



TOXICOLOGIE ET REGLEMENTATION

Bonjour,

Nous sommes ravis de partager avec vous le **1er FOCUS** de Skinobs, dédié à la Toxicologie et la Règlementation pour les produits cosmétiques. 8 articles qui vous permettront de suivre les évolutions de ce domaine.

Les modifications de la réglementation des cosmétiques sur la justification des revendications évoluent rapidement dans le monde entier. Ses derniers changements en Europe (juillet 2019) ont un impact sur la pratique des tests d'évaluation des activités de soins personnels sur la peau et les cheveux.

- BIODEGRADABILITE ET LABEL ECOLOGIQUE by [Expertox](#)
- COMPATIBILITE CONTENANT-CONTENU ET SECURITE DES PRODUITS by CCA GRoup - [Cosmepar](#)
- L'EVALUATION DE LA SECURITE DES EXTRAITS DE PLANTE : CONTRAINTES, ENJEUX ET SOLUTIONS by [Eurofins Cosmetics & Personal care](#)
- REGLEMENTATION DE LA RECHERCHE SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX / FLEAU OU BIENFAITS ? by [CIDP](#)
- COMPRENDRE L'EVALUATION DE SECURITE DES PRODUITS COSMETIQUES by [Reg&Safe](#)
- LE RÈGLEMENT OMNIBUS, LES SUBSTANCES CMR ET LES PRODUITS COSMETIQUES EN UNION EUROPÉENNE by [Institut Scientis](#)
- LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, OU EN EST-ON ? by [Equitox](#)
- DE LA MISE EN OEUVRE DES ETUDES INTERVENTIONNELLES by [Dermatec](#) (CPP initiatives)

BIODEGRADABILITE ET LABEL ECOLOGIQUE

Dr Stéphane PIRNAY - Expert toxicologue

Selon la définition de l'OCDE, la biodégradabilité est : « l'altération de la structure chimique d'une substance, résultant d'une action biologique et entraînant la perte de propriétés spécifiques de cette substance ». La biodégradation en présence d'oxygène (aérobie) est à distinguer de la dégradation en l'absence d'oxygène (anaérobie) par la nature des microorganismes dégradateurs et par les produits de dégradation.

La biodégradabilité est l'un des critères pour l'attribution du label écologique de l'Union européenne. Les exigences relatives à l'évaluation et à la vérification de ce critère sont décrites en ANNEXE de la « DÉCISION DE LA COMMISSION du 9 décembre 2014 établissant les critères écologiques pour l'attribution du label écologique de l'Union européenne aux produits cosmétiques à rincer [notifiée sous le numéro C (2014) 9302] (2014/893/UE) ».

L'évaluation théorique de la Biodégradabilité est basée sur le calcul des valeurs suivantes :

- **ONBDa** : Teneur totale du produit en substances organiques entrant dans la composition du produit qui ne sont pas biodégradables en aérobie (non facilement biodégradable)
- **ONBDan** : Teneur totale du produit en substances organiques entrant dans la composition du produit qui ne sont pas biodégradables en anaérobie.

Le glossaire est enfin publié ! JO de l'Union Européenne L 121 [DÉCISION (UE) 2019/701 DE LA COMMISSION du 5 avril 2019 établissant un glossaire des dénominations communes des ingrédients à utiliser dans l'étiquetage des produits cosmétiques].

L'article 33 du règlement Européen 1223/2009 indique que l'étiquetage des ingrédients en cosmétique doit se référer au glossaire. Celui-ci vient enfin de paraître !

Pour rappel, le glossaire prend en compte les nomenclatures reconnues au niveau international, notamment la nomenclature internationale des ingrédients de produits cosmétiques (INCI). Ce glossaire ne constitue pas une liste des substances dont l'utilisation est autorisée dans les produits cosmétiques.

La dénomination commune des ingrédients est appliquée, pour l'étiquetage des produits cosmétiques mis sur le marché, douze mois au plus tard après la publication du glossaire au Journal officiel de l'union européenne.

Contact : Dr Stéphane PIRNAY - expertoxsp@gmail.com

Le laboratoire Expertox est spécialisé dans l'analyse de traces, d'impuretés, de l'interaction contenu/contenant et dans le contrôle qualité des matières premières ainsi que des produits finis. Il intervient aussi dans la certification des produits cosmétiques, agroalimentaires, des dispositifs médicaux et des substances et préparations chimiques.

