

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année : 2014

THESE 2014 TOU3 N°2087

**THESE**

**Pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Ariane LECOQ**

**ETUDES CLINIQUES COSMETIQUES :  
Exigences et recommandations réglementaires, mise en pratique et  
exemple d'application pour la revendication d'un  
facteur de protection solaire**

le 16 octobre 2014

Directeur de thèse : Madame le Professeur Sophie GIROD-FULLANA

**JURY**

Président : Madame le Professeur Sophie GIROD-FULLANA

1<sup>er</sup> assesseur : Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC

2<sup>ème</sup> assesseur : Madame le Docteur Sophie THORNBACK

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année : 2014

THESE 2014 TOU3 N°2087

**THESE**

**Pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Ariane LECOQ**

**ETUDES CLINIQUES COSMETIQUES :  
Exigences et recommandations réglementaires, mise en pratique et  
exemple d'application pour la revendication d'un  
facteur de protection solaire**

le 16 octobre 2014

Directeur de thèse : Madame le Professeur Sophie GIROD-FULLANA

**JURY**

Président : Madame le Professeur Sophie GIROD-FULLANA

1<sup>er</sup> assesseur : Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC

2<sup>ème</sup> assesseur : Madame le Docteur Sophie THORNBACK

## *Serment de Galien*

*En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples, je jure :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

# Remerciements

**A Madame le Professeur Sophie GIROD-FULLANA,**

*Vous nous faites l'honneur de diriger et juger cette thèse, ainsi que d'en présider la soutenance.*

*Pour vos conseils, votre travail de relecture, pour avoir encadré cette thèse avec intérêt et patience.*

**A Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC,**

*Pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury de thèse.*

*Pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail et pour votre disponibilité. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.*

**A Madame le Docteur Sophie THORNBACK,**

*Pour avoir accepté de venir de Paris aujourd'hui pour juger ce travail.*

*Votre soutien lors de mes premiers pas dans le monde du travail a été pour moi d'une grande valeur. Pour votre présence, pour votre bienveillance et pour vos encouragements.*

*Pour apporter à ce travail votre expérience dans l'industrie.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre plus profond respect.*

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>7</b>
-------------------------------------	----------

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
---------------------------	----------

<b>I ASPECTS LEGAUX ET REGLEMENTAIRES DES TESTS COSMETIQUES.....</b>	<b>11</b>
--	-----------

I-1. REGLEMENTATION COSMETIQUE DANS LE MONDE .....	11
I-2. REGLEMENTATION COSMETIQUE EUROPEENNE .....	13
1. <i>Description</i> .....	13
2. <i>Objectifs du nouveau Règlement cosmétique</i> .....	13
3. <i>Obligations du règlement</i> .....	14
4. <i>Expérimentation animale en Europe</i> .....	16
I-3. ASPECTS ETHIQUES DES TESTS COSMETIQUES.....	18
1. <i>Histoire de l'éthique en recherche</i> .....	18
2. <i>Aspects éthiques des tests cosmétiques</i> .....	21
3. <i>Exigences éthiques lors de la réalisation d'une étude</i> .....	25
I-4. LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES .....	29
1. <i>Principes des BPC</i> .....	30
2. <i>Procédures standards opérationnelles (SOPs)</i> .....	33
3. <i>Conception de l'étude et protocoles standardisés</i> .....	33
4. <i>Normes d'enregistrement et d'analyse</i> .....	34
I-5. RECOMMANDATIONS REGISSANT LES ESSAIS CLINIQUES COSMETIQUES .....	36
1. <i>Evaluation des effets cutanés</i> .....	36
2. <i>Validation des méthodes et mesures</i> .....	37
3. <i>Utilisation des outils de mesure</i> .....	39
I-6. ALLEGATIONS.....	41
1. <i>Généralités sur les allégations</i> .....	41
2. <i>Les cinq critères communs régissant les allégations de produits cosmétiques</i> .....	43
3. <i>Allégations spécifiques et produits particuliers</i> .....	45
4. <i>Recommandations sur les allégations référant aux évaluations d'efficacité</i> .....	47

<b>II ASPECTS PRATIQUES DES TESTS CLINIQUES COSMETIQUES .....</b>	<b>51</b>
---	-----------

II-1. CENTRE INVESTIGATEUR.....	51
1. <i>Responsabilités</i> .....	51
2. <i>Dispositions nécessaires</i> .....	52
II-2. PERSONNEL INTERVENANT DANS L'ETUDE.....	55
1. <i>Investigateur</i> .....	55
2. <i>Assistants d'étude</i> .....	55
II-3. SUJETS DE L'ETUDE.....	56
II-4. EVALUATION CLINIQUE ET BIAIS ASSOCIES .....	57
1. <i>Mesures instrumentales</i> .....	58

2.	<i>Environnement</i> .....	58
3.	<i>Variations interindividuelles</i> .....	59
II-5.	CONCEPTION DE L'ETUDE.....	62
1.	<i>Planification de l'étude</i> .....	62
2.	<i>Objectifs de l'étude</i> .....	63
3.	<i>Statistiques</i> .....	63
4.	<i>Ethique</i> .....	66
5.	<i>Gestion du produit testé</i> .....	66
6.	<i>Gestion des sujets</i> .....	67
7.	<i>Documents d'études</i> .....	67
II-6.	RAPPORT D'UN TEST COSMETIQUE.....	69

### III EVALUATION CLINIQUE DE L'EFFICACITE DES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE 72

III-1.	GENERALITES SUR LE RAYONNEMENT ULTRAVIOLET (UV) .....	72
III-2.	L'ERYTHEME SOLAIRE .....	72
III-3.	LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE.....	74
1.	<i>Sécurité</i> .....	74
2.	<i>Evaluation de l'efficacité</i> .....	75
III-4.	EVALUATION SELON LA METHODE ISO.....	79
1.	<i>Détermination du FPS - ISO 24444</i> .....	79
2.	<i>Détermination de la protection UVA in vivo - ISO 24442</i> .....	88
	CONCLUSION .....	91
	BIBLIOGRAPHIE .....	93

Figure 1 : Couches de la peau atteintes par les UV en fonction de leur longueur d'onde ..... 75

Figure 2 : Répartition des couleurs de peau sur le plan L\* a\* b\* (CIELAB 1976) ..... 83

Figure 3 : Exemple de répartition des zones de test sur le dos d'un volontaire ..... 86

Tableau 1a : Classification des recherches interventionnelles ..... 25

Tableau 1b : Classification des recherches non-interventionnelles ..... 26

Tableau 2 : Méthodes de détermination des indices de protection UVA et UVB ..... 78

Tableau 3 : Exemples de réglementations encadrant les déterminations de FPS ..... 80

Tableau 4 : Classification de Fitzpatrick ..... 82

Tableau 5 : Angle typologique individuel et sa signification en classification de couleur de peau ..... 83

Tableau 6 : FPS moyen et limites d'acceptation pour les formulations solaires de référence ..... 85

Tableau 7 : Valeur de t calculée en fonction du nombre de sujet..... 88

Tableau 8 : Comparaison des méthodes de détermination du FPUVA et du FPS ..... 91

## LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARPP	Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité
ASEAN	Association des nations de l'Asie du Sud-Est
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CE	Commission Européenne
CE	Conforme aux Exigences (marquage CE)
CIOMS	Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales
CMR	Cancérogène Mutagène ou Reprotoxique
Colipa	Comité de liaison des associations européennes de l'industrie de la parfumerie, des produits cosmétiques et de toilette
CRF	<i>Case Report Form</i>
CSP	Code de la Santé Publique
CTPA	<i>Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association</i>
DEM	Dose Erythémateuse Minimale
DGCCRF	Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes
DIP	Dossier Information Produit
DMPPD	Dose Minimale déclenchant une Pigmentation Persistante
DRASS	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
ECVAM	<i>European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing</i>
EECR	Efficacité Erythémale Cumulée Relative
EEMCO	<i>European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and Other Topical Products</i>
EFPIA	Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques
EIG	Effet Indésirable Grave

EMA	<i>European Medicine Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPS	Facteur de Protection Solaire
FPUVA	Facteur de Protection aux Ultraviolets A
GMC	<i>General Medicinal Council</i>
GCPCG	<i>Good Clinical Practice Consolidated Guidelines</i>
IB	<i>Investigator's Brochure</i>
IC	Intervalle de Confiance
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of technical requirement</i>
IEC	<i>Independance Ethic Committee</i>
INCI	<i>International Nomenclature of Cosmetics Ingredients</i>
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
ITA	<i>Individual Typology Angle</i>
JO	Journal Officiel
MHLW	<i>Ministry of Health, Labour and Welfare</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	<i>Over The Counter</i>
pH	Potentiel d'Hydrogène
PIE	Perte Insensible en Eau
PPD	<i>Persistent Pigment Darkening</i>
SCCS	<i>Scientific Committee on Consumer Safety</i>
SCCP	<i>Scientific Committee on Consumer Products</i>
SEM	<i>Standard Error on the Mean</i>
SOPs	<i>Sandard Operating Procedures</i>
UE	Union Européenne
UV	Ultraviolets
JCIA	<i>Japan Cosmetics Industry Association</i>

# INTRODUCTION

Le véritable culte voué à la beauté par notre société confère aux produits cosmétiques une place prépondérante dans notre quotidien. Tant dans la sphère privée que dans le cadre professionnel, l'apparence est particulièrement valorisée.

Dans ce contexte, les industries cosmétiques proposent des produits toujours plus spécifiques, innovants et révolutionnaires pour satisfaire les consommateurs.

Le marché des produits cosmétiques est dynamique, en constante évolution et ne cesse de croître au fil des ans.

*« Un produit cosmétique est une substance ou mélange destiné à être mise 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 ».*<sup>1</sup>

Le marché cosmétique recouvre de très nombreux produits de la vie quotidienne :

Les produits de soin : crèmes, lotions, sérums

Les produits d'hygiène: savons, gels douche, shampoings, déodorants, dentifrices

Les produits capillaires : coloration, laques, gels, mousses coiffantes

Les produits de protection solaire

Le maquillage

La parfumerie

De tous les produits de grande consommation, les cosmétiques sont soumis à la réglementation la plus stricte.

Ils doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse avant leur mise sur le marché, même si leur réglementation est parfaitement distincte de celle des médicaments.

Selon le code de la santé publique, un produit cosmétique mis sur le marché ne doit pas nuire à la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions normales d'emploi ou raisonnablement prévisibles. La responsabilité de la sécurité d'un produit cosmétique incombe aux fabricants, importateurs ou responsables de la mise sur le marché des produits.<sup>2</sup>

Les autorités compétentes doivent ainsi avoir accès, à des fins de contrôle, à un dossier comportant entre autres, l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini.<sup>3</sup>

L'évaluation globale du produit fait intervenir une ou plusieurs étapes dites cliniques, situations expérimentales au cours desquelles on teste chez l'homme la véracité ou non d'hypothèses, afin d'évaluer et de confirmer la tolérance, l'acceptabilité et l'efficacité cosmétique des produits finis.

Les études de tolérance établissent l'innocuité du produit cosmétique.

Les études d'efficacité sont mises en place pour soutenir une revendication allouée au produit. La personne responsable, outre l'assurance d'innocuité du produit, a le devoir de veiller à ce que le libellé du message soit en conformité avec la documentation fournissant la preuve.

Le bien fondé et la pertinence des preuves sur lesquelles s'appuient ces allégations de tolérance et d'efficacité cosmétique passent par des études cliniques qui respectent l'ensemble des recommandations législatives.

Nous ferons tout d'abord le point sur la réglementation cosmétique existante et sur les évolutions récentes survenues, notamment en Europe.

Nous évoquerons également les considérations éthiques en clinique, ainsi que les principes de Bonnes Pratiques sur lesquels l'évaluation clinique d'un produit repose.

Nous expliciterons ensuite le contexte réglementaire encadrant les nombreuses allégations possibles d'un produit cosmétique, exigeant une preuve pour tout effet annoncé.

Dans un deuxième temps, nous examinerons les aspects pratiques des études cliniques, les dispositions nécessaires pour garantir un déroulement optimal et ainsi garantir la fiabilité de l'essai.

Enfin, nous étudierons le cas particulier de la bonne mise en pratique d'un essai de détermination d'un facteur de protection solaire qui concerne la sécurité du consommateur et soutient également la revendication allouée.

# I ASPECTS LEGAUX ET REGLEMENTAIRES DES TESTS COSMETIQUES

## I-1. REGLEMENTATION COSMETIQUE DANS LE MONDE

Les bases réglementaires, donc les exigences concernant le dossier cosmétique, diffèrent de façon importante selon les pays. Un produit cosmétique peut dans certains cas être soumis à la législation régissant les médicaments en fonction de la réglementation appliquée localement.

Il existe toutefois des similitudes clés sur la majorité des marchés concernant les points suivants :

- Celui qui commercialise le produit a la complète responsabilité de la sécurité
- L'utilisation du produit cosmétique ne doit pas être nocive pour la santé du consommateur
- L'approbation préalable à la commercialisation par les autorités compétentes n'est pas nécessaire
- Le contrôle de la commercialisation est à la charge des autorités compétentes
- Tous les modes de distribution sont autorisés concernant ce marché : magasins, internet, vente par correspondance, etc.
- Les revendications et autres informations données au consommateur ne doivent pas l'induire en erreur
- La présence de la liste INCI (Nomenclature Internationale des Ingrédients Cosmétiques) sur le produit est obligatoire

Il existe deux modes de fonctionnement principaux des systèmes réglementaires : <sup>4</sup>

▫ Un système réglementaire avec une définition extensive des cosmétiques, pour lesquels il existe une liste restrictive d'ingrédients spécifiques, mais aussi une liste positive d'ingrédients autorisés.

Les ingrédients doivent présenter avec des données de sécurité disponibles.

Ce modèle est celui de l'Union Européenne (UE). Il garantit la sécurité du produit mais est également suffisamment ouvert pour permettre une innovation importante, capitale dans le domaine cosmétique qui représente un marché compétitif en plein essor. Ainsi, beaucoup de pays émergents ont construit leur modèle sur celui de l'UE : pays de l'ASEAN (Indonésie, Malaisie, les Philippines, Singapour, Thaïlande, Brunei, Brumai, Cambodge, Laos et Vietnam), les pays du Mercosur (Brésil, Argentine, Paraguay, Uruguay), les pays de l'Adean Pact (Bolivie, Colombie,

Equateur, Pérou) et l'Afrique du Sud. Ceci est vrai excepté pour l'interdiction des tests sur animaux, qui reste spécifique au modèle européen.

