

Numéro unique de document : GT162015013

Date document: 18/05/15

Direction : Direction des Dispositifs Médicaux Thérapeutiques et des Cosmétiques

Pôle : Dispositifs Médicaux grand public et Cosmétiques

Personne en charge : Mme HEULS

GT Produits cosmétiques, les substances et produits biocides et produits de tatouage - GT16201501

Séance du 24 mars 2015 de 14h à 17h en salle 3

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, /secrétaire, évaluateur)	membre, rédacteur,	Présent	Absent /excusé
M. Jean-Claude BEANI	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Jean CADET	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Pascaline DANTAR	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Marie-Josèphe JEAN PASTOR	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Gilberte MARTI-MESTRES	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Catherine PECQUET	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Daniel PERDIZ	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Alain-Claude ROUDOT	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme B. HEULS	Directrice / Secrétaire du GT		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme E. ALLIEZ	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme S. DUBUC	Evaluateur / Référent du GT		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme L. DUCLOS	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme P. GERBOD	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme V. SETIN-PREVOTAT	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme V. PICOT	Inspecteur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme C. VERDIER	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés	Action	Avis nécessaire avant publication	EU	Liens DPI
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption			
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Interprétation de la publication de Bulgheroni et al 2009 dans le cadre de l'évaluation des risques des produits cosmétiques.	Pour discussion	Non		Non
2.2	Rapport allégation 2015 (suite à une saisine de la commission européenne).	Pour information	Non		Non
2.3	Recommandation de bon usage des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans.	Pour discussion	Non		Non
4.	Tour de Table				

Début du GT16201501 : 14H02

1. Adoption de l'ordre du jour

Aucune remarque sur l'ordre du jour. Ordre du jour adopté.

2. Dossiers thématiques

2.1. Interprétation de la publication de Bulgheroni et al 2009 dans le cadre de l'évaluation des risques des produits cosmétiques.

Nom du dossier	Interprétation de la publication de Bulgheroni et al (2009) dans le cadre de l'évaluation des risques des produits cosmétiques.
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Références documentaires	
<u>Publication</u> : <i>Bulgheroni, A., Kinsner-Ovaskainen, A., Hoffmann, S., Hartung, T., and Prieto, P. (2009). Estimation of acute oral toxicity using the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) from the 28 day repeated dose toxicity studies in rats. Regulatory Toxicology and Pharmacology 53, 16-19.</i>	

Présentation de la problématique

L'attention de l'ANSM a été portée sur l'interprétation d'une publication (Bulgheroni et al., 2009) utilisée dans l'évaluation des risques des produits cosmétiques.

Le GT est sollicité sur l'interprétation des conclusions des auteurs et sur l'utilisation des résultats de cette publication dans le cadre d'évaluation de la sécurité notamment des produits cosmétiques.

Un expert a été sollicité par l'ANSM pour l'expertise de cette publication. Il indique que l'objectif de l'étude de Bulgheroni et al réalisée en 2009 est de tenter d'évaluer s'il est possible d'estimer la toxicité orale aiguë en utilisant la NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Level) obtenue lors d'étude de toxicité à dose répétée pendant 28 jours. Cette étude s'inscrit dans le contexte de l'interdiction d'expérimentation animale

Copyright et clause de confidentialité

Séance du 24 mars 2015 de 14h à 17h en salle 3

dans le cadre de la réglementation cosmétique. Cette interdiction prenait effet au 11 mars 2013 soit 4 ans après la date de publication de l'article de Bulgheroni et al (2009).

Les points clés de cette publication ont été présentés : Cette étude s'est fondée sur l'analyse des substances chimiques notifiées dans la base NCD. Après sélection de substances sur certains critères, les auteurs ont identifié une valeur seuil de NOAEL permettant de discriminer les substances non classées comme « toxique oral aiguë » (ayant une $DL_{50} > 2000$ mg/kg) des autres. L'idée était de placer un seuil afin de minimiser les faux négatifs tout en identifiant les produits non toxiques. En analysant la distribution des valeurs de NOAEL dans les 2 classes ($DL_{50} > 2000$ et $DL_{50} < 2000$), les auteurs ont choisi une valeur seuil de NOAEL ≥ 200 mg/kg. Les auteurs précisent qu'il n'est pas possible de fixer un autre seuil pour classer toutes les substances avec des valeurs de NOAEL inférieures à 200 mg/kg due à la distribution aléatoire des valeurs de DL_{50} et au faible nombre de nouveaux produits chimiques notifiés. Ainsi les auteurs concluent que sur la base de valeurs de NOAEL ≥ 200 mg/kg, obtenues dans des études de toxicité répétées de 28 jours, il est possible de correctement identifier les substances non toxiques ($DL_{50} > 2000$ mg/kg). Quant aux substances ayant une NOAEL < 200 mg/kg, une autre approche doit être utilisée.