COMPATIBILITE CONTENANT-CONTENU ET SECURITE DES PRODUITS

Gaël GERVAIS PhD en Chimie, Laboratory Manager

Comprendre le process du pack Stabilité / Migration

Lors de la fabrication, du conditionnement ou du stockage, des **échanges physiques et chimiques** peuvent se dérouler entre le produit et son emballage. Ces échanges peuvent impacter la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. Déterminer la compatibilité du contenu avec son contenant est un donc **défi majeur** imposé à tous les metteurs sur le marché. Exigée notamment par le Règlement Cosmétique Européen, cette information requiert une expertise particulière, plusieurs approches coexistent :

1. Sous l'égide de Cosmetics Europe, une Task force Européenne a été mise en place.

Les travaux destinés à définir un protocole d'évaluation sont en cours et les résultats ne sont pas attendus avant 2025. Le travail opéré jusqu'alors s'oriente vers une approche alimentaire, finalement éloignée de nos réalités cosmétiques : Quels simulants représentatifs des cosmétiques ? Comment comparer toxicité orale et toxicité dermique.

2. L'approche « Worst case » consiste, elle, à tout maximiser. Rechercher et lister les « extractibles », c'est-à-dire toutes les substances (ou presque) présentes dans le matériau du pack, puis mesurer dans les produits cosmétiques la présence éventuelle de multitude de substances.

La dénaturation du matériau nécessaire à la mesure des « extractibles » génère quantité de substances chimiques pour lesquelles la probabilité de survenue en conditions de vieillissement même extrêmes est nulle. Le risque est donc de se focaliser sur des substances sans intérêt au détriment des « vrais coupables » en quantités bien moindres mais aux effets bien réels.

3. La troisième piste plus pragmatique propose de **suivre les évolutions simultanées des formules cosmétiques** en vrac et dans leur contenant final au cours d'étude vieillissement accéléré (stabilité-compatibilité). Il est ainsi possible de mesurer les évolutions induites par les interactions entre la formule et son emballage. Parmi ces évolutions, il est possible de mettre en évidence la migration de différentes substances indésirables depuis le pack qui pourraient altérer la sécurité du produit

L'objectif est de **se rapprocher le plus possible de l'exposition réelle du consommateur.**

Le PSM (Pack de Stabilité Migration) couplé à une analyse simultanée de 41 plastifiants* **au cœur de la formule** a été mis au point pour donner une **information concrète d'utilité** pour l'évaluation de la sécurité du produit.

*Phtalates, bisphénols, alkylphenols, perfluorés organophosphates, Tosylamides, adipates , citrates.

« L'objectif pour nous est de profiter, par exemple, de la période nécessaire à la réalisation de test de stabilité pour effectuer des tests d'interactions et de migration, explique Dr. Gaël GERVAIS d'ANALYTEC. Nous vérifions en temps accéléré les règles de migration de substances dangereuses du contenant vers le contenu, pour vous garantir un produit plus sûr ».

Contact : Jean Louis Fiacre - Directeur des ventes - jlf.com@cosmepar.fr

COSMEPAR regroupe les expertises techniques de 3 laboratoires (microbiologie, chimie analytique, clinique) destinées à proposer une offre globale et concertée sur l'évaluation cosmétique.

L'EVALUATION DE LA SECURITE DES EXTRAITS DE PLANTE : CONTRAINTES, ENJEUX ET SOLUTIONS

Valériane Levelut, Evalueur de la Sécurité & Toxicologue ERT - Eurofins | Evic

Les extraits végétaux sont les premiers à avoir été utilisés en cosmétique, et sont de plus en plus plébiscités. De nos jours, le « naturel » est synonyme de « sécurité » dans l'esprit des consommateurs, néanmoins les plantes peuvent renfermer des substances plus ou moins actives et potentiellement à risque pour la santé. Comme pour tout ingrédient cosmétique, leur sécurité d'emploi doit être établie et démontrée par le biais d'un **processus d'évaluation des risques, conformément aux exigences du Règlement (CE) n° 1223/2009**.

