

Cosmétiques: peut-on parler de produits toxiques ?

Prof. Jean-Pierre Lepoittevin
Université Louis Pasteur
Strasbourg, France

**27ème Cours d'actualisation en
dermato-allergologie du GERDA
Toulouse, 21-23 septembre 2006**



Guide
Cosmetox



GREENPEACE

Rapports...
Journaux...
Internet...

PARFUM DE SCANDALE

UNE ENQUÊTE SUR LA COMPOSITION CHIMIQUE DE 36 EAUX DE TOILETTE ET EAUX DE PARFUM

UNE ENQUÊTE SUR LA
COMPOSITION CHIMIQUE
DES PARFUMS



P'eau de toxines

GREENPEACE



Guide Cosmetox





REACH...

- **Registration**
- **Evaluation**
- **Authorization of**
- **CHemicals**



REACH...

- **30000 substances chimiques concernées dans un premier temps...**
- **Un bras de fer entre l'industrie « Chimique » et certaines ONG / structures politiques...**
- **Les produits cosmétiques représentent un enjeu pédagogique...**



Produit Cosmétique ?

- **Directive 76/768/CEE du 27 juillet 1976 dite « Directive Cosmétique »**
- **Code de la Santé Publique: *articles L5131-1 à 5131-11***



Produit Cosmétique ?

- **Article L5131-1: On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les 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.**



Produit Cosmétique ?

- *Article L5131-1:* On entend par produit cosmétique **toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les 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.**



Produit Cosmétique ?

- *Article L5131-1*: On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les 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.**



Produit Cosmétique ?

- **Article L5131-4:** Les produits cosmétiques mis sur le marché **ne doivent pas nuire à la santé humaine** lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation compte tenu, notamment, de la présentation du produit, des mentions portées sur l'étiquetage ainsi que de toutes autres informations destinées aux consommateurs.

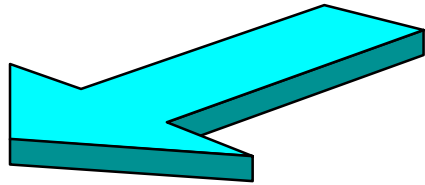


Comment ?

- **Article L5131-5:** La fabrication des produits cosmétiques doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication... **L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine de ces produits doit être exécutée en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire...**
- **Article L5131-9:**... **tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave susceptible d'être dû à un produit cosmétique mentionné à l'article L5131-1 doit en faire la déclaration sans délai au directeur général de l'AFSSaPS. Ce professionnel déclare en outre les effets indésirables qui, bien que ne répondant pas à la définition mentionnée ci-dessus, lui paraissent revêtir un caractère de gravité justifiant une telle déclaration...**

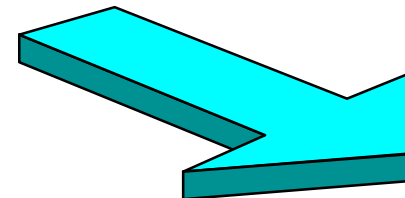


Évalué par qui ?



SCCP

**Scientific Committee for
Consumer Products**



AFSSaPS

**Agence Française de
Sécurité Sanitaire des
Produits de Santé**



AFSSaPS

○ Commission de Cosmétologie

- **Avis sur la fixation des listes prévues à l'article L5263-3 du code de la santé publique (annexe 76/768/CEE)**
- **À la demande du Ministre chargé de la santé, du DG de l'AFSSaPS ou à sa propre initiative donne un avis sur la sécurité des produits cosmétiques, leur composition et la toxicité des ingrédients entrant ou susceptibles d'entrer dans la composition des produits cosmétiques...**



Listes et annexes...

- **Annexe II: liste des substances que ne peuvent contenir les produits cosmétiques...**
- **Annexe III: liste des substances que les cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions et conditions prévues...**
- **Annexe IV: Liste des colorants autorisés...**
- **Annexe VI: Liste des conservateurs autorisés...**
- **Annexe VII: liste des filtres UV autorisés...**



AFSSaPS

- **Commission de Cosmétologie**
 - **GT Huiles essentielles**
 - **GT Sécurité d'emploi des produits cosmétiques**
 - **GT Ingrédients des produits cosmétiques**
 - **GT Recherche biomédicales relatives aux produits cosmétiques et à l'évaluation de la sécurité des produits solaires**



Informations

- **Les informations concernant les différentes actions de l'AFSSaPS sont disponibles sur le site WEB:**
 - **<http://www.afssaps.sante.fr>**
 - **Rubriques « documentation et publications »**

Edito

La coordination des vigilances se met progressivement en place...

