



## Impact de l'innovation sur l'évaluation de la sécurité cosmétique

ADEBIOTECH CONFERENCE : 16-17 OCTOBRE, PARIS

**FORMULATION ET VECTORISATION  
DE MOLECULES BIOACTIVES**



- Biomédicaments
- Cosmétiques
- Nutraceutiques
- Agriculture durable

*COSMETIQUES*

*BIOCIDES*

*FRONTIERES*



*FORMULATION*

*REGLEMENTATION*

*FORMATION*

## Notre offre

Une expertise scientifique et réglementaire globale pour l'évaluation de la sécurité des produits

## Les produits

Cosmétiques  
Biocides  
Détergents  
Produits d'ambiance (Bougies/Parfums)  
Dispositifs Médicaux  
Compléments alimentaires

## Nos activités

Réglementation  
Formulation  
Microbiologie  
Toxicologie  
Formations/Webinaires

## Les « + »

Addition de compétences internes :  
Ingénieures microbiologiste et chimiste  
Toxicologue ERT interne  
Crédits Impôts Recherche & Innovation



■ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

La certification qualité a été délivrée au titre de la catégorie d'action suivante  
**ACTIONS DE FORMATION**



- I. Introduction**
- II. L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques**
- III. Les spécificités des produits innovants/Focus sur les molécules vectorisées**
- IV. Quelle stratégie adopter pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques innovants ?**
- V. Conclusion et perspectives**

## **I. Introduction**

II. L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques

III. Les spécificités des produits innovants/Focus sur les molécules vectorisées

IV. Quelle stratégie adopter pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques innovants ?

V. Conclusion et perspectives

# Introduction

## Définition du produit cosmétique

### Règlement n°1223/2009

« Toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les **parties superficielles du corps humain** (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les **dents et les muqueuses buccales** en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. »



**Derme : NON !**



La réglementation cosmétique exige que les produits cosmétiques soient **sûrs pour la santé humaine** dans des **conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation**.

→ Avant de mettre un produit cosmétique sur le marché, une **évaluation de la sécurité** doit être réalisée et signée par une personne qualifiée : l'**évaluateur de la sécurité** communément appelé « toxicologue ».

→ Pour évaluer la sécurité d'un produit cosmétique, chaque **substance** contenue dans chaque matière première de la **formule** cosmétique fini doit être évaluée

- Les ingrédients, substances volontaires du produit
- Les traces, substances involontaires issues des **matières premières** mais aussi du **conditionnement primaire** et du **process de fabrication**.

Les compositions confidentielles ne peuvent être évaluées, donc ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques.

**Pas de secret pour l'évaluateur de la sécurité !**



Un **faisceau de données** est nécessaire pour évaluer la sécurité d'un produit cosmétique, pour toutes les matières premières, le conditionnement, le produit fini.

→ Chaque substance doit notamment être liée à une **VTR (Valeur Toxicologique de Référence)** pour la ou les voies d'exposition identifiée(s) afin de pouvoir calculer une **marge de sécurité**.



L'**expérimentation animale** sur les ingrédients et produits finis cosmétiques est interdite depuis plusieurs années (2013 et 2004 respectivement).

→ La VTR est généralement issue d'une étude de toxicité à doses répétées ((sub)chronique) effectuée sur l'animal (rat = espèce de référence) obtenue grâce à des recherches bibliographiques.

→ Il n'existe pas de méthodes alternatives à l'expérimentation animale pour les études de toxicité à doses répétées.

**Comment évaluer les ingrédients nouveaux (innovation) ou les ingrédients non clairement chimiquement identifiés ?**



Le cas des **molécules vectorisées** est spécifique : **actif et vecteur** doivent être évalués.