La principale difficulté de l'évaluation du risque des extraits de plantes réside dans leur **complexité et leur variabilité**, contrairement aux ingrédients cosmétiques « classiques » qui ont une composition chimique définie et invariable. La composition d'un extrait végétal peut en effet varier selon de nombreux facteurs environnementaux, l'origine géographique ou la période de récolte de la plante par exemple. Par ailleurs, les procédés d'extraction utilisés par les fabricants sont de plus en plus innovants et peuvent isoler ou concentrer certaines molécules, rendant **chaque nouvel extrait unique** par sa composition.

La première étape essentielle dans l'élaboration du **profil toxicologique** d'un extrait de plante consiste donc en sa caractérisation, afin **d'identifier les substances présentes, et d'évaluer leur teneur**. Une liste **d'analyses physico-chimiques** est recommandée pour mettre en évidence les composants majoritaires ainsi que les composants potentiellement dangereux. Ces données permettent ensuite à l'évaluateur de la sécurité d'évaluer les risques liés à l'utilisation de l'extrait, sur la base des données bibliographiques disponibles sur ses composants. L'évaluation du risque peut également intégrer les usages traditionnels et reconnus de la plante, en alimentation ou en médecine traditionnelle par exemple. Toutefois, les extraits étudiés peuvent varier considérablement de l'usage traditionnel, rendant difficile l'extrapolation de données.

Ainsi, lorsque l'évaluateur de la sécurité estime que les données disponibles ne sont pas suffisantes pour conclure sur la sécurité d'emploi de l'extrait de plante, ou lorsque des alertes ont été identifiées dans la littérature, il peut s'avérer nécessaire de **générer de nouvelles données** par la réalisation d'essais toxicologiques sur l'extrait final.

Les essais alternatifs *in vitro* disponibles à ce jour permettent de couvrir l'irritation cutanée, l'irritation oculaire, le potentiel sensibilisant, la phototoxicité et la génotoxicité des extraits de plantes. Il est toutefois nécessaire de s'assurer au préalable que ces méthodes soient techniquement adaptées à l'extrait à tester, notamment au regard de sa solubilité et de sa composition.

Nos équipes d'experts vous accompagnent et vous conseillent dans les différentes étapes d'évaluation de la sécurité des extraits de plante : profil toxicologique, analyses physico-chimiques, tests de sécurité *in vitro*, évaluation clinique de la tolérance.

Contact : Equipe Commerciale France Cosmetics-FR@eurofins.com

Le réseau des 200 laboratoires Eurofins offre une large gamme de services pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité de vos produits en analytique, microbiologie, essais in vitro et cliniques et expertise toxicologique.



REGLEMENTATION DE LA RECHERCHE SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX : FLEAU OU BIENFAIT ?

Dr Reshma RAMRACHEYA – Directeur des études pharmaceutiques
Dr. Srishti Ramsaha - Responsable des essais cliniques et rédactrice médicale
Yashnee Chunnoo – Responsable senior des essais cliniques et des soumissions règlementaires

Le récent règlement de l'UE 2017/745 vise à protéger la santé publique et à revoir la façon dont les dispositifs médicaux sont réglementés dans l'Union européenne. Bien que ce règlement sur les dispositifs médicaux (DrM) impose un contrôle plus strict, il a des implications importantes pour l'industrie cosmétique. Depuis les gels et émulsions jusqu'aux lentilles cosmétiques, aux implants mammaires, aux produits de comblement dermique, aux équipements de liposuccion et de lipolyse, en passant par les lasers, tous les appareils entrant sur le marché européen devront se conformer, d'ici mai 2020, à ce règlement, y compris le marquage CE.

Considérant que la capacité existante au sein des institutions est extrêmement tendue, le système est-il prêt à gérer cet arrivée massive de dispositifs ?

En vertu des modifications proposées au MDR le 25 novembre 2019, les fabricants de certains dispositifs médicaux à faible risque, par exemple les dispositifs médicaux réutilisables de classe I et les logiciels de classe I, auront une **période de transition de quatre ans jusqu'au 26 mai 2024**, avant d'être tenus de respecter les nouvelles normes réglementaires. Ce délai permettra d'alléger la pression sur les organismes notifiés et permettra également aux fabricants de préparer leur documentation technique appuyée par des tests et des données cliniques, de mettre en place leurs systèmes de qualité et de gestion des risques et d'organiser leur surveillance du marché. Ces dispositifs devraient encore répondre à certaines conditions telles que le **respect soutenu de la directive et l'absence de changements significatifs dans la conception** et l'objectif visé de l'appareil. Néanmoins, les exigences en matière de MDR en matière de surveillance du marché, de surveillance post-commercialisation, de vigilance, d'enregistrement des opérateurs économiques et des dispositifs seront applicables au lieu des réglementations correspondantes dans les directives actuelles.

