

Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques, des biocides  
Département de l'évaluation des produits cosmétiques, des biocides et tatouages

**TEST CLINIQUE FINAL DE SECURITE D'UN  
PRODUIT COSMETIQUE EN VUE DE  
CONFIRMER SON ABSENCE DE POTENTIEL  
SENSIBILISANT CUTANE RETARDE :**

**RECOMMANDATIONS AUX PROMOTEURS DE  
RECHERCHE ET AUX PRESTATAIRES DE  
SERVICE**

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	3
PRE-REQUIS ET DEMARCHE D'EVALUATION DU RISQUE.....	4
Contexte .....	4
Démarche d'évaluation pour un produit cosmétique .....	4
PROTOCOLE et METHODOLOGIE DU TCFS .....	5
Objectifs .....	5
Méthodologie.....	5
Sujets .....	5
Produits .....	6
Déroulement de la recherche.....	6
Sorties d'étude / critères d'arrêt .....	8
Recueil des données.....	8
Expression des résultats .....	8
Rapport .....	8
SUIVI DES VOLONTAIRES AYANT PARTICIPE A CE TYPE D'ESSAIS.....	9
ASPECTS ETHIQUES.....	10
ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	10
CONCLUSION .....	11
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	11

# INTRODUCTION

Une réflexion concernant les tests à réaliser chez l'homme en vue de vérifier la tolérance, l'allergénicité et la photoallergénicité des produits cosmétiques a été initiée au sein du groupe de travail « sécurité d'emploi des produits cosmétiques » et portée devant la commission nationale de cosmétologie en 2006. En effet, ont été évoqués l'absence de valeur prédictive des tests cliniques de type HRIPT (human repeated insulted patch test) et l'aspect non éthique qu'ils présentent, compte tenu du risque d'induction de sensibilisation chez les sujets se prêtant à ce type de recherches biomédicales, dans les conditions de réalisation actuelles. L'objectif de ces tests a aussi donné lieu à controverse, puisque selon une même méthodologie, ils sont utilisés :

- soit dans le cadre du développement d'un produit pour prédire ou déterminer l'absence de potentiel sensibilisant cutané d'une substance ou d'un produit cosmétique,
- soit dans le cadre d'un contrôle final de sécurité avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique en vue de confirmer son absence de potentiel sensibilisant cutané.

A ce jour, aucune alternative à ce type de tests n'est disponible : les tests sur l'animal sont interdits pour les produits cosmétiques finis depuis septembre 2004, aucune méthode *in vitro* n'est validée pour les produits cosmétiques finis, aucun autre test clinique prédictif du potentiel sensibilisant cutané n'est disponible.

Aussi, l'industrie estime que ce type d'essai clinique est le seul permettant de confirmer l'absence de potentiel sensibilisant cutané d'un produit cosmétique et par voie de conséquence de stopper la commercialisation de produits cosmétiques susceptibles de présenter un risque pour la santé humaine.

Face à la demande forte de l'industrie de conserver ce type de test, l'Afssaps a décidé de mettre en œuvre les présentes recommandations en vue d'assurer une meilleure sécurité des sujets participant à ce type d'essai.

Ce type de test n'est acceptable que comme test final de sécurité d'un produit cosmétique, c'est-à-dire en vue de confirmer l'absence de potentiel sensibilisant cutané de ce produit cosmétique préalablement à sa mise sur le marché. Il sera qualifié de test clinique final de sécurité (TCFS).

Les présentes recommandations ont pour objectif de décrire les pré-requis et la démarche d'évaluation des risques à mettre en œuvre, pour chaque produit cosmétique, préalablement à la réalisation éventuelle du TCFS, de déterminer une méthodologie commune pour le TCFS, ainsi que de définir les conditions d'inclusion et de suivi des sujets éligibles pour la réalisation du TCFS.

Elles sont destinées aux fabricants (ou leur représentant ou la personne pour le compte de laquelle le produit cosmétique est fabriqué), aux responsables de la mise sur le marché, aux évaluateurs de la sécurité, aux prestataires de service réalisant ce test clinique.