I. Introduction

**II. L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques**

III. Les spécificités des produits innovants/Focus sur les molécules vectorisées

IV. Quelle stratégie adopter pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques innovants ?

V. Conclusion et perspectives



## Règlement n°1223/2009

+ Décision d'exécution de la commission du 25 novembre 2013 concernant les lignes directrices pour l'application de l'annexe I du Règlement n°1223/2009

Evaluateur de la  
sécurité

Formule cosmétique  
Matières premières

Conditionnement  
primaire

Procédé de  
fabrication



**RS**

Spécificité française  
Signature  
Raisonnement et  
conclusion

L'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique inclut l'étude de chacun des ingrédients mais pas seulement ...

Chaque **substance** du produit fini doit être **identifiée** et **évaluée**.

**Ingrédients = substances volontaires**

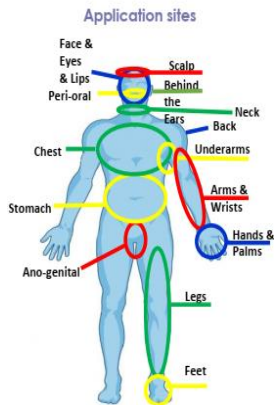
**Traces = substances non intentionnelles**



Identification (INCI/CAS/CE/structure chimique)  
Profil toxicologique



## Utilisation Données d'exposition



Rincés/non rincés  
Population cible  
Exposition professionnelle  
Zones d'exposition (cutanée,  
muqueuses, phanères)  
Exposition solaire

## Exposition journalière

Une **dose d'exposition journalière au produit** doit être définie = **Eproduct**

### Signification

**Dose d'exposition journalière au produit**  
$$E_{\text{product}} = \frac{Q \times F \times R}{BW}$$
 ou **exposition relative**

Masse corporelle prise pour la population cible

Fréquence d'application du produit fini

Quantité de produit par application

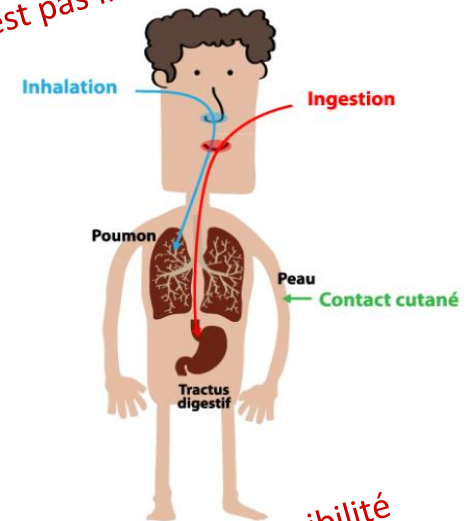
Facteur de rétention

SCCS Notes of guidance  
Etude du LERCCo (nouveaux-nés inclus)  
Données RIVM (bibliographiques)  
Etudes cliniques/consommateurs  
...

L'évaluateur décide !

## Voies d'exposition

Répartition des particules  
Tout n'est pas inhalable



Absorption/Biodisponibilité  
(notions essentielles pour  
évaluer le passage systémique  
et le calcul des MoS)

## Profil toxicologique des substances

Le **profil toxicologique** de chaque substance identifiée doit être réalisé afin lui associer une **VTR (Valeur Toxicologique de Référence)** pour la ou les voies d'exposition identifiée(s), le but étant de pouvoir calculer une **marge de sécurité**.