La mise en œuvre du MDR 2017/745 pourrait allonger le temps d'entrée des dispositifs sur le marché européen. Cependant, il y a un intérêt à protéger la santé et à assurer la sécurité du public. Cela augmente **la crédibilité des dispositifs à long terme**. On croyait auparavant que le processus d'entrée sur le marché américain était plus long que celui de l'Europe. Ce n'est peut-être plus le cas. Il y a de nouveaux acteurs dans ce domaine et des pays comme Maurice sont en train d'émerger comme un nouveau centre de recherche clinique, avec un cadre réglementaire compréhensible pour la conduite d'essais de dispositifs médicaux. A la suite de la modification de la Loi sur les essais cliniques en 2019, intégrant la recherche sur les dispositifs médicaux, Maurice a ouvert de nouvelles voies pour tester une catégorie variée de produits sophistiqués. En raison de sa popularité croissante, un certain nombre d'entreprises européennes y ont établi une base. Maurice a gagné la reconnaissance de la meilleure zone pour faire des affaires dans toute l'Afrique pour la 3ème année consécutive et elle se classe 13^e actuellement pour la facilité de faire des affaires, dans le monde entier. En plus de mettre en œuvre des réglementations locales conformément aux directives de l'UE et de la FDA, la facilité de faire de la recherche sur les dispositifs médicaux à Maurice découle de **l'examen réglementaire accordé aux rapports antérieurs de surveillance du marché** ou à l'historique de l'utilisation sécuritaire de l'appareil.

D'un point de vue commercial, de portefeuille de produits, de recherche et développement et d'un point de vue organisationnel, on ne peut nier que les entreprises de dispositifs médicaux seront touchées à différents niveaux. Une meilleure compréhension du paysage réglementaire des dispositifs médicaux et de son implication sur l'entreprise est cruciale pour permettre aux entreprises de concevoir efficacement et de manière proactive une stratégie pour mettre leurs produits sur le marché.

Contact : Yashna Moshimee SENEDHUN - Communication Executive - y.seernaum@cidp-cro.com CIDP, créé en 2004, est un groupe international pionnier dans le domaine de la recherche et du développement pharmaceutique et cosmétique à Maurice et sur 5 continents (Maurice, Brésil, Roumanie, Inde, Singapour) autour de 5 activités : R&I, la précliniques in vitro, la recherche clinique, la gestion des données et les affaires réglementaires.

COMPRENDRE L'EVALUATION DE SECURITE DES PRODUITS COSMETIQUES

Françoise Perrodin - Évaluateur de la sécurité - Toxicologue ERT

Une évaluation approfondie qui couvre les impacts à long terme sur la santé

Toujours avec une longueur d'avance dans la défense de la sécurité de ses citoyens, l'Union Européenne a été la première, en 1993, à introduire l'exigence d'une évaluation de la sécurité basée sur les propriétés toxicologiques des ingrédients cosmétiques et l'exposition des utilisateurs.

En 2013, l'UE va encore plus loin, en clarifiant les informations requises dans ce que l'on appelle aujourd'hui le **Rapport sur la Sécurité des Produits Cosmétiques (RSPC)**, la nécessité d'évaluer les traces et les impuretés apportées par les matières premières et les emballages, les interactions chimiques entre toutes les entités présentes, l'historique des effets indésirables signalés par les utilisateurs, et enfin et surtout, **l'évaluation des effets systémiques** (effets à long terme sur la santé) liés à la pénétration éventuelle des substances de la peau au flux sanguin.

Cette évaluation est réalisée par l'identification pour **chaque ingrédient de la dose/quantité absorbée** qui n'a aucun effet toxicologique observé (NOAEL) sur l'organisme. Ensuite, en tenant compte de la dose réelle à laquelle l'utilisateur sera exposé par son utilisation quotidienne du produit, le scénario le plus conservateur/pire-cas étant celui qui est toujours retenu, une **marge de sécurité (MoS)** est calculée pour chaque substance.

Pour qu'un produit cosmétique soit sans risque pour la santé, la MoS doit être **d'au moins 100**, ce qui signifie que la dose à laquelle l'utilisateur est exposé est 100 fois inférieure à la dose qui n'a pas eu d'effet nocif pour les espèces les plus sensibles chez lesquelles la substance a été testée.