# PRE-REQUIS ET DEMARCHE D'EVALUATION DU RISQUE

## Contexte

L'exposition volontaire de l'homme à des substances chimiques, afin d'en déterminer le potentiel de sensibilisation, n'est plus acceptable. Néanmoins, la mise en place d'un test clinique final de sécurité (TCFS) chez l'Homme, afin de confirmer en tout dernier ressort l'innocuité d'un produit cosmétique, est envisageable. Cette exposition volontaire ne peut se faire que si un processus préalable d'évaluation du risque a été conduit en accord avec les normes actuelles de la toxicologie. Il s'agit notamment d'évaluer individuellement les différentes substances du produit (*données toxicologiques, données physico-chimiques, taux de pureté, taux d'impureté, type d'impureté, stabilité, qualité, données bibliographiques ...*), de déterminer, dans la mesure du possible, des valeurs toxicologiques de référence, puis de mener une évaluation quantitative du risque prenant en compte le potentiel, l'exposition et les différents facteurs de sécurité.

Pour des raisons historiques, tenant aux limitations des tests réglementaires définis par la recommandation OCDE 406 [1], les aspects quantitatifs n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation du risque de sensibilisation. Le développement et la validation du Local Lymph Node Assay (LLNA [2]) comme test réglementaire (recommandation OCDE 429) et la définition de la valeur de l'EC3 a permis la définition de seuils de sensibilisation. À partir de la valeur de l'EC3, il est possible de proposer une valeur du NESIL (Non Expected Sensitization Induction Level) qui représente, pour la sensibilisation, l'équivalent de la valeur du NOAEL (Non Observed Adverse Effect Level) généralement utilisé en toxicologie. Il est actuellement admis que cette valeur doit être exprimée en dose par unité de surface [3]. Une démarche d'évaluation quantitative pourrait éventuellement reposer sur les données issues du LLNA, quand la réalisation de ce test est possible.

## Démarche d'évaluation pour un produit cosmétique

Avant la réalisation d'un test clinique final de sécurité, une évaluation des risques de sensibilisation doit être effectuée. Il est de la responsabilité de l'industriel de justifier qu'aucune substance sensibilisante n'est utilisée dans des conditions (concentration, système formulatoire...) pouvant potentiellement présenter un risque allergisant dans les conditions de l'étude. A ce stade, il convient d'introduire une différence entre les substances « historiques » et les « nouvelles » substances.

a) Pour les substances historiques, il appartient à l'industriel de disposer de tous les éléments garantissant l'absence de potentiel sensibilisant aux concentrations et dans la formulation proposée. Les substances présentant un potentiel sensibilisant, établi par des études expérimentales et/ou d'usage, doivent faire l'objet d'un examen particulier justifiant que leur dose dans la formulation ne présente pas de risque de sensibilisation prévisible. Les données bibliographiques ou toutes autres données pertinentes disponibles permettant d'étayer la démarche devront être mises à jour.

b) Pour les nouvelles substances, une démarche d'évaluation complète devra être menée, démontrant l'absence de risque de sensibilisation (potentiel sensibilisant nul ou niveau d'exposition insuffisant pour induire un risque de sensibilisation). Bien que non applicable à toutes les substances, l'outil le plus pertinent permettant l'estimation des seuils de sensibilisation reste, en l'état actuel des connaissances, le modèle « Quantitative Risk assessment » (QRA) [4], associé au test LLNA.

# PROTOCOLE et METHODOLOGIE DU TCFS

## Objectifs

L'objectif principal de cet essai clinique est de confirmer que l'application réitérée d'un produit cosmétique dans des conditions d'utilisation maximalisées, chez des volontaires sains, n'entraîne pas de réactions d'allergie de contact retardée.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la compatibilité cutanée (irritation) du produit d'une part après application cutanée unique et d'autre part après utilisation réitérée.

## Méthodologie

L'essai est réalisé en ouvert, sans randomisation des sites d'application.