Une des missions de l'AFSSAPS, définie par la Loi du 1er juillet 1998, est d'assurer les vigilances des produits de santé à usage humain. Il existe déjà des dispositifs de surveillance des médicaments, des produits sanguins stables et labiles, des dispositifs médicaux et des réactifs de laboratoires ; la vigilance des greffes d'organes, tissus et cellules est en cours d'organisation, de même la cosmétovigilance.

Pour renforcer la veille sanitaire des produits qui sont dans son champ de compétence, et améliorer la cohérence des différents systèmes, l'AFSSAPS a créé un comité de coordination des vigilances en charge :

- ✓ d'analyser et de gérer les risques sanitaires communs en s'appuyant sur l'unité veille toxicologique, dans la mesure où les préoccupations transversales seraient en partie toxicologiques, comme le montre le dossier des phtalates.
- ✓ de définir et d'adopter des outils communs pour faciliter la compréhension et augmenter l'adhésion de tous les notificateurs.
- ✓ de participer à l'organisation de la coordination au niveau local d'élaborer une stratégie d'information et de formation... ce premier bulletin comme les suivants est l'occasion d'être au courant des principaux faits marquants qui ont fait l'objet d'un échange au cours d'une réunion mensuelle du comité de coordination.

Le comité de coordination regroupe les représentants de chaque vigilance, du département accident et de la veille toxicologique. Ce comité travaille en collaboration avec chaque réseau de vigilance.

Philippe Duneton

Glossaire des vigilances

Un glossaire des termes des vigilances est en cours d'élaboration, une première réflexion sur les termes les plus usités tels que "événement, effet indésirable, incident, accident..." montre que chacune des vigilances les définit différemment. Le but est donc de proposer à l'ensemble des notificateurs un répertoire unique des définitions en essayant qu'elles soient le plus souvent possible consensuelles. Bien entendu, les réseaux de vigilance seront consultés.

Accidents

Retrait définitif des insulines 40 UI et du matériel d'injection correspondant :

Dans le cadre d'une harmonisation européenne et afin de réduire les risques de confusion, le 30 mars 2000, toutes les insulines U40 (40 UI/ml) et les seringues U40 seront retirées du marché. Seule l'insuline U100 (100 UI/ml) et le matériel d'injection correspondant seront délivrés dans les pharmacies d'officine et les établissements de santé. Cette opération est organisée avec une large diffusion de l'information afin d'éviter tout risque de rupture de stock mais aussi tout accident de surdosage.

Directeur de la Publication : Philippe Duneton
Rédacteur en Chef : Anne Castor - Ont collaboré à ce bulletin : Christiane d'Agata, Christiane Angot, Gérard Barthier, Irène Bidault, Bernard David, Nathalie Deleau, Jacques Gaubart, Chantal Gatignol, Carmen Kretz-Jais, Sylvie Larebours, Rachida Merat, Nathalie Richard, Isabelle Salvétat.

Biovigilance

La biovigilance assure la sécurité sanitaire des organes, tissus, cellules, d'origine humaine ou animale, utilisés à des fins thérapeutiques. Elle inclut aussi les produits thérapeutiques annexes qui entrent en contact au moment de leur préparation.

Cette vigilance repose essentiellement sur le signalement de tout événement indésirable lié ou pouvant être lié à l'utilisation et ou l'administration de ces produits. Un décret devrait prochainement préciser les responsabilités et les missions de tous les acteurs impliqués. Il faut rappeler que la loi du 1er juillet 1998 a confié la vigilance de ces produits à l'AFSSAPS. Les autres acteurs sont l'Établissement Français des Greffes chargé de coordonner les activités de greffes mais aussi tous les établissements préleveurs, transformateurs, distributeurs et utilisateurs de ces produits de santé.

Cosmétovigilance

La sécurité des produits cosmétiques est prise en compte dans la réglementation française (loi du 10 juillet 1975 modifiée par celle du 1er juillet 1998) et la réglementation européenne.

Pour répondre à sa mission de sécurité de ces produits, l'AFSSAPS a mis en place un groupe de travail "produits cosmétiques" en attente de la nomination de la Commission de Cosmétologie prévue par un décret devant être publié prochainement.

Ce groupe de travail est actuellement chargé notamment de formuler des avis sur :

- * la sécurité des produits cosmétiques,
 - * leur composition,
 - * la toxicité d'ingrédients entrant ou susceptibles d'entrer dans la composition de ces produits,
 - * les effets indésirables graves liés à leur utilisation.
- Des réflexions ont déjà été menées sur certains ingrédients comme le camphre ou certaines familles d'ingrédients comme les phtalates, les éthers de glycol, ou encore les substances d'origine animale entrant dans la composition des produits cosmétiques.

