

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

COMMISSION NATIONALE DE COSMETOLOGIE

REUNION DU 10 JUIN 2009

Etaient Présents :

- le directeur général de l'Afssaps ou son représentant : Mme DESMARES
- le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes ou son représentant : Mme RIOUX
- en qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en matière de produits cosmétiques : M. REYNIER (Président) - M. REVUZ (vice-président)
 - M. ANTON (membre titulaire)
 - M. BEDANE (membre suppléant)
 - M. DESCROIX (membre titulaire)
 - Mme DRENO (membre titulaire)
 - Mme DUTERTRE-CATELLA (membre suppléante)
 - Mme SEILLER (membre titulaire)
 - Mme PECQUET (membre titulaire)
 - M. KALOUSTIAN (membre suppléant)
 - M. JEANMOUGIN (membre titulaire pour partie)
 - M. LEPOITTEVIN (membre titulaire)
 - M. MANEL (membre titulaire)
 - Mme MARTI-MESTRES (membre suppléante)
 - Mme MIELCAREK (membre titulaire)
 - Mme PONS-GUIRAUD (membre suppléante)
 - Mme VIGAN (membre titulaire)
- en qualité de personnalités scientifiques exerçant dans l'industrie des produits cosmétiques ou la représentant : M. BRIN (membre titulaire pour les parties I à VII) – Mme DUX (membre titulaire pour les parties I à VII), M. FROMAGEOT (membre suppléant pour les parties pour les parties I à VII), M. TOUTAIN (membre titulaire pour les parties I à VII).
- La représentante des organismes de consommateurs faisant partie du Conseil national de la consommation : Mme BALMAIN (membre titulaire)

Présidents des GT : Monsieur ANTON, Madame JEAN PASTOR, Madame SEILLER

Secrétariat scientifique de la commission : Madame GERBOD

Au titre des dossiers les concernant :

Madame ARTIGOU, Madame DERVAULT, Monsieur GARRY, Madame GERBOD, Monsieur OULD ELKHIM, Madame VERDIER

ORDRE DU JOUR
Réunion du 10 juin 2009

I. GESTION DES CONFLITS D'INTERETS.....	4
II. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMÉTOLOGIE DU 16 MARS 2009.....	5
III. -EXAMEN DU PROJET D'ARRETE PORTANT TRANSPOSITION DE LA DIRECTIVE 2009/36/CE DE LA COMMISSION, EN VUE D'ADAPTER SON ANNEXE III AU PROGRES TECHNIQUE	6
IV. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'UTILISATION DE L'ETHANOL DANS LES PRODUITS COSMETIQUES.	12
V. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'UTILISATION DU FORMALDEHYDE DANS LES PRODUITS COSMETIQUES.....	14
VI. DIVERS.....	17
VII. GLOSSAIRE.....	20

I. GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Sujets présentés à la commission du 10 juin 2009 :

SUJETS	Risque de conflit(s) d'intérêts		Si conflit(s) d'intérêts : identité de la personne concernée et raisons - actions réalisées
	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
I. GESTION DES CONFLITS D'INTERETS	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
II. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMÉTOLOGIE DU 16 MARS 2009	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
III. EXAMEN DU PROJET D'ARRÊTÉ PORTANT TRANSPOSITION DE LA DIRECTIVE DE LA COMMISSION 2009/36/CE, EN VUE D'ADAPTER SON ANNEXE III AU PROGRÈS TECHNIQUE	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
IV. ÉVALUATION DU RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DE L'ÉTHANOL DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
V. ÉVALUATION DU RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DU FORMALDÉHYDE DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
VI. DIVERS : POINT D'ÉTAPE DE LA SAISINE FERTILITE : PRÉSENTATION DE LA SAISINE ET DE LA MÉTHODOLOGIE	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
VII. GLOSSAIRE	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	

II. APPROBATION DU RELEVÉ D'AVIS DE LA COMMISSION DE COSMÉTOLOGIE DU 16 MARS 2009

Le procès verbal a été approuvé à l'unanimité, sous réserve de quelques modifications d'ordre formel.

III. EXAMEN DES PROJETS D'ARRETES PORTANT TRANSPOSITION DE LA DIRECTIVE DE LA COMMISSION 2009/36/CE, EN VUE D'ADAPTER SON ANNEXE III AU PROGRES TECHNIQUE

La DGS a saisi l'Afssaps afin de transposer par arrêté la directive de la Commission 2009/36/CE du 16 avril 2009 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques, en vue d'adapter son annexe III au progrès technique.

Les projets d'annexe au projet d'arrêté transposant ces dispositions, sont présentés à la Commission de cosmétologie.