▫ Un système réglementaire avec une définition étroite des cosmétiques. Ce modèle comporte peu de restrictions négatives et ne requiert que peu d'informations concernant les données de sécurité pour les cosmétiques. Cependant, en fonction des revendications du produit, ou des ingrédients qu'il contient (ingrédient possédant un effet thérapeutique connu), beaucoup de produits pouvant être qualifiés de cosmétiques dans le modèle précédemment décrit sont ici sous la réglementation des médicaments OTC (Over The Counter).

Ce modèle est celui des Etats-Unis.

Le système réglementaire de deux marchés majeurs, le Canada et le Japon, se situe entre les deux modèles précédemment décrits.

Le système réglementaire Japonais fonctionne également avec des listes positives et négatives d'ingrédients, mais il existe une troisième catégorie de classification : les quasi drugs. Ce sont des cosmétiques avec une revendication ou indication répertoriée dans une liste publiée par le « Ministry of Health Labour and Welfare » (MHLW).

Le modèle Canadien est similaire au modèle des Etats-Unis mais avec une liste restrictive plus longue, la « Cosmetic Ingredient Hotlist », réalisée après publication de celle applicable en UE.

Pour la Chine, marché fortement émergent, le modèle est assez différent, mais en révision et évolution permanentes. Actuellement, la réglementation est intégrée dans la catégorie médicament et divise cosmétiques « ordinaires » et « spéciaux ». La première catégorie concerne essentiellement les nettoyants simples et le maquillage et la deuxième catégorie les cosmétiques possédant une fonction plus complexe. En outre, la réglementation distingue la fabrication chinoise de l'import. Dans le deuxième cas, la procédure d'enregistrement préalable et autorisation de commercialisation est plus lente et plus compliquée et requiert des tests de sécurité spécifiques, ainsi que des autorisations impliquant plusieurs unités de gouvernement.

La particularité de cette législation est que tous les tests doivent être réalisés en Chine.

L'Inde avait, jusqu'à présent, un faible intérêt pour les industries cosmétiques du fait du faible niveau de vie. Elle constitue aujourd'hui un marché en pleine essor économique. Son système réglementaire cosmétique est complètement intégré dans la réglementation des médicaments, sous une définition étroite comparable à celle des Etats-Unis.

## I-2. REGLEMENTATION COSMETIQUE EUROPEENNE

### 1. DESCRIPTION

L'ancienne directive européenne cosmétique 76/768/CEE servait de ligne directrice qui devait être transposée en droit interne dans chaque état pour être effective. Cela induisait des différences d'interprétation entre les états membres, par exemple la liste positive d'ingrédients autorisés (colorant, conservateurs, filtres UV) pour laquelle des divergences existaient.<sup>5</sup>

Le nouveau Règlement cosmétique 1223/2009 est directement applicable sans transposition. Il est effectif depuis le 11 juillet 2013 et élimine toute nuance source de variations lors de la transposition.<sup>1</sup>

Le nouveau règlement s'appuie sur des recommandations émises par :<sup>6</sup>

- Le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (SCCS), compétence scientifique indépendante de la commission européenne,
- L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) : recommandations aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique
- REACH, règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques<sup>7</sup>
- L'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE)
- Le Journal Officiel de l'Union Européenne

### 2. OBJECTIFS DU NOUVEAU REGLEMENT COSMETIQUE

L'objectif principal était avant tout de supprimer les divergences de transposition nationale sources d'ambiguïtés juridiques et d'incohérences permettant ainsi de simplifier et d'harmoniser certaines procédures administratives, comme la notification, la cosmétovigilance et la surveillance du marché.

Les contrôles ont été renforcés sur les marchés, afin de vérifier le respect du règlement.

Les exigences introduites sont claires en matière d'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques notamment les produits contenant des nanomatériaux. Le devoir de l'UE dans la création de ce règlement est d'assurer la sécurité des produits cosmétiques pour tous les consommateurs, tout en permettant l'innovation.

Dans cette optique, les substances classées CMR (substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction) sont réglementées de façon très stricte et une harmonisation à toute l'UE a permis d'éclaircir la précédente directive.

Le règlement rend obligatoire la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication de tout produit cosmétique commercialisé.<sup>8</sup>

### 3. OBLIGATIONS DU REGLEMENT <sup>1</sup>

#### 1. La surveillance du marché par la Personne Responsable (Art. 4 et 5)

Si un produit, conforme aux exigences du règlement, présente ou pourrait présenter un risque grave pour la santé humaine, l'autorité nationale compétente prend toutes les mesures provisoires nécessaires pour retirer, rappeler ou restreindre la disponibilité de ce produit sur le marché.

« Seuls les produits cosmétiques pour lesquels une personne physique ou morale est désignée dans la communauté comme Personne Responsable sont mis sur le marché ».

De nombreuses obligations sont liées à la personne responsable. Ces obligations sont décrites dans l'article 5 du règlement.

Une personne responsable établie dans la communauté doit être désignée pour chaque produit mis en circulation sur le marché. Celle-ci est garante de la conformité des produits au règlement et garantit en particulier le respect des exigences de protection de santé, de sécurité et d'information des consommateurs. Elle conserve un dossier d'information sur les produits à disposition des autorités publiques.

La personne responsable d'un produit cosmétique importé est l'importateur.

Pour garantir la traçabilité du produit, la personne responsable doit pouvoir identifier les distributeurs qu'elle approvisionne en produits cosmétiques pendant une période de trois ans à partir de la date à laquelle le lot du produit cosmétique a été mis à la disposition du distributeur. Il en va de même pour tous les autres acteurs de la chaîne d'approvisionnement. Son nom et son adresse doivent apparaître sur l'étiquetage du produit.

En cas de non-conformité d'un produit, la personne responsable prend des mesures pour mettre le produit en conformité, le retirer du marché ou le rappeler dans l'entreprise de fabrication, ceci dans tous les États membres où le produit est disponible. Si la personne responsable ne prend pas toutes les mesures appropriées, les autorités nationales compétentes peuvent prendre des mesures correctrices.

#### 2. Constituer le Dossier Information Produit (DIP) (Art. 5)

Il est composé, entre autres, du rapport sur la sécurité conformément à l'annexe I du règlement. Ce rapport doit être validé par une personne qualifiée.

La personne responsable veille à ce que l'autorité compétente de l'État membre où est conservé ce dossier ait aisément accès à ce dernier en format électronique ou sous un autre format, à l'adresse indiquée sur l'étiquetage.

### 3. Notifier le produit sur le portail centralisé européen de la Commission Européenne

Cette notification doit être effectuée avant la mise sur le marché.

### 4. Notifier et étiqueter les nanomatériaux présents dans les produits cosmétiques (Art. 16-19)

Un niveau élevé de protection de la santé humaine est ainsi prévu en cas d'utilisation de nanomatériaux dans les produits cosmétiques.

Certaines substances ont également été limitées et des mises à jour sont faites régulièrement, en relation étroite avec la cosmétovigilance, preuve que le système est effectif.

Les annexes du règlement dressent une liste de substances dont l'utilisation est interdite ou restreinte dans les produits cosmétiques finis. Certains colorants, agents conservateurs et filtres ultraviolets sont également interdits.

Comme évoqué dans les points clés de la mise en place du règlement, il interdit l'utilisation des substances reconnues comme CMR, sauf dans des cas exceptionnels.

Un État membre peut demander à la commission dans des circonstances exceptionnelles d'accorder une dérogation après consultation du Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC), si un ingrédient largement utilisé qui ne peut être remplacé, suscite de graves préoccupations.

### 5. Établir un étiquetage conforme (Art. 19)

En termes d'allégations, celles-ci doivent répondre au règlement établissant les critères communs des allégations relatives aux produits cosmétiques.<sup>9</sup>

L'étiquetage des produits contribue à la protection des consommateurs. Pour ce faire, les récipients ou emballages doivent comporter les informations suivantes, écrites en caractère indélébiles, facilement lisibles et visibles :

- le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable du produit
- le pays d'origine des produits importés
- le poids ou le volume du contenu au moment du conditionnement
- la date limite d'utilisation des produits conservés dans des conditions appropriées
- les précautions d'emploi, y compris pour les cosmétiques à usage professionnel
- le numéro de lot de fabrication ou la référence permettant d'identifier le produit

- la liste des ingrédients, c'est-à-dire toute substance ou mélange utilisé de façon intentionnelle dans le produit au cours du processus de fabrication

La langue dans laquelle les informations sont rédigées est déterminée par l'État membre où le produit est mis à la disposition de l'utilisateur final.

#### 6. Respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)<sup>10</sup>

Les BPF sont établies selon la Norme EN ISO 22716:2007, publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne du 21 avril 2011.<sup>8</sup>

#### 7. Communiquer les Effets Indésirables Graves (EIG)

En cas d'effets indésirables graves, la personne responsable et les distributeurs notifient sans délai l'effet indésirable grave à l'autorité compétente de l'état membre où l'effet a été constaté via des formulaires harmonisés.

### *4. EXPERIMENTATION ANIMALE EN EUROPE*

L'article 18 du règlement traite de cette interdiction. Le règlement apporte une consolidation de ce qui était déjà établi, soit l'interdiction des expérimentations animales.

Des méthodes alternatives sont mises en place dans le but de remplacer ces méthodes expérimentales.

Le règlement statue sur l'interdiction de la réalisation d'expérimentations animales dans l'UE pour les produits finis et pour les ingrédients ou des combinaisons d'ingrédients.

Le règlement interdit également la mise sur le marché de l'UE des produits dont la formulation finale a fait l'objet d'une expérimentation animale, mais aussi des produits contenant des ingrédients ou combinaisons d'ingrédients, qui ont fait l'objet d'une expérimentation animale.

Elle existait déjà dans la précédente directive pour les tests sur animaux des produits finis depuis septembre 2004. Il était cependant possible de tester sur les animaux les ingrédients jusqu'à l'année dernière notamment sur la toxicité dose répétée, la toxicité de reproduction et la toxicocinétique. L'interdiction totale est maintenant effective depuis le 11 mars 2013.<sup>6</sup>

Depuis l'application de l'interdiction totale des tests sur animaux, la mise au point de méthodes alternatives est un enjeu majeur.<sup>11</sup>

L'Union Européenne reconnaît l'ECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods) pour valider les méthodes alternatives des tests sur animaux.

La réglementation cosmétique en France est sous la législation européenne.

A la différence des médicaments, il n'existe pas d'autorisation préalable de mise sur le marché pour les produits cosmétiques.

L'exigence prévue par les textes est l'absence de nocivité pour la santé et il incombe au fabricant de garantir que le produit satisfait aux exigences législatives et ne présente aucun danger pour la santé. Il doit, pour cela, constituer le dossier information produit et le tenir à disposition des autorités de contrôle à l'adresse indiquée sur l'étiquetage. Doivent notamment y figurer la formule qualitative et quantitative du produit, la description des conditions de fabrication et de contrôle, l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini.

L'ANSM encadre l'évaluation de la qualité et de la sécurité d'emploi des produits cosmétiques. Pour ces missions, elle dispose d'experts internes et externes, d'équipes d'inspecteurs, de laboratoires d'analyse et peut prendre des mesures de police sanitaire en cas de risque pour la santé publique. Par ailleurs, l'Agence organise un système de vigilance afin de surveiller les effets indésirables résultant de l'utilisation de produits cosmétiques.

Dans la pratique, les contrôles sur les cosmétiques en France s'effectuent en coordination avec la DGCCRF (Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes) et les DRASS (Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales).

Lorsque c'est applicable, les tests cliniques réalisés sont un point central des informations à tenir à disposition des autorités.

Le respect éthique des sujets est le fondement de toute mise en place d'étude clinique et constitue une priorité pour les autorités.

### I-3. ASPECTS ETHIQUES DES TESTS COSMETIQUES

La recherche médicale est réalisée dans le but d'accroître les connaissances dans le domaine de la médecine. Les aspects éthiques constituent une part essentielle de toute recherche biomédicale impliquant des sujets humains.

Une recherche biomédicale se divise principalement en deux grandes parties :

La recherche fondamentale réalisée sur des personnes saines dans le but d'accroître les connaissances sur les principes fondamentaux et de contribuer ainsi à la recherche médicale appliquée

La recherche médicale et la recherche médicale appliquée (thérapeutique ou clinique) réalisée sur des personnes malades afin d'évaluer de nouvelles méthodes diagnostiques ou thérapeutiques pour la sécurité et l'efficacité.

Les études avec des mesures de caractéristiques cutanées et les tests cosmétiques sur les humains sont similaires sur le plan éthique à la recherche médicale non thérapeutique.

Elles impliquent les droits de la personne humaine et impliquent également la recherche scientifique pure.

Pour la recherche biomédicale cosmétique, la recherche fondamentale porte sur la physiologie de la peau et les substances actives et la recherche appliquée évalue la sécurité et l'efficacité de nouveaux ingrédients cosmétiques et produits finis.

Quel que soit le type d'étude clinique cosmétique, l'éthique concerne la relation entre l'investigateur et le sujet. L'objectif principal doit rester le respect des droits du sujet.

L'aspect éthique doit être central dans la conception d'une étude.

Afin de garantir la sécurité, les droits et le bien être des participants, ainsi que la rigueur scientifique des données, l'étude dans son ensemble doit respecter les principes fondamentaux de la déclaration d'Helsinki ainsi que les principes scientifiques des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) définies dans l'ICH (International Conference of Harmonisation of technical requirement).<sup>12</sup>

#### *1. HISTOIRE DE L'ETHIQUE EN RECHERCHE* <sup>13</sup>

Les considérations éthiques permettent d'établir des principes concernant le droit des personnes humaines. Cela traite des valeurs morales telles que le bien et le mal, le juste et l'injuste, l'approprié ou l'inapproprié.

Les principes éthiques en cosmétologie ont pour base l'éthique médicale.

