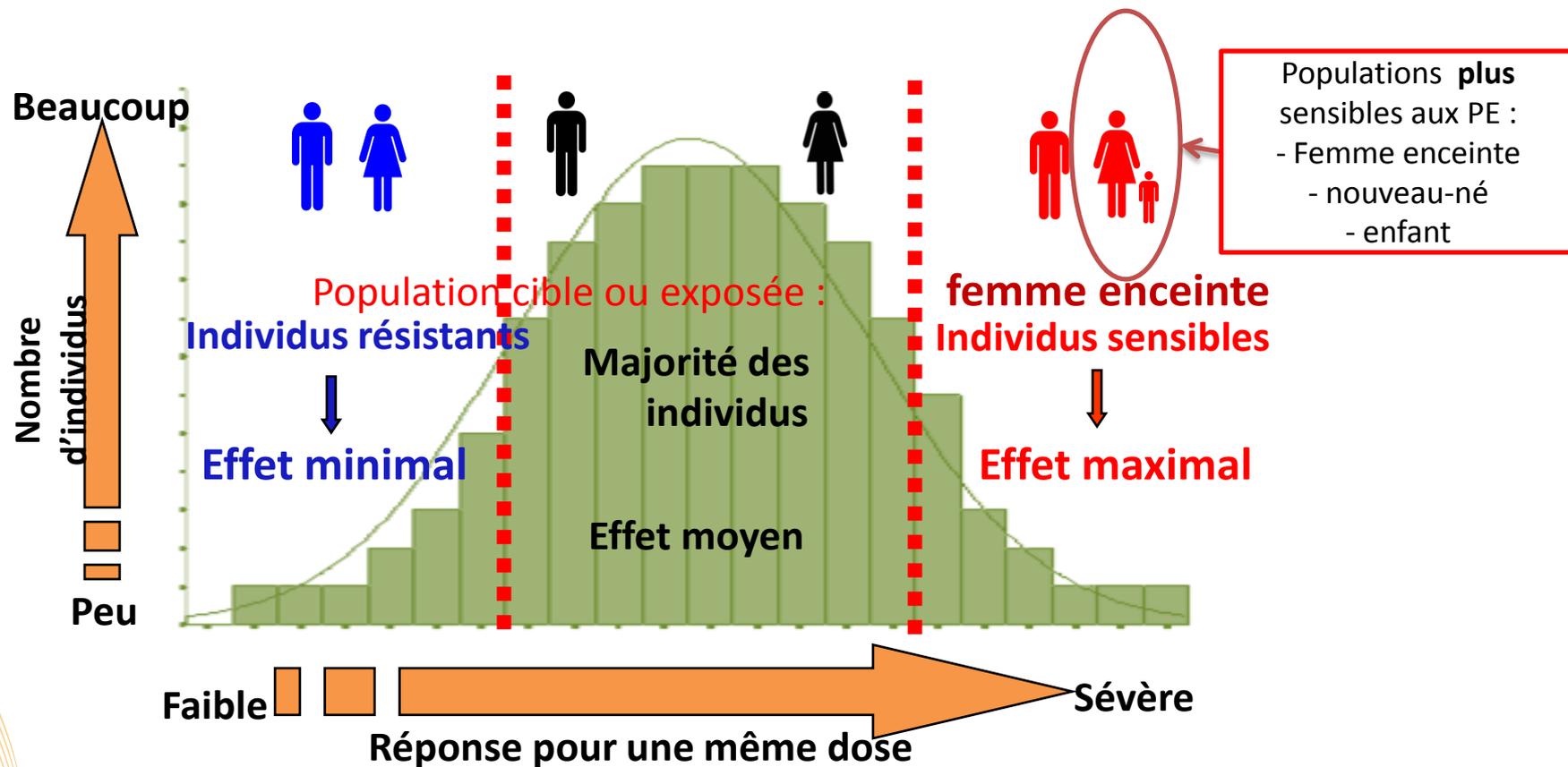


La toxicologie

Femmes enceintes=groupe vulnérable

Variabilité individuelle : IDIOSYNCRASIE :

Dose réponse différente en fonction de la sensibilité individuelle de chacun (facteurs héréditaires, physiologiques (âge, sexe, état de santé, **grossesse**, état nutritionnel, etc...))