L'annexe de l'arrêté du 6 février 2001 susvisé est modifiée comme suit :

Les numéros d'ordre 189 à 205 sont ajoutés comme suit :

numéro d'ordre	Substances	RESTRICTIONS			Conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
		Champ d'application et /ou usage	Concentration maximale autorisée dans le produit cosmétique fini	Autres limitations et exigences	
a	b	c	d	e	f
« 189	5-hydroxy-1-(4-sulfophényl)-4-(4-sulfophénylazo)pyrazole-3-carboxylate de trisodium et laque d'aluminium ⁽¹⁵⁾ Acid Yellow 23 CAS 1934-21-0 Einecs 217-699-5 Acid Yellow 23 Aluminum lake CAS 12225-21-7 Einecs 235-428-9 CI 19140	Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes	0,5%		

190	<p>Benzèneméthanaminium, Dihydrogèno (éthyl)[4-[4-(éthyl(3-sulfonatobenzyl)]amino]-2'-sulfonatobenzhydrylidène] cyclohexa-2,5-diène-1-ylidène] (3-sulfonatobenzyl) ammonium, sel de disodium, sel interne, et ses sels d'ammonium et d'aluminium ⁽¹⁵⁾</p> <p>Acid Blue 9</p> <p>CAS 3844-45-9</p> <p>Einecs 223-339-8</p> <p>Acid Blue 9 Ammonium salt CAS 2650-18-2</p> <p>Einecs 220-168-0</p> <p>Acid Blue 9 Aluminum lake CAS 68921-42-6</p> <p>Einecs 272-939-6</p> <p>CI 42090</p>	Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes	0,5 %		
191	<p>6-hydroxy-5- [(2-méthoxy-4-sulfonato-m-tolyl)azo]naphtalène-sulfonate de disodium ⁽¹⁵⁾ 2-</p> <p>Curry Red</p> <p>CAS 25956-17-6</p> <p>Einecs 247-368-0</p> <p>CI 16035</p>	Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes	0,4%		
192	<p>1-(1-naphtylazo)-2-hydroxy-naphtalène-4',6,8-tri-sulfonate de trisodium et laque d'aluminium ⁽¹⁵⁾</p> <p>Acid Red 18</p> <p>CAS 2611-82-7</p> <p>Einecs 220-036-2</p> <p>Acid Red 18 Aluminum lake CAS 12227-64-4</p> <p>Einecs 235-438-3</p> <p>CI 16255</p>	Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes	0,5%		

193	<p>Hydrogéno-3,6-bis (2,4- (diéthylamino)-9- disulfonatophényl) xanthylum, sel de sodium ⁽¹⁵⁾</p> <p>Acid Red 52 CAS 3520-42-1 Einecs 222-529-8 CI 45100</p>	<p>a) Substance utilisée dans des teintures capillaires oxydantes</p> <p>b) Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes</p>	<p>b) 0,6%</p>	<p>a) Après mélange dans des conditions d'oxydation, la teneur maximale appliquée à la chevelure ne doit pas dépasser 1,5%</p>	<p>a) Le ratio de mélange doit être imprimé sur l'étiquetage</p>
194	<p>5-amino-4-hydroxy- 3- (phénylazo)naphthalène- 2,7- disulfonate de disodium ⁽¹⁵⁾</p> <p>Acid Red 33 CAS 3567-66-6 Einecs 222-656-9 CI 17200</p>	<p>Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes</p>	<p>0,5%</p>		
195	<p>1-amino-4-(cyclo- hexylamino)-9,10- dihydro- 9,10-dioxoanthracène- 2- sulfonate de sodium ⁽¹⁵⁾</p> <p>Acid Blue 62 CAS 4368-56-3 Einecs 224-460-9 CI 62045</p>	<p>Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes</p>	<p>0,5%</p>	<p>— Ne pas utiliser avec des systèmes de nitrosation — Teneur maximale en nitrosamine: 50 µg/kg — À conserver en récipients sans nitrite</p>	
196	<p>1-[(2'-Méthoxyéthyl) amino]- 2-nitro-4- [di-(2'- hydroxyéthyl)amino] benzène ⁽¹⁵⁾</p> <p>HC Blue No 11 CAS 23920-15-2 Einecs 459-980-7</p>	<p>Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes</p>	<p>2,0%</p>	<p>— Ne pas utiliser avec des systèmes de nitrosation — Teneur maximale en nitrosamine: 50 µg/kg — À conserver en récipients sans nitrite</p>	
197	<p>1,5-Di-(β- hydroxyéthylamino)- 2-nitro- 4-chlorobenzène ⁽¹⁵⁾</p> <p>HC Yellow No 10 CAS 109023-83-8 Einecs 416-940-3</p>	<p>Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes</p>	<p>0,1%</p>	<p>— Ne pas utiliser avec des systèmes de nitrosation — Teneur maximale en nitrosamine: 50 µg/kg — À conserver en récipients sans nitrite</p>	