L'éthique appliquée, qui constitue la majeure partie des études cliniques cosmétiques, traite des valeurs morales en médecine, ainsi que l'application des principes éthiques fondamentaux de la recherche scientifique.

▫ Les principes fondamentaux de l'éthique médicale professionnelle pris naissance avec le serment d'Hippocrate datant du 4<sup>e</sup> siècle avant JC. Ce serment est historiquement prononcé par les médecins, qui les engage à agir en accord avec les règles de la profession médicale et d'agir pour le bénéfice du patient. <sup>14</sup>

▫ Le premier code de l'éthique médicale fut écrit par la « American Medical Association » (AMA) en 1846. Ce code traite des règles éthiques, de l'indépendance, de l'autorité morale des médecins lors de leur exercice professionnel au service des autres et leur responsabilité vis à vis des malades aussi bien que vis à vis de leur honneur. <sup>15</sup>

▫ Le code de Nuremberg (1947) fut le premier support international concernant l'éthique des recherches. <sup>16</sup>

Il fut adopté suite aux essais cliniques menés à Nuremberg à la fin de la seconde guerre mondiale, sur des patients prisonniers, dans le but de protéger les personnes humaines.

Il fixe dix conditions lors de la conduite d'essai, notamment l'obtention du consentement du volontaire, une évaluation de la balance bénéfice - risque favorable, la réalisation du test par des personnes scientifiques qualifiées et le droit du sujet (ou du scientifique) de mettre fin à l'expérimentation à tout moment.

▫ Le code de Nuremberg fut suivi par la déclaration de Genève en 1948. Ces deux textes sont aujourd'hui considérés comme une mise à jour moderne du serment d'Hippocrate et formalisent le dévouement des médecins envers l'humanité.

La déclaration de Genève fut revue plusieurs fois depuis et plus récemment en 2006. <sup>17</sup>

▫ Il est établi dans le domaine médical que le document fondamental dans le domaine de l'éthique en recherche médicale est la déclaration d'Helsinki. <sup>18</sup> Elle fut adoptée en 1964 et a subi depuis des mises à jour. Elle est destinée à la communauté médicale et émet les principes éthiques de base, à la fois pour les recherches cliniques et non cliniques. <sup>19</sup>

La première révision de la déclaration d'Helsinki en 1975 introduit le concept d'un comité, chargé de revoir, approuver et guider de manière indépendante les recherches biomédicales impliquant les humains et avec comme devoir la protection du bien être des sujets de recherche et le respect de leurs droit.

▫ En 1979 aux Etats-Unis, la commission nationale pour la protection des sujets humains de la recherche biomédicale et comportementale a publié le rapport Belmont <sup>20</sup> : " International Ethical Guidelines for Protection of Human Subject Research ". Ce rapport distingue la médecine

thérapeutique de la recherche au niveau éthique. Il va plus loin que les textes précédemment cités en indiquant l'application à la recherche des principes généraux éthiques qu'il a dictés. <sup>21</sup>

▫ Après 1982, la déclaration d'Helsinki n'est plus le seul guide universel, même si elle sert de référence, depuis que le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont développé leurs propres règles éthiques lors de recherche biomédicale : "International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects" <sup>22</sup>

Ce texte est essentiellement axé sur la validation éthique et scientifique de la recherche :

- la relecture éthique,
- le consentement éclairé,
- la recherche impliquant les personnes vulnérables,
- balance des bénéfices et risques de l'essai,
- le choix du contrôle de l'essai clinique,
- la confidentialité,
- le dédommagement en cas de préjudice,
- le renforcement des capacités locales ou nationales pour les revues éthiques,
- l'obligation du promoteur de dispenser des services de soins pour la santé.

Ces règles ont été désignées pour être transposées en politiques nationales afin d'être applicables en tant que standard concernant l'éthique.

▫ En 1996, l'International Conference on Harmonisation of Technical requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) a publié ses propres recommandations, les Good Clinical Practice dites Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). <sup>12</sup>

Ceci répondait à la nécessité de mutualisation des données cliniques, afin qu'elles soient acceptables pour les autorités réglementaires dans l'UE, le Japon, les Etats Unis, le Canada, l'Australie, les Pays du Nord et l'OMS.

Les standards éthiques statuent sur la conception de l'étude, la conduite, l'enregistrement et le rapport d'étude. Les bonnes pratiques définissent également le rôle de l'investigateur, du moniteur, du promoteur et des sujets de recherche.

Suivre les BPC permet de s'assurer que le bien être, les droits et la sécurité des sujets sont respectés, en accord avec la déclaration d'Helsinki et autres recommandations éthiques internationales. Le respect des BPC assure également l'intégrité des résultats de l'étude, leur fiabilité et leur exploitabilité.

En 2001, le Conseil des Ministres de l'Union Européenne a adopté une Directive sur les essais cliniques (2001/20/CEE) relative à l'implémentation des Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essai clinique sur les produits médicaux à usage médical, applicable dans l'UE.

Le but étant de simplifier et harmoniser les dispositions administratives encadrant les essais cliniques dans la communauté européenne, en établissant une procédure claire.

Les Etats Membres ont été tenus d'adopter et publier la directive en droit interne, de prendre les dispositions administratives nécessaires, et de l'appliquer au premier mai 2004.

Le conseil général médical (GMC) anglais a aussi publié ses propres directives de bonnes pratiques en 2002.<sup>23</sup>

## 2. ASPECTS ETHIQUES DES TESTS COSMETIQUES

En respect du Règlement 1223/2009, le produit cosmétique ne doit pas être nocif dans les conditions normales d'emploi pour la santé humaine et le fabricant est tenu d'avoir à disposition les documents attestant de la sécurité pour la santé humaine des ingrédients et du produit fini et les preuves des effets revendiqués du produit cosmétique en cas de contrôle.

Les produits cosmétiques doivent donc être testés pour respecter cet engagement de sécurité et de revendication. Les tests à réaliser incluent des tests sur des sujets humains, volontaires pour l'évaluation de la sécurité, de la compatibilité et de l'efficacité.

Toute étude, qu'elle porte sur les ingrédients ou sur les produits finis cosmétiques doit être menée en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki et des directives des BPC

Les tests dans le but d'affirmer la sécurité du produit qui sont effectués sur les volontaires humains doivent généralement être précédés de test *in vitro*. Dans le cas contraire, le test de sécurité ou d'efficacité ne peut être réalisé que s'il paraît évident que le produit ne cause pas d'intolérance ou d'effet systémique indésirable.<sup>21, 24</sup>

Dès lors que la recherche s'effectue sur un sujet humain, elle doit être évaluée afin d'entrer dans la classification établie par le code de la santé publique : la classification des recherches non interventionnelles ou interventionnelles portant sur des produits cosmétiques.

La Loi relative aux recherches impliquant la personne humaine explicite les différentes classifications :<sup>25, 26</sup>

*« Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :*

*1° Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;*

*2° Les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*

*3° Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance »*

Compte tenu de ces précisions, les recherches réalisées sur des produits cosmétiques s'inscrivent donc pour l'essentiel parmi les recherches mentionnées dans le 3<sup>e</sup> point (3°) et plus occasionnellement parmi les recherches mentionnées dans le 2<sup>e</sup> point (2°) et ne relevant en aucun cas de recherches interventionnelles telles que mentionnées en premier lieu (1°) qui ciblent principalement les médicaments.

Le texte de la loi précise également :

*«Les articles L 1121-4 et L 1121-15 ne sont pas applicables aux recherches non interventionnelles portant sur des produits cosmétiques ou alimentaires lorsque ces recherches figurent sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de l'Agence nationale du médicament et des produits de santé »,*

L'article L 1121-4 concerne l'obligation de soumission des recherches mentionnées au 2° de l'article décrit ci-dessus à l'avis préalable d'un comité de protection des personnes, alors que l'article L 1121-15 concerne l'inscription préalable de ces recherches ainsi que des recherches non interventionnelles dans un répertoire rendu public dans des conditions restant à fixer par arrêté du Ministre chargé de la santé. <sup>26</sup>

La liste de recherches énumère les méthodologies que les centres de recherche clinique utilisent couramment pour évaluer la sécurité et l'efficacité des produits cosmétiques préalablement ou postérieurement à leur mise sur le marché.

Ces méthodologies et particulièrement celles destinées à vérifier les fonctionnalités cosmétiques des produits, sont en constant renouvellement en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et des progrès technologiques. Arrêter une liste de recherches non interventionnelles exemptées d'avis préalable des comités de protection des personnes implique qu'elle soit régulièrement actualisée sous peine de constituer une entrave à l'innovation.

La diversité des méthodes d'investigation cliniques et expérimentales permettant d'objectiver l'effet d'un produit cosmétique sur l'évolution d'un paramètre physiologique donné ne permet pas de privilégier telle ou telle d'entre elles. La liste des recherches impliquant des produits cosmétiques mentionnées tant au 2° qu'au 3° ne peut donc être que générique par fonctions explorées.

Les recherches destinées à évaluer ou à confirmer la sécurité des produits cosmétiques (tests de compatibilité et tests d'acceptabilité) et qui correspondent à des méthodologies largement établies ainsi sont listées et énumérées, distinguant les différentes méthodes pouvant être mises en œuvre pour objectiver les diverses fonctionnalités de ces produits.

La classification donnée à ces différentes méthodes est effectuée par un ensemble de praticiens habitués à les pratiquer au quotidien et, de ce fait, qualifiés pour en apprécier le risque potentiel dans le respect des règles éthiques et des BPC.

La classification qui suit est un exemple non exhaustif qui reprend celle du groupe de travail Recherches Biomédicales de l'ANSM, à savoir « 2 » pour les recherches assimilables à celles mentionnées en 2°, « 3 » pour les recherches non interventionnelles mentionnées en 3°, « 3a » correspondant à celles qui ne feraient pas l'objet de l'exemption et « 3b » correspondant aux méthodes qui justifieraient de l'exemption.<sup>27</sup>

Les principes méthodologiques et les paramètres pris en compte font référence aux recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques, notamment pour les paramètres suivants :

- la méthode d'investigation
- le produit cosmétique en lui-même
- les volontaires se prêtant à la recherche

Les critères retenus permettant de déterminer si une méthode est à risque sont les suivants :

- le caractère douloureux : scarification, arrachage de cheveux, piqûre
- la prise de médicaments ou de substances ayant une activité pharmacologique prévue par le protocole de l'étude : anesthésiques locaux, psoralènes, corticoïdes
- l'exposition du volontaire à un risque accru de sensibilisation à un produit auquel il n'était pas sensibilisé auparavant ou l'éventualité de provoquer une réaction allergique chez un volontaire déjà sensibilisé
- la possibilité d'entraîner la persistance de marques définitives ou de cicatrices

A l'inverse, la méthode d'investigation d'une recherche biomédicale est dite « non à risque » si elle ne répond à aucun des critères précédemment cités.

Il s'agit souvent de méthodes d'investigation mises en œuvre dans des tests faisant appel aux conditions normales d'application du produit cosmétique étudié, visant à :

- évaluer l'acceptabilité par le consommateur du produit cosmétique (douceur, texture, facilité d'application...),
- vérifier les performances du produit cosmétique (activité antipelliculaire d'un shampooing, hydratation de la peau). Cette vérification des performances du produit cosmétique impose que l'évaluation ait été précédemment réalisée.

Exemple non exhaustif d'une liste de recherches cosmétique et leur classification au sein de la réglementation établie par le Code de la Santé Publique :<sup>28</sup>

	Recherches interventionnelles
	2
Test de compatibilité	Patch-test répété
	Test par instillation dans l'œil
	Test de photosensibilisation

Test d'acceptabilité	Test d'usage avec prélèvement invasif
	Test d'usage sur femmes enceinte - enfant de moins de 14 ans
Etudes d'efficacité	Epaisseur cutanée et des annexes : Biopsies, bulles de succion
	Microcirculation : Micro-dialyse

Tableau 1a : Classification des recherches interventionnelles<sup>28</sup>

→ Pour reprendre les points énumérés précédemment, les recherches non interventionnelles sont ainsi menées :

- sur des volontaires sains
- avec des méthodes d'investigations à risque négligeable pour le volontaire
- avec des produits dont la sécurité est clairement établie :

		Recherches non interventionnelles	
		3a	3b
Test de compatibilité			Patch test
			Open test application unique ou répétée
			Test pli du coude
		Test sur peau stripée > 12 sur le corps et >3 sur le visage	Test sur peau stripée ≤12 sur le corps et ≤3 sur le visage
			Test oculaire
			Test photoirritation
			Test d'usage
Test d'acceptabilité			Test de non comédogénicité
			Test de perception
			Test d'évaluation clinique
			Tests consommateurs
			Exposition solaire jusqu'à 3 DEM
Tests instrumentaux			Simulation d'un état de surface
			Mesure de l'état de surface
		Fonction barrière : test SLS, application répétée en ouvert > 3%	Fonction barrière : perte insensible en eau, adhésifs, solution de nicotinate, spectroscopie Test SLS, application répétée en ouvert jusqu'à 3%
		Détection de la sensibilité cutanée : stimulation des fibres nerveuses avec substances pharmacologiquement connues (capsaïcine, menthol...)	Détection de la sensibilité cutanée : stinging-test, sensibilité tactile, sensibilité chaud/froid, stimulation des fibres nerveuses
		Cheveux et poils : Prélèvement de < 80 cheveux pince kosher	Cheveux et poils : Prélèvement >80 cheveux pince kosher

Tableau 1b : Classification des recherches non-interventionnelles<sup>28</sup>

Grâce à ces différents exemples, il est ainsi possible d'établir un domaine pour lequel les méthodes ne présentent aucun risque et, de ce fait, seront classées en recherches interventionnelles de type 3b. C'est souvent le cas en cosmétique et cela permet de s'affranchir des procédés d'accord par un comité d'éthique indépendant préalables au lancement de l'étude.

### 3. EXIGENCES ETHIQUES LORS DE LA REALISATION D'UNE ETUDE

Les tests cosmétiques impliquant des volontaires humains doivent être en accord avec les nombreux textes y faisant référence et avec le règlement en vigueur pour la recherche médicale impliquant des sujets humains.