La MoS de 100 **couvre les différences de la population générale** : âge, poids, état de santé, etc., **et entre les espèces**.

Lorsque la NOAEL provient de données **humaines**, une MoS de **10** est appliquée, et si l'échantillon humain est assez grand/représentatif, une MoS de **1** est suffisante.

Une réglementation très exigeante, inspirant les autres régions

Saviez-vous que la réglementation des produits cosmétiques dans l'Union européenne découle de la législation Française très stricte qui avait été établie dans les années 1970, juste après le dramatique accident du talc Morhange ? Plus de 200 jeunes enfants et bébés ont été intoxiqués, dont 36 morts, par un talc contenant une quantité excessive d'hexachlorophène à la suite d'une erreur de production. Depuis, les autorités de l'UE ont développé une réglementation cosmétique forte et efficace qui est aujourd'hui transposée dans de nombreuses régions du monde comme le Mercosur et l'Asean.

Comment l'évaluation de sécurité impacte-t-elle les produits ?

L'évaluateur de la sécurité utilise les informations destinées à être étiquetées -- ou communiqués par ailleurs par le fabricant, pour calculer l'exposition des consommateurs.

Si la conclusion du RSPC est que le produit n'est pas sûr dans des conditions d'utilisation normales et raisonnablement prévisibles, le produit ne peut pas être vendu tel quel. Il est alors du devoir du metteur sur le marché d'appliquer les conclusions du Toxicologue.

La plupart du temps, **lorsque les MoS ne sont pas entièrement satisfaisants**, l'évaluateur de la sécurité inverse les calculs et détermine la dose maximale à laquelle l'utilisateur peut être exposé sans risque pour sa santé. Sur cette base, **l'évaluateur de la sécurité proposera des mesures d'élimination des risques** qui peuvent être les suivantes :

- **Prescriptions d'usage ou indications du produit** différentes/adaptées qui réduisent l'exposition de l'utilisateur — p. ex. réduire la fréquence d'application conseillée, réduire la surface d'exposition, modifier la population cible (exclure les nourrissons par exemple).

- **Mises en garde/avertissements de sécurité**— p. ex. conseils sur les bonnes pratiques de protection solaire, évitement des zones les plus sensibles comme le contour des yeux, recommandations visant à réduire la fréquence d'application en cas de symptômes d'irritation, alertes aux femmes enceintes ou allaitantes, etc.

Qu'est-ce que la dose sans effet (NOAEL) ?

Il s'agit de la dose la plus faible à laquelle aucun effet toxicologique indésirable/nocif n'a été observé. Elle provient généralement d'études sur les animaux. Cependant, dans l'UE et dans d'autres régions du monde, les cosmétiques et leurs ingrédients n'ont plus le droit d'être testés sur des animaux. Pour calculer la MoS, les toxicologues ont accès aux données animales générées avant l'interdiction ou à d'autres fins que l'usage cosmétique. Lorsque les données ne sont pas disponibles, il est également possible de procéder par analogie des structures chimiques (on parle de read-across) et par l'usage d'outils de prédiction sophistiqués. Les méthodes in vitro se développent également rapidement, notamment grâce à l'implication de l'industrie cosmétique qui a été contrainte par les régulateurs à développer des alternatives et qui bénéficie maintenant à tous les secteurs.

Contact : Françoise Perrodin - fperrodin@regandsafe.com

Reg & Safe® Cosmetic Solutions assiste les entreprises dans leurs projets R&D, missions techniques, scientifiques et réglementaires, nécessaires à la mise sur le marché de produits cosmétiques en Europe. En nous déléguant tout ou partie des tâches liées à l'évaluation de la sécurité, la conformité réglementaire et le développement du produit, vous bénéficiez d'une expérience de plus de 25 ans en R&D cosmétique de grandes compagnies internationales.





LE RÈGLEMENT OMNIBUS, LES SUBSTANCES CMR ET LES PRODUITS COSMÉTIQUES EN UNION EUROPÉENNE

Corinne BENOLIEL - Toxicologue ERT

Les produits cosmétiques commercialisés dans l'Union Européenne doivent répondre aux exigences du Règlement (CE) n°1223/2009.