198	<p>3-méthylamino-4-nitro-phénoxyéthanol ⁽¹⁵⁾</p> <p>3-Methylamino-4-nitro-phenoxyethanol (INCI)</p> <p>CAS 59820-63-2</p> <p>Einecs 261-940-7</p>	Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes	0,15%	<p>— Ne pas utiliser avec des systèmes de nitrosation</p> <p>— Teneur maximale en nitrosamine: 50 µg/kg</p> <p>— À conserver en récipients sans nitrite</p>	
199	<p>2,2'-[[4-[(2-hydroxyéthyl) amino]-3-nitrophényl]imino] biséthanol ⁽¹⁵⁾</p> <p>HC Blue No 2</p> <p>CAS 33229-34-4</p> <p>Einecs 251-410-3</p>	Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes	2,8%	<p>— Ne pas utiliser avec des systèmes de nitrosation</p> <p>— Teneur maximale en nitrosamine: 50 µg/kg</p> <p>— À conserver en récipients sans nitrite</p>	Peut provoquer une réaction allergique
200	<p>1-Propanol, 3-[[4-[bis (2-hydroxyéthyl)amino]-nitrophényl]amino] ⁽¹⁵⁾</p> <p>HC Violet No 2</p> <p>CAS 104226-19-9</p> <p>Einecs 410-910-3</p>	Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes	2,0%	<p>— Ne pas utiliser avec des systèmes de nitrosation</p> <p>— Teneur maximale en nitrosamine: 50 µg/kg</p> <p>— À conserver en récipients sans nitrite</p>	Peut provoquer une réaction allergique
201	<p>2-chloro-6-(éthylamino)-nitrophénol ⁽¹⁵⁾</p> <p>2-Chloro-6-ethylamino-4-nitrophenol</p> <p>CAS 131657-78-8</p> <p>Einecs 411-440-1</p>	Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes	3,0%	<p>— Ne pas utiliser avec des systèmes de nitrosation</p> <p>— Teneur maximale en nitrosamine: 50 µg/kg</p> <p>— À conserver en récipients sans nitrite</p>	Peut provoquer une réaction allergique

202	<p>4,4'-[1,3-propanediylbis(oxy)] bisbenzène-1,3-diamine et sel de tétrahydrochlorure⁽¹⁵⁾ 1,3-bis-(2,4-Diaminophenoxy)propane</p> <p>CAS 81892-72-0</p> <p>Einecs 279-845-4</p> <p>1,3-bis-(2,4-Diaminophenoxy) propane HCl</p> <p>CAS 74918-21-1</p> <p>Einecs 278-022-7</p>	<p>a) Substance utilisée dans des teintures capillaires oxydantes</p> <p>b) Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes</p>	<p>b) 1,2% en base libre (1,8% en sel de tétrahydrochlorure)</p>	<p>a) Après mélange dans des conditions d'oxydation, la teneur maximale appliquée à la chevelure ne doit pas dépasser 1,2 % calculée en base libre (1,8 % en sel de tétrahydrochlorure)</p>	<p>a) Le ratio de mélange doit être imprimé sur l'étiquetage.</p> <p>Pour a) et b) : Peut provoquer une réaction allergique</p>
203	<p>6-méthoxy-N2-méthyl-pyridine-2,3-diamine, dichlorhydrate et sel de dihydrochlorure⁽¹⁵⁾</p> <p>6-Methoxy-2- methylamino-3- aminopyridine HCl</p> <p>CAS 90817-34-8 (HCl)</p> <p>CAS 83732-72-3 (2HCl)</p> <p>Einecs 280-622-9 (2HCl)</p>	<p>a) Substance utilisée dans des teintures capillaires oxydantes</p> <p>b) Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes</p>	<p>b) 0,68 % en base libre (1,0 % en dihydrochlorure)</p>	<p>a) Après mélange dans des conditions d'oxydation, la teneur maximale appliquée à la chevelure ne doit pas dépasser 0,68 % calculée en base libre (1,0 % en dihydrochlorure).</p> <p>Pour a) et b):</p> <ul style="list-style-type: none"> — Ne pas utiliser avec des systèmes de nitrosation — Teneur maximale en nitrosamine: 50 µg/kg — À conserver en récipients sans nitrite 	<p>a) Le ratio de mélange doit être imprimé sur l'étiquetage.</p> <p>Pour a) et b) : Peut provoquer une réaction allergique</p>
204	<p>2,3-Dihydro-1H-indole-5,6-diol et son sel d'hydrobromure⁽¹⁵⁾</p> <p>Dihydroxyindoline</p> <p>CAS 29539-03-5</p> <p>Dihydroxyindoline HBr</p> <p>CAS 138937-28-7</p> <p>Einecs 421-170-6</p>	<p>Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes</p>	<p>2,0%</p>		<p>Peut provoquer une réaction allergique</p>
205	<p>4-Hydroxypropyl-amino-3-nitrophénol⁽¹⁵⁾</p> <p>4-Hydroxypropyl-amino-3-nitrophenol (INCl)</p> <p>CAS 92952-81-3</p> <p>Einecs 406-305-9</p>	<p>a) Substance utilisée dans des teintures capillaires oxydantes</p> <p>b) Substance utilisée dans des teintures capillaires non oxydantes</p>	<p>b) 2,6%</p>	<p>a) Après mélange en conditions d'oxydation, la teneur maximale appliquée à la chevelure ne doit pas dépasser 2,6 % calculée en base libre.</p> <p>Pour a) et b) :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Ne pas utiliser avec des systèmes de nitrosation — Teneur maximale en nitrosamine: 50 µg/kg — À conserver en récipients sans nitrite 	<p>a) Le ratio de mélange doit être imprimé sur l'étiquetage. »</p>

¹⁵ = l'utilisation de la base libre et des sels de ce colorant est autorisée, sauf interdiction au titre de l'arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques.