Hémovigilance

Un incident transfusionnel rare mais significatif : les accidents de surcharge.

Les accidents de surcharge volémique sont bien connus des transfuseurs mais leur fréquence et surtout leur gravité est elle bien connue ? Sur un total de 31 307 incidents répertoriés depuis 1994, le diagnostic de surcharge a été rapporté 810 fois (2,6%). La mise en place du réseau d'hémovigilance a favorisé le signalement de ce type d'incident, et le taux est passé de 2% à 3% et l'année 1999 a permis de dénombrer 180 surcharges volémiques. Ces incidents sont souvent peu graves puisque 73% sont de grade 1 OMS, soit sans menace vitale immédiate. Cependant, ces surcharges peuvent également être graves. 186 incidents (23%) ont été signalés de grade 3 (menace vitale immédiate et nécessité de geste de réanimation) et 27 décès (3%) ont été rapportés dont 13 étaient directement liés à l'acte transfusionnel. Une récente étude sur les circonstances favorisant de ce type d'incident menée dans les Hôpitaux de Strasbourg a montré la présence d'antécédents cardiaques ou pulmonaires dans plus de 85% des cas. Une recherche systématique de ces facteurs favorisant et une attitude préventive doivent être recommandées.

Matérovigilance

Lentilles cristalliniennes Orion IFP3D6 et Acryflex SC60B-00V

Ce sont des lentilles acryliques hydrophiles utilisées pour le traitement de la cataracte, identiques du point de vue du matériau et de la géométrie. Il faut noter que la lentille Acryflex n'est plus commercialisée depuis 1999.

Ces deux lentilles cristalliniennes ont été à l'origine de douze signalements de matérovigilance, déclarés entre septembre 1999 et février 2000, et faisant état de 14 opacifications survenues 3 à 24 mois après leur implantation. Ces opacifications ont entraîné une baisse de l'acuité visuelle des patients et elles ont nécessité à ce stade, 7 explantations.

Comme l'origine de l'opacification n'a pas encore pu être déterminée et que cette opacification entraîne le remplacement de l'implant, il est prévu de suspendre l'utilisation de ces lentilles et de faire pratiquer des analyses afin d'identifier l'origine de cette opacification par le Laboratoire National d'Essai.

Pharmacodépendance

Signalements de détournement d'usage de protoxyde d'azote

Les premiers cas de détournement ont été recueillis par les Centres d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) en 1998. Le décret du 31 mars 1999 et une circulaire de la Chambre Syndicale des Gaz de novembre 1999 ont contribué à des notifications : 18 vols d'obus dans des cliniques et des centres hospitaliers ont été signalés à l'AFSSAPS depuis septembre 1999.

Le protoxyde d'azote est détourné de son usage pour être utilisé pour ses propriétés euphorisantes lors de "rave party" où il est reconditionné sous forme de ballons vendus à l'unité. L'exposition au protoxyde d'azote peut provoquer des manifestations digestives et des neuropathies périphériques en cas d'utilisation prolongée ou répétitive.

Actuellement, le mélange protoxyde d'azote-oxygène médical est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses et est réservé à l'usage hospitalier. Il bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation depuis mars 1998, les demandes d'A.M.M seront examinées au cours du 2ème semestre 2000. Mais les sources de protoxyde d'azote ne sont pas que médicales : l'industrie en génère dans le cadre de la fabrication de produits chimiques (production fatale) et il est utilisé comme gaz de compression dans l'industrie alimentaire ; d'où la difficulté de son statut réglementaire.

Les établissements ayant subi un vol d'obus de protoxyde d'azote le signalent aux services de police, à l'Inspection Régionale de la Pharmacie et à l'AFSSAPS (Unité Stupéfiants et Psychotropes).