C'est la dose qui fait le poison

Calculs des marges de sécurité de chaque substance contenue dans chaque matière première du produit cosmétique

Aucun effet systémique ne doit résulter de l'application de ces produits à destination superficielle du corps humain.

Les profils toxicologiques des substances contenues dans ces produits sont à bien évaluer...

...sachant que le recours à l'expérimentation animale est devenue impossible...



« Toutes les substances sont des poisons, c'est la *dose* qui différencie le remède du poison » (Paracelse, XVIème siècle)



C'est la dose qui fait le poison...mais est ce le cas chez les femmes enceintes ???



La toxicité dépend:

1) du moment de l'exposition

Thalidomide: tératogène et embryotoxique mais quasiment dénué de toxicité chez l'adulte

2) de la voie d'exposition

La toxine botulique (protéine la plus toxique connue) ingérée tue un homme avec une dose de 1.5 µg. Les injections de Botox sont administrées en toute sécurité à des doses supérieures.

3) des populations ciblées

Terpènes (ex. Camphre) très toxiques pour l'enfant mais pas pour l'adulte

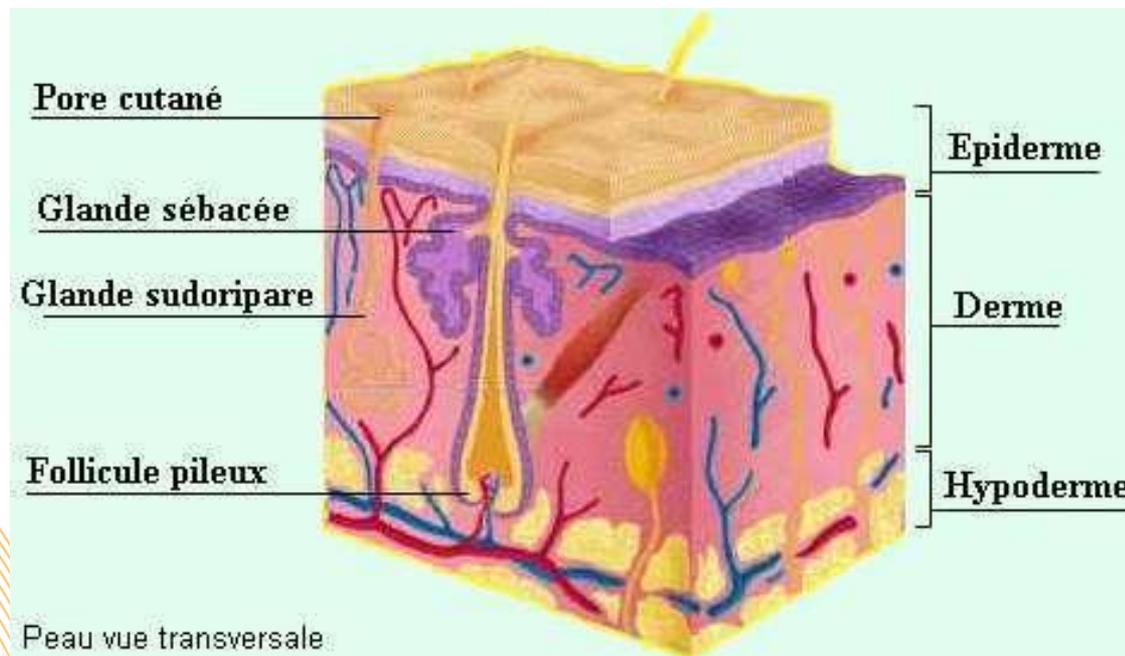
...en matière de système hormonal, ce n'est pas la dose qui fait le poison mais la période d'exposition

Et comment envisager les effets à faible dose ???

Le passage systémique

Peau

Quel passage systémique ?



Non vascularisé
Pas de passage systémique théorique possible... sauf au niveau des annexes

Peau des femmes enceintes



Quel passage systémique ?