2. L'annexe provisoire de l'arrêté du 6 février 2001 susvisé est modifiée comme suit :

- a. Au numéro d'ordre 55 (chloro-6-ethylamino-4-nitrophenol (n°CAS : 131657-78-8) et ses sels), son utilisation en tant que colorant non oxydant pour la coloration des cheveux et sa concentration pour cet usage sont supprimés
- b. Les numéros d'ordre 7 (4-Hydroxypropylamino-3-nitrophénol (n° CAS 92952-81-3) et ses sels), 9 (HC Blue N° 11 (n° CAS 23920-15-2) et ses sels), 14 (HC Violet N° 2 (n° CAS 104226-19-9) et ses sels), 18 (1.3-Bis-(2.4-diaminophénoxy) propane (n° CAS 81892-72-0) et ses sels), 24 (HC Jaune n° 10 (n° CAS 109023-83-8) et ses sels), 28 (3-Méthylamino-4-nitrophénoxyethanol (n° CAS 59820-63-2) et ses sels), 47 (HC Bleu N° 2 (n° CAS 33229-34-4) et ses sels) et 58 (Acide Rouge 33 (n° CAS 3567-66-6) et ses sels) sont supprimés.

DISCUSSION PLENIERE

Les membres de la commission se montrent favorables au projet d'arrêté sous réserve d'une clarification du terme « sel interne » au numéro d'ordre 190.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 10 JUIN 2009 :

AVIS FAVORABLE AU PROJET D'ARRETE adopté à l'unanimité des membres présents et votants sous réserve d'une clarification du terme « sel interne » au numéro d'ordre 190.

Remarque post commission de cosmétologie : après consultation des services de la Commission européenne, le terme « sel interne », utilisé dans la base de données de « National Library of Medicine of the US », a été retenu afin de rester cohérent avec les pratiques internationales.

IV. EVALUATION DU RISQUE LIE A L'UTILISATION DE L'ETHANOL DANS LES PRODUITS COSMETIQUES

NOUVELLES DONNEES PRESENTEES A LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 10 JUIN 2009

L'Afsset a saisi l'Afssaps le 20 septembre 2007, afin qu'elle participe à l'évaluation du risque lié à l'utilisation de l'éthanol dans les produits cosmétiques.

L'Afsset elle-même avait été saisie en date du 9 février 2007, par la direction générale du travail, la direction générale de la santé, la direction de la prévention des pollutions et des risques, en vue d'évaluer les risques de l'éthanol générés par une exposition par inhalation ou voie cutanée à la fois dans les situations de travail et pour la population générale.

Cette saisine a été initiée par une demande de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), déposée le 04 octobre 2006 auprès du comité technique de la Commission européenne pour la classification et l'étiquetage (TC C&L), pour classer l'éthanol à l'annexe I de la directive 67/548/CE en raisons des dangers suivants :

- Cancérogène de catégorie 1 ou 2 ;
- Mutagène de catégorie 2 ;
- Reprotoxique de catégorie 1.

L'évaluation du risque lié à l'utilisation de l'éthanol dans les produits cosmétiques menée par l'Afssaps a comporté deux étapes :

A. Dans un premier temps, l'Afssaps a proposé une valeur toxicologique de référence pour chacune des voies d'exposition pour les produits cosmétiques (orale, cutanée et par inhalation) sur la base des dangers recensés à savoir l'effet reprotoxique et l'effet cancérogène. Par ailleurs, une attention particulière a également été portée sur l'innocuité d'utilisation de l'éthanol en tant qu'ingrédient cosmétique par les populations déficientes en enzyme, l'alcool déshydrogénase, impliqué dans le métabolisme de l'éthanol.

B. Dans un second temps, l'exposition à l'éthanol a ensuite été évaluée dans les produits cosmétiques en considérant 3 voies d'exposition : orale, cutanée et par inhalation.

Dans cette optique, deux types de catégories de produits ont été considérés : les produits cosmétiques utilisés de façon quotidienne et ceux utilisés sur des périodes courtes (3-4 semaines maximum) à diverses périodes de l'année, à l'origine d'une exposition limitée dans le temps, mais pouvant être cependant utilisés de manière concomitante à ceux issus de la première catégorie.

Sur la base des combinaisons de ces deux scénarios, a été estimée l'exposition théorique liée à l'utilisation de l'éthanol en tant qu'ingrédient cosmétique.

L'évaluation du risque, proposée par l'Afssaps, basée sur les deux scénarios permet de conclure à l'absence de risque lié à l'utilisation de l'éthanol dans les bains de bouche et les produits cosmétiques appliqués sur peau saine. L'évaluation doit se poursuivre chez les enfants de moins de trois ans.

Les conclusions de ce rapport devront être transmises à l'Afsset afin qu'elle puisse répondre à la saisine initiale.