Irritation/corrosion cutanée

Irritation/corrosion oculaire

Sensibilisation

Absorption cutanée

Toxicité chronique

Carcinogénicité / mutagénicité /  
Génotoxicité / Reprotoxicité

Toxicité photo-induite en cas  
d'absorption UV

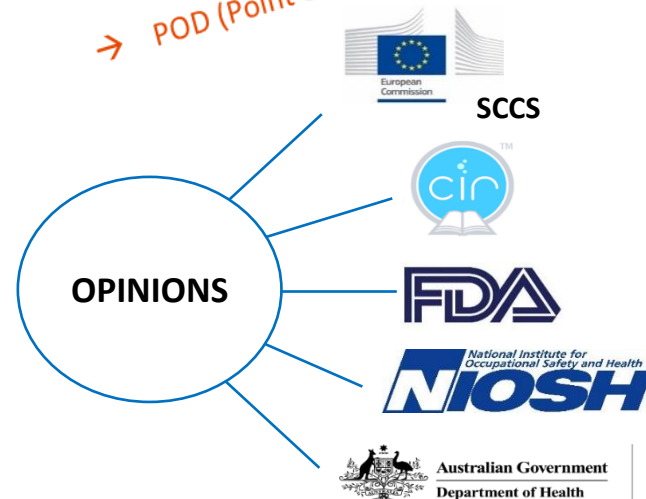
Données de substances  
(analogie structurale)

Etudes cliniques humaines et  
cosmétovigilance

- Evaluer le potentiel toxique intrinsèque d'un ingrédient : **danger**
- Evaluer l'exposition chez l'homme : **exposition**
- Définir le risque d'occurrence de la toxicité : **risque**

$$\text{RISQUE} = \text{DANGER} \times \text{EXPOSITION}$$

→ A la recherche de la VTR!  
POD (Point Of Departure) : NOAEL / LOAEL / BMD / ADI...

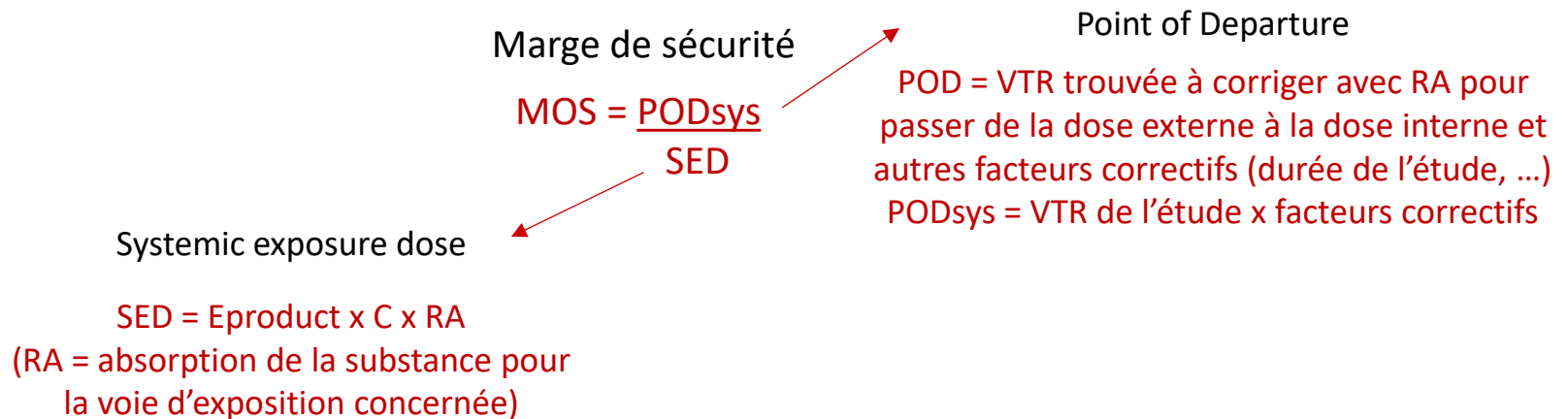


Australian Industrial Chemicals  
Introduction Scheme

## Calcul des marges de sécurité Ingrédient et traces

La MOS est le rapport entre :

- **la dose la plus forte à laquelle une substance n'induit pas d'effet systémique indésirable** (établie par une étude de toxicité chronique sur l'espèce animale la plus sensible)
- **la dose à laquelle une personne est susceptible d'être exposée** dans des conditions normalement prévisibles d'emploi



## Expérimentation animale

La VTR est généralement issue d'une étude de toxicité à doses répétées ((sub)chronique) effectuée sur l'animal (rat = espèce de référence) obtenue grâce à des recherches bibliographiques.