## Sujets

### Nombre

Le nombre de sujets nécessaires dépend à la fois du risque considéré comme acceptable de conclure à tort que le produit n'entraîne pas de réaction d'allergie de contact retardée ( $\alpha$ ) alors qu'il est sensibilisant et de la prévalence de l'apparition de réactions d'allergie de contact retardée dans la population considérée ( $p$ ). Dans le cas particulier où l'on observerait aucune réaction sur l'ensemble des sujets de l'étude, le nombre de sujets nécessaire ( $n$ ) serait  $n = \frac{\log(\alpha)}{\log(1-p)}$ . Pour exemple, dans une population où la prévalence des réactions d'allergie de contact retardée serait de 0,01 (1 %), si l'on a observé aucune réaction d'hypersensibilité retardée, on pourrait affirmer que le produit ne donne pas de réaction d'allergie de contact retardée avec un risque  $\alpha$  de 0,05 (5 %) de se tromper si le nombre de sujets étudié est de 298.

### Critères d'inclusion

- . sujets sains de sexe masculin ou féminin ;
- . ne présentant pas d'allergie de contact retardée avérée. Cette information doit être vérifiée lors d'un examen médical réalisé préalablement à la mise en œuvre de l'essai clinique et confirmée par l'investigateur, lors de l'inclusion ;
- . âgés de 18 à 65-70 ans ;
- . ayant donné leur accord et ayant signé un consentement éclairé, libre et exprès.

### Critères de non inclusion

- . volontaires ayant participé à un essai de ce type, ou de type photo-sensibilisation au cours des 4 derniers mois (au maximum 3 essais de ces types par an) ;
- . femmes enceintes ou allaitantes ou n'utilisant pas une contraception médicalement sûre pour celles en âge de procréer ;
- . sujets présentant :
  - une affection rédhibitoire pour l'essai concerné ;
  - un déficit immunitaire ;
  - des antécédents allergiques ;
  - une affection cutanée ;
- . sujets étant sous traitement en particulier par antihistaminiques, corticoïdes, antibiotiques, immunosuppresseurs ... ;
- . et toute autre cause que l'investigateur juge incompatible avec le bon déroulement de l'étude.

## Sélection, recrutement et inclusion

Les sujets sélectionnés appartiennent à un panel identifié et répertorié. Ils sont recrutés sur la base d'un examen médical de façon à éliminer les sujets présentant un risque médical particulier. Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont vérifiés et respectés dans leur totalité.

Préalablement à leur inclusion dans l'essai, l'investigateur ou un médecin qui le représente informe clairement et précisément les sujets sur l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche, les contraintes et les risques prévisibles notamment en matière de sensibilisation (afficher clairement dans la note d'information les allergènes listés avec obligation d'étiquetage), l'existence d'un contrat d'assurance de type « responsabilité civile » souscrit par le promoteur pour couvrir l'essai, la période d'exclusion. Il les informe également sur leur droit de refuser de participer à cet essai et la possibilité de retirer leur consentement à tout moment sans encourir aucun dommage. Ces informations sont également regroupées dans un document remis aux sujets qui contient aussi les coordonnées des personnes à joindre en cas de réaction. L'investigateur ou un médecin qui le représente obtient ensuite le consentement écrit de tous les sujets.

## Contraintes liées à la recherche

- . Ne pas s'exposer au soleil, ni aux U.V. pendant toute la durée de l'essai.
- . Ne pas appliquer de cosmétiques, ni de topiques au niveau des zones d'application.
- . Ne pas débuter de traitements médicamenteux sans en informer l'investigateur.

## **Produits**

Le nombre maximum de produits cosmétiques pouvant être testés par essai est de 10 à 20 au maximum. A noter que plus le nombre de produits testés est élevé, plus le risque de sensibilisation pour les volontaires s'accroît.

Le promoteur fournit les produits cosmétiques à tester et transmet à l'investigateur les informations suivantes :

- Nom, numéro de formule, numéro de lot ;
- Formule qualitative et quantitative ;
- Catégorie ;
- Forme galénique ;
- Couleur ;
- Date de fabrication ;
- Conditionnement ;
- Conditions de conservation et de stockage ;
- Attestation d'engagement sur la propreté microbiologique, sur l'efficacité du système conservateur, sur la stabilité et sur l'innocuité. L'attestation couvre l'ensemble des données nécessaires pour garantir la sécurité pour la santé humaine, à l'exception de celles fournies ultérieurement par ce test clinique final de sécurité et les autres investigations cliniques. Cette attestation prendra en compte les données de tolérance éventuelles ;
- Conditions d'utilisation dans le cadre de l'essai (application du produit tel quel, à mélanger extemporanément, à diluer, à laisser évaporer, ..., en occlusif, en semi-occlusif).