DISCUSSION PLENIERE

A la question posée par un représentant de l'industrie sur le lien avec les présentations faites précédemment en Commission pour l'éthanol, il est précisé que la présentation a pour objet d'intégrer des données complémentaires pour les produits de bains de bouche à l'évaluation réalisée dans son ensemble.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 10 JUIN 2009 ADOPTE A L'UNANIMITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS :

Sur la base des deux scénarios d'exposition, la commission conclut à l'unanimité à l'absence de risque lié à l'utilisation de l'éthanol dans les produits cosmétiques appliqués sur peau saine ainsi que dans les bains de bouche, destinés aux consommateurs dans les conditions normales et prévisibles d'emploi.

Par ailleurs, il est précisé que cet avis ne s'adresse pas aux produits destinés aux enfants de moins de 3 ans, qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique compte tenu des spécificités inhérentes à cette population (fonctionnalité de l'alcool déshydrogénase, barrière hémato-encéphalique, métabolisme différent de l'adulte,...).

Cette évaluation spécifique est en cours au sein du GT Ingrédients au vu également des réflexions issues du groupe de travail sur l'évaluation spécifique de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans.

V. EVALUATION DU RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DU FORMALDÉHYDE DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES

CADRE RÉGLEMENTAIRE

Le formaldéhyde est inscrit :

- à l'Annexe VI de la Directive cosmétique aux concentrations maximales suivantes :
Formaldéhyde et paraformaldéhyde (numéro d'ordre n°5) : autorisés à la concentration maximale de 0,2% (à l'exclusion des produits d'hygiène buccale) et autorisés à la concentration maximale de 0,1% (pour les produits d'hygiène buccale). Les concentrations sont exprimées en formaldéhyde libre, et l'utilisation du formaldéhyde est interdite dans les aérosols (sprays) ;
- à l'Annexe III de la directive cosmétique au numéro d'ordre 13, où il est limité à la concentration maximale de 5% (calculée en aldéhyde formique) dans les préparations pour durcir les ongles (Protéger les cuticules par un corps gras.). Pour les durcisseurs, la mention "contient du formaldéhyde" doit être indiqué lorsque la concentration dépasse 0,05%".

Le formaldéhyde est classé au niveau européen depuis 1993 comme substance cancérigène de catégorie 3 (toxicité possible chez l'homme).

En juin 2004, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé cette substance dans le groupe 1 (cancérigène pour l'homme).

L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), a demandé la révision du classement du formaldéhyde au niveau européen à l'ECB (European Chemicals Bureau). L'INRS propose ainsi de classer le formaldéhyde comme cancérigène de catégorie 1 uniquement par inhalation (phrase de risque R49 : «Peut provoquer le cancer par inhalation»). L'INRS ne le considère pas comme cancérigène par les autres voies d'exposition.

Par ailleurs, aucune proposition de classification n'est faite en mutagenèse du fait d'éléments insuffisants (même s'il est reconnu que le formaldéhyde est un mutagène de contact).

OBJECTIFS DE L'ÉVALUATION DU RISQUE

La démarche d'évaluation du risque liée à l'utilisation du formaldéhyde dans les produits cosmétiques a été revue afin d'établir la valeur toxicologique de référence (VTR) la plus appropriée et d'évaluer le risque pour le consommateur dans les conditions d'utilisation en tant que produit cosmétique.

Le formaldéhyde a été réexaminé en «Groupe de travail ingrédients» du 7 mai 2009 où ont été rediscutés les points relatifs à la cancérogenèse du formaldéhyde par voies cutanée et orale ainsi que son seuil de sensibilisation sur la base des données de la littérature. Compte tenu de son pouvoir cancérigène par inhalation, l'exposition au formaldéhyde dans les durcisseurs pour ongles a également été examinée.

Dans la plupart des rapports disponibles, plusieurs études ont fait l'objet d'évaluation par les organismes internationaux afin d'établir ces valeurs toxicologiques de référence.

En ce qui concerne son utilisation dans les produits cosmétiques, une attention particulière a été portée sur :

1. l'analyse des études toxicologiques pertinentes ;
2. le choix des doses sans effet par voies orale, cutanée et par inhalation et ;
3. l'évaluation de l'exposition par les différentes voies en tant qu'utilisation dans les produits cosmétiques.

EVALUATION DU DANGER

Deux études de cancérogenèse par voie orale chez le rat (Tobe *et al.*, 1989 ; Til *et al.*, 1989) ont été analysées par les experts du groupe de travail. Il en ressort que l'étude de Til *et al.*, 1989, est la plus robuste et de méthodologie très proche de la ligne directrice OCDE 453 pour les études combinées de toxicité chronique et de cancérogenèse. Elle a permis de retenir une dose sans effet (NOAEL) de 15 mg/kg pc./j. Ces études ont montré une absence de potentiel cancérigène par voie orale.

Concernant la voie inhalée, plusieurs valeurs toxicologiques (VTR) sensiblement différentes ont été retenues par des instances réglementaires (ATSDR, (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment).. Elles sont résumées dans le

rapport de l'Afsset 1 . Ces valeurs ont été comparées à l'exposition par voie inhalée au formaldéhyde lors de l'utilisation des produits cosmétiques en contenant.