L'article 15 du règlement cosmétique s'intéresse notamment aux **substances cancérogènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction** (CMR), réparties en **3 catégories** selon leurs classifications harmonisées au sein du Règlement CLP (CE) n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (CMR 1A, 1B et 2). Les substances **CMR sont en principe des ingrédients interdits** dans les produits cosmétiques. Cependant, une substance CMR 1A ou 1B peut être utilisée à titre exceptionnel si elle répond de manière exhaustive aux exigences suivantes :

- **conformité** aux prescriptions relatives à la sécurité des denrées alimentaires,
- **absence** de substance alternative appropriée,
- **existence d'une opinion** du Comité Scientifique européen pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) la jugeant sûre pour une utilisation définie dans les produits cosmétiques,
- **prise en compte** d'une exposition considérée comme globale incluant une attention particulière aux populations vulnérables.

Une substance CMR 2, quant à elle, peut être utilisée à titre exceptionnel si le CSSC l'a jugée sûre d'utilisation dans les produits cosmétiques.

Afin d'intégrer toutes les substances CMR dont la classification avait été harmonisée depuis 2010 mais qui n'avaient jamais été considérées par la réglementation cosmétique européenne, le [Règlement \(UE\) n°2019/831](#) dit « Règlement Omnibus », est entré en vigueur depuis le **12 juin 2019** et a ainsi clarifié l'utilisation de ces substances CMR. Ce règlement fait ainsi le lien avec l'article 15 du règlement cosmétique.

Les annexes II, III et V du Règlement (CE) n°1223/2009 relatives respectivement aux substances interdites, restreintes et aux conservateurs ont ainsi été mises à jour.

Les produits cosmétiques non conformes à cette première version du Règlement Omnibus ne doivent désormais plus être sur le marché.

Contact : Corinne BENOLIEL - Fondatrice Institut Scientis - corinne.benoliel@scientis.fr

Institut Scientis est une société prestataire de services scientifiques, spécialisée dans la réglementation, la microbiologie, et la conception de produits tels que les cosmétiques, les biocides, les détergents, les bougies. Sa principale activité est l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques et aussi la rédaction et l'audit des DIP, la notification CPNP, la vérification des étiquetages, la veille normative, une hotline réglementaire et scientifique.



LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, OU EN EST-ON ?

Stéphanie MOULIN - Toxicologue

En 2002, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé une définition des perturbateurs endocriniens (PE). Un PE est une **substance exogène qui modifie les fonctions du système endocrinien** avec pour conséquence des effets néfastes sur la santé d'un organisme, de sa progéniture ou de ses (sous) populations.

Partant de cette définition, la réglementation européenne sur les produits chimiques a renforcé son maillage réglementaire visant à prendre en compte les PE avec pour objectif la protection de l'homme et de l'environnement. Ainsi, diverses réglementations mettent en place **des processus d'identification et de caractérisation** des PE. Cette tâche est complexe car elle repose sur un ensemble robuste de données pour prouver qu'une substance répond ou non à la définition d'un PE.

En 2017, les critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien ont été adoptés au niveau européen pour les produits biocides, suivi par les produits phytopharmaceutiques (avril 2018), et les produits cosmétiques (novembre 2018).

Dans le cadre **du règlement REACH**, les PE identifiés sont considérés comme des substances extrêmement préoccupantes (SVHC), présentant un niveau de préoccupation équivalent aux substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. A ce jour, **16 substances sont des SVHC** car PE avérés. Certaines de ces substances sont déjà soumises au processus d'autorisation de REACH. 82 autres substances sont suspectées d'être des PE. Elles font l'objet d'une évaluation pour clarifier cette préoccupation.

Par ailleurs, le **SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety)**, a également établi des listes prioritaires de PE non encore couverts par le règlement cosmétique. Un appel de données a été ouvert par la commission européenne en mai 2019. 14 substances sont en cours d'évaluation par le SCCS pour interdire ou restreindre leur utilisation dans les cosmétiques.

Une fois la substance identifiée comme PE se pose la question, selon son exposition, de la caractérisation du risque vis-à-vis de l'homme et/ou de l'environnement. Classiquement, la sécurité d'une substance chimique est déterminée sur la base « d'un seuil de sécurité » qui correspond à la dose en deçà de laquelle aucun effet indésirable ne devrait se produire.