## **Déroulement de la recherche**

### Plan expérimental

L'essai clinique dure 6 semaines et comprend 3 phases :

- La phase d'induction ou de contact de 3 semaines : 9 applications répétées du produit étudié sont réalisées sur la même zone cutanée (dos ou bras), au niveau des mêmes sites, en occlusif ou semi-occlusif, pendant 48 heures (en semaine) ou 72 heures (week-end), pendant 3 semaines consécutives. Pour certains produits cosmétiques potentiellement irritants, les patchs peuvent être laissés en place pendant 24 heures, avec un rythme d'application inchangé. Les éventuelles réactions cutanées sont évaluées visuellement 30 minutes après le retrait des patchs, au minimum après la première application.
- La phase de repos de 2 semaines, au cours de laquelle aucune application n'est effectuée.
- La phase de révélation ou de ré-exposition qui consiste en l'application unique du produit étudié sur une zone vierge, ainsi qu'éventuellement sur la zone testée lors de l'induction, en occlusif ou semi-occlusif, pendant 48 heures (24 heures si les applications étaient de 24 heures lors de la phase d'induction). Les éventuelles réactions cutanées sont évaluées visuellement 30 minutes, 24 heures (en option) et 48 heures après le retrait des patchs, et plus tard si besoin. Les sujets sont suivis jusqu'à disparition des manifestations.

## Matériel

Les patchs généralement utilisés sont de type occlusif de façon à obtenir des conditions d'application maximalisées. Le produit est déposé directement dans la chambre d'isolement/ cupule s'il est pâteux ou visqueux. S'il se présente sous forme liquide, il est déposé sur un support de type papier filtre. Les poudres sont quant à elles déposées sur un excipient neutre de type vaseline mis dans la cupule. Les produits à usage rincé doivent être dilués à une concentration maximale non irritante.

Pour des produits irritants, les patchs utilisés sont de type semi-occlusif.

Ces patchs permettent une exposition de l'ordre de 40 à 50  $\mu\text{l}/\text{cm}^2$  ou 40 à 50  $\text{mg}/\text{cm}^2$ .

Le même type de patch doit être utilisé tout au long de l'essai.

## Méthode

Les surfaces d'application retenues sont la partie supérieure du dos ou la face externe des bras des volontaires. Elles doivent être exemptes de cicatrices, de grain de beauté, de tache de rousseur, et de toute anomalie pouvant interférer avec les évaluations. Préalablement aux applications, elles sont nettoyées avec de l'eau distillée ou du sérum physiologique, puis séchées.

Le(s) produit(s) à étudier est (sont) déposé(s) sur les patchs (un produit par chambre d'isolement ou patch) et appliqué(s) sur la zone latéro-vertébrale ou la face externe du bras du volontaire. Un ou des patchs « seuls », c'est-à-dire sans produit (chambre d'isolement seule ou avec filtre humidifié à l'eau distillée ou excipient tel que vaseline) sont apposés comme témoins négatifs sur la même zone corporelle du volontaire, dans les mêmes conditions.

L'application du (des) produit(s) à étudier lors de la phase de révélation est réalisée au niveau d'une zone vierge, ainsi qu'éventuellement au niveau du site initial de la phase d'induction.

## Observations et examens cliniques

### *Temps de lecture*

- . 30 minutes après l'enlèvement du premier patch lors de la phase d'induction ;
- . 30 minutes, 24 heures (en option) et 48 heures après l'enlèvement des patchs lors de la phase de révélation.

En cas de réactions, des lectures sont réalisées jusqu'à leur disparition.