Afin de débattre, des précisions ont été fournies :

- le seuil fixé par les auteurs de 200 mg/kg n'est pas justifié. En effet, le raisonnement est basé sur les NOAEL aux intervalles suivants 5-50 mg/kg ; 50-300 mg/kg ; 300-2000 mg/kg et >2000 mg/kg. La question relative au raisonnement ou au choix permettant de retenir la valeur de 200 et non la valeur de 300 mg/kg qui est une des valeurs supérieures d'un des intervalles se pose.
- Compte tenu que les auteurs indiquent qu'il n'est pas possible de fixer un autre seuil pour classer toutes les substances avec des valeurs de NOAEL inférieures à 200 mg/kg due à la distribution aléatoire des valeurs de DL_{50} , par conséquent l'utilisation d'une NOAEL fixée à 20 mg/kg dans le cadre d'un calcul de marge de sécurité demande à être discutée.

Puis, une discussion s'est engagée sur la pertinence de l'utilisation actuellement de cette publication, sur la réciprocité du raisonnement (déduire une NOAEL à partir d'une LD50) et sur l'utilisation d'une NOAEL de 20 mg/kg dans le cadre d'un calcul de marge de sécurité lorsque des données de toxicité générale sont disponibles.

Concernant la conclusion de cette publication et la valeur de NOAEL ≥ 200 mg/kg retenue par les auteurs, il est souligné par un expert que le raisonnement de cette publication est en définitif fondé sur peu de substances chimiques compte tenu des critères de sélection évoqués dans l'article. De plus, sur les 5000 substances sélectionnées, il existe 1% de « faux négatifs » représentant une cinquantaine de molécules, ce qui est peu satisfaisant (*[...] compounds (i.e. <1%), all being in the harmful class (LD50 300–2000 mg/kg), were misclassified as non-toxic [...]*).

Un expert souligne que la réciprocité (déduire une NOAEL à partir d'une LD50) n'est pas faisable, car si on a une LD50 supérieure 2000 mg/kg, l'article montre bien qu'il y a une répartition équitable entre les NOAELs supérieures et inférieures à 200 mg/kg.

En outre, les experts ont insisté sur le fait que la valeur de NOAEL de 20 mg/kg n'est pas mentionnée dans la publication. Un expert a posé l'hypothèse que cette valeur de 20 mg/kg pourrait être issue de cette publication dans la mesure où un coefficient de sécurité de 10 serait utilisé. De plus, un expert a fait remarquer que même si le nombre de substances concernées par une NOAEL inférieure à 20 mg/kg n'est pas important, néanmoins aucune donnée ne permet de l'affirmer.

Un expert évoque que ce sujet pourrait être comparé à l'utilisation du TTC (Threshold of Toxicological Concern), en insistant que le TTC n'est pas utilisable dans une évaluation du risque mais dans des conditions particulières et selon des règles strictes.

Un expert dermatologue demande comment il est possible de transposer une toxicité chronique à partir d'une toxicité aiguë. Un expert toxicologue répond que la même base de raisonnement peut être utilisée dans le calcul des ARfD (*Acute Reference Dose*) représentant un seuil de toxicité aiguë calculée à partir d'études 28 jours, selon l'OCDE. Ceci expliquerait également que la NOAEL n'est pas été sélectionnée sur une étude de 90 jours comme le recommande le SCCS. Un représentant de l'agence précise que selon le Règlement Cosmétique 1223/2009, il n'est pas possible d'utiliser une DL_{50} pour le calcul de marge de sécurité.

Après avoir débattu, les experts sont unanimes pour conclure que :

Copyright et clause de confidentialité

Séance du 24 mars 2015 de 14h à 17h en salle 3

- sur la base de cette publication, il ne peut pas être retenu une NOAEL de 20 mg/kg pour les substances pour lesquelles on ne dispose pas de valeurs de NOAEL.
- à aucun moment dans cette publication, il est indiqué qu'il est possible de déduire une NOAEL à partir d'une LD50.

Un expert demande quelles seront les actions de l'agence sur des dossiers pouvant comporter dans leurs évaluations de sécurité des NOAEL pour des substances fixées à 20 mg/kg, en prenant comme source cette publication.

Un représentant de l'agence répond que l'agence continue ses investigations. Cependant à l'heure actuelle, l'agence n'a pas encore définie de méthode de travail et de calendrier d'actions. Si nécessaire, un échange au niveau européen sera réalisé.

Question posée N°1	Selon vous, les conclusions des auteurs indiquent-elles que sur la base d'études répétées où un seuil d'une NOAEL de 200 mg/kg a été établi, il peut être déduit une DL50 > 2000 mg/kg p.c. sans avoir besoin de réaliser spécifiquement des tests de toxicité aiguë sur les animaux ?
---------------------------	--

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	7
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Question posée N°2	Selon vous, la réciprocité suivante peut-elle être réalisée : en présence uniquement de données de toxicité générale (tous types de données, hormis des données de toxicité répétées) sur une substance, une NOAEL de 200 mg/kg peut-elle être retenue et prise en compte dans un calcul de marge de sécurité ?
---------------------------	---

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	7
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	7
Nombre d'abstention	0