**MAIS...**

L'**expérimentation animale** sur les ingrédients et produits finis cosmétiques est interdite depuis plusieurs années (2013 et 2004 respectivement)

1<sup>er</sup> octobre 2004

1<sup>er</sup> juin 2007

11 mars 2009

11 mars 2013

Expérimentation animale interdite sur les **produits cosmétiques finis**.

Application de REACH  
Un objectif est annoncé : réduire les tests sur animaux vertébrés et le nombre d'animaux utilisés par test.

Expérimentation animale interdite sur les ingrédients cosmétiques (délai supplémentaire fixé au 11 mars 2013 pour les **études de toxicité à doses répétées**, de toxicité pour la reproduction et de toxicocinétique).

Interdiction totale de l'expérimentation animale sur les **produits cosmétiques (finis et ingrédients)**.

**Interdiction des tests sur les animaux = méthodes alternatives**

**MAIS...**

**→ Il n'existe pas de méthodes alternatives à l'expérimentation animale pour les études de toxicité à doses répétées.**



## Des exceptions ?

Selon le [Factsheet interface between REACH and cosmetic regulation, ECHA-14-FS-04-EN](#)

La substance est	Utilisation pour l'évaluation
Enregistrée dans REACH pour une utilisation autre que cosmétique	OUI
Enregistrée dans REACH pour une utilisation uniquement cosmétique	NON-CONFORMITE (attention exceptions possibles via Chambre de Recours)
Évaluée pour maîtriser les risques liés à l'exposition des travailleurs	OUI
Évaluée pour répondre à une exigence de pays tiers	NON
Évaluée concernant la sécurité environnementale	NON

- I. Introduction
- II. L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques
- III. Les spécificités des produits innovants/Focus sur les molécules vectorisées**
- IV. Quelle stratégie adopter pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques innovants ?
- V. Conclusion et perspectives



**Innovation**

**Nouveaux ingrédients** (ex: *molécules vectorisées*) / **Complexité croissante des formulations** / **Technologies innovantes**



**Exigences sécuritaires et réglementaires +++**



**Quels effets sur la zone d'application ?**

**Quelle VTR?**

**Interdiction des tests animaux - Méthodes alternatives non suffisantes**



**Manque de données**



**Nouvelles approches des méthodes d'évaluation de la sécurité !**

## Molécules vectorisées et évaluation de la sécurité

**Molécule cosmétique vectorisée = actif cosmétique + vecteur**

**Meilleure pénétration de l'actif dans les couches profondes de la peau...  
...or un produit cosmétique doit rester au niveau de l'épiderme!**



Comment évaluer la sécurité cosmétique ?

Comment prouver que tout reste dans les couches superficielles de l'épiderme?

(Frontière cosmétique/DM-médicament)

**Les molécules vectorisées en cosmétique doivent être destinées à la peau saine et ne pas avoir d'effet thérapeutique.**

**Pour une évaluation complète de leur sécurité, il faut tenir compte à la fois du vecteur et de la molécule active ...  
Encore faut-il pouvoir compléter les profils toxicologiques et trouver des VTR ...**

- I. Introduction
- II. L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques
- III. Les spécificités des produits innovants/Focus sur les molécules vectorisées
- IV. Quelle stratégie adopter pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques innovants ?**
- V. Conclusion et perspectives