Pharmacovigilance

Millepertuis (*Hypericum perforatum* ou herbe de Saint-Jean ou St John's wort)

Des cas d'interactions liés notamment à l'effet inducteur du millepertuis, plante médicinale, avec certains médicaments à faible marge thérapeutique (digoxine, theophylline, anti-vitamines K, ciclosporine), l'indinavir, les contraceptifs oraux et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont été publiés dans la presse scientifique. Dans l'état actuel des connaissances et aux vues de la commercialisation étendue de cette plante, l'AFSSAPS recommande :

- de ne pas associer de millepertuis aux traitements médicamenteux ;
- de ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis sans avis médical ;
- aux professionnels de la santé, d'interroger leurs patients sur la prise éventuelle de millepertuis, de les informer des risques d'interactions, de notifier tous les cas d'interactions médicamenteuses à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pharmacovigilance (suite)

Géluks de doxycycline

Une enquête de pharmacovigilance a confirmé qu'il y avait une fréquence plus importante des atteintes œsophagiennes avec la doxycycline sous forme de géluks qu'avec les comprimés. Les géluks ont été retirées du marché, cependant, il faut demeurer vigilant lors de la prise des comprimés. Les recommandations de prévention sont les suivantes : prendre le comprimé, au moment des repas, avec un grand verre d'eau, et au moins une heure avant de s'allonger.

Réactovigilance

Qu'est ce que la "réactovigilance" ?

Comme son nom l'indique, il s'agit d'un système de surveillance des effets néfastes résultant de l'utilisation de réactifs de biologie médicale. Cette surveillance s'étend également à l'ensemble des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DM-DIV) qui incluent outre les réactifs, les instruments, appareils, récipients pour échantillons ainsi que leurs accessoires à visée diagnostique. La directive européenne relative aux DM-DIV n°98/79/CE modifie la réglementation française : en remplaçant l'enregistrement des réactifs effectué à l'AFSSAPS par le marquage CE apposé par le fabricant pour la plupart des DM-DIV ou après attestation de conformité par un organisme notifié pour les réactifs les plus sensibles. Cette nouvelle réglementation, en cours de transposition dans le droit français, s'accompagnera du développement de la vigilance pour le diagnostic in vitro.

Veille Toxicologique

Phtalates

Les phtalates sont utilisées comme plastifiants et entrent dans la composition des PVC souples. Leur risque de relargage et leur éventuelle toxicité constituent une préoccupation actuelle.

À la demande du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, et à la suite de la décision de ce dernier d'interdire l'utilisation de 7 phtalates dans les jouets et articles de puériculture (DINP-DIDP-DEHP-DBP-DNOP-BBP). Une réunion conjointe AFSSAPS/ AFSSA/ Industriels s'est tenue le 6 décembre 1999 à l'AFSSAPS afin d'identifier les intérêts, les risques respectifs et les possibilités de substitution des phtalates dans les aliments, les dispositifs médicaux, les médicaments et les cosmétiques.

Les thèmes abordés concernaient les données générales sur la toxicité de 3 phtalates DEHP-DINP et DIDP ayant fait l'objet d'une évaluation Européenne, les rappels des différentes utilisations et des avantages de ces produits, leur détermination dans les liquides biologiques ainsi que l'éventualité d'alternatives possibles.

Les données expérimentales sur le DEHP et le mieux connu ont mis en évidence chez le rongeur une toxicité testiculaire et pour l'ensemble des phtalates une hépatocarcinogénèse attribuable au potentiel d'induction des proliférateurs de peroxydases considéré comme spécifique au rongeur.

L'ensemble des informations plaide en faveur d'un faible danger et d'un risque marginal.

Au stade actuel d'investigations et dans l'attente de données toxicologiques manquantes et des résultats de l'expertise européenne, aucune mesure d'urgence ne s'impose, et ce d'autant que le CIRC/IARC dans sa dernière monographie (vol 77 du 15-22 février 2000) reclassifie le DEHP préalablement dans la catégorie 2B "as possibly carcinogenic to human" en catégorie 3 "not classifiable as to carcinogenic to humans".

Edito

La coordination des vigilances se met progressivement en place...

Une des missions de l'Afssaps, définie par la Loi du 1er juillet 1998, est d'assurer les vigilances des produits de santé à usage humain. Il existe déjà des dispositifs de surveillance des médicaments, des produits sanguins stables et labiles, des dispositifs médicaux et des réactifs de laboratoires ; la vigilance des greffes d'organes, tissus et cellules est en cours d'organisation, de même la cosmétovigilance.

Pour renforcer la veille sanitaire des produits qui sont dans son champ de compétence, et améliorer la cohérence des différents systèmes, l'Afssaps a créé un comité de coordination des vigilances en charge :

- ✓ d'analyser et de gérer les risques sanitaires communs en s'appuyant sur l'unité veille toxicologique, dans la mesure où les préoccupations transversales seraient en partie toxicologiques, comme le montre le dossier des phtalates.
- ✓ de définir et d'adopter des outils communs pour faciliter la compréhension et augmenter l'adhésion de tous les notificateurs.
- ✓ de participer à l'organisation de la coordination au niveau local d'élaborer une stratégie d'information et de formation...ce premier bulletin comme les suivants est l'occasion d'être au courant des principaux faits marquants qui ont fait l'objet d'un échange au cours d'une réunion mensuelle du comité de coordination.