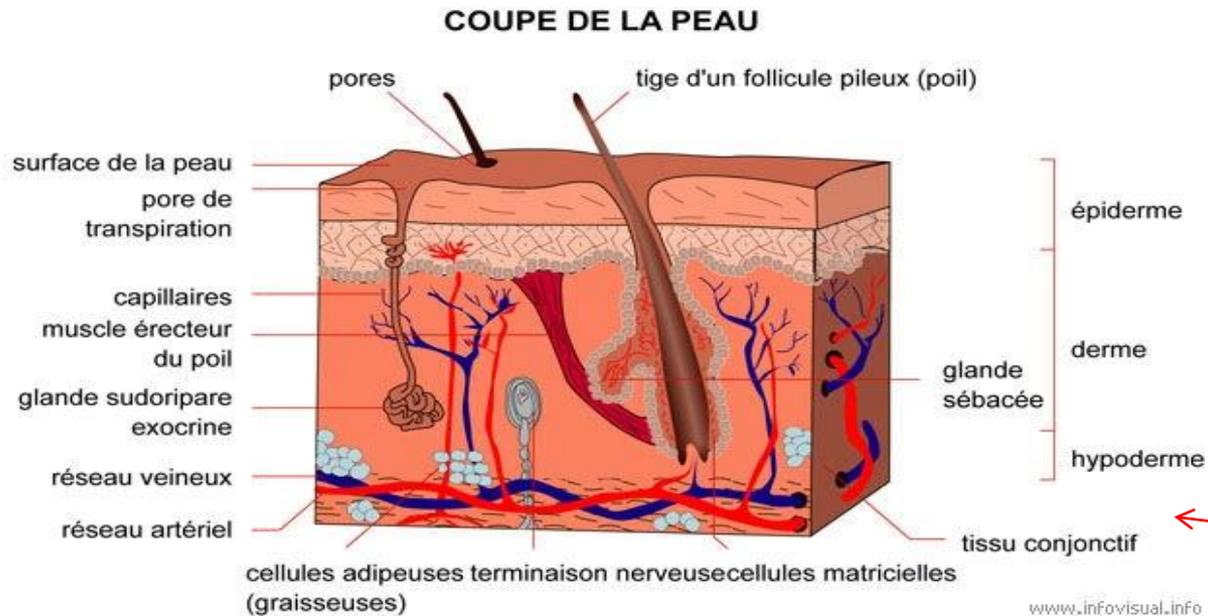
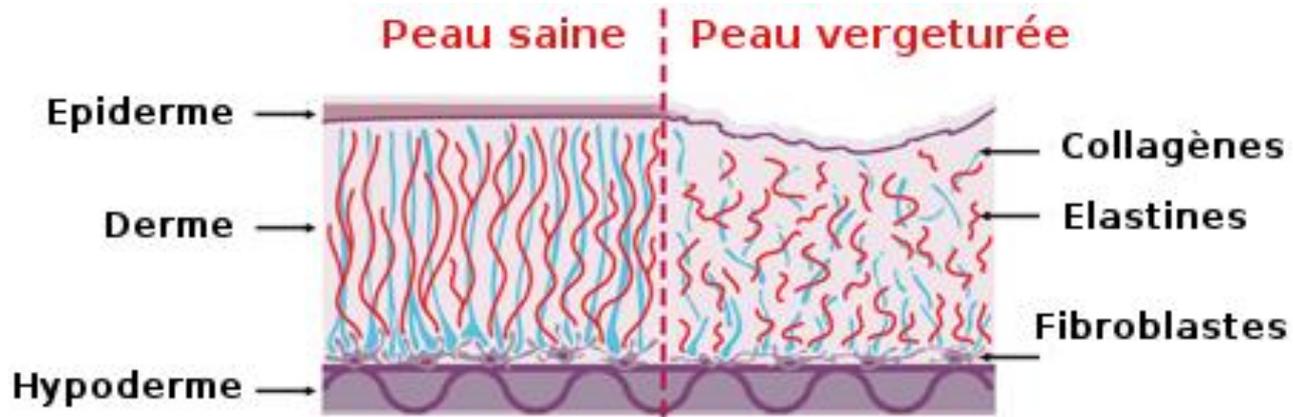