Les principes éthiques et scientifiques basiques s'appliquant aux études cliniques sont décrits par la déclaration d'Helsinki, par les BPC et bonnes pratiques de recherches actuelles, guidés par les textes de sécurité, de compatibilité et d'efficacité des produits cosmétiques. Ils doivent également suivre les directives concernant les conseils médicaux ainsi que les règles nationales concernant les études humaines.

Ces différents textes, plus ou moins proches du domaine d'intérêt, couvrent les différents principes clés. Seront présentés ici ceux à prendre en compte lors d'une étude clinique cosmétique.

#### 3-1. Conduite de l'étude

Une évaluation de la balance bénéfice risque de la globalité de l'étude doit être considérée, des substances du produit de l'étude aux techniques de mesures.

L'intérêt du sujet est toujours prioritaire à tout autre intérêt (société, scientifique).

L'étude doit être conforme à une méthode scientifiquement validée et la conception doit répondre à un modèle bien défini, en accord avec les BPC. La conception et la mise en place de chaque procédure doivent être clairement décrites dans le protocole de l'étude. Le protocole est soumis à un examen, à une réflexion sur les fondements et donne lieu à des commentaires, le tout afin de statuer sur le critère interventionnel ou non d'une étude.

Dans le cas d'une étude interventionnelle comme définit précédemment, il faut obtenir une opinion favorable lors de l'observation par une institution indépendante : Institutional Review Board ou Independance Ethic Comitee (IRB/IEC). Ces révisions par un comité d'éthique sont lourdes en termes de délai ajouté à l'étude et de documentation.

L'étude doit être menée en accord avec les principes éthiques basés sur la déclaration d'Helsinki.

Le protocole d'étude doit toujours indiquer que les principes éthiques sont respectés et que le consentement éclairé du volontaire est obtenu avant toute initiation.

### 3-2. Responsabilité de l'investigateur de l'étude

Il est du devoir de l'investigateur de protéger la vie, la santé, la vie privée et la dignité de la personne sur laquelle la recherche médicale est conduite. La recherche menée doit être construite de manière éthique en accord avec les meilleures pratiques.

L'investigateur et son équipe de recherche doivent être qualifiés afin d'assurer le bon déroulement de l'étude : habilitation, niveau d'études adéquat et expérience suffisante dans le domaine concerné. Ils doivent être familiers avec l'utilisation des produits et instruments et avec les méthodes et dispositifs de mesure décrits dans le protocole.

L'investigateur doit informer les participants de tous les aspects de l'étude, notamment les bénéfices et les risques. L'essentiel de l'information doit être décrit, de manière pertinente, compréhensible et doit contenir toutes les informations nécessaires au sujet pour qu'il prenne sa décision de participer à l'essai de manière éclairée.

Après s'être assuré que le sujet a compris les informations concernant l'étude, l'investigateur doit obtenir le consentement libre et éclairé, signé et daté.

L'investigateur assume la responsabilité de la relecture et vérification du caractère interventionnel du protocole. Il doit arrêter la recherche s'il juge qu'il existe un risque pour l'individu si la recherche continue.

L'investigateur doit assurer une compensation adéquate et un service médical en cas d'effet indésirable ou mal causé au sujet inhérent à l'étude.

### 3-3. Sujets et participants de l'étude <sup>24</sup>

Les sujets sont recrutés selon des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis.

Tous les sujets doivent être volontaires et informés de l'objet de l'étude, connaître le but de l'étude, le protocole, de possibles conflits d'intérêts, l'institution à laquelle appartient l'investigateur, les résultats possibles (bénéfices - risques), les dangers potentiels et leurs conséquences.

Le consentement libre et éclairé doit être donné par le volontaire avant son inclusion dans l'étude. Pour en attester, il doit signer un formulaire de consentement qui décrit la nature de l'étude, les produits qui vont être testés, le nombre prévisionnel de sujets participants, les risques connus et potentiels, les droits du sujet et qui contacter en cas de problème.

Ils sont informés de leur droit de quitter à tout moment l'étude, quelle qu'en soit la raison.

Le promoteur de l'étude est responsable de la sécurité des sujets de l'étude et doit pour cela contracter une assurance adéquate couvrant tous les participants en cas de problème.

A la fin de l'étude les sujets sont en droit d'être informés du résultat et de recevoir une compensation appropriée pour le temps consacré à l'étude et les désagréments éventuels.

### 3-4. Produit testé

Les produits cosmétiques testés doivent être fabriqués, transportés et stockés selon les règles établies dans les BPF des produits cosmétiques.<sup>8</sup>

### 3-5. Techniques de mesure

Les dispositifs utilisés pour les mesures de la peau doivent être certifiés selon les règles en vigueur sur les dispositifs médicaux. Ces derniers doivent présenter le marquage conforme aux exigences (CE) qui prouve leur conformité avec les règles établies par l'UE.<sup>28</sup>

Ce marquage repose sur la sécurité, la santé et l'environnement. Le matériel doit être utilisé uniquement sous le contrôle d'une personne qualifiée et en accord avec le protocole d'étude.

### 3-6. Comité d'éthique (IRB/IEC)

C'est un institut indépendant, constitué de personnel médical, de membres scientifique et non scientifique, dont la responsabilité est d'assurer la protection des droits, la sécurité et le bien être des sujets impliqués dans l'étude.

Il doit être en possession de différents documents, dont le protocole d'étude, le formulaire de consentement, les procédures de recrutement des sujets, les informations écrites données aux sujets, la brochure investigateur (IB), les informations de sécurité, les informations sur le paiement et la compensation des sujets pour l'étude, le *curriculum vitae* de l'investigateur et autres documents justifiant de ses qualifications et de tous les autres documents ou informations nécessaire à l'IEC pour prendre sa décision. Le comité doit ainsi approuver les fondements de l'étude et son caractère éthique et donner sa décision par écrit dans un délai raisonnable. Il doit par la suite procéder à des contrôles et suivre l'avancement de l'étude.

### 3-7. Autres considérations

C'est à l'investigateur de juger le risque vis-à-vis de la sécurité du sujet de l'étude cosmétique, de part le produit ou la procédure. S'il existe un risque, même minime pour le sujet, l'examen du dossier par l'IEC est obligatoire. L'accord du comité d'éthique peut ne pas être obligatoire lors d'un risque jugé minime, ce qui est souvent le cas pour les études standards (de type non interventionnel 3b décrit précédemment).

Une étude cosmétique correctement conduite et qui implique des mesures instrumentales sur la peau du sujet ne fait pas appel à une considération éthique particulière par un comité indépendant.

Tous les sujets de l'étude doivent signer un formulaire de consentement individuel, pour chaque étude, avant toute initiation, décrivant tout le procédé de l'étude. Ce document tient la partie centrale des documents de l'étude.

Les principes éthiques appliqués dans toute recherche impliquant des sujets humains ont comme source de façon historique la déclaration d'Helsinki et reposent sur les principes des BPC.

Ces mesures permettent de garantir les droits et la sécurité du sujet, mais aussi la crédibilité et exploitabilité des données de l'essai.

Les BPC couvrent l'éthique de la recherche, mais également tout son déroulement, afin que l'étude dans sa globalité soit standardisée et que chaque aspect soit considéré. Elles constituent donc une référence pour toute étude clinique et, le domaine cosmétique en s'y référant, assure que les études sont menées dans un grand respect des recommandations et exigences réglementaires.

## I-4. LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES<sup>25</sup>

Les Bonnes Pratiques Cliniques sont des standards reconnus internationalement et qui traitent des exigences de qualité éthique et scientifique en matière de planification, mise en place, conduite, archivage des données et interprétation des résultats des études cliniques impliquant des sujets humains.

Le respect des principes des BPC garantit la qualité et la crédibilité des données, ainsi que la protection des droits et de l'intégrité des personnes qui y participent. Il définit les responsabilités du promoteur et de l'investigateur.

Les BPC sont issues de l'initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis: l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), qui a pour objet l'harmonisation des procédures d'enregistrement du médicament.

Les six parties fondatrices sont les suivantes : EMA (European Medicine Agency), EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan), FDA (Food and Drug Administration), PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America).

Ses groupes de travail et réseaux d'experts ont abouti à la production de différentes recommandations, dont les BPC, à la Ligne Directrice E6 : Good Clinical Practice Consolidated Guideline, internationalement reconnue. Le texte publié en 1997, en langue anglaise et sans traduction officielle en langue française, est une référence.

Le Canada, la Suisse et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont associés à cette initiative en tant qu'observateurs.

L'ICH édite des recommandations divisées en quatre catégories principales :

- Quality topics, concernent le contrôle de la qualité des produits chimiques et pharmaceutiques
- Safety topics, concernent les études précliniques de sécurité *in vitro* et *in vivo*
- Efficacy topics, concernent les études cliniques d'efficacité
- Multidisciplinary topics, traite de thèmes transversaux

La complète adéquation de chaque principe des BPC n'est pas obligatoire pour une étude cosmétique, mais les principes et idées générales doivent être le plus possible suivis dans la mesure où cela concerne les personnes humaines.

## 1. PRINCIPES DES BPC

La section 2 du guide ICH GCPG fixe les principes généraux des BPC qui s'appliquent à toute étude clinique donc également celles menées dans un but cosmétiques.

Ces principes, commentés ici avec leurs applications aux études cosmétiques, sont les suivants :

1- Les essais cliniques doivent être menés en accord avec les principes éthiques ayant leur origine dans la déclaration d'Helsinki et en cohérence avec les principes éthiques pour la communauté médicale.<sup>18</sup>

→ Les études cosmétiques reposent également sur ces principes éthiques fondamentaux.

Le produit cosmétique testé doit être conforme avec le règlement cosmétique dans lequel l'étude est réalisée.

2- Avant l'initiation de l'étude, les risques éventuels doivent être pris en compte en regard des bénéfices pouvant être apportés pour le sujet et la société. Les bénéfices doivent toujours justifier les risques.

→ En ce qui concerne les essais cosmétiques, une prise de risque n'est jamais justifiée, comme établi dans le règlement européen. Une étude cosmétique ne peut être initiée uniquement si un haut degré de sécurité est estimé au regard de la tolérance locale du produit cosmétique et du protocole d'étude.

3- Les droits, la sécurité et le bien être des sujets de l'essai sont la considération la plus importante et prévaut sur les intérêts de la science et de la société.

→ Ce principe est clé et s'applique sans exception sur tous les tests impliquant les sujets humains, dont les tests cosmétiques.

4- Toutes les informations cliniques et non cliniques sur le produit testé doivent être disponibles pour que l'étude soit menée.

→ Lors de la mise en place de l'étude cosmétique, l'investigateur doit s'assurer que le produit est conforme à la réglementation et doit détenir l'engagement du promoteur à ce sujet. Si le produit a par exemple déjà été utilisé dans une étude précédente, l'investigateur doit se tenir informé de tout effet indésirable survenu ou suspecté au cours de cette étude.

5- Les essais cliniques doivent être élaborés selon un raisonnement scientifique et décrits dans un protocole de façon claire et détaillée. Ils sont guidés par les Procédures Standards Opérationnelles (SOPs).

→ La mise en place des SOPs en cosmétique et leur respect à toutes les étapes du développement d'un produit, en particulier en phase clinique, a une place importante dans un objectif d'uniformisation donc de qualité.

6- L'essai clinique, lors de sa réalisation, doit suivre rigoureusement le protocole pour lequel il a reçu l'accord du comité d'éthique.

→ Il n'est pas obligatoire pour une étude cosmétique de soumettre son protocole à un comité d'éthique (IEC) pour accord. Mais dans les cas où l'approbation est nécessaire, le principe énoncé ci-dessus s'applique, lorsque par exemple le potentiel sensibilisant d'une substance est testé, ou lorsque le protocole inclut des techniques invasives minimales (interventionnelles, telles que les techniques abrasives, les bulles de succion par exemple).

L'avis de l'IEC est toujours spécifique à une étude et non spécifique à une conception d'étude pouvant être généralisée à plusieurs études, en raison du produit, soumis à la décision du comité, variable d'une étude à l'autre.

7- Les informations et décisions médicales prises au nom du sujet doivent toujours être sous la responsabilité d'un médecin qualifié.

→ Pour une étude cosmétique, la réalisation clinique et l'observation des effets ne se fait pas toujours par un médecin. Mais chaque décision médicale (par exemple le traitement de réaction locale) se fait sous la supervision un médecin référent.

8- Chaque personnel impliqué dans l'étude doit être qualifié, habilité pour les tâches qui lui sont confiées et expérimenté.

→ Ce principe s'applique sur tous les tests impliquant les sujets humains, dont les tests cosmétiques.

9- Le formulaire de consentement éclairé doit être signé avant toute inclusion du sujet dans l'étude

→ Ce principe est clé et s'applique sans exception sur tous les tests impliquant les sujets humains, dont les tests cosmétiques.

10- Toutes les informations concernant l'étude clinique doivent être enregistrées, traitées et stockées et être disponibles pour toute précision, interprétation ou vérification.

En effet, le rétablissement de l'échantillonnage doit pouvoir être fait facilement en cas de nécessité.

Un dossier général de l'étude, centralisé, doit contenir toute la documentation et les correspondances pertinentes relatives à l'étude et doivent être régulièrement mises à jour.

→ Ce principe est suivi de manière variable en fonction des études, des promoteurs et investigateurs. Il est recommandé, comme tous les principes BPC, de les suivre au plus près possible afin de garantir la qualité globale de l'étude.

11- L'anonymat et tous les documents permettant d'identifier les sujets doivent être protégés, afin de respecter la réglementation concernant le respect de la confidentialité.

La confidentialité du sujet doit être consignée dans le formulaire de consentement.

→ Ce principe s'applique également pour les tests cosmétiques, où l'anonymat des sujets est respecté.

12- Le produit testé doit être fabriqué, transporté et stocké en respectant les Bonnes Pratiques de Fabrication. Il doit être ensuite utilisé en conformité avec le protocole d'étude.

→ Contrairement à ce qui est appliqué pour les médicaments, les BPF pour les échantillons cosmétiques ne sont pas forcément respectées.

Les ingrédients du produit testé doivent cependant être identifiables facilement, garantis par le fabricant et l'étiquetage doit être fait de manière rigoureuse et permettre une utilisation adéquate pendant l'étude. La stabilité du cosmétique et l'absence de contamination du produit et du matériel doivent également être garantis par le biais d'une lettre d'engagement du promoteur.