Le comité de coordination regroupe les représentants de chaque vigilance, du département accident et de la veille toxicologique. Ce comité travaille en collaboration avec chaque réseau de vigilance.

Philippe Duneton

Glossaire des vigilances

Un glossaire des termes des vigilances a été élaboré. Il constitue une première réflexion sur les termes à utiliser pour désigner un événement, effet indésirable, incident, accident, etc. Ce glossaire est une des vigilances les définit différemment. L'ensemble des notificateurs qui essaient qu'ils soient le plus précis possible. Bien entendu, les réseaux de vigilance...

Accidents

Retrait définitif des dispositifs médicaux et du matériel d'injection correspondant
Dans le cadre d'une harmonisation européenne et afin de réduire les risques de confusion, les dispositifs médicaux et le matériel d'injection correspondant seront retirés du marché. Seule l'insuline U100 (100 UI/ml) et les seringues d'insuline d'office et les établissements de santé. Cette opération est organisée avec une large diffusion de l'information afin d'éviter tout risque de rupture de stock mais aussi tout accident de surdosage.

Directeur de la Publication : Philippe Duneton
Rédacteur en Chef : Anne C...
Christiane Angot, Gérard B..., Jacques Gaidbart, Chantal..., Carmen Kretz, Julia, SyMie Larebours, Fachiha Merat, Nathalie F...

Biovigilance

La biovigilance assure la sécurité sanitaire des organes, tissus, cellules, d'origine humaine ou animale, utilisés à des fins thérapeutiques. Elle inclut aussi les produits thérapeutiques annexes qui entrent en contact au moment de leur préparation.

Cette vigilance repose essentiellement sur le signalement de tout événement indésirable lié ou pouvant être lié à l'utilisation et ou l'administration de ces produits. Un décret devrait prochainement préciser les responsabilités et les missions de tous les acteurs impliqués. Il faut rappeler que la loi du 1er juillet 1998 a confié la vigilance de ces produits à l'Afssaps. Les autres acteurs sont l'Établissement Français des Greffes chargé de coordonner les activités de greffes mais aussi tous les établissements préleveurs, transformateurs, distributeurs et utilisateurs de ces produits de santé.

Cosmétovigilance

La sécurité des produits cosmétiques est prise en compte dans la réglementation française (loi du 10 juillet 1975 modifiée par celle du 1er juillet 1998) et la réglementation européenne.

Pour répondre à sa mission de sécurité de ces produits, l'Afssaps a mis en place un groupe de travail "produits cosmétiques" en attente de la nomination de la Commission de Cosmétologie prévue par un décret devant être publié prochainement.

Ce groupe de travail est actuellement chargé notamment de formuler des avis sur :

- * la sécurité des produits cosmétiques,
- * leur composition,
- * la toxicité d'ingrédients entrant ou susceptibles d'entrer dans la composition de ces produits.

Des réflexions ont déjà été menées sur certains ingrédients comme le camphre ou certaines familles d'ingrédients comme les phtalates, les éthers de glycol, ou encore les substances d'origine animale entrant dans la composition des produits cosmétiques.

Hémovigilance

Un incident transfusionnel rare mais significatif : les accidents de surcharge.

Les accidents de surcharge volémique sont bien connus des transfuseurs mais leur fréquence et surtout leur gravité est bien connue ? Sur un total de 31 307 incidents répertoriés depuis 1994, le diagnostic de surcharge a été rapporté 810 fois (2,6%). La mise en place du réseau d'hémovigilance a favorisé le signalement de ce type d'incident, et le taux est passé de 2% à 3% et l'année 1999 a permis de dénombrer 180 surcharges volémiques. Ces incidents sont souvent peu graves puisque 73% sont de grade 1 OMS, soit sans menace vitale immédiate. Cependant, ces surcharges peuvent également être graves. 186 incidents (23%) ont été signalés de grade 3 (menace vitale immédiate et nécessité de geste de réanimation) et 27 décès (3%) ont été rapportés dont 13 étaient directement liés à l'acte transfusionnel. Une récente étude sur les circonstances favorisant de ce type d'incident menée dans les Hôpitaux de Strasbourg a montré la présence d'antécédents cardiaques ou pulmonaires dans plus de 85% des cas. Une recherche systématique de ces facteurs favorisant et une attitude préventive doivent être recommandées.