## A la recherche des données toxicologiques

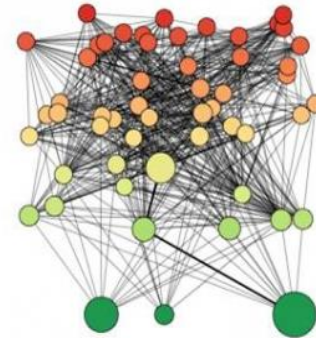


**Simplicité !**



*Evaluation classique  
possible*

**Complexité!**



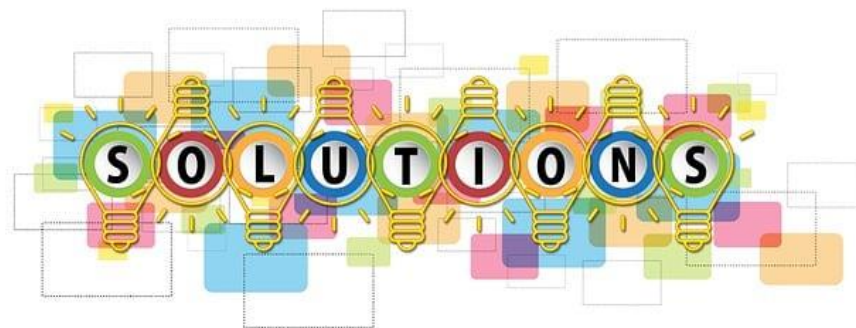
*Données manquantes*



*Nouvelles méthodes  
d'évaluation*

**NAM /NGRA: les techniques d'avenir !**





NAM (New Approach Methodologies)

NGRA (Next Generation Risk Assessment)



Les solutions pour l'évaluation de la sécurité des molécules innovantes contenues dans les produits cosmétiques !



	<b>NAM (New Approach Methodologies)</b>	<b>NGRA (Next Generation Risk Assessment)</b>
<b>Descriptif</b>	Méthodologies « nouvelle approche »	Evaluation globale du risque
<b>Objectif</b>	<b>Alternative à l'expérimentation animale</b>	<b>Intégration des NAM</b>
<b>Outils</b>	Tests isolés (in vitro, in silico, etc.)	Approche systématique : définition de l'exposition, intégration des données NAM, calcul de la marge de sécurité
<b>Approche</b>	Basée sur des méthodes spécifiques (cultures cellulaires, modélisation)	Basée sur une évaluation structurée, avec des étapes bien définies pour évaluer le risque global
<b>Finalité</b>	Données sur la toxicité, la pénétration, etc.	Evaluation du risque



## Tests spécifiques utilisés pour évaluer la sécurité des produits chimiques dont les ingrédients cosmétiques innovants

**Pour une évaluation de la toxicité systémique, une batterie d'outils prédictifs et de tests alternatifs est nécessaire**

### → Méthodes *in vitro*

**Etude de la pénétration et des effets des molécules sur des modèles tissulaires proches de la peau humaine**

- Tests sur épiderme humain reconstitué (RhE): évaluation de l'irritation/corrosion cutanée (OCDE 431 et 439).
- Tests sur épithélium cornéen humain reconstitué (RhT): évaluation de l'irritation oculaire (OCDE 492).
- Test BCOP (Bovine Corneal Opacity and Permeability): évaluation de la corrosion oculaire (cornées bovines, OCDE 437).

### → Méthodes *ex vivo*

**Evaluation de la pénétration et la distribution de molécules dans des tissus ou organes prélevés et maintenus en vie pour des études à court terme (Ex: explants de peau humaine)**

### → Méthodes *in chemico*

**Evaluation des interactions chimiques directes entre les molécules testées et des biomolécules cibles.**

- Test de réactivité peptidique directe (DPRA): mesure de la réactivité des molécules avec des acides aminés (OCDE 442C).  
→ Pour les molécules vectorisées, ces tests peuvent aider à comprendre les interactions potentielles avec les protéines cutanées.

### → Méthodes *in silico*

**Prédiction des propriétés toxicologiques et des effets des molécules via des modèles informatiques.**

- Modélisation QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship): établissement de relations mathématiques entre la structure chimique (fonctions) et l'activité biologique pour prédire les propriétés toxicologiques.
- Autres modèles prédictifs incluant des simulations de dynamique moléculaire ou pharmacocinétiques.