En ce qui concerne la voie cutanée, l'étude d'Iversen (1986) concerne un essai de cancérogenèse cutanée chez la souris par application cutanée pendant 60 semaines, 2 fois par semaine. Au regard du protocole de l'étude, cette étude est considérée comme une étude d'initiation-promotion de tumeurs et non comme une étude de cancérogenèse classique.

Compte tenu de la nature de l'étude (étude de cancérogenèse en deux phases) et des biais méthodologiques, elle ne peut être utilisée pour retenir la dose sans effet (NOAEL). Néanmoins, cette étude a montré que le formaldéhyde possède un potentiel promoteur de tumeurs. Considérant le pouvoir irritant du formaldéhyde par contact et afin de pouvoir poursuivre l'évaluation de risque par voie cutanée, il est donc nécessaire de :

- ✓ disposer d'une étude toxicologique répétée par voie cutanée ;
- ✓ élucider les mécanismes impliqués dans la promotion tumorale cutanée ;
- ✓ déterminer la dose-seuil promotrice de tumeurs.

Concernant la détermination des seuils de sensibilisation chez l'Homme, celle-ci est assez difficile. Dans une publication récente (Basketter *et al.*, 2005)² les auteurs ont comparé les seuils de sensibilisation déterminés chez l'Homme (HRIPT, Human repeated insult patch test) et par le LLNA (Local Lymph Node Assay) chez la souris. Ces travaux ont permis de calculer le niveau d'exposition acceptable (NEA) de 0,123 µg/cm² en se fondant sur des données chez l'Homme et en retenant le facteur de sécurité approprié.

Cependant, les experts du «GT ingrédients» estiment qu'il est nécessaire de recommander que la présence du formaldéhyde en plus de son inscription dans la liste des ingrédients

(article R.5131-4 du code de la santé publique :

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?sessionId=39B826722CA04AEA7BBEF10439BC139C.tpdjo14v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006196607&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100906),

soit mentionnée par une mention type « contient du formaldéhyde » sur l'étiquetage, cela afin de protéger le consommateur allergique, et quelle que soit la concentration dans le produit cosmétique.

DONNEES D' EXPOSITION

Les quantités en formaldéhyde dans les produits d'hygiène buccale, les produits rincés, les produits non rincés et ceux destinés aux ongles ont été calculées selon des scénarios préconisés par les experts du comité scientifique des produits de consommation (Scientific Committee on Consumer Products [SCCP], 2006).

Ainsi, il a été possible d'estimer une exposition maximaliste du consommateur au formaldéhyde contenu dans les catégories de produits cosmétiques susvisées en prenant en considération toutes les voies, à l'exception de la voie inhalée. Pour cette dernière, la tentative d'estimation de l'exposition par inhalation a été conduite en se fondant sur ConsExpo (Programme de modélisation RIVM³) avec les durcisseurs pour ongles, contenant la plus forte concentration (5%) en formaldéhyde utilisée dans les produits cosmétiques. Les résultats obtenus par ConsExpo montrent une surestimation de la concentration d'exposition retrouvée (29 mg/m³) supérieure à celle réellement appliquée (12,5 mg/m³). De plus, la recherche bibliographique n'a pas permis non plus de se forger une idée de l'exposition par inhalation au formaldéhyde via les durcisseurs d'ongles.

En conclusion, des données d'exposition «réalistes», dans les conditions d'utilisation en tant que produit cosmétique sont requises afin de finaliser l'évaluation du risque par inhalation.

DISCUSSION PLENIERE

Les représentants de l'industrie évoquent la possibilité de réaliser un scénario d'exposition dans les conditions maximisantes c'est-à-dire en prenant 100% d'absorption cutanée. L'évaluateur de l'Afssaps précise qu'il n'est pas possible d'utiliser cette méthodologie d'extrapolation dans le cas du formaldéhyde car il a une action toxique cutanée directe par contact. Il semble, sur la base des données disponibles, que l'impact sur la peau soit plus important que l'impact systémique par voie orale. Une étude de toxicité répétée par voie cutanée est nécessaire pour pouvoir déduire une NOAEL.

¹ Risques sanitaires pour la population générale liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs : <http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/807850205437482879043610336226/afsset-formaldehyde-rapport2.pdf>

² Basketter DA. *et al.* (2005). Predictive identification of human skin sensitization thresholds. *Contact Dermatitis* 53:260-267.