Matérovigilance

Lentilles cristalliniennes Orion IFP3D6 et Acryflex SC60B-00V

Ce sont des lentilles acryliques hydrophiles utilisées pour le traitement de la cataracte, identiques du point de vue du matériau et de la géométrie. Il faut noter que la lentille Acryflex n'est plus commercialisée depuis 1999.

Ces deux lentilles cristalliniennes ont été à l'origine de douze signalements de matérovigilance, déclarés entre septembre 1999 et février 2000, et faisant état de 14 opacifications survenues 3 à 24 mois après leur implantation. Ces opacifications ont entraîné une baisse de l'acuité visuelle des patients et elles ont nécessité à ce stade, 7 explantations.

Comme l'origine de l'opacification n'a pas encore pu être déterminée et que cette opacification entraîne le remplacement de l'implant, il est prévu de suspendre l'utilisation de ces lentilles et de faire pratiquer des analyses afin d'identifier l'origine de cette opacification par le Laboratoire National d'Essai.

Pharmacodépendance

Signalements de détournement d'usage de protoxyde d'azote

Les premiers cas de détournement ont été recueillis par les Centres d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) en 1998. Le décret du 31 mars 1999 et une circulaire de la Chambre Syndicale des Gaz de novembre 1999 ont contribué à des notifications : 18 vols d'obus dans des cliniques et des centres hospitaliers ont été signalés à l'Afssaps depuis septembre 1999.

Le protoxyde d'azote est détourné de son usage pour être utilisé pour ses propriétés euphorisantes lors de "rave party" où il est reconditionné sous forme de ballons vendus à l'unité. L'exposition au protoxyde d'azote peut provoquer des manifestations digestives et des neuropathies périphériques en cas d'utilisation prolongée ou répétitive.

Actuellement, le mélange protoxyde d'azote-oxygène médical est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses et est réservé à l'usage hospitalier. Il bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation depuis mars 1998, les demandes d'A.M.M seront examinées au cours du 2ème semestre 2000. Mais les sources de protoxyde d'azote ne sont pas que médicales : l'industrie en génère dans le cadre de la fabrication de produits chimiques (production fatale) et il est utilisé comme gaz de compression dans l'industrie alimentaire ; d'où la difficulté de son statut réglementaire.

Les établissements ayant subi un vol d'obus de protoxyde d'azote le signalent aux services de police, à l'Inspection Régionale de la Pharmacie et à l'Afssaps (Unité Stupéfiants et Psychotropes).

Pharmacovigilance

Millepertuis (*Hypericum perforatum* ou herbe de Saint-Jean ou St John's wort)

Des cas d'interactions liées notamment à l'effet inducteur du millepertuis, plante médicinale, avec certains médicaments à faible marge thérapeutique (digoxine, théophylline, anti-vitamines K, ciclosporine), l'indinavir, les contraceptifs oraux et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont été publiés dans la presse scientifique. Dans l'état actuel des connaissances et aux vues de la commercialisation étendue de cette plante, l'Afssaps recommande :

- de ne pas associer de millepertuis aux traitements médicamenteux ;
- de ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis sans avis médical ;
- aux professionnels de la santé, d'interroger leurs patients sur la prise éventuelle de millepertuis, de les informer des risques d'interactions, de notifier tous les cas d'interactions médicamenteuses à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pharmacovigilance (suite)

Gélices de doxycycline

Une enquête de pharmacovigilance a confirmé qu'il y avait une fréquence plus importante des atteintes œsophagiennes avec la doxycycline sous forme de gélice qu'avec les comprimés. Les gélices ont été retirées du marché, cependant, il faut demeurer vigilant lors de la prise des comprimés. Les recommandations de prévention sont les suivantes : prendre le comprimé, au moment des repas, avec un grand verre d'eau, et au moins une heure avant de s'allonger.

Réactovigilance

Qu'est ce que la "réactovigilance" ?

Comme son nom l'indique, il s'agit d'un système de surveillance des effets néfastes résultant de l'utilisation de réactifs de biologie médicale. Cette surveillance s'étend également à l'ensemble des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DM-DIV) qui incluent outre les réactifs, les instruments, appareils, récipients pour échantillons ainsi que leurs accessoires à visée diagnostique. La directive européenne relative aux DM-DIV n°98/79/CE modifie la réglementation française : en remplaçant l'enregistrement des réactifs effectué à l'Afssaps par le marquage CE apposé par le fabricant pour la plupart des DM-DIV ou après attestation de conformité par un organisme notifié pour les réactifs les plus sensibles. Cette nouvelle réglementation, en cours de transposition dans le droit français, s'accompagnera du développement de la vigilance pour le diagnostic in vitro.