### *Conditions de lecture*

Les évaluations cutanées sont effectuées par l'investigateur ou un médecin le représentant lors de la première lecture de la phase d'induction, et lors de toutes les lectures de la phase de révélation. Elles sont effectuées dans des conditions d'éclairage « type lumière du jour » et de positionnement des sujets identiques.

### *Echelles de lecture*

Les lectures sont réalisées selon les échelles de cotation suivantes :

Scores de 0 à 4 pour l'érythème

Niveau de la réaction selon l'échelle de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG - de 0 à +++). Un score supérieur ou égal à 2+ indique une réaction d'allergie de contact

Les autres réactions / anomalies telles que papules, vésicules, bulles, desquamation, sécheresse, coloration, aspect luisant, aspect fripé sont également relevées. Les signes subjectifs sont également notés.

### *Cas particuliers de réactions et conduite à tenir*

En cas de réaction d'irritation au support (patch), celui-ci est positionné à un autre endroit à proximité du site initial. Si une réaction d'irritation est de nouveau observée, les applications sont définitivement stoppées.

Au cours de la phase d'induction, si l'investigateur observe au niveau d'un site d'application d'un produit étudié, dès la 2<sup>ème</sup> application, une réaction de type érythème avec un score supérieur ou égal à 2, les applications sont poursuivies sur un autre site, à proximité du précédent, avec poursuite des lectures sur les 2 sites jusqu'à la fin de l'induction. Si une nouvelle réaction apparaît, l'application du produit suspecté sera définitivement stoppée.

Au cours de la phase d'induction, si l'investigateur observe au niveau d'un site d'application d'un produit étudié, dès la 2<sup>ème</sup> application, une réaction de type érythème avec un score supérieur ou égal à 1, avec un œdème ou des infiltrations discrètes avec quelques papules, les

applications sont poursuivies sur un autre site, à proximité du précédent, avec poursuite des lectures sur les 2 sites jusqu'à la fin de l'induction. Si une nouvelle réaction apparaît, l'application du produit suspecté sera définitivement stoppée.

En cas de suspicion de réaction d'allergie, il est proposé au sujet une nouvelle application du produit lors de la phase de ré-exposition pour confirmer la réaction et identifier la substance (ou les substances) en cause. Cette ré-exposition sera réalisée dans un délai minimum de 3 semaines après disparition de la réaction initiale. Les conditions de ré-exposition sont à discuter entre l'investigateur et le promoteur : produit pur, dilué, détails des substances, combinaison de substances, patch occlusif, semi-occlusif, application de la même durée que l'application initiale et selon les mêmes modalités, lecture 30 minutes, 24 heures (en option), 48 heures après le retrait des patchs et plus tard si besoin. Le sujet est suivi jusqu'à disparition des manifestations.

D'autres réactions peuvent être observées. Elles restent à l'appréciation de l'investigateur de la recherche qui décidera de la conduite à tenir.

### **Sorties d'étude / critères d'arrêt**

Un sujet inclus dans la recherche sera prématurément sorti de l'essai s'il contracte une maladie pour laquelle une médication incompatible avec les nécessités du protocole est prescrite ou s'il présente une suspicion d'effet indésirable incompatible avec la poursuite des applications ou s'il ne respecte pas le protocole.

L'essai peut être suspendu ou arrêté par le promoteur, par l'investigateur en cas de survenue d'un fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des sujets qui se prêtent à la recherche. En cas de risque pour la santé publique, en France, l'Afssaps peut suspendre ou interdire la recherche.

Un sujet a le droit de stopper sa participation à l'essai à tout moment et sans justification.

### **Recueil des données**

Toutes les données sont recueillies pour chaque individu et retranscrites immédiatement dans un cahier d'observations. Les données des sujets sortis d'étude en raison d'une suspicion d'effet indésirable sont prises en compte dans l'analyse des résultats.

### **Expression des résultats**

Les résultats seront exprimés en pourcentage de sujets par classe de la variable observée. L'intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95</sub>) du résultat (c'est-à-dire l'IC<sub>95</sub> par rapport au pourcentage de réaction positive) sera si nécessaire estimé. Le taux de sortie d'étude et leur analyse causale seront indiqués dans le rapport.