Peau tendue+++



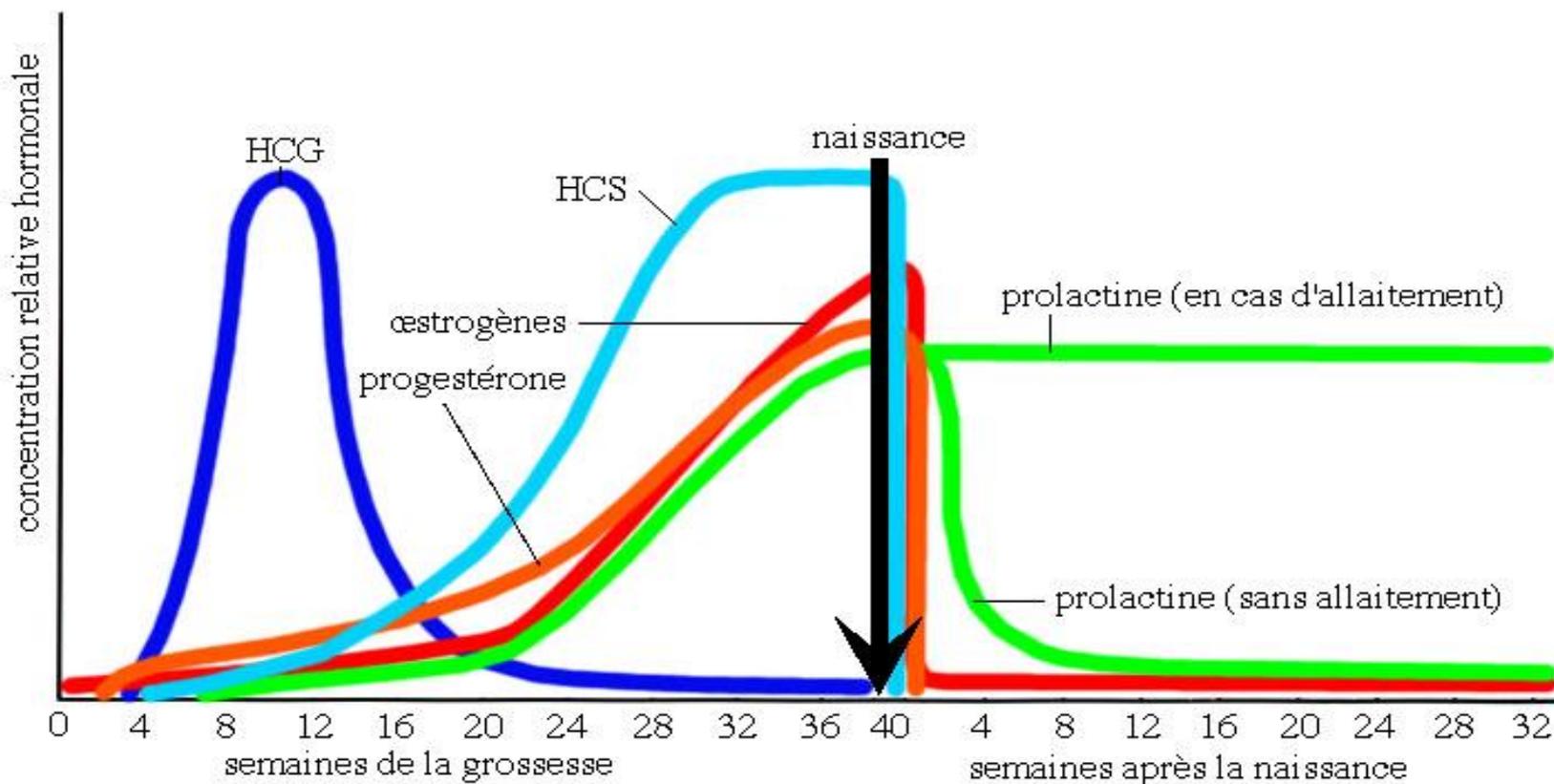
Vergetures...

Et les vergetures ? Quelle vascularisation ?



