

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

## **ADDENDUM**

### **au compte rendu de la réunion de la commission de cosmétologie du 10 juin 2010**

#### **EVALUATION DU RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DES DÉRIVÉS DE LA VITAMINE A (RETINOL, PALMITATE DE RETINYL, ACÉTATE DE RETINYL) DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES**

Sortie physique lors de ce point : des représentants de l'industrie (M. BRIN, M. BOURRUST, M. FROMAGEOT) et d'un expert (M. LEPOITTEVIN) hormis la firme requérante et la FEBEA mandatée par cette dernière pour la représenter.

#### **Rappel du contexte**

L'AFSSAPS a été amenée à procéder à l'évaluation du risque pour l'homme lié à l'utilisation de la vitamine A et ses dérivés, en vue de son emploi en cosmétique -l'objectif étant d'informer la Commission Européenne de cette évaluation afin que des mesures puissent, le cas échéant, être prises au niveau européen.

La demande concerne trois dérivés de la vitamine A :

- un alcool : le rétinol (ROL) ;
- deux esters : le palmitate de rétinyl (PR) et l'acétate de rétinyl (AR).

Les concentrations d'utilisation souhaitées en Rétinol Equivalent (RE) par les industriels dans les différentes catégories de produits cosmétiques listées sont définies de la manière suivante :

- crèmes pour le visage et mains et autres produits non rincés : 0,01 à 0,3%
- lotions corporelles : 0,01 à 0,05%
- produits rincés : 0,01 à 0,3%

Les concentrations maximales d'utilisation souhaitées par les industriels sont les suivantes :

- ROL : 0,3% ;
- PR : 0,55%.

L'évaluation de ce dossier par l'AFSSAPS a consisté en :

- L'analyse critique des études fournies dans le dossier ;
- la mise à jour de la revue de la littérature ;
- un rapport d'évaluation du risque ;
- la rédaction d'un avis destiné à la Commission européenne.

## **Synthèse de l'évaluation du risque**

La vitamine A est une vitamine liposoluble qui joue un rôle important dans diverses fonctions physiologiques dont la vision, la croissance des os, la fonction immunitaire, la reproduction, la différenciation et la division cellulaire. L'alimentation est la principale source d'exposition à la vitamine A (foie, produits laitiers, huile de foie de morue,...). Un apport excessif en vitamine A peut provoquer des effets néfastes chez l'homme.

Afin d'assurer l'innocuité de la vitamine A pour l'homme et proposer des valeurs limites recommandées, le comité scientifique de l'alimentation humaine (SCF, Scientific Committee on Food<sup>1</sup>), a réalisé en 2002, une évaluation du risque sur la base d'études toxicologiques chez les animaux de laboratoire et d'études épidémiologiques disponibles. Les effets néfastes liés à une forte exposition à la vitamine A qui ont été identifiés sont les suivants :

- gonflement de la fontanelle des nourrissons ;
- hépatotoxicité ;
- effet sur le métabolisme lipidique ;
- effet sur le métabolisme osseux ;
- tératogénèse.

L'analyse des données disponibles a permis au SCF de recommander des niveaux tolérables d'exposition (Tolerable Upper Intake Level) listés ci-dessous pour les effets sus-cités :

- gonflement de la fontanelle des nourrissons : 7500 µg RE/j ;
- hépatotoxicité : 7500 µg RE/j ;
- effet sur le métabolisme lipidique : 7500 µg RE/j ;
- effet sur le métabolisme osseux : 1500 µg RE/j ;
- tératogénèse : > 3000 µg RE/j.

Les niveaux tolérables d'exposition les plus bas retenus concernant les effets tératogène et d'ostéoporose ont été considérés comme valeurs de références pour l'évaluation du risque de la vitamine A en tant que substance dans les produits cosmétiques.

Dans la mesure où l'apport le plus important est alimentaire, l'exposition par l'aliment a donc été examinée.

Selon le rapport de l'EFSA (2008)<sup>2</sup>, la France présente les plus fortes consommations en vitamine A préformée (3445 µg de RE/j au 95<sup>e</sup> percentile). Cette valeur dépasse la valeur limite recommandée de 3000 µg RE/j chez la femme en âge de procréer. Un récent rapport de l'Afssa (INCA 2, 2009)<sup>3</sup> fait état de nouvelles données actualisées. Des précisions ont été demandées à l'Afssa afin d'obtenir des données de consommation supplémentaires au 95<sup>e</sup> et 97,5<sup>e</sup> percentile dans l'alimentation courante et les compléments alimentaires. Ces dernières montrent que les valeurs limites pour les effets tératogènes (> 3000 µg RE/j) et pour les effets d'ostéoporose (> 1500 µg RE/j) peuvent être dépassées chez environ 2,3% des femmes en âge de procréer et chez environ 14% de femmes post-ménopausée respectivement.