### **Rapport**

A l'issue de la recherche, un rapport est élaboré. Il comprend les conditions de réalisation de l'essai, la « comptabilité » des sujets (inclus, perdus de vue, sorties, ...), les suspicions d'effets indésirables (graves, présentant un caractère de gravité justifiant d'une déclaration, ayant nécessité un traitement médical, autres suspicions d'effets indésirables), les résultats obtenus et leur interprétation, la conclusion de l'investigateur, les déviations au protocole, ainsi que les données individuelles.

Les différents documents liés à la recherche sont conservés pendant au moins 10 ans.



# SUIVI DES VOLONTAIRES AYANT PARTICIPE A CE TYPE D'ESSAIS

D'une façon générale, les volontaires ayant participé à ce type d'essai, partiellement ou en totalité, doivent recevoir, en fin d'essai, une information orale et écrite leur demandant de contacter le centre d'investigation pour toute réaction cutanée anormale faisant suite à l'utilisation de cosmétiques, constatée après l'essai. Ces événements et les éventuelles investigations menées sont répertoriés pour chaque sujet concerné par le centre d'investigation et versés à son dossier médical.

Le suivi des volontaires ayant présenté une réaction d'irritation est assuré par le centre d'investigation jusqu'à complète résolution. Les soins éventuels sont pris en charge par le promoteur de l'essai.

Le suivi des volontaires ayant présenté une réaction d'allergie, au cours de la phase d'induction ou au cours de la phase de ré-exposition, est assuré par le centre d'investigation jusqu'à complète résolution. Les soins éventuels sont pris en charge par le promoteur de l'essai. Par ailleurs, le centre d'investigation et le promoteur doivent mettre en œuvre, après acceptation du volontaire, tous les moyens nécessaires, d'une part pour déterminer avec certitude la nature de la réaction (allergique, irritative) et d'autre part pour tenter de mettre en évidence la substance (ou les substances) à l'origine de cette réaction de façon à en informer le volontaire, et ce afin de le protéger d'une exposition ultérieure.

Il doit notamment être procédé à une enquête étiologique précise, pouvant faire rechercher l'utilisation dans la vie courante de substances communes avec celles du(des) produit(s) testé(s).

Les sujets pour lesquels une réaction de type allergique aurait été mise en évidence au cours de l'essai devront être retirés du panel de test du centre d'investigation.

Il doit être remis à ces volontaires un document précisant les éléments suivants :

- Titre et objectif de l'essai clinique concerné (avec numéro de référence de l'essai du centre d'investigation).
- Date de l'essai et des examens (tests) complémentaires effectués.
- Nature de la réaction relevée au cours de l'essai (descriptif de la réaction, conclusion de l'investigateur sur la nature de la réaction, son imputabilité au produit testé.)
- Catégorie du produit concerné (produit fini ou substance ou combinaisons de substances).
- Substance(s) concernée(s) ou « suspectée(s) » (si il n'a pas pu être établi avec certitude une relation entre la réaction liée au produit fini et les substances de déclinaison) : nom INCI et nature (fonction).
- Types de produits connus pour contenir la substance ou les substances concernée(s) ou type de produits susceptibles de la ou les contenir.
- Recommandations, conseils de prudence éventuels quant à l'utilisation de certaines catégories de produits cosmétiques et conduite à tenir en cas de réaction (consultation du médecin traitant et/ou d'un dermatologue et/ou allergologue).
- Nécessité d'informer le centre d'investigation en cas de réaction à des produits cosmétiques dans les années suivant la réalisation du test.

Le centre d'investigation doit conserver une copie de ce document et doit tenir à jour un registre de ces volontaires.

Il est recommandé de leur adresser un courrier annuel pendant les 2 premières années, puis, si possible, tous les 2 ans, sur une période de 6 ans, de façon à s'assurer de l'existence ou non de nouvelle réaction d'intolérance.

## **ASPECTS ETHIQUES**

L'essai doit être réalisé dans le respect de la déclaration d'Helsinki (1964) et de ses révisions successives : information préalable du volontaire par l'investigateur avant son inclusion dans un essai, signature d'un consentement libre, éclairé et exprès par le sujet, droit du volontaire de sortir librement, sans justification de sa part, de l'essai dans lequel il a été inclus.