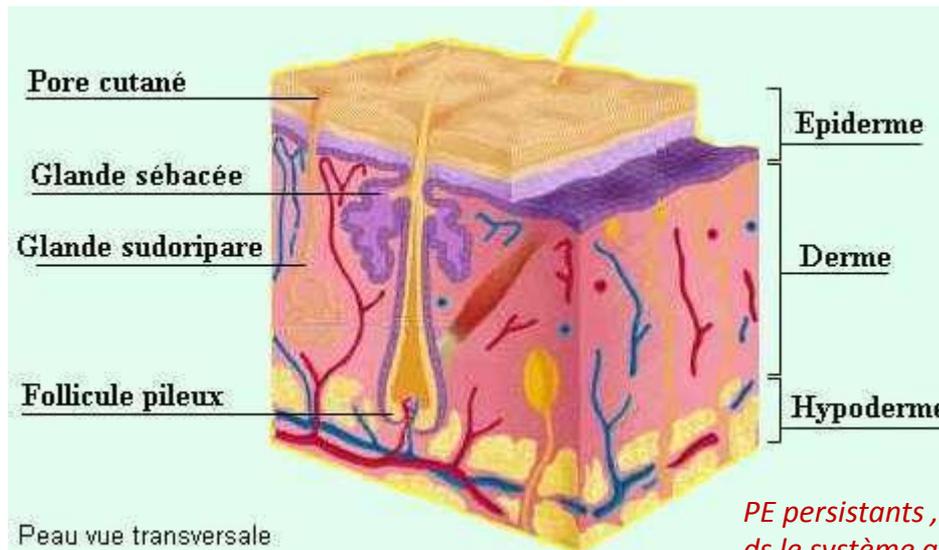
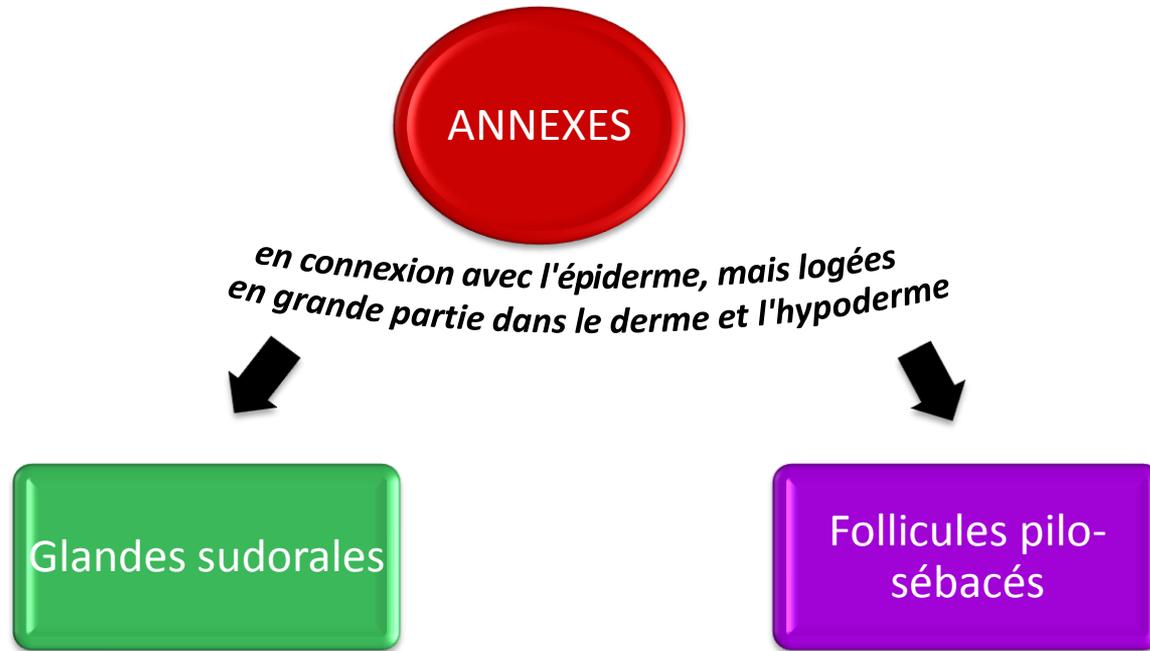
Lors d'une vergeture, le tissu conjonctif est enflammé

Quel impact de l'imprégnation hormonale de la femme enceinte ?



Évolution hormonale chez la femme enceinte

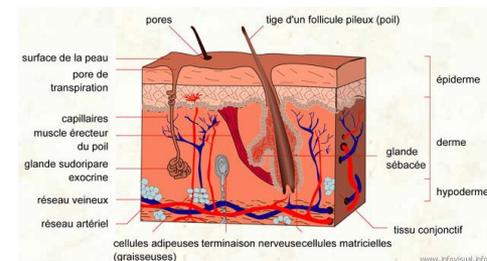
Quel passage systémique ?