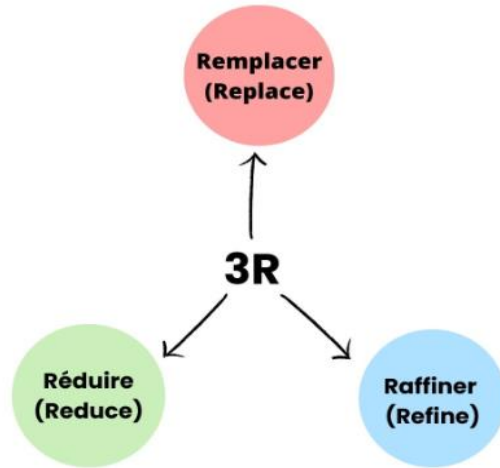
### → Read-across

**Utilisation des endpoints toxicologiques de molécules analogues**

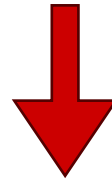
**Pour les molécules cosmétiques vectorisées, le read-across doit être appliqué au vecteur et à la molécule active**

**Principe des 3R**

**Piliers de l'éthique autour de l'utilisation animale**



**Evaluation de la sécurité et des risques**

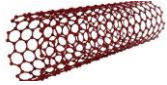


**Evaluation des risques de nouvelle génération (NGRA)**

- Approche globale progressive : stratégie d'évaluation à plusieurs niveaux
- Evaluation du processus d'exposition en décrivant les mécanismes et événements clés significatifs qui conduisent à des effets néfastes
- Priorisation des outils robustes de criblage et de prédiction à haut débit afin d'améliorer la précision, l'efficacité et la pertinence de l'évaluation

Recommandation de l'Organisation internationale de coopération pour la réglementation des cosmétiques (ICCR)