L'établissement de la traçabilité du produit doit être réalisable quelle que soit le moment de l'étude.

13- Un système assurant la qualité de chaque aspect de l'essai doit être mis en œuvre.

Des moyens de contrôle (mesures, formulaires) doivent être en place pour chaque tâche de l'étude et ainsi permettre un suivi à chaque fois que la tâche concernée est effectuée.

Ces moyens de contrôles doivent être disponibles sous forme de procédures standardisées : les SOPs.

→ Au même titre que le principe 5, cela doit être mis en place autant que possible lors d'une étude cosmétique

## *2. PROCEDURES STANDARDS OPERATIONNELLES (SOPs)*

Ces procédures s'appliquent pour chaque étude mise en place.

Pour toute entité réalisant des études, il doit donc exister un référentiel regroupant un ensemble de procédures de fonctionnement standardisé régissant les études. Ce référentiel correspond aux Procédures Standards Opérationnelles (SOPs) et permet de piloter les tâches à mener.

La définition selon l'ICH est la suivante : instructions écrites et détaillées définissant des fonctions spécifiques de chaque étape clé de processus de l'étude assurant ainsi une uniformité lors de leur réalisation opérationnelle.

Les étapes clés sont les suivantes : construction du protocole d'étude, obtention de consentement éclairé, établissement du dossier d'étude, enregistrement et correction des données de CRF, gestion du produit d'étude, etc. Chaque matériel doit posséder sa fiche SOPs.

Le niveau d'exigence défini par les SOPs est propre à chaque promoteur ou chaque centre test, selon la délégation allouée à l'étude. Les étapes peuvent ainsi être décrites de manière très détaillée, où chaque action est prévue et décrite, mais dans l'application cosmétique, cela peut également rester très évasif où seules les étapes clés indispensables sont décrites.

## *3. CONCEPTION DE L'ETUDE ET PROTOCOLES STANDARDISES*

Il est indispensable, pour établir un bon déroulement d'étude et pour la crédibilité et l'intégrité des données récoltées, que chaque point décisif pris en compte dans la conception de l'étude soit décrit dans le protocole.

Le protocole doit faire état de toute la conception de l'étude, les critères d'inclusion et éventuels biais (randomisation, aveugle), les informations sur le produit et son utilisation adéquate, la mesure de l'observance (journal du volontaire, pesée du produit retourné) et les critères d'arrêts de l'étude.

Le protocole détaille également ce qui concerne les données : récolte, enregistrement, méthodes d'analyse. L'analyse statistique réalisée à la suite de la récolte des données doit être explicitée et justifier la significativité de la taille de l'échantillon.

#### 4. NORMES D'ENREGISTREMENT ET D'ANALYSE

Toutes les données d'études doivent être consignées dans le cahier d'observation (CRF) et dans la base de données de l'étude.

Les correspondances et informations échangées doivent toutes être intégrées au dossier de suivi d'étude.

Le dossier d'une étude clinique cosmétique doit comporter :

- Protocole signé
- CRF vierge
- Formulaire de consentement éclairé et tout autre document d'information écrit donné au sujet
- Le matériel de recrutement : moyens mis en œuvre pour le recrutement des sujets
- Les correspondances et l'accord du comité d'éthique si applicable
- CV de l'investigateur
- Formulaires de suivi des produits (comptage, destruction des non utilisés, etc.)
- Les certificats de conformité des produits, justifiant leur test sur des volontaires humains
- Liste de randomisation
- Informations sur le traitement des codes de randomisation et d'aveugle et levée d'aveugle
- Rapports de visite d'étude effectuée par le promoteur (monitoring)
- Si le cahier d'observation est un CRF papier, ils doivent être présents, signés, datés et complets
- Correspondances avec le promoteur de l'étude
- Liste codée d'identification du sujet et enregistrement du recrutement, document confidentiel qui protège l'anonymat des volontaires
- Liste des personnes autorisées à effectuer des modifications sur les CRF, avec signatures et initiales
- Rapport d'étude

Il est donc établi que les études cliniques cosmétiques doivent respecter le règlement cosmétique ainsi que les standards éthiques dans la mesure où les sujets d'études sont des personnes humaines, mais l'obligation de conformité avec des lignes directrices telles que les BPC sont moins suivies.

Les BPC s'appliquent en effet aux médicaments et les dossiers d'évaluation cosmétiques se doivent d'être moins exhaustifs, dans la mesure où les enjeux ne sont pas les mêmes et en raison d'un état non applicable des recommandations BPC, très médicales et inutilement lourdes en procédures quand cela concerne un produit cosmétique.

Dans cette optique, les études cliniques cosmétiques mises en place dans le passé étaient sans cadre, notamment en ce qui concerne les critères de jugement et outils de mesure.

Des allégations non appuyées sur des preuves scientifiques furent ainsi fréquemment établies.

La difficulté réside dans l'adaptation des préoccupations au domaine cosmétique tout en veillant à garder les mêmes objectifs que ceux des BPC, soit de garantir la qualité et la crédibilité des données, ainsi que la protection des droits et de l'intégrité des personnes qui y participent.

Pour adapter ces préoccupations, investigateur et promoteur s'appuient sur différentes recommandations, qui émanent des BPC mais sont plus en cohérence avec un développement cosmétique.

## I-5. RECOMMANDATIONS REGISSANT LES ESSAIS CLINIQUES COSMETIQUES

Il existe des exigences majeures dans une étude clinique, d'un point de vue réglementaire et surtout éthique, pour le respect des sujets. Cependant la préoccupation majeure des promoteurs d'étude se concentre souvent sur le résultat de l'étude, donc des données obtenues.

Différentes considérations sont à prendre en compte afin de permettre une crédibilité des données récoltées et de donner une rigueur scientifique aux procédés d'évaluation des paramètres considérés. Les essais cliniques cosmétiques, notamment ceux permettant d'établir une efficacité, sont susceptibles de présenter des biais dès lors que l'évaluation concerne un critère subjectif.

De plus il existe des intérêts communs évidents entre promoteur d'une étude, scientifiques, centres de recherches, cosmétologues et cliniciens.

L'objectivité des méthodes est donc un point crucial dans ce domaine, dès lors qu'un fondement scientifique veut être établi.

Ainsi, les critères objectifs, représentés en particulier par les mesures instrumentales en dermatologie et cosmétologie, sont en constante amélioration afin d'établir des données cliniques robustes. Elles sont considérées plus précises, sensibles, spécifiques et reproductibles.

### 1. *EVALUATION DES EFFETS CUTANES*<sup>29</sup>

Un clinicien responsable d'un scoring clinique doit être qualifié, dans la mesure où les données en découlant sont subjectives et dépendantes du jugement de l'évaluateur.

A chaque mesure correspond un score défini à l'aide d'une échelle d'évaluation. Pour permettre cela, le critère doit être décrit de manière précise et objective dans le protocole, en amont de la phase opérationnelle de l'étude. Plus les échelles de scores sont subdivisées, plus il existe un risque important de variations dans les scorages.

Des biais intra-inter individus et intra-inter études apparaissent alors et cela est amplifié lorsque plusieurs évaluateurs interviennent ou dans le cas d'études multicentriques.

Les méthodes de mesure instrumentales sont considérées plus précises, sensibles, spécifiques et reproductibles et ces dernières années leur caractère est devenu routinier dans les études cliniques cosmétiques.

Elles fournissent une information objective et quantitative sur l'effet cutané du produit cosmétique étudié.

La limite de ces méthodes est qu'en l'absence de contrôle et calibration métrologique, des biais méthodologiques surviennent.

Il existe également une difficulté qui est l'influence du technicien sur les résultats. En effet, pour certains appareils, une technique extrêmement spécifique est à acquérir afin de

mener l'évaluation. C'est le cas par exemple pour le microscope confocal : l'exploration des couches cutanées requiert une expertise et le jugement du technicien manipulant l'outil impacte considérablement l'information extraite.

Malgré la préférence pour ces outils objectifs, il n'existe que peu de recommandations concernant l'utilisation de techniques de mesures permettant une standardisation et peu de réglementation encadrent les contrôles qualité à effectuer pour garantir l'uniformité des données et leur interprétation rigoureuse.

## 2. VALIDATION DES METHODES ET MESURES

Les méthodes de mesure cutanées développées concernent de nombreux autres domaines que la cosmétologie : la dermatologie, la biologie cutanée etc.

Elles peuvent être utilisées pour évaluer la tolérance et l'efficacité.<sup>30, 31</sup> En dépit du nombre de domaines concernés et de la taille que le marché cosmétique représente, les efforts en matière de validation et standardisation des méthodes sont faibles.

Lorsque les résultats de mesure sont impliqués dans les revendications du produit, le dispositif doit être calibré et validé.

Les caractéristiques d'un appareil de mesure à valider sont les suivantes :<sup>32</sup>

- Justesse : représente l'étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une large série de résultats d'essais et la valeur conventionnellement vraie de l'échantillon (la valeur de référence acceptée). Exprimée en termes de biais, celui-ci représentant la différence entre l'espérance mathématique des résultats d'essais – c'est-à-dire la valeur « la plus » probable qu'on peut estimer à partir des résultats obtenus – et la valeur de référence acceptée.

- Fidélité : représente l'étroitesse de l'accord entre des résultats d'essais indépendants effectués sur différentes prises d'essais d'un même échantillon homogène. De façon plus précise, la répétabilité – qui est un terme équivalent – représente l'étroitesse de l'accord entre les résultats d'essais indépendants obtenus avec la même méthode, sur un même échantillon homogène, dans le même laboratoire, par le même opérateur utilisant le même matériel et dans un court intervalle de temps.

- Exactitude : concerne un résultat seul et représente l'accord entre le résultat d'une mesure et la valeur vraie. Cette notion est la combinaison d'une erreur systématique, liée à la justesse de la méthode et d'une composante aléatoire, liée à la mesure elle-même et qui dépend donc de la fidélité de la méthode.

▫ Reproductibilité : à la différence de la répétabilité, considère les résultats obtenus avec une même méthode et sur un même échantillon homogène, mais dans des laboratoires différents et par différents opérateurs utilisant différents équipements.

▫ Sensibilité : une petite variation de la grandeur à mesurer provoquera un changement plus grand de l'indication donnée par l'appareil de mesure.

▫ Spécificité : La spécificité est la propriété qui fait qu'une méthode d'analyse rend compte sans ambiguïté de la substance analysée en présence d'autres composantes normalement présentes (impuretés, des produits de dégradation, la matrice, etc.).

Dans le cas des tests cosmétiques, il peut s'agir par exemple de la spécificité de l'hydratation cutanée sans influence de l'humidité ambiante.

▫ Linéarité : capacité de donner des résultats qui sont directement proportionnels à la quantité de la substance analysée dans un échantillon (à l'intérieur de certaines limites).

▫ Limite de détection : correspond à la plus faible quantité de la substance analysée que la méthode permet de détecter, sans nécessairement fournir la valeur exacte.

▫ Limite de quantification : la plus faible quantité de la substance analysée que la méthode permet de doser avec un degré acceptable de précision et d'exactitude.

▫ Domaine d'utilisation : intervalle entre la concentration la plus élevée et la concentration la plus faible (quantités) de la substance analysée dont on a démontré qu'elles pouvaient être déterminées avec un degré acceptable de précision, d'exactitude et de linéarité.

▫ Robustesse : mesure de la capacité à supporter sans conséquences de petites variations apportées délibérément aux paramètres de la méthode ; elle donne une idée de la fiabilité de la méthode dans les conditions normales d'utilisation.

Pour tout instrument, il faut prendre en compte avant toute initiation d'étude certains points clés :

- But de l'étude et des mesures réalisées
- Adéquation des outils avec l'effet à revendiquer : comparaison, descriptif, revendication
- Fonction physiologique mesurée, influence de l'âge, du sexe, du phototype
- Variations inter et intra individuelles
- Moment optimal où les mesures doivent être réalisées – nombre de mesures nécessaires par temps expérimental
- Méthode et dispositif de mesure validés
- Taille de l'échantillon et analyse statistique découlant de l'essai

- Influence de l'air ambiant sur l'instrument (température, humidité...) et la nécessité d'acclimatation préalable des sujets
- Calibrage, validation et maintenance des appareils
- Aspect éthique de la mesure dans sa globalité

### 3. UTILISATION DES OUTILS DE MESURE

Une connaissance scientifique à la fois des caractéristiques et problématiques cutanées, mais aussi des capacités de l'outil de mesure est requise, afin de permettre une évaluation pertinente des différents paramètres.

La reproductibilité des mesures est cruciale. Les procédures de mesures doivent être les mêmes dans les laboratoires qui utilisent les mêmes instruments et chaque chercheur doit procéder à des contrôles localement afin d'assurer la reproductibilité des données récoltées.

La connaissance de l'effet physiologique conditionne le choix de la méthode de mesure et, dès que cela est possible, plusieurs méthodes d'évaluation seront préférées à une seule pour établir un changement clinique interprétable par la suite. Cela permet aussi de réduire les biais liés à l'environnement et qui ne sont pas forcément pris en compte par le dispositif.

Quelle que soit l'étude, les caractères principaux du volontaire tels que le sexe, le phototype, l'âge, sont systématiquement enregistrés, au même titre que la température et l'hygrométrie de la salle. Des critères spécifiques s'ajoutent ensuite en fonction de l'étude : sensibilité, atopie, réactivité cutanée etc.

L'interprétation des données doit faire l'objet d'une méthode statistique adéquate, décrite préalablement dans le protocole de l'étude.

Les recommandations des outils de mesure d'effets cosmétique, qu'ils soient instrumentaux ou par le biais de scorage clinique sont peu réglementés.

Il n'existe pas de normes obligeant l'investigateur à utiliser ou acheter un type de machine, ni comment l'investigateur doit conduire les mesures instrumentales. Il est seulement exigé une preuve qui appuie la revendication d'efficacité.

Une association du scorage clinique aux instruments de mesure permet une évaluation complète et spécifique de l'effet à observer. Dans le domaine de la dermatologie, l'avis du clinicien qualifié reste le plus important aux yeux des autorités réglementaires.