*PE persistants, très hydrophobes ...
ds le système adipeux ... sont libérés à
bas bruit*

passage systémique
????

- La plupart des molécules ne passent pas la peau
- La peau a une activité métabolique cutanée faible : peu de transformation
- La cinétique de passage est très faible

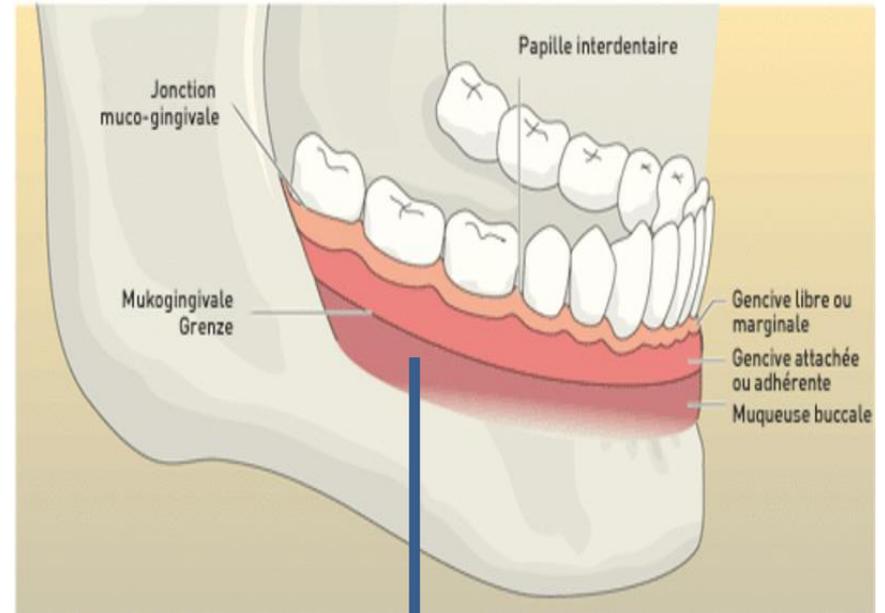
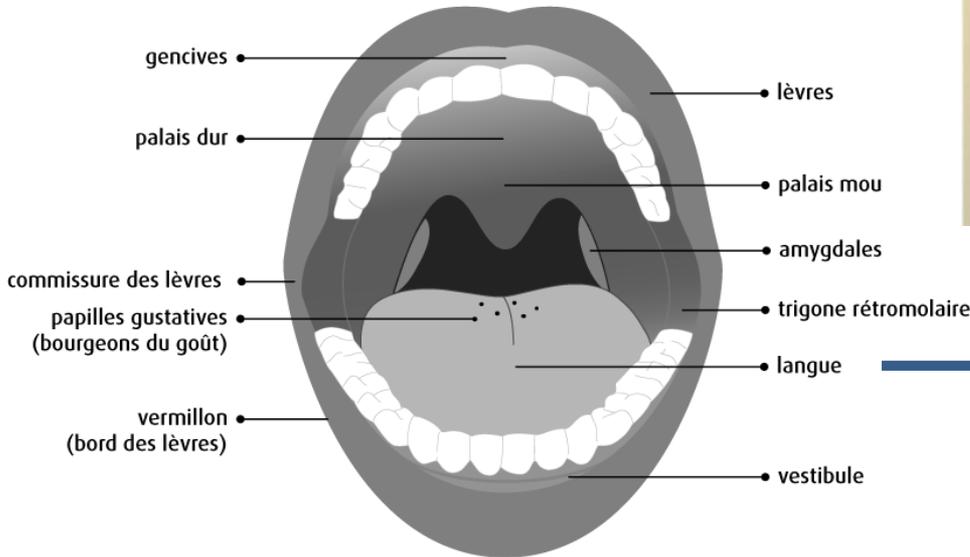


Muqueuse buccale

Quel passage systémique ?