Veille Toxicologique

Phtalates

Les phtalates sont utilisés comme plastifiants et entrent dans la composition des PVC souples. Leur risque de relargage et leur éventuelle toxicité constituent une préoccupation actuelle.

À la demande du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, et à la suite de la décision de ce dernier d'interdire l'utilisation de 7 phtalates dans les jouets et articles de puériculture (DINP, DIDP, DEHP, DBP, DNOP, BBP). Une réunion conjointe Afssaps/ Afssa/ Industriels s'est tenue le 6 décembre 1999 à l'Afssaps afin d'identifier les intérêts, les risques respectifs et les possibilités de substitution des phtalates dans les aliments, les dispositifs médicaux, les médicaments et les cosmétiques.

Les thèmes abordés concernaient les données générales sur la toxicité de 3 phtalates DEHP-DINP et DIDP ayant fait l'objet d'une évaluation Européenne, les rappels des différentes utilisations et des avantages de ces produits, leur détermination dans les liquides biologiques ainsi que l'éventualité d'alternatives possibles.

Les données expérimentales sur le DEHP le plus utilisé et le mieux connu ont mis en évidence chez le rongeur une toxicité testiculaire et pour l'ensemble des phtalates une hépato-carcinogénèse attribuable au potentiel d'induction des proliférateurs de peroxydases considéré comme spécifique au rongeur.

L'ensemble des informations plaide en faveur d'un faible danger et d'un risque marginal.

Au stade actuel d'investigations et dans l'attente de données toxicologiques manquantes et des résultats de l'expertise européenne, aucune mesure d'urgence ne s'impose, et ce d'autant que le CIR/ARC dans sa dernière monographie (vol 77 du 15-22 février 2000) reclassifie le DEHP préalablement dans la catégorie 2B "as possibly carcinogenic to human" en catégorie 3 "not classifiable as to carcinogenic to humans".

Éthers de glycol



Campagnes « médias »

- **Parabens**
- **Formaldéhyde**
- **Hydroxydes d'aluminium**
- **Ethers de glycol**
- **PPD**
- **...**

● ● ● | **Parabens et Cancer...**

- **L'acide p-hydroxybenzoïque et ses esters sont réglementés par l'annexe VI sur les conservateurs...**
- **Ils peuvent être utilisés à des concentration de 0,4% (acide) pour un ester et 0,8% (acide) pour un mélange d'esters...**
- **Publication de 2004 parabens / cancer du sein...**



Parabens et Cancer...

- **Les parabens sont très rapidement hydrolysés par des estérases non spécifiques...**
- **Compte tenu des biais méthodologiques soulevés par les experts, le lien entre cancer du sein et présence de parabens dans les échantillons n'est pas mis en évidence...**

● ● ● | **Parabens et Cancer...**

- **L'association de ces molécules à des perturbations endocriniennes a été évaluée par l'AFSSaPS...**
- **Les données épidémiologiques de permettent pas de caractériser ni de quantifier le risque notamment cancérigène...**
- **Des effets toxiques sur la reproduction ont été mis en évidence chez le jeune rat pour les propyl et butyl parabens...**

● ● ● | **Parabens et Cancer...**

- **Les méthyl, éthyl, propyl et butyl parabens restent autorisés dans les conditions actuelles...**
- **Il est proposé de retirer le benzyl paraben de l'annexe VI (non utilisé)...**
- **Inscription individuelle des parabens dans l'annexe VI...**

● ● ● | **Formaldéhyde et cancer...**

- **Le formaldéhyde a été longtemps utilisé comme conservateur dans les produits cosmétiques...**
- **Actuellement ce produit a été remplacé par les libérateurs de formaldéhyde plus faciles à manipuler et conduisant à moins d'allergies de contact...**
- **Il n'est plus utilisé que dans certains produits rincés... et interdit dans les aérosols...**

● ● ● | **Formaldéhyde et cancer...**

- **Le formaldéhyde est actuellement classé CMR 3 au niveau européen mais le CIRC l'a classé CMR 1 (cancérogène chez l'homme) en juin 2004...**
- **Le formaldéhyde est classé cancérogène uniquement par inhalation (non cancérogène par voie générale)...**

● ● ● | **Formaldéhyde et cancer...**

- **Actuellement le risque majeur présenté par le formaldéhyde dans les produits cosmétiques est la sensibilisation de contact...**
- **La concentration actuellement autorisée est de 0,2% mais elle pourrait passer à 0,02% en accord avec les concentrations classiquement utilisées dans les produits rincés...**



Cosmétiques « sans conservateurs »

- **Les conservateurs autorisés sont listés à l'annexe VI de la Directive...**
- **Utilisation de molécules dites « naturellement » conservatrices...**
- **Campagne de prélèvement et de contrôle de la propriété microbiologique...**

Aluminium et Cancer...