L'expertise scientifique de l'investigateur reste au centre de la crédibilité de l'étude, car la pertinence et l'interprétation des résultats obtenus sont souvent délicates.

L'organisme Cosmetics Europe (anciennement Colipa) et l'European Group for Efficacy Measurement on Cosmetic and Other Topical Products (EEMCO) émettent des recommandations vis-à-vis des instruments de mesure, piliers sur lesquels s'appuient les tests cosmétiques.

Les données extraites des études vont pouvoir permettre l'établissement des revendications du produit commercialisé. Lorsqu'il s'agit d'une étude d'efficacité, les allégations données au produit constituent le but de l'étude. Il est donc du devoir des autorités d'établir différentes règles pour ces allégations.

## I-6. ALLEGATIONS

La réglementation encadrant les allégations d'un produit cosmétique est primordiale afin de protéger le consommateur. L'adoption du 6e amendement cosmétique 76/768/CEE dans la communauté européenne oblige le fabricant à apporter des preuves qui appuient toute allégation produit.<sup>9</sup>

Les recommandations de Cosmetics Europe au sujet l'évaluation de l'efficacité du produit cosmétique définissent les revendications ainsi :<sup>33</sup>

« On entend par "allégation" toute revendication, indication ou présentation, utilisées pour la publicité d'un produit. Toute allégation doit être véridique, claire, loyale, objective et ne doit pas être de nature à induire en erreur. La publicité doit proscrire toutes les déclarations ou les représentations visuelles susceptibles de générer des craintes irrationnelles ou infondées. »

Ces dispositions sont applicables à toute allégation publicitaire pour les produits cosmétiques, quel que soit le support utilisé.

Le nom du produit peut également être considéré comme une revendication surtout s'il inclut des effets bénéfiques.

La définition cosmétique permet de cibler et encadrer les allégations qui peuvent leur être allouées :

"en vue exclusivement ou principalement de nettoyer, parfumer, modifier l'aspect, protéger, maintenir en bon état, corriger les odeurs".<sup>1</sup>

### 1. GENERALITES SUR LES ALLEGATIONS

Les allégations peuvent être classées de la manière suivante :<sup>34</sup>

Revendications liées à la performance par modification ou protection du substrat

Revendications liées aux ingrédients contenus dans le produit

Revendications liées à l'aspect sensoriel et esthétique du produit. Elles peuvent être olfactives, visuelles, mais également constitutives au produit

Revendications comparatives à d'autres références

La discussion entre le marketing, le réglementaire et le développement est au centre de la création de la revendication destinée au produit. Ces entités travaillent ensemble dans le but de transmettre une information ciblée mais exacte sur l'attente du consommateur.

Dans la pratique, afin d'évaluer chaque allégation et son caractère approprié, il faut considérer l'impression globale qu'aurait un consommateur moyen lors de la présentation du produit ou de la publicité. L'enjeu pour l'annonceur est d'étendre la preuve scientifique à une notion d'efficacité pour le consommateur, sans qu'elle soit surévaluée et engendre une déception globale du cosmétique.

La difficulté réside également dans l'adéquation entre le test cosmétique et la revendication associée à ce test.

Au-delà de la revendication, toute l'information que véhicule le produit constitue l'allégation perçue par le consommateur. Cet ensemble est pris en compte et est susceptible d'influencer la vision des autorités.

Il faut connaître la cible de l'allégation et si elle constitue un effet thérapeutique sur un état pathologique de la peau. Par exemple, la frontière entre médicament et cosmétique est mince lorsque la cible est la cellulite, les varices ou les peaux jeunes à problèmes.

Les allégations cosmétiques tendent à se rapprocher de revendications plus médicales, dans le but de renforcer l'effet annoncé, se heurtant ainsi à un problème de frontière. Des notions telles que "apaisantes" sont cosmétiques mais "cicatrisantes" ou "physiologique" sont médicales.

L'action principale ciblée par la revendication doit être cosmétique, les actions secondaires peuvent cependant appartenir au domaine médical.

En pratique il est difficile, voire impossible, de prouver que la fonction médicale est secondaire par rapport à la fonction cosmétique, ce qui rend cette autorisation inexploitable.

Un produit peut être qualifié de médicament en raison :

Soit de sa présentation « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines » : les évaluations vont être basées sur les allégations, la présentation, la publicité présentant le produit comme traitant ou prévenant une maladie.

Soit de son fonctionnement « pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques » : les évaluations vont être basées sur le mode d'action, la composition, ou encore les propriétés pharmacologiques.

## 2. *LES CINQ CRITERES COMMUNS REGISSANT LES ALLEGATIONS DE PRODUITS COSMETIQUES*

Conformément au règlement européen, les allégations sur les produits cosmétiques doivent se conformer aux critères communs suivants :<sup>35</sup>

### Conformité avec la législation

Les allégations indiquant que le produit a été autorisé ou approuvé par une autorité compétente dans l'Union Européenne ne sont pas autorisées.

L'acceptabilité d'une allégation doit être fondée sur l'image qu'elle donne du produit cosmétique à l'utilisateur final moyen, qui est normalement informé et raisonnablement attentif et avisé, compte tenu des facteurs sociaux, culturels et linguistiques propres au marché concerné.

Les allégations qui laissent entendre qu'un produit procure un bénéfice particulier alors que, ce faisant, il satisfait simplement aux prescriptions minimales de la législation ne sont pas autorisées.

### Véracité

Les allégations ne peuvent pas déclarer la présence d'un ingrédient qui ne se trouve pas dans le produit. Elles ne peuvent pas non plus faire référence aux propriétés d'un ingrédient donné pouvant laisser entendre que le produit fini possède les mêmes propriétés lorsque ce n'est pas le cas.

Les communications à caractère commercial ne peuvent laisser entendre que les opinions exprimées sont des allégations vérifiées à moins que ces opinions rendent compte de faits vérifiables.

### Éléments probants

Les allégations explicites ou implicites relatives aux produits cosmétiques doivent être fondées sur des éléments probants adéquats et vérifiables qui tiennent compte des pratiques les plus récentes. Lorsque l'allégation est appuyée par une étude, elle doit concerner le produit et le bénéfice allégué et doit avoir été réalisée conformément à l'éthique et selon des méthodes correctement conçues et suivies (valables, fiables et reproductibles).

En particulier lorsque la sécurité de l'utilisateur peut être compromise si l'allégation n'est pas justifiée, il est capital que le niveau de preuve ou de justification corresponde au type d'allégation.

Une allégation attribuant au produit fini les propriétés de l'un de ses ingrédients doit être étayée par des éléments probants adéquats et vérifiables, afin d'attester une concentration efficace de l'ingrédient dans le produit.

### Sincérité

Les effets allégués d'un produit ne peuvent pas aller au-delà des effets démontrés par les éléments probants disponibles. Les allégations ne peuvent attribuer au produit des caractéristiques particulières, dites uniques si des produits similaires possèdent les mêmes caractéristiques.

La publicité ne doit comporter aucune mention tendant à faire croire que le produit possède des caractéristiques particulières alors que tous les produits similaires possèdent les mêmes caractéristiques, notamment du fait de la catégorie du produit considéré ou de la simple application de la réglementation en vigueur.

Si l'action revendiquée d'un produit est soumise au respect de conditions particulières (par exemple lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres produits), ceci doit clairement être indiqué.

### Équité

Les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent être objectives et ne peuvent dénigrer ni la concurrence ni des ingrédients utilisés de manière légale. Ainsi, les revendications du produit ne doivent pas créer de confusion avec le produit d'un concurrent.

Un principe majeur de l'équité est le choix en connaissance de cause. Les allégations doivent être claires et compréhensibles pour l'utilisateur final moyen.

Les communications à caractère commercial doivent être claires, précises, pertinentes, compréhensibles pour le public cible et tenir compte de sa capacité à les comprendre (population des États membres concernés, catégories de personnes).

Tout annonceur se doit de respecter ces cinq points au cœur de la construction d'une allégation. L'ARPP a émis des recommandations particulières à certaines allégations et produits spécifiques, qui, tout en respectant ces cinq critères communs lors de l'élaboration de la revendication, doivent également respecter certaines frontières.

### 3. ALLEGATIONS SPECIFIQUES ET PRODUITS PARTICULIERS<sup>36</sup>

#### **Allégations spécifiques**

Le terme de “nouveau” et ses dérivés ne doivent être utilisés qu’en relation avec une modification réelle, soit de la formule du produit ou de son utilisation, soit de sa présentation ou de son conditionnement, à condition qu’il soit bien spécifié que la nouveauté est ce seul niveau.

Il est d’usage de limiter l’utilisation de ce terme à une durée d’un an.

L’allégation “sans” ne constitue pas l’argument principal du produit mais apporte au consommateur une information complémentaire. Elle ne doit pas mettre en avant un risque ou un danger pour la santé ou l’environnement. Elle doit être loyale et non mensongère.

L’allégation “environnementale” est sous la recommandation développement durable de l’ARPP. Ainsi, la publicité doit proscrire toute déclaration de nature à tromper le consommateur sur la réalité des avantages ou propriétés écologiques des produits ainsi que sur la réalité des actions que l’annonceur conduit en faveur de l’environnement.

L’allégation “hypoallergénique” qualifie des produits conçus de manière à minimiser le plus possible les risques d’allergie et il est le seul mot dérivé d’allergie qui puisse être utilisé, sans explication particulière.

Tous les autres termes dérivés du mot “allergie” sont interdits. Le terme “allergie” ne peut être utilisé qu’avec une grande prudence.

Les allégations “amaigrissement/cellulite” : l’amaigrissement est la conséquence soit d’une pathologie soit d’un traitement spécialisé ou soit d’une modification de régime. Il ne peut donc être fait aucune référence, dans le cadre d’une allégation cosmétique, à ce terme ou à ses dérivés, ainsi qu’à la perte de poids.

L’utilisation du mot “mincir”, ou de ses dérivés, est acceptable pour exprimer une amélioration de l’apparence esthétique sans ambiguïté dans l’expression.

Dans ce cas, étant donnée la variation des résultats selon les individus, les allégations quantifiées d’une diminution de mensuration ou indication précise du délai d’obtention d’un résultat ne sont permises que sous réserve de preuves scientifiques.

Les produits qui font état d’une action esthétique par le terme “anticellulite” par exemple, pour autant que visuel et allégation restent dans le domaine de l’embellissement de la peau, de son apparence, de son maintien en bon état (par exemple : “lissage”, “peau plus ferme”, “peau plus souple” ...).

Toute revendication relative à la prévention ou au traitement de la cellulite est proscrite pour une allégation cosmétique, l’action revendiquée ne doit porter que sur les signes, effets ou aspect de la cellulite.

Les allégations “anti-âge - anti-rides” qui revendiquent une action sur les signes ou les effets du vieillissement sont autorisés.

En ce sens, l’emploi du mot “rajeunir” ou de ses dérivés, doit exprimer une apparence de plus grande jeunesse de la peau, sans ambiguïté dans l’expression publicitaire.

Le terme “antichute” est admis pour qualifier un produit ou un traitement destinés à freiner, ralentir, limiter ou prévenir la chute capillaire. La publicité ne doit pas laisser croire à un résultat définitif. Une revendication portant sur la pousse ou la croissance des cheveux existants est également possible.

Sont interdits les notions de repousse, pousse ou naissance de nouveaux cheveux, ou toute autre périphrase tendant à faire croire que le produit puisse constituer un remède à la chute des cheveux, ainsi que les termes “calvitie”, “stoppe la chute des cheveux” ou toute autre expression analogue.

Un produit dont l’allégation est « hydratant » doit être destiné à améliorer ou maintenir l’équilibre en eau de l’épiderme. Un produit cosmétique ne peut pas être présenté comme susceptible d’hydrater ou de réhydrater en profondeur la peau

### **Produits particuliers**

Un produit cosmétique ne peut être qualifié de “naturel” que si le produit fini contient un minimum de 95 % (p/p) d’ingrédients définis comme “naturels” ou “d’origine naturelle”, selon les règles en usage (réglementation nationale ou communautaire, cahier des charges ou référentiels publiés).

Un produit cosmétique ne peut être qualifié de “biologique” que s’il remplit au moins une des conditions suivantes :

- il contient 100 % d’ingrédients certifiés issus de l’agriculture biologique,
- il a été certifié “biologique” par un organisme certificateur,
- il a été élaboré selon un cahier des charges publié, avec un niveau d’exigence, en termes de composition et de teneur en ingrédients certifiés issus de l’agriculture biologique, équivalent aux niveaux d’exigences requis par les organismes certificateurs.

L’utilisation d’un signe ou d’un symbole dans la publicité ne doit pas prêter à confusion avec des labels officiels.

Les allégations concernant les produits de protection solaire doivent être conformes à la recommandation de la commission européenne relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité.<sup>37</sup>

En particulier, les messages d'information suivants, sur le bon usage du soleil, doivent être intégrés dans la communication publicitaire, chaque entreprise ayant la liberté de choisir le support le plus approprié et de reprendre les trois notions suivantes sous la forme ou l'expression de son choix :

- Ne restez pas trop longtemps au soleil, même si vous utilisez un produit de protection solaire
- N'exposez pas les bébés et les jeunes enfants directement au soleil
- La surexposition au soleil est une menace sérieuse pour la santé

Aucune allégation suggérant les caractéristiques suivantes ne devrait être faite :

- Protection à 100 % contre le rayonnement UV
  - écran total, protection totale
- Aucun besoin de renouveler l'application, quelles que soient les circonstances
  - prévention tout au long de journée

#### *4. RECOMMANDATIONS SUR LES ALLEGATIONS REFERANT AUX EVALUATIONS D'EFFICACITE*

La CTPA (Cosmetics toileteries & perfumers association), autorité au Royaume Uni, a développé un raisonnement accepté par les autorités et les industries pour instaurer une allégation au produit : <sup>38</sup>

- Quelle est la nature du message à transmettre par le biais de la revendication ?
- Comment les informations qui appuient la revendication apportent la preuve que le produit satisfait les attentes du consommateur ?
- Quels sont les obligations de qualité à respecter pour garantir ces tests qui servent de preuve ?