Question posée N°3	Selon vous, la réciprocité suivante peut-elle être réalisée : en présence uniquement de données de toxicité générale (tous types de données, hormis des données de toxicité répétées) sur une substance, une NOAEL de 20 mg/kg peut-elle être retenue et prise en compte dans un calcul de marge de sécurité ?
---------------------------	--

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	7
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	7
Nombre d'abstention	0

2.2. Rapport allégation 2015 (suite à une saisine de la commission européenne)

Nom du dossier	Rapport allégation 2015 (suite à une saisine de la commission européenne)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

L'article 20 du règlement (CE) n° 1223/2009 prévoit que la Commission européenne présente au Parlement européen et au Conseil le 11 juillet 2016 au plus tard un rapport concernant l'utilisation des allégations cosmétiques. Ce dernier a pour objet de vérifier la conformité juridique des allégations avec les critères communs imposés par le règlement (CE) n°655/2013 en vigueur depuis le 11 juillet 2013. L'établissement de critères communs vise avant tout à garantir un niveau élevé de protection des utilisateurs finaux, notamment contre les allégations trompeuses relatives à des produits cosmétiques.

C'est pourquoi la Commission européenne a sollicité les autorités compétentes afin de répondre à cette problématique. Les actions de surveillance de marché envisagées par l'ANSM ont été présentées en séance.

La demande de la Commission européenne a été présentée aux experts en précisant que la Commission souhaite une approche commune au niveau de l'Union qui facilitera la coopération administrative entre les autorités compétentes des États membres et empêchera des distorsions sur le marché intérieur.

La commission a émis des recommandations pour vérifier toutes les formes d'allégation en ciblant les allégations trompeuses. La surveillance doit s'effectuer sur une année civile. Une liste non exhaustive de questions est proposée par la commission de manière à orienter l'élaboration de l'action de surveillance du marché.

Après un rappel du contexte réglementaire, les thématiques identifiées par l'ANSM ont été présentée aux experts du groupe et des exemples d'allégations fournies par l'Europe ont été présentés.

2.3.Recommandation de bon usage des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans

Nom du dossier	Recommandation de bon usage des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans.
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Projet de rapport : Recommandations de bon usage des produits version_1-2015

Présentation de la problématique

La réglementation cosmétique actuelle prévoit notamment qu'une évaluation spécifique de la sécurité pour la santé humaine des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans soit réalisée. Pour autant, les parents ont aussi un rôle essentiel à jouer dans le cadre d'une bonne utilisation d'un produit cosmétique destiné aux bébés. Dans le cadre de ses missions d'information, l'ANSM souhaite diffuser auprès des consommateurs des recommandations spécifiques à cette population.

Dans le cadre de la promotion du bon usage des produits de santé, l'ANSM souhaite publier des recommandations concernant les cosmétiques pour enfants de moins de trois ans à destination des consommateurs et notamment des parents. Un travail avait été initié puis arrêté en 2010 dans la continuité des recommandations destinées aux industriels « recommandations relatives aux caractéristiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans ». L'ébauche de document produite alors a été présentée et succinctement discuté lors de la séance. Il est proposé de le reprendre comme base de travail.

Les membres du groupe ont confirmé l'intérêt d'un tel travail, insistant néanmoins sur le fait que pour qu'il soit efficace, une simple communication sur le site de l'ANSM ne sera pas suffisante : il faudra trouver un moyen de diffuser l'information auprès du public concerné.

Concernant le plan de communication sur ces recommandations, un plan de déploiement pourra être envisagé en invitant la direction de la communication par exemple, lors du prochain GT16.

Question posée N°1	Etes-vous d'accord pour reprendre comme base de travail le document (ci-joint) qui avait été commencé en 2010 et devra être complété et mis à jour ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global	6	
Nombre d'avis favorables	6	
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		

Question posée N°2	Etes-vous d'accord sur le plan général proposé ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global	6	
Nombre d'avis favorables	6 -> plan général adopté	
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		

Question posée N°3	Certaines sections du document vous semblent elles inutiles ou à supprimer ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global	6	
Nombre d'avis favorables	6 -> parties à supprimer et à simplifier : Supprimer certain paragraphes + Vulgariser le langage pour le public et limiter l'aspect réglementaire.	
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		

Question posée N°4	Avez-vous des propositions de sections complémentaires à ajouter ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global	6	
Nombre d'avis favorables	6 -> Ajout d'encart : A faire / A ne pas faire	
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		

Question posée N°5	1) Avez-vous noté des informations obsolètes ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		6

Question posée N°6	Avez-vous noté des points majeurs à corriger ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		6

3. Tour de table

A-C Roudot a présenté les premières données de son équipe sur les données d'exposition du produit cosmétique (travaux en collaboration avec l'ANSM). Les travaux portent sur 150 produits cosmétiques avec une approche spécifique sur les femmes enceintes et jeunes enfants. Trois enquêtes ont été réalisées. Des mesures de la quantité de produits ont été effectuées. Ainsi, une quantité très importante de données a été collectée et est en cours de traitement depuis janvier-15.

Une présentation des résultats de ces études aura lieu lors de la journée de réglementation COSMED en mai-15.

Fin du GT16201501 : 16h10