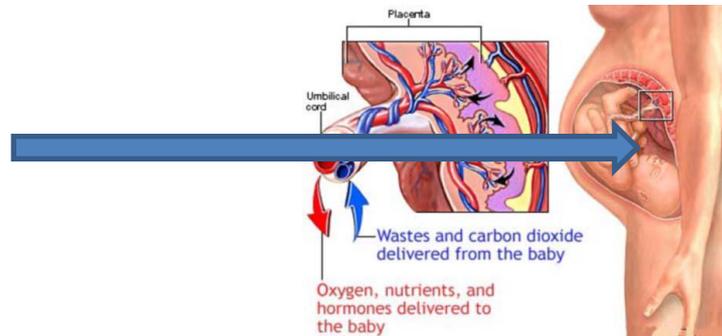


Bouche (cavité buccale)



Très vascularisées
passage systémique possible...

Si passage systémique



risque toxique



A EVALUER

Le placenta

Paroi utérine

Placenta/Barrière
placentaire

Embryon puis Fœtus

Protection mais...connexion biologique

Rejets

CO₂,
déchets métaboliques
(urée par ex) de
l'embryon

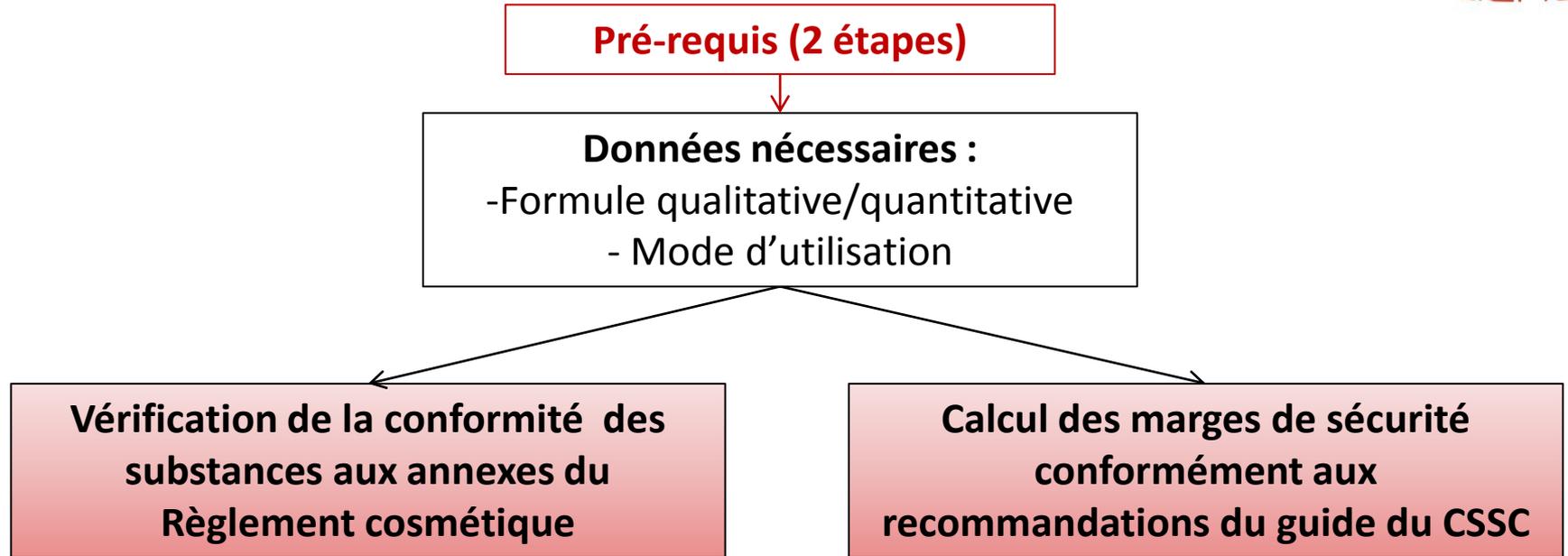


Apports

eau, nutriments...
toxiques potentiels (en
fonction de leur PM et
solubilité)

La conduite de l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques chez la femme enceinte...en pratique

La pré-expertise toxicologique



1/ Définition des utilisations normale et raisonnablement prévisible du produit cosmétique

- **En conditions normales** : produit rincé ou non + zone(s) d'application
- **En conditions prévisibles**
- **En mésusage***

Exposition au soleil : conditions normales si SPF ou conditions prévisibles

Le **mésusage correspond à une utilisation non conforme à la destination du produit, à son usage habituel ou à son mode d'emploi ou aux précautions particulières d'emploi. (ANSM)*