Cette approche permet d'éviter les listes de points à remplir souvent fournies par les autorités afin de garantir un principe, qui s'éloignent de la réalité car à une allégation ne correspond pas un test unique. Par exemple, un effet hydratant peut être évalué par un repulpage du *stratum corneum*, une mesure instrumentale de capacitance du *stratum corneum*, une sensation, l'aspect visuel de squames, le scorage de l'élasticité, etc.

Les recommandations de l'Autorité de la Régulation Professionnelle de la Publicité (ARPP), notamment celles faisant référence aux tests cliniques, visent à doter l'industrie cosmétique européenne de règles communes d'autorégulation publicitaires.

Nous nous intéressons donc ici aux recommandations particulières guidant l'annonceur sur les revendications s'appuyant sur la performance des produits.

## 4-1. Tests cosmétiques

### *Nature des tests*

Lorsque des études ou des tests sont mentionnés dans une publicité, leur nature doit être scientifique, statistiquement valide et explicitement indiquée : évaluation par des cliniciens qualifiés et expérimentés, tests instrumentaux, études sensorielles sous protocole, tests *ex vivo* ou *in vitro*, tests de satisfaction (tests d'usage par des consommateurs sur un nombre suffisant de sujets).

Les allégations faisant référence aux tests sont normées.

Lorsque des tests de satisfaction appuient la revendication, elles ne peuvent faire état que du pourcentage d'individus satisfaits ou ayant perçu l'effet revendiqué. La présentation de tests scientifiques ou de satisfaction doit clairement les distinguer les uns des autres lorsqu'ils sont utilisés dans un même message publicitaire.

Les autorités contrôlant la publicité prévoient également que les tests doivent être réalisés en conformité avec les recommandations en vigueur, celles de Cosmetics Europe "Évaluation de l'efficacité des produits cosmétiques" constitue une référence.

### *Présentation des résultats*

Lorsque les allégations publicitaires comportent des revendications chiffrées, cela doit référer aux résultats statistiquement validés moyens, obtenus sur l'ensemble de la population testée, indiquant le nombre total de sujets.

Il est décrit dans les recommandations que l'indication d'un résultat quantifié obtenu sur une population inférieure à celle qui fait l'objet du test est possible à l'ensemble des conditions suivantes :

- La population partielle ne doit pas être inférieure au tiers de la population totale qui a fait l'objet du test
- Le résultat obtenu sur la population partielle doit être un résultat moyen
- Le résultat moyen de la population partielle ne doit pas être supérieur à trois fois le résultat moyen de la population totale qui a fait l'objet du test
- Le résultat partiel doit être complété par l'indication écrite du résultat moyen obtenu sur la population totale dans les mêmes conditions de visibilité et lisibilité. Le nombre de sujets concernés par le résultat moyen partiel doit ainsi être clairement indiqué, de même que celui de la population totale qui a fait l'objet du test.

L'utilisation de certains termes, comme par exemple "quartile" ou "dernier quartile", ne revêtent aucune signification précise pour le consommateur, sont de nature à l'induire en erreur et sont donc à proscrire.

Lorsque les résultats, présentés dans la publicité, sont issus d'essais *in vitro*, cette précision doit figurer dans la publicité. Dans tous les cas, la présentation des résultats issus d'études *in vitro* ne doivent pas laisser croire à un résultat *in vivo*.

### *Représentations visuelles*

Lorsque la publicité se réfère à des schémas ou à des démonstrations, par exemple de type avant - après, les visuels utilisés doivent refléter de façon proportionnée et cohérente les performances du produit et être représentatifs de l'échantillon testé.

#### 4-2. Evaluation par un expert (caution) <sup>9</sup>

Une recommandation, émanant d'un membre d'une profession médicale, paramédicale ou scientifique, peut s'appliquer au composant d'un produit ou à un message général relatif à l'hygiène ou la beauté, sous réserve qu'elle repose sur des preuves scientifiques objectives et vérifiables et qu'elle ne reflète pas seulement l'opinion personnelle du professionnel représenté.

Cette recommandation doit être très nettement différenciée, dans la publicité, du message de présentation du produit commercial afin de ne pas suggérer au consommateur que le professionnel recommande le produit.

Ainsi, la recommandation directe d'un produit n'est pas acceptée, sauf si elle émane d'un professionnel lié à l'annonceur du produit.

Ce lien entre annonceur et professionnel doit alors être mentionné par écrit, en caractères parfaitement lisibles, sur l'ensemble des visuels ou plans où apparaît le professionnel.

Toutefois, des formules génériques telles que "efficacité prouvée cliniquement", "testé sous contrôle médical", "mis au point après essai clinique" et non rattachées à un médecin, un scientifique ou un groupe d'entre eux, ne sont pas considérées comme des cautions.

Dès lors qu'un professionnel de santé est mentionné l'allégation se rapproche du domaine médical et les messages ne doivent pas donner lieu à une confusion pour le consommateur entre le produit cosmétique et un médicament.<sup>39</sup>

Afin d'assurer une harmonisation du marché unique quant à la qualification des produits, la commission européenne a créé plusieurs documents d'aide à la distinction entre les produits

cosmétiques et les autres catégories de produits (par exemple entre produits cosmétiques et médicaments ou produits cosmétiques et biocides), afin de déterminer si le produit répond à la définition du Règlement Cosmétique.

La personne responsable a le devoir de veiller à ce que le libellé du message communiqué soit en conformité avec les critères communs et avec la documentation prouvant la revendication.

L'établissement d'une allégation est un processus cadré et les annonceurs restent très prudents lors de l'élaboration d'une revendication. En effet, les autorités compétentes des États membres veillent au respect du règlement par des contrôles sur les produits cosmétiques mis à disposition sur le marché, y compris sur le bien-fondé et sur la pertinence des preuves sur lesquelles s'appuient leurs allégations.

Leur acceptabilité est fondée sur la bonne réalisation de l'étude, de la conception à la pratique, selon des méthodes correctement conçues et suivies, étayant la revendication.

## II ASPECTS PRATIQUES DES TESTS CLINIQUES COSMETIQUES

La justification des revendications d'un produit cosmétique par le biais d'études cliniques fait partie intégrante de sa conception.

Les études doivent être pertinentes et basées sur des méthodologies fiables, scientifiquement bien établies, conformément aux bonnes pratiques.

Les critères utilisés pour l'évaluation des performances du produit doivent être définis avec précision et choisis en conformité avec l'objectif de l'étude.

La mise en place d'un test clinique est complexe et demande une expertise particulière, qui justifie la sous-traitance de ce service et, de ce fait, l'existence de centres spécialisés.

Le fabricant devient alors le promoteur de l'étude et sollicite un investigateur de la mise en place de l'essai.

Il devient responsable de la rigueur scientifique de la méthodologie de l'essai dans son intégralité et du respect éthique de l'étude.

### II-1. CENTRE INVESTIGATEUR

#### 1. *RESPONSABILITES*

Toute responsabilité revient au fabricant, même lorsque le test est mené en centre investigateur. Pour des raisons éthiques, mais aussi légales, le centre doit cependant approfondir tous les aspects de l'étude clinique planifiée afin de garantir que la santé du sujet n'est pas mise en cause.

Contracter une assurance pour les volontaires n'est pas légalement obligatoire en ce qui concerne les essais cosmétiques, cependant, l'organisation qui le met en place peut être responsable pour les dommages causés à un sujet pour négligence et il convient d'en contracter une. Le risque pour le volontaire doit être réduit au minimum.

La protection des volontaires dans le cas d'une investigation par un centre prestataire peut être limitée par la volonté de confidentialité du fabricant. En effet, le secret entourant les ingrédients du produit testé constitue un frein et il est fréquent que le centre n'ait pas une connaissance à la fois qualitative et quantitative des substances le composant.

Avant toute réalisation de test, il faut donc s'assurer de la garantie de sécurité du produit par le fabricant et que le profil toxicologique a été évalué, afin de réaliser le test sans risque dans les conditions de l'étude.

Le fabricant doit aussi garantir que le produit est conforme aux normes locales (lois régissant en UE et au niveau national) notamment sur les concentrations d'ingrédients autorisées. Si le produit contient un nouvel ingrédient ou actif, il est de la responsabilité du centre investigateur d'insister pour avoir plus d'informations le concernant.

La liste qualitative des ingrédients est toutefois requise pour éliminer les volontaires dont l'hypersensibilité à l'un des ingrédients est connue.

Les centres investigateurs externes ont une très bonne expertise sur l'adéquation des tests mis en œuvre pour démontrer l'effet cosmétique que l'on souhaite revendiquer et, dans ce cadre, le promoteur peut demander une confirmation ou un avis sur la conception de l'étude et même une sous-traitance totale incluant la constitution du dossier réglementaire.

La nécessité de l'intervention d'un comité d'éthique indépendant doit être considérée au cas par cas, pour chaque étude.

Les laboratoires de tests peuvent être soumis à des audits de la part des promoteurs. De nombreux critères entrent alors en jeu pour estimer la qualité du centre et tout ce qui influe sur le bon déroulé d'une étude est évalué.

Seront présentées ici les attentes minimales qu'un promoteur doit avoir envers un laboratoire investigateur d'étude.

## *2. DISPOSITIONS NECESSAIRES*

Le centre doit être situé dans un lieu où les volontaires peuvent être recrutés facilement, notamment les profils particuliers (peau sensible, tranche d'âge réduite...) et permettent un suivi dans le cas d'un test en plusieurs étapes. Les locaux doivent être de taille suffisante pour permettre aux volontaires d'être au calme et ne pas être dans une situation de stress qui peut avoir un impact sur les résultats d'étude.

### 2-1. Organisation générale du centre

Un laboratoire de test standard est organisé comme suit :

- Accueil des volontaires
- Salle de stockage des dossiers des sujets, protégés et sous un accès restreint
- Salle d'attente pour les volontaires

- Salle d'informations générales où sont disponibles les informations sur les droits et obligations lors d'une étude
- Bureau de l'investigateur permettant un échange sur les informations spécifiques à l'étude, la vérification des critères d'inclusion et exclusion du sujet. Il doit y avoir une salle d'auscultation munie d'un éclairage suffisant pour évaluer l'état général de la peau
- Le test doit se dérouler dans une salle la plus spacieuse et calme possible
- Les bureaux du personnel du centre ne doivent pas être accessibles pour le volontaire car il contient des informations confidentielles
- La salle de stockage des produits de test et échantillons doit être également prévue et verrouillée.

Cette pièce doit être consacrée uniquement à cet effet. La température doit être contrôlée et la traçabilité assurée par un recensement.

Il peut également être demandé, pour certains échantillons ou produits, une conservation dans des conditions particulières (réfrigérateur, -18°C, azote liquide). Une alarme doit y être reliée en cas d'écart et des mesures correctives doivent être mises en place en cas de dysfonctionnement. En cas de stockage dans l'azote liquide, des gants et autres mesures de protections doivent être prévus.

En fonction des types d'études menées par le centre, la proportion des salles peut varier. Les centres investigateurs ont en général de nombreuses salles de réalisation des tests en raison du nombre important d'instruments de mesure et de la diversité des études menées en même temps.

La confidentialité du volontaire est primordiale donc les locaux doivent être aménagés de manière à maintenir cette confidentialité. Les sujets ne peuvent pas avoir accès aux identités des autres sujets.

Dans la salle réservée aux tests, des dispositions particulières doivent être prises : les conditions de température et d'humidité doivent être contrôlées car influent sur les résultats, la lumière doit être adéquate pour une évaluation optimale, une horloge doit permettre le contrôle du temps à tout moment et les fenêtres peuvent être occultées afin de respecter l'intimité du volontaire.

Tout le matériel (tables, chaises, personnel) doit également être agencé afin de permettre un nettoyage facile, rapide et complet.

## 2-2. Air ambiant

Les conditions, à la fois de température et d'hygrométrie sont très importants lors de la réalisation des tests. En effet, beaucoup de mesures comme la perte insensible en eau (PIE) sont très influencées par les conditions extérieures.

Lorsque l'étude requiert un temps d'attente, entre deux mesures par exemple, le volontaire doit être placé en "acclimatation", dans un lieu à atmosphère contrôlée, en adéquation avec le protocole d'étude.

De manière générale, la température est comprise entre  $21 \pm 1^\circ\text{C}$  et l'humidité relative entre  $50 \pm 10 \%$ . Les données doivent être recueillies près du lieu de mesure expérimental et enregistrées dans un formulaire.

## 2-3. Gestion qualité du centre

Un système SOPs comme décrit dans le chapitre des BPC doit être mis en place, interne au centre, documenté sur les études et sur la réglementation des essais.<sup>12, 40</sup>

Les points suivants doivent être régis par ces procédures SOPs internes :

- Création et mise à jour des SOPs
- Procédures de gestion qualité
- Documentation sur l'étude
- Responsabilité des différentes personnes de l'équipe
- Outils de mesures
- Gestion des données des volontaires
- Qualification du personnel intervenant dans l'étude
- Gestion des données et outils statistiques
- Conduite à tenir en cas d'urgence
- Gestion des produits de l'étude

Pour chaque étude un tel process doit être fait ainsi qu'une documentation spécifique à l'étude, le planning, le suivi d'avancement de l'étude etc.

Ces procédures doivent couvrir tous les aspects de l'étude et la mise en place d'audits internes ou externes permet de s'en assurer.

De même, une formation continue doit être assurée pour le personnel intervenant dans l'étude afin de maintenir un haut niveau de qualité.

## II-2. PERSONNEL INTERVENANT DANS L'ETUDE

### 1. INVESTIGATEUR

L'investigateur est le scientifique principal. Il a une vision d'ensemble de l'étude. Il doit être suffisamment qualifié (diplôme, expérience) pour assumer la responsabilité du projet. Le *curriculum vitae* et diplômes correspondants doivent être présents dans le dossier d'étude.

Il doit être familier avec les SOPs. C'est un rôle important de coordination car il est le contact principal pour le promoteur de l'étude, mais aussi l'équipe en charge et les volontaires impliqués. Il est le garant de l'adéquation de l'étude sous la réglementation BPC et s'assure que le personnel est formé aux bonnes pratiques, aux documents de l'étude (formulaire, cahiers d'observation, consentements...) et à l'aspect technique (application du produit, recueil d'échantillon...).