Aujourd'hui, **il n'existe aucun consensus sur le fait qu'une approche par « seuil »** devrait ou non être adoptée pour les PE.

Les lignes directrices actuelles ne prennent pas en compte, certains stades de vie, la recherche de certains effets critiques PE et la possibilité d'apparition d'effets indésirables en dessous des valeurs conventionnelles de NOAEL ou NOEC, ce qui remet en cause le fait de suivre une approche par seuil lors de l'évaluation des risques des PE.

Pour le moment, il convient bien souvent de se référer au jugement d'expert lors de l'évaluation des risques de ces substances particulières. La commission européenne a prévu pour mi-2020, un « contrôle d'aptitude » (Fitness check) pour évaluer si le cadre réglementaire actuel est adéquat pour protéger la santé humaine et l'environnement en permettant de réduire l'exposition globale au PE.

Contact : Stéphanie MOULIN - Toxicologue - Stephanie.moulin@equitox.eu

Equitox est composée de 7 experts en toxicologie, écotoxicologie et physio-chimie réglementaire. Ces experts partagent la volonté d'exercer leur métier au sein d'une équipe réactive, rassemblée autour des mêmes valeurs de qualité scientifique et éthique, et guidée par l'écoute et le service aux clients.



DE LA MISE EN OEUVRE DES ETUDES INTERVENTIONNELLES

Agnès Lavoix - Responsable projets cosmétiques

Qu'est-ce que les études RIPH ?

Encadrées par la loi Jardé, ces études interventionnelles sont réalisées par le biais de recherches prospectives impliquant le suivi de patients ou de volontaires sains dans le but de développer des connaissances biologiques ou médicales. Elles sont de 3 ordres :

1. **Les recherches interventionnelles dites de Catégorie 1** qui impliquent une intervention non dénuée de risque pour les participants et non justifiée par leur pris en charge habituelle. Il s'agit le plus souvent de recherche portant sur des médicaments mais aussi sur des actes chirurgicaux, des dispositifs médicaux ou des thérapies cellulaires.
2. **Les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales dites de Catégorie 2** qui impliquent des interventions ou des actes peu invasifs. Leur liste exhaustive est fixée par un arrêté. Les études peuvent porter sur des produits de santé ou des médicaments dans leurs conditions habituelles d'utilisation si et seulement s'ils ne font pas l'objet de la recherche.
3. **Les recherches non interventionnelles dites de Catégorie 3** qui sont dénuées de risques. Il peut s'agir d'observance des traitements, de la tolérance à un médicament après sa mise en circulation sur le marché, des pratiques d'un centre de soins en comparaison d'un autre...

Des plateformes complémentaires, support des études RIPH de CPP Initiatives

En plus de Dermatec, **CPPi compte deux autres centres d'investigations cliniques internes**. Le premier situé à Tassin-la-Demi-Lune travaille en synergie avec le Centre Laser Médical Ouest (CLMO). Le second centre, est implanté dans le Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS), partenaire des services d'allergologie, d'immunologie clinique et de rhumatologie via LyREC, détenteur de l'autorisation ARS (Agence Régionale de Santé) au titre de lieu de recherche pour les Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) de catégorie 1. LyREC, dédié aux études cliniques (centre hospitalier Lyon Sud), prend en charge des études « grippe », des études liées aux pathologies cutanées (psoriasis, eczéma...) et dispose des accès aux laboratoires de biologie, services d'imagerie, pharmacie à usage intérieur...

Le CCPI intègre aujourd'hui deux autres pôles d'expertise qui permettent de mener à bien les études interventionnelles. Medical Creative Partners pour les « tests Human Factors » et la **gestion des risques des Dispositifs Médicaux** ; tests requis par la FDA (Food and Drugs Administration). Et **HUMÂN** qui **évalue l'efficacité des soins supports dans la prise en charge de pathologies chroniques sévères** telles que les cancers.

Contact : Agnès LAVOIX - Fondatrice et Directrice Générale de CPPi - a.lavoix@cpp-initiatives.com

Dermatec, pôle d'expertise spécialisé en biométrie cutanée, mène les études RIPH. Le CRO bénéficie du support de CRO Partners, expert en études cliniques interventionnelles. Elle assure le conseil, la rédaction, la soumission, le management adapté aux tests les plus simples aux plus complexes comme les méthodologies éligibles à un marquage CE médical, conforme au nouveau règlement européen des Dispositifs Médicaux.