## Acide hyaluronique

Propriétés hydratantes et repulpantes

Taille moléculaire élevée



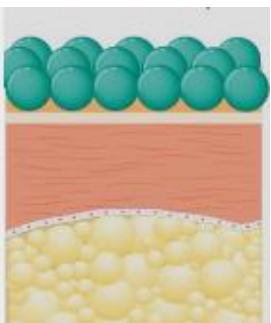
Faible pénétration cutanée

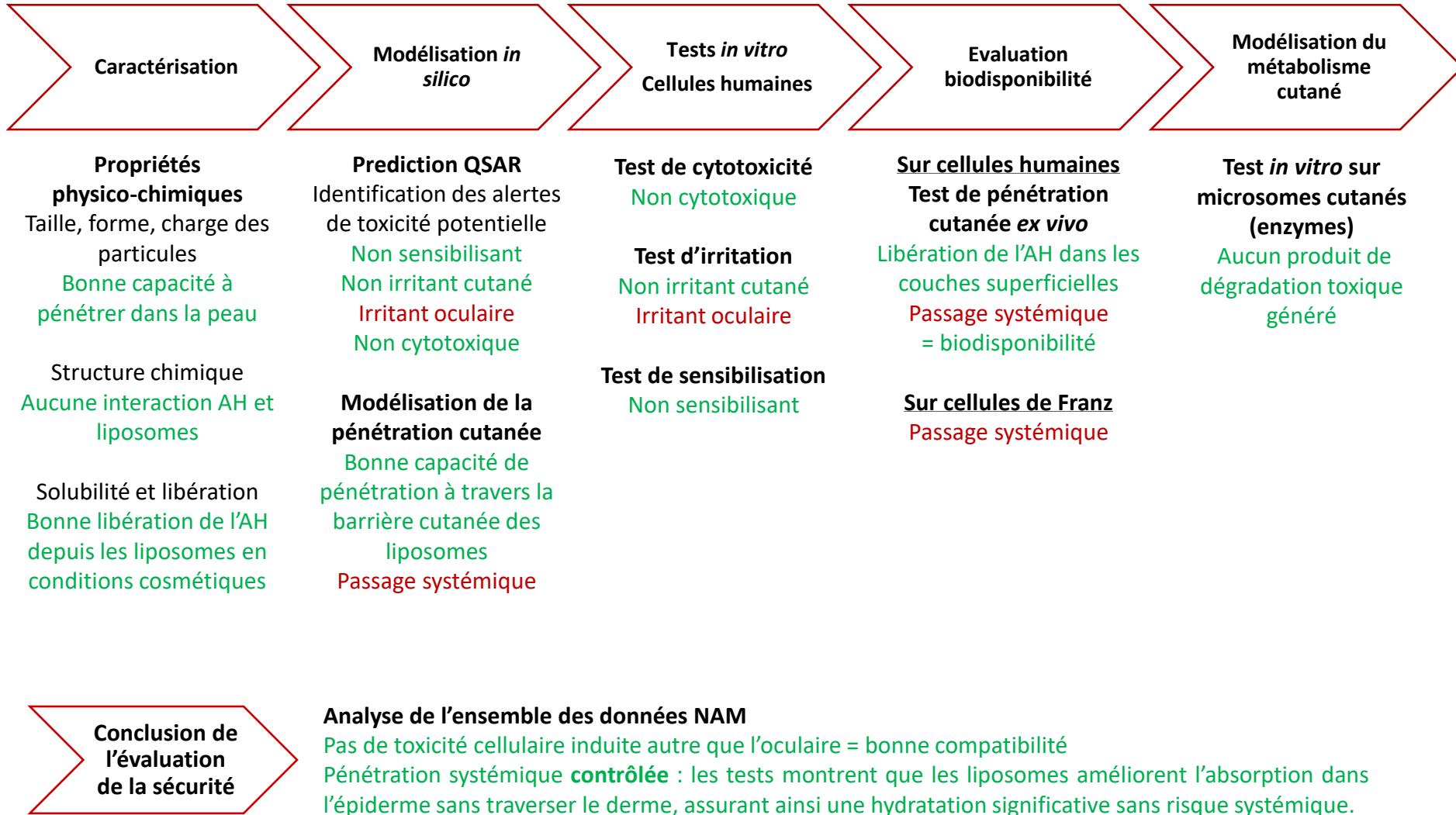


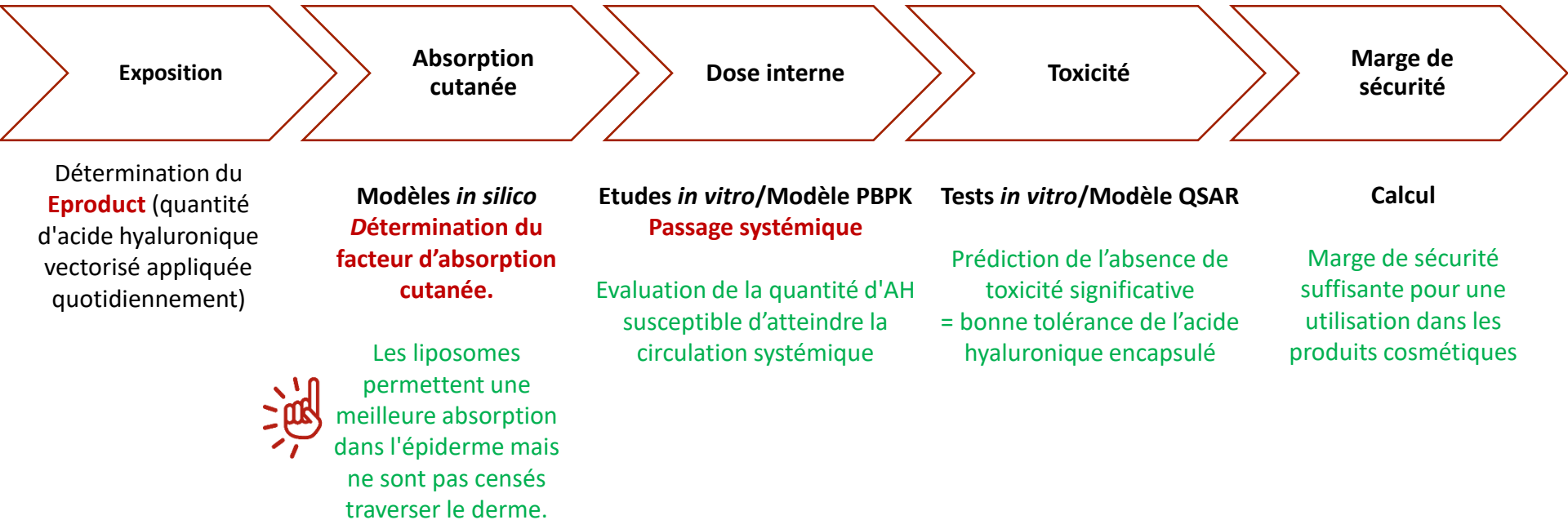
**Acide hyaluronique vectorisé par des nanoparticules lipidiques (liposomes)**