³ RIVM Software model to calculate consumer exposure : <http://www.rivm.nl/en/healthanddisease/productsafety/ConsExpo.jsp>

A la question concernant la position de l'industrie cosmétique française sur ce dossier sont apportés les éléments de réponse suivants par un représentant de l'industrie : il existe un consortium d'industriels en cours de création au niveau européen qui devrait déposer un dossier au niveau communautaire. En outre, la demande de classement du formaldéhyde comme cancérogène de catégorie 1 uniquement par inhalation a été réactivée.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 10 JUIN 2009 ADOPTE A L'UNANIMITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS :

La commission de cosmétologie demande que l'industrie cosmétique fournisse les compléments d'information suivants afin de permettre à l'Afssaps de poursuivre l'évaluation du risque lié à l'utilisation du formaldéhyde dans les produits cosmétiques :

- Etude de toxicité répétée par voie cutanée : Compte-tenu d'une part, des mécanismes d'action du formaldéhyde (induit une irritation locale et une cytotoxicité par contact) et d'autre part, de son potentiel promoteur des tumeurs par voie cutanée, une étude de toxicité répétée par voie cutanée semble la plus appropriée car il n'est pas possible de déduire la NOAEL à partir d'une étude par voie orale.
- Données d'exposition par inhalation : compte tenu des données inexploitable dans la littérature et de l'absence de modèle d'exposition adapté, il semble également nécessaire de disposer de données d'exposition «réalistes» par inhalation, dans les conditions d'utilisation en tant que produit cosmétique.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier à la date de publication

Le rapport d'évaluation du risque lié à l'utilisation du formaldéhyde est transmis au Ministère chargé de la Santé aux fins d'une requête auprès de la Commission européenne en vue d'une évaluation communautaire.

VI. DIVERS

- POINT D'ETAPE SUR LA SAISINE FERTILITE : PRESENTATION DE LA SAISINE ET DE LA METHODOLOGIE

Par note du 21 janvier 2009 adressée au Directeur général de l'Afssaps, Madame la Ministre chargée de la santé a fait part d'évolutions préoccupantes concernant la baisse de la fertilité chez l'homme souvent attribuées à l'emploi de certaines substances chimiques dont l'action procède soit d'une action directe reprotoxique pouvant affecter l'homme, le jeune enfant, l'embryon ou le fœtus lors de son développement prénatal soit d'une action hormono-mimétique lorsqu'il s'agit de perturbateurs endocriniens (PE). Madame la Ministre a donc demandé à l'Afssaps, de réaliser une évaluation du risque sur la part attribuable aux ingrédients présents dans les produits cosmétiques utilisés par la femme enceinte.

Les travaux que l'Afssaps a initiés s'inscrivent dans le cadre d'une expertise collective associant d'autres Agences et l'Inserm.

L'Afssaps souhaite présenter à la Commission les modalités adoptées pour conduire ces travaux

Stratégie d'incrimination des ingrédients en tant que reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens

S'il est généralement admis que les études toxicologiques réglementaires classiques sont en mesure de mettre en évidence un éventuel effet reprotoxique, en ce qui concerne les perturbateurs endocriniens, les connaissances scientifiques demeurent fragmentaires et ne permettent pas actuellement d'adopter une stratégie standardisée pour prédire la perturbation endocrinienne, notamment pour des expositions chroniques aux substances suspectes ou lors de périodes critiques du développement in utero.

Les tests de screening (ou criblage) d'une perturbation endocrinienne sont multiples. Ces tests *in vitro* renseignent sur les mécanismes d'action impliqués mais ne permettent pas de mimer une réponse physiologique *in vivo*. Si les tests *in vitro* présentent l'avantage de permettre un screening d'un éventuel effet perturbateur endocrinien, ils n'ont cependant qu'une faible prédiction des effets *in vivo* chez les animaux de laboratoire et leurs résultats sont donc *a fortiori* difficilement extrapolables à l'homme.

Pour la plupart des substances incriminées en tant que perturbateurs endocriniens, une difficulté majeure d'analyse des données de la littérature tient au déficit d'études *in vivo* conformes aux exigences actuelles. Dès lors, certains résultats sont difficilement interprétables en raison des biais méthodologiques. De plus, certaines études ne permettent pas une comparaison pertinente avec les niveaux d'exposition réalistes de l'homme.

De manière générale, il est vivement suggéré par la communauté scientifique de s'appuyer sur des essais expérimentaux *in vivo* à la lumière des données épidémiologiques à chaque fois que cela est possible, afin de s'assurer de la valeur prédictive de certains tests *in vitro* et par la même d'un réel potentiel de perturbation endocrinienne.

Ainsi, dans le cadre de cette saisine, l'Afssaps se fondera pour sélectionner les ingrédients incriminés reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens sur :

- les études *in vivo* menées selon des exigences reconnues (toxicologie générale, reproduction, multigénération,...) ;
- des essais mécanistiques validés ou menés selon les lignes directrices de l'OCDE ou d'autres instances réglementaires internationales.

Les autres ingrédients incriminés dans la littérature sur la base des essais *in vitro* non validés pourraient faire l'objet d'analyses approfondies lors d'une étape ultérieure.

Sources des ingrédients d'intérêts

Comme indiqué ci-dessus, pour une grande partie d'ingrédients cosmétiques enregistrés dans la base de données européenne CosIng, les éléments d'information nécessaires à leur évaluation ne sont pas disponibles. Il est donc nécessaire de croiser plusieurs sources d'information afin d'identifier une grande partie des ingrédients incriminés.