- Les sels d'aluminium et de zirconium $\text{Al}_x\text{Zr}(\text{OH})_y\text{Cl}_z$ sont autorisés dans les cosmétiques uniquement dans les produits antitranspirants à 20% max...
- Les sels d'aluminium bloquent le processus de transpiration en resserrant les pores de la peau...
- La substitution est difficile...

Aluminium et Cancer...

- **L'aluminium est neurotoxique et sa responsabilité dans la maladie d'Alzheimer a été évoquée dans la presse...**
- **L'aluminium a également été mis en cause par la presse dans l'apparition de certains cancers du sein...**
- **Les mécanismes d'action sont assez « vagues » (accumulation de toxines dans les ganglions, perturbateurs endocriniens des toxines...)**

● ● ● | **Aluminium et Cancer...**

- **À ce jour, et malgré une expertise approfondie de l'ensemble des données, aucun lien n'a pu être mis en évidence...**
- **Dans le contexte des interrogations actuelles des études de pénétration cutanée, répondant aux recommandations du SCCP (de nombreuses études publiées ne sont pas recevables...), ont été approuvées par l'AFSSaPS.**



Ethers de glycol et reproduction...

- **Les éthers de glycol constituent une famille de plus de 80 substances...**
- **Chaque éther de glycol possède son propre métabolisme et donc sa propre toxicité...**
- **Certains éthers de glycol sont classés reprotoxiques classe 2 ou 3...**



Ethers de glycol et reproduction...

- **Une réflexion sur les éthers de glycol de la série E (dérivés de l'éthylène glycol) a été entreprise dès 2003...**
- **Le phénoxyéthanol (EGPhE) est actuellement autorisé à 1%...**
- **Les butoxyéthanol (EGBE), butoxydiglycol (DEGBE) et éthoxydiglycol (DEGEE) n'étaient pas réglementés...**



Ethers de glycol et reproduction...

- **L'EGBE est limité à 2% dans les teintures capillaires non diluées et 4% pour dilution au 1/2...**
- **Le DEGBE est limité à 9% pour usage uniquement dans les teintures capillaires...**
- **Le DEGEE est limité à 1,5% dans les crèmes pour le visage et le corps en attendant de nouvelles études de toxicité chronique...**



PPD et cancers de la vessie...

- **La PPD est inscrite à l'annexe III et son utilisation est restreinte aux teintures capillaires - toute autre utilisation est interdite...**
- **Les amines aromatiques sont connues pour être à l'origine de cancer de la vessie en milieu professionnel (industrie chimique)...**

● ● ● | PPD et cancers de la vessie...

2. Assessment Strategy for Hair Dyes

There is epidemiological evidence to indicate that the regular and long term use of hair dyes in women may be associated with the development of bladder cancer (Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan J-M, Yu MC, Ross RK. Use of permanent hair dyes and bladder cancer. Int J Cancer 2001; 91: 575-9).

Although there are criticisms of the study, the finding that the association between permanent hair dye use and bladder cancer is more pronounced in individuals who are slow acetylators of N-acetyltransferase 2 (NAT2), an enzyme involved in the detoxification of aromatic amines, provides important biological support for the assumption that aromatic amines in hair dyes may be putative bladder carcinogens (Miller AB, Bartsch H. Hair Dye use and Bladder Cancer. Int J Cancer 2001; 94: 901-902).

The above data was generated in the USA. Although it is unknown whether the same exposure pattern applies in Europe, in the absence of information to the contrary, and in the interests of consumer safety, it should be assumed that it is similar.

Any robust epidemiological investigation within Europe would take years to complete but there is a need for measures to be introduced to protect the European consumer in the interim.

Avis du SCCNFP, 17 décembre 2002



PPD et cancers de la vessie...

- **Toutes les molécules de coloration capillaire sont en cours de ré-évaluation par le SCCP...**
- **115 dossiers de sécurité ont été soumis...**
- **22 molécules sans dossier ont été interdites...**
- **Seules seront autorisées les molécules faisant preuve de leur innocuité...**



Les cosmétiques...

- **Très règlementés par les autorités sanitaires (Commission européenne, AFSSaPS)...**
- **Très surveillés par la mise en place d'un système de vigilance institutionnel...**



Nous sommes le 22
septembre 2006

**Le tabac fait 60000 morts par an en France...
Il est toujours en vente libre...**