**Evaluation spécifique de la sécurité**







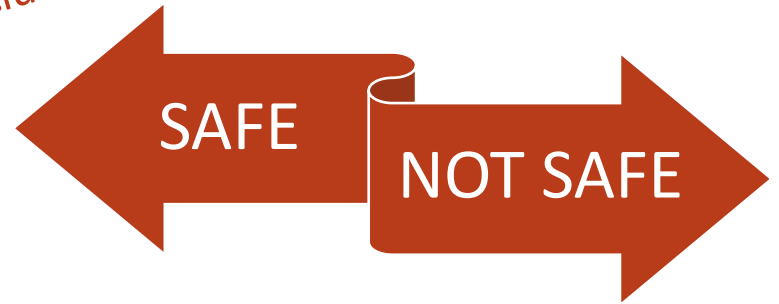
**En synthèse, NGRA** = évaluation globale du risque intégrant les NAM

- ✓ Intégration des données issues des **tests NAM** dans un cadre systématique.
- ✓ Estimation de la **dose interne** via un modèle PBPK, selon les données d'absorption obtenues des NAM.
- ✓ Calcul de la **marge de sécurité (MoS)**

- I. Introduction
- II. L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques
- III. Les spécificités des produits innovants/Focus sur les molécules vectorisées
- IV. Quelle stratégie adopter pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques innovants ?
- V. Conclusion et perspectives**



Innovation : oui, mais...  
...encore faut-il pouvoir identifier, évaluer et de conclure



Données disponibles



Pas assez de  
sécurité: risque  
pour les  
consommateurs



Trop de sécurité:  
frein à  
l'innovation



Données manquantes

Nouvelles méthodes d'évaluation à considérer

**NAM /NGRA: les techniques d'avenir !**



Sans oublier l'IA !!

## Animal testing in chemical safety assessments – Commission roadmap to phase it out

**Consultation pour réduire et éliminer progressivement l'expérimentation animale  
lors des évaluations de la sécurité chimique**



Deadline 15/10/2024!

Objectif : évoluer vers un système réglementaire sans utilisation d'animaux dans le cadre des textes législatifs qui exigent actuellement des essais sur les animaux aux fins des évaluations de la sécurité chimique

### Elaboration d'une feuille de route

- Mise en avant des NAM
- Description de la voie à suivre pour étendre et accélérer le développement, la validation et la mise en œuvre de méthodes non animales, ainsi que les moyens de faciliter leur adoption dans la législation.



# merci

**POUR VOTRE ATTENTION**



Dr. Corinne Benolie, Pharmacien microbiologiste, évaluatrice de la sécurité des produits cosmétiques (toxicologue ERT), fondatrice d' INSTITUT SCIENTIS

54 rue Lamarck 75018 PARIS - [institut@scientis.fr](mailto:institut@scientis.fr)  
[www.institut-scientis.fr](http://www.institut-scientis.fr) / +33 (0)1 42 57 89 67