Les sources possibles sont les substances chimiques :

- évaluées ou en cours de réévaluation au sein de l'Afssaps et suspectées pour leurs effets reprotoxiques ;
- classées toxiques pour la Reproduction de catégorie 3 (CMR 3 (cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction)), substances généralement préoccupantes pour l'homme mais pouvant cependant être présentes si le comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC qui a remplacé le SCCP) a considéré que le seuil de toxicité n'a pas été atteint dans les conditions d'exposition ;
- utilisées dans le cadre des directives sectorielles (additifs alimentaires, médicaments, phytosanitaires...);
- suspectées ou classés par le CSSC ;
- suspectées d'être perturbateurs endocriniens dans le rapport européen DHI (Danish Hydraulic Institute – « study on enhancing the endocrine disruptor : priority list with a focus on low production volume chemicals ») ;
- objets de controverse dans la littérature scientifique, autres que ceux dont l'évaluation est récente et en accord avec les exigences actuelles en matière d'évaluation du risque.

Démarche retenue afin de procéder à l'identification et à la caractérisation du danger ainsi qu'à l'évaluation du risque des ingrédients susceptibles d'être reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens

Tous les ingrédients incriminés reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens selon les critères cités ci-dessus seront identifiés. Lorsqu'une évaluation du danger menée par une instance réglementaire nationale, européenne ou internationale sera disponible, elle sera complétée, le cas échéant, par les dernières données scientifiques disponibles. Lorsque cette évaluation du danger ne sera pas disponible, il sera procédé à sa réalisation. Enfin, une évaluation de l'exposition dans les conditions d'utilisation de l'ingrédient sera menée, et par là même, l'évaluation du risque pour l'utilisateur.

Pour ce faire, les représentants de l'industrie ont été sollicités par courrier en date du 2 juin 2009 pour compléter les données toxicologiques, d'exposition et d'utilisations manquantes.

DISCUSSION PLENIERE

Les remarques suivantes ont été formulées :

- les représentants de l'Industrie précisent l'impossibilité de répondre à la demande de l'Agence dans les délais impartis sur les concentrations et l'usage de ces ingrédients issus de la liste élaborée. De plus, sur les 4 propositions de classement récentes de CMR 3, l'industrie précise qu'elle a décidé de défendre au niveau européen l'usage de 3 de ces 4 substances pour une utilisation cosmétique ; la position finale de l'industrie n'étant pas encore finalisée pour la 4^{ème} substance (cyclohexylamine) ;
- un représentant de l'industrie questionne l'Afssaps sur la présence de 3 autres ingrédients de la liste ; un représentant de l'Agence précise que ces 3 ingrédients proviennent d'une évaluation réalisée par le CIR (« Cosmetic Ingredient Review), groupe d'experts américains désignés conjointement par l'industrie, les autorités sanitaires et les associations de consommateurs. Cette évaluation a mis en exergue un effet reprotoxique. En conséquence, c'est à ce titre qu'ils ont été intégrés dans cette liste ;
- l'inscription d'une substance CMR 2⁴ dans cette liste ;

⁴ Après vérification de l'information avancée la substance en question est bien reprotoxique de catégorie 3 comme il a été présentée en séance (elle est de plus cancérogène de catégorie 2) et toujours présente dans la liste CosIng.

- la remise en question de certains filtres solaires au regard d'éventuels effets perturbateurs endocriniens. Un représentant de l'Afssaps rappelle d'une part, que sur un plan général les substances inscrites dans les annexes à la directive 76/768/CEE modifiée relative aux produits cosmétiques n'ont pas toutes fait l'objet d'un avis du CSSC. D'autre part, concernant les filtres solaires la publication de Schlumpf *et al.* (2001)⁵ incriminait des effets PE de cinq filtres solaires. Pour ces dernières substances, des données ont été fournies au CSSC (anciennement SCCP), démontrant l'absence d'effet oestrogénique chez l'homme dans les conditions d'utilisation (SCCP, 2001)⁶. Les substances reprises dans la liste sont celles pour lesquelles un effet PE a été démontré. Ainsi, lorsqu'il existe des études *in vivo* menées selon les lignes directrices OCDE, elles sont privilégiées par rapport aux études *in vitro* non validées. Lorsqu'il existe une suspicion fondée sur un mécanisme via un test *in vitro*, il est d'usage de confirmer les effets par des essais *in vivo* ou tout au moins par des études de toxicologie générale qui montreraient des effets sur les organes reproducteurs par exemple.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 10 JUIN 2009 ADOPTE A L'UNANIMITE DES MEMBRES PRESENTS ET VOTANTS :

La Commission prend acte de la présentation de la saisine fertilité et de la méthodologie utilisée et souhaite que toutes les informations nécessaires soient communiquées à l'Afssaps par les représentants de l'Industrie.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier à la date de publication.

Au jour de la publication de ce compte rendu, les évaluations en cours portent sur une dizaine d'ingrédients.

⁵ Schlumpf, M., Cotton, B., Conscience, M., Haller, V. Steinmann, B. and Lichtensteiger, W. *In vitro* and *in vivo* estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 3: 239-244.

⁶ Opinion on the Evaluation of Potentially Estrogenic Effects of UV-filters adopted by the SCCNFP during the 17th Plenary meeting of 12 June 2001.
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out145_en.htm