Le lieu de réalisation de l'essai doit disposer de moyens humains, matériels et techniques adaptés au protocole et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des participants.

L'essai est réalisé selon l'esprit des Bonnes Pratiques Cliniques. Tout essai de ce type doit obtenir l'avis d'un Comité d'Ethique ou d'une structure équivalente, selon les dispositions réglementaires applicables à ces structures, dans le pays où le test est réalisé.

Tous les renseignements concernant l'état de santé des sujets, les résultats des examens cliniques, effectués avant l'étude, pour leur sélection et leur admission, sont soumis aux règles du secret médical. Le centre d'investigation ne peut les communiquer au promoteur avec leur identité. Le centre d'investigation doit également anonymiser les informations recueillies dans le cadre de l'essai.

Le promoteur doit contracter une assurance propre à l'essai, destinée à garantir les éventuels dommages résultant de la recherche.

## **ASPECTS REGLEMENTAIRES**

L'essai doit être conduit conformément aux exigences réglementaires applicables dans le pays où il est réalisé.

En France, un essai clinique de ce type est encadré par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 et son décret d'application n° 90-872 du 27 septembre 1990, modifiés dernièrement par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006 et les arrêtés s'y rapportant.

Les déclarations de vigilance liées à l'essai (événements indésirables graves, suspicions d'effets indésirables graves, paraissant revêtir un caractère de gravité justifiant une déclaration, ayant nécessité un traitement médical, autres suspicions d'effets indésirables) doivent être effectuées par l'investigateur au promoteur, et par le promoteur à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et au comité de protection des personnes, selon la réglementation en vigueur.

## CONCLUSION

Le test clinique final de sécurité (TCFS) n'est acceptable que pour confirmer l'absence de potentiel sensibilisant cutané d'un produit cosmétique préalablement à sa mise sur le marché. Il ne doit pas être utilisé dans le cadre du développement d'un produit pour prédire ou déterminer l'absence de potentiel sensibilisant cutané d'une substance ou d'un produit cosmétique fini.

Ce document qui s'adresse aux fabricants (ou leur représentant ou la personne pour le compte de laquelle le produit cosmétique est fabriqué), aux responsables de la mise sur le marché, aux évaluateurs de la sécurité, aux prestataires de service réalisant ce test clinique final de sécurité, a pour objectif d'assurer une meilleure sécurité des sujets participant à ce type de test clinique.

Tout d'abord, le TCFS doit être justifié après une évaluation de l'absence de risque notamment en termes de potentiel de sensibilisation, d'exposition et en prenant en compte les différents facteurs de sécurité.

Il doit ensuite suivre un protocole rigoureux et scientifiquement valide décrit dans ce texte, notamment pour ce qui concerne les critères d'inclusion des volontaires et le déroulement de la recherche.

Enfin, il est essentiel d'informer correctement les volontaires et d'assurer leur suivi à l'issue du test, selon les conditions décrites dans le présent document.

Le suivi de ces recommandations permettra de réduire la pratique de ces tests via la demande d'évaluation du risque préalable. Il permettra également d'accroître la sécurité des sujets participant à ce type d'essai clinique, grâce à cette évaluation rigoureuse du risque avant l'étude et à une homogénéisation de la méthodologie utilisée pour ce test.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] OECD (1981) Guidelines for testing of chemicals. Test guideline no 406 : Skin sensitisation, Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, adopted 12 May 1981, last updated 27 July 2002.

[2] OECD (2002) Guidelines for testing of chemicals. Test guideline no 429 : Skin sensitisation, Local Lymph Node Assay. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, adopted 24 April 2002.

[3] Robinson MK, Gerberick GF, Ryan CA, McNamee P, White IR, Basketter DA. The importance of exposure estimation in the assessment of skin sensitisation risk. *Contact Dermatitis*, 2000, 42, 251-259.

[4] Felter SP, Robinson MK, Basketter DA, Gerberick GF. A review of the scientific basis for uncertainty factors for use in quantitative risk assessment for the induction of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2002, 47(5), 257-266.