Ces données montrent que dans tous les cas, le dépassement des valeurs limites en vitamine A sont exclusivement d'origine alimentaire.

Sur la base de ces conclusions, un apport supplémentaire provenant de produits cosmétiques était difficilement acceptable, si toutefois une absorption cutanée était montrée.

---

<sup>1</sup> Scientific Committee on Food (SCF) (2002). Opinion on the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (retinol and retinyl ester).

<sup>2</sup> European Food Safety Authority (EFSA) (2008) Consequences for the consumer of the use of Vitamin A in animal nutrition, Scientific Opinion of the panel on additives and products or substances used in Animal Feed.

<sup>3</sup> Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) (2009). Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) réalisée entre 2006 et 2007.

Une étude réalisée par l'Industrie (Nohynek *et al.*, 2006)<sup>4</sup> chez 24 femmes montre que, contrairement à la voie orale, l'exposition par voie cutanée pendant 21 jours n'augmente pas la concentration endogène des rétinoïdes plasmatiques. Une réévaluation complète comprenant l'analyse statistique des données brutes<sup>5</sup> transmises à l'AFSSAPS a été effectuée et a confirmé les conclusions des auteurs.

Cette étude permet donc de considérer que l'exposition à la vitamine A dans les produits cosmétiques par voie cutanée n'est pas de nature à modifier l'exposition globale à cette substance. Ainsi, il est possible d'envisager son utilisation dans les produits cosmétiques, sous réserve que les études fournies sur la tolérance locale permettent de conclure à l'absence d'effets indésirables dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation.

Les études de phototoxicité disponibles chez les animaux de laboratoire ont montré une absence d'effets photo-irritant et photosensibilisant. Les études *in vitro* de photogénotoxicité aboutissent à des résultats contradictoires sur des modèles de génotoxicité en fonction de l'exposition aux UVA.

De nouveaux éléments apportés par le Concept Paper de l'EMA (2008) et les conclusions de l'IWGT (International Workshop on Genotoxicity Testing, 2009) permettent d'accepter l'idée selon laquelle il n'est pas nécessaire de réaliser un test de photogénotoxicité si une substance n'est pas phototoxique car les mécanismes d'action de phototoxicité et de photogénotoxicité sont identiques.

Les études fournies chez l'homme montrent néanmoins des réactions d'intolérance locale se manifestant par de l'irritation, et ceci à des concentrations inférieures à 0,3% en RE. Outre la concentration dans le produit fini de dérivés de vitamine A, il a été conclu que la formulation du produit cosmétique jouait un rôle important dans la survenue des réactions irritatives.

Par ailleurs, il est à noter qu'aucune donnée relative à l'évaluation de la tolérance locale de l'acétate de rétinyl n'a été fournie. En conséquence, il n'a pas été possible de conclure sur sa tolérance dans les produits cosmétiques.

Enfin, les études chez l'homme ont montré une absence de potentiel phototoxique à des concentrations jusqu'à 0,15% en RE. Aucune étude n'a été fournie par l'Industrie avec des concentrations supérieures à 0,15%.

### **Discussion plénière**

Le rapport présenté en séance n'a pas fait l'objet de commentaires en séance par les membres de la commission de cosmétologie.

Les membres de la commission se montrent favorables à l'évaluation du risque lié à l'utilisation de dérivés de vitamine A dans les produits cosmétiques, présentée en séance.

### **AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE APPROUVE À L'UNANIMITÉ DES MEMBRES PRÉSENTS ET VOTANTS :**

**AVIS FAVORABLE** à l'utilisation des dérivés de Vitamine A suivants : Rétinol et Palmitate de Rétinyl dans les produits cosmétiques jusqu'à la concentration maximale de 0,15% en Rétinol Equivalent.

Par ailleurs, compte tenu qu'aucune donnée relative à l'évaluation de la tolérance locale de l'acétate de rétinyl n'a été fournie, il n'a pas été possible de conclure sur l'évaluation du risque liée à l'utilisation de cette substance dans les produits cosmétiques.

---

<sup>4</sup> Nohynek, G.J., Meuling, W.J.A., Vaes, W.H.J., Lawrence, R.S., Shapiro, S., Schulte, S., Steiling, W., Bausch, J., Gerber, E., Sasa, H., Nau, H. (2006) Repeated topical treatment, in contrast to single oral doses, with Vitamin A-containing preparations does not affect plasma concentrations of retinol, retinyl esters or retinoic acids in female subjects of child-bearing age. *Toxicology Letters*. 163 : 65–76.

<sup>5</sup> Retinol Task Force (2005) Effect of topically applied retinol or retinyl palmitate on retinoic acids plasma concentrations in healthy women, TNO report V5358, TNO Quality of Life, Zeist, Netherlands, 14 September 2005.