- ✓ **Partie A : information sur la sécurité du produit cosmétique**

2/ Exposition au produit cosmétique

La quantité et la fréquence de l'exposition à la substance est déterminée chez les **femmes enceintes**

Données issues du
SCCS et/ou des
études cliniques

Population cible ou exposée : femme enceinte
Quantité utilisée à chaque application
Site et surface d'application
Fréquence d'application
Durée d'application / rinçage éventuel
Voie principale d'exposition
Voies secondaires d'exposition liées à l'utilisation
Conditions particulières de la peau : oui ++++
Mode d'application

Obligatoire
Règlement
1223/2009



✓ **Partie A : information sur la sécurité du produit cosmétique**

3/ Exposition aux substances

$$A = \frac{Q \times F \times R}{60} \quad \text{Exposition journalière au produit cosmétique}$$

$$SED = A \times \frac{C}{100} \times \frac{PT}{100} \quad \text{Dose d'exposition systémique}$$



Quelle PT pour une femme enceinte ??

$$MOS = \frac{NOAEL}{SED} \quad \text{Marge de sécurité}$$

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

MOS ≥ 100
⇒ Cas d'un adulte

- La marge de sécurité correspond au rapport existant entre :
 - la dose la plus forte à laquelle une substance n'induit pas d'effet systémique indésirable (établie par une étude de toxicité chronique sur l'espèce animale la plus sensible)
 - la dose à laquelle une personne est susceptible d'être exposée dans des conditions normalement prévisibles d'emploi



- Il est d'usage en l'absence de données sur la pénétration des substances contenues dans les produits cosmétiques de considérer un facteur de pénétration de 100%...!! ...donc fortement maximalisé...
- Estimation du risque : la marge de sécurité doit être supérieure à 100, ce qui signifie que dans les conditions normales d'utilisation, après évaluation de la sécurité, pour commencer à voir apparaître un EI, il faudrait utiliser 100 fois le produit (mettre 100 fois la dose)...

⇒ Cas des enfants (peaux irritées)

Age de l'enfant	Facteur
Naissance	2,3
< 6 mois	1,8
< 12 mois	1,6
< 5 ans	1,5
< 10 ans	1,3

MOS > 100 x Facteur



Recommandations de l'ANSM (2010) faisant référence au SCCS/1501/12 (8^{ème} révision)

⇒ Cas femmes enceintes : aucune recommandation

- Quelle PT pour une femme enceinte ?? Et les vergetures ?? Et les produits appliqués sur le ventre ?? Et l'imprégnation hormonale ??
- **Proposition /Maximalisation +++ : Prendre 100% par défaut, voire 230...**



Quel produit est réellement évalué ?



➤ Quel produit a été appliqué ?

Evolution de la formule ⇒ la formule évaluée est donc différente ... !

Composition produit
cosmétique après application
sur son site d'utilisation



Composition du
produit cosmétique
dans son emballage



Ingrédients de la formulation	Composition avant application	Composition 5 minutes après application
Eau	80%	0%
Huile	15%	75%
Tensioactifs	5%	25%

Est-ce que le calcul des marges de sécurité permettra réellement d'exclure tout risque d'exposition à un ingrédient toxique pour le fœtus ?



Qu'est-il requis au minima dans un rapport sur la sécurité



Dans la partie B l'évaluateur doit :

- ✓ **RAISONNER**
 - ✓ **CONCLURE**
- sur la sécurité du produit cosmétique



Le juste milieu entre :

- ✓ pas assez de sécurité (qui conduit à un risque pour le consommateur)
- et
- ✓ trop de sécurité (qui freine la mise sur le marché de nouveaux produits et empêche l'innovation).

Sans oublier que :

Une réactualisation de l'évaluation de sécurité peut être nécessaire en cas d'effets indésirables, de nouvelles données sur les ingrédients ou sur la réglementation en vigueur.



RÉGLEMENTATION

CRÉATION

CONSEIL

ÉVALUATIONS

FORMATION

LABORATOIRE INDEPENDANT
DE RECHERCHE APPLIQUÉE
ET D'EXPERTISE SCIENTIFIQUE

MERCI DE VOTRE ATTENTION