Il est de la responsabilité de l'investigateur de faire passer la sécurité et le bien être du sujet avant le promoteur. Une connaissance de la réglementation cosmétique est indispensable afin de garantir d'une part que le produit testé est conforme et d'autre part que l'étude dans son ensemble, incluant les procédés, est sans danger.

Les étapes de l'étude impliquant des instruments de mesures sont généralement faits par l'investigateur afin de contrôler à la fois l'appareil mais aussi la réaction cutanée et les différents grades d'appréciation d'une efficacité (ex: hydratation, scoring et caractérisation des pellicules, comptage d'imperfections, évaluation de la densité capillaire). L'évaluation d'effets indésirables nécessite une formation médicale ou technique.

Si l'investigateur est médecin, il assure ainsi la responsabilité médicale de l'étude et l'éducation médicale du patient.

L'ensemble de l'équipe assure l'intégrité des données de l'étude (données d'efficacité mais aussi de sécurité).

L'équipe assure également la confidentialité des données du sujet et le respect de ses droits.

### 2. ASSISTANTS D'ETUDE

Les assistants d'études sont nombreux et sont autant de maillons clés au sein de l'étude, interagissant avec l'investigateur, les sujets et le promoteur.

Le bon déroulement de l'étude fait en effet appel à de nombreuses compétences et une pluridisciplinarité est requise. Afin que l'étude soit bien menée, chaque compétence se doit d'être imbriquée dans l'autre.

Les domaines variés sont :

- Le recrutement et l'enregistrement du sujet, en concordance avec les critères d'éligibilité fixés au protocole
- L'organisation et la coordination de l'étude
- L'exécution de l'étude en accord avec le protocole
- L'entretien des dispositifs de mesure
- L'information aux sujets pendant l'étude
- La récolte des données et de toute information pertinente relative à l'étude
- La gestion physique des produits d'études et échantillons
- La relation commerciale avec le promoteur

Ceci requiert une compréhension des documents d'étude (protocole, informations au sujet, consentement, CRF, journal d'étude...) et des dispositifs de mesure (Chromametre®, Vapometre®, Corneometre®...).

Une qualification scientifique ou médicale est indispensable afin d'être familiarisé avec les BPC ainsi que les SOPs.

### II-3. SUJETS DE L'ETUDE

Le recrutement des sujets de l'étude est une phase très importante et cela peut impacter de manière très négative l'étude s'il est mal réalisé.

Le recrutement de la population à tester doit être adapté à chaque étude afin d'être optimal. Cette motivation est capitale.

Les informations données au sujet lors de son recrutement sont diverses, l'explication est globale et concerne le but de l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion (énoncés et vérifiés auprès du volontaire) et le suivi nécessaire au bon déroulement de l'étude : planning à respecter, horaires des visites, contraintes liées aux produits ou aux conditions de l'étude.

A tout moment, le volontaire doit avoir accès aux coordonnées de l'investigateur et du centre en cas de demande d'information en rapport avec l'étude.

Les volontaires participant à l'étude reçoivent une rémunération qui est compensatoire, dite "indemnité", entendue avant le début de l'étude. Cette rémunération est réglementée et compense le volontaire pour les déplacements et le temps passé au centre. Tout examen médical reçu dans le cadre de l'étude est gratuit.

Les revendications attendues du produit doivent être données et l'information est adaptée en fonction de la zone et du sujet d'étude : une étude portant sur l'intolérance cutanée présente plus d'aspects délicats qu'une étude d'hydratation réalisée sur les avants bras.

Les méthodes de recrutement sont très diverses : web, téléphone, journaux, magazine, tracts, brochures, affichage, etc.

Il est obligatoire que le centre de test fournisse un certain nombre d'informations par écrit : trame de l'étude, objectif, produit testé, conditions, procédures de l'étude, mesures instrumentales et actions liées à l'étude, planning de l'étude, risques potentiels liés aux procédures, protection des données, contact, indemnisation.

Les critères d'éligibilité du sujet sont à fournir dès la première visite : âge, sexe, IMC, poids, taille, activité physique, loisir, travail, habitudes de consommation (alcool et tabac), état général de la peau, sensibilités cutanées particulières (par exemple à l'alcool), sensibilité oculaire.

Les produits de l'étude doivent indiquer les informations importantes relatives aux précautions, comme "éviter le contact avec les yeux" ou "ne pas avaler", "non adapté aux enfants de moins de 3 ans", ainsi que les conditions de conservation si le produit est apporté chez soi.

L'observance d'un test d'usage (produit utilisé par le sujet, chez lui, en remplacement de son produit habituel) est alors évaluée grâce au journal de suivi et les modalités de la dernière application sont explicitées.

La dernière application a en effet une grande importance lorsqu'une évaluation de l'efficacité est ensuite réalisée, par exemple une évaluation de l'hydratation : afin de standardiser les résultats obtenus, la dernière application doit être réalisée avec le même intervalle pour tous les sujets de l'étude (généralement une heure avant la visite ou la veille au soir de la visite au centre).

Le contenant est mesuré avant et après pour évaluer la quantité utilisée par le sujet. Cela peut permettre à la fois un suivi de l'observance, mais aussi une corrélation éventuelle avec l'efficacité observée du produit d'investigation.

#### II-4. EVALUATION CLINIQUE ET BIAIS ASSOCIES

Les instruments et techniques associées diffèrent beaucoup entre eux et cela entraîne des variations possibles même lors de l'évaluation du même paramètre.

Afin de standardiser au maximum les données obtenues, une vigilance particulière doit porter sur les facteurs pouvant influencer les mesures, tels que les facteurs environnementaux (humidité, température, lumière, circulation d'air), les variables instrumentales (zéro, calibrage, propriétés de

la sonde, position de la sonde), les facteurs intrinsèques au volontaire (âge, sexe, phototype, site exploré, rythme nyctéméral, hygiène, pathologie cutanée, traitement médical) mais aussi intrinsèques au produit d'investigation (forme galénique, dilution, quantité, unité de surface, fréquence et mode d'application) et aux instruments.<sup>41</sup>

On comprend aisément qu'il est, en raison de ces divers facteurs, très compliqué de comparer les résultats issus d'études multicentriques.

## *1. MESURES INSTRUMENTALES*

Les recommandations pour standardiser au mieux les mesures réalisées sur la surface de la peau sont une pression constante de l'instrument appliqué, la réalisation de la mesure sur une surface plane et, dans le cas de mesures répétées, il faut qu'elles soient réalisées au même endroit. Pour ce faire, un marquage de la peau doit être fait, ou un gabarit standardisé doit être utilisé.

De manière générale, le temps de contact doit être le plus court possible pour éviter les effets occlusifs qui altèrent la surface cutanée. Il faut prendre en compte l'instrument utilisé, par exemple, pour la mesure de la perte insensible en eau (PIE), la stabilisation du Tewameter® est obtenue 30 secondes après le début de mesure et en 10 secondes pour un Vapometer®.<sup>42</sup>

## *2. ENVIRONNEMENT*

L'air constitue la plus grande source d'erreur car modifie la teneur en eau et la température de la peau. Les perturbations dans la pièce influent sur ces paramètres et certains facteurs sont absolument à éviter, tels que la circulation de personnes et la respiration à proximité de la zone de mesure. Les portes doivent rester closes.

Le positionnement d'une boîte de protection posée au dessus de la zone de mesure peut limiter ces problèmes de turbulence d'air surtout pour la mesure de PIE et la capacitance (hydratation). Ce boîtier de protection ne doit cependant pas être occlusif afin de ne pas augmenter l'humidité relative de la peau, l'humidité mesurée par l'appareil doit ainsi être identique à celle de la pièce.

La température est influencée par un effet direct, la convection, et indirect, la thermorégulation.

La température de la salle de test a un impact direct tandis que le climat dans lequel le sujet vit influe indirectement : il faut un temps d'adaptation préalable à la température, évalué à 15-30 minutes, et nécessite l'acclimatation du volontaire, à prendre en compte lors de l'établissement du protocole et du planning de l'étude.

La température de la chambre en acclimatation doit être inférieure à 22°C. La valeur de 18°C est considérée comme idéale dans les recommandations scientifiques mais trop basse pour le confort des sujets. De nombreux travaux ont cherché l'impact du climat extérieur sur les données

récoltées, cela dépend évidemment du paramètre mesuré, mais les conclusions émises par exemple sur les mesure de PIE nous permettent de s'affranchir de cette considération.

Il convient toutefois de considérer le paramètre au cas par cas. L'effet saisonnier de la chute de cheveux ou de l'aggravation de l'état pelliculaire est clairement établi.<sup>43</sup>

L'humidité relative doit être comprise entre 30% et 60% environ, entre 40% et 50% pour les études plus délicates et les variations saisonnières et géographiques doivent être évitées.<sup>44</sup>

L'hygiène du volontaire doit être standardisée car influe la composition de la surface cutanée (teneur en sébum, scorage olfactif de l'efficacité déodorante). Si la peau est exposée à des agents contenant de l'eau, la perte insensible en eau augmente.

Cela entraîne également un changement des paramètres biophysiques tels que la cohésion cellulaire et les propriétés mécaniques du *stratum corneum*.

Un nettoyage standardisé rapide, superficiel, sans eau ou avec un savon neutre est recommandé au temps expérimental initial lorsque l'hygiène du volontaire peut influencer sur l'évaluation réalisée.

Une lumière trop puissante ou proche de la zone de mesure peut modifier les résultats, par échauffement.

Pour les scorages cliniques, la lumière doit être standardisée car l'effet évalué va être comparé entre les temps expérimentaux : initial, éventuellement intermédiaire et final. Il est donc nécessaire que les mêmes conditions expérimentales soient observées.

### 3. VARIATIONS INTERINDIVIDUELLES

Age, sexe et phototype doivent systématiquement être pris en considération dans le protocole d'étude car peuvent constituer des biais dans les résultats extraits.

Il est en effet reconnu que l'épaisseur de la peau des hommes est supérieure à celle des femmes. Avec l'âge, différentes caractéristiques sont également modifiées. Outre les modifications structurales évidentes, d'autres paramètres varient : la teneur en eau diminue, la taille des cornéocytes augmente, le microrelief aussi, et il est observé une perte progressive des fonctions mécaniques et une diminution qualitative de la barrière lipidique.

D'autres facteurs peuvent influencer les résultats en fonction du type de conception d'étude mis en place, tels que le groupe ethnique ou le type de peau.

Il existe également des perturbations pendant la grossesse et la peau des enfants est différente de celle des adultes.<sup>45</sup>

Le site anatomique étudié doit être pris en compte. L'épaisseur de la peau varie beaucoup en fonction des sites et la composition physiologique également.

Les glandes sébacées sont par exemple bien plus concentrées au niveau du visage. Même dans les conditions où le sexe, l'âge et la zone anatomique sont les mêmes, il existe une variation établie de 5% à 10% des valeurs de l'indice cornéométrique, due à la variation des lipides, et ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats.<sup>43, 46</sup>

Sont présentés ici les sites pour lesquels les valeurs de PIE, paramètre très sensible mais très mesuré, diffèrent de façon décroissantes :<sup>44</sup>

Paume ➡ voûte plantaire ➡ front = derrière l'oreille = ongles = dos de la main  
➡ avant bras = bras = cuisse = poitrine = dos = abdomen

Une telle variation inter-site laisse présager une variation intra-site, les zones riches en lipides telles que le front présentent par exemple une perte en eau plus importante et moins standardisée. Les mesures sont donc usuellement réalisées sur l'avant bras, comme pour un test d'hydratation, et cela est justifié car c'est un site peu influencé par les facteurs principaux.

Au-delà de l'aspect éthique qui est plus délicat, les tests réalisés sur le visage présentent trop de variations interindividuelles pour être considérés et ne sont donc réservés qu'à des produits dont la cible et l'effet à revendiquer concernent exclusivement le visage.

La transpiration du sujet doit être stabilisée. Une température de l'air inférieure à 22°C et une température de la peau inférieure à 30°C est recommandée. L'activité physique est réduite au minimum.

Il existe des tests pour lesquels la transpiration est un effet recherché, par exemple pour un effet anti-transpirant, la température est alors augmentée et peut être associée à un test d'effort, sous contrôle médical strict.

La température de la surface cutanée influence beaucoup la circulation cutanée et les rougeurs et de ce fait est un paramètre délicat à prendre en compte. L'effet "stress" des changements soudains de température induisent une réaction vasculaire et peuvent permettre une évaluation des aspects fonctionnels de microcirculation.

Les altérations de la peau et les autres pathologies cutanées sont évitées sauf si elles sont prévues dans la conception de l'étude. Cela touche alors au domaine frontière de la dermatologie. Ces altérations, prévues dans le protocole, doivent être le plus standardisées possibles car les paramètres de mesure sont très influencés en raison d'une fonction barrière non effective.

Le rythme circadien du sujet de l'étude influe sur la PIE, sur la capacitance et de manière générale sur la circulation du sang et sur le pH cutané.

Divers facteurs influencent donc de manière très importante les mesures de la peau et induisent d'une part des changements biophysiques et d'autre part des biais instrumentaux.

Dans la pratique, si le paramètre mesuré, pour être exploité, requiert une acclimatation à hygrométrie et température contrôlées, il est évident que c'est à prévoir dès la planification de l'étude. Les salles doivent être disponibles et préparées, le temps passé au centre pour le volontaire est augmenté, ainsi que le temps technique et la prise en charge organisationnelle de l'étude.

De même, un facteur physiologique tel qu'une tranche d'âge particulière, doit être défini en amont pour recruter les sujets adéquats pour l'étude.

Leur prise en considération doit être systématique pour toute étude et la rigueur scientifique et organisationnelle de toute l'étude doit donc être définie dès l'étape de conception.

## II-5. CONCEPTION DE L'ETUDE

Seule une étude bien construite donne des résultats exploitables et une évaluation préalable de tous les paramètres de l'étude permet de limiter au mieux les biais éventuels.

Un temps suffisant passé sur la conception de l'étude permet de prendre en compte toutes les contraintes et de prévoir la mise en place et les plans d'action en conséquence, de construire les documents de manière rigoureuse et ainsi de permettre un bon déroulement de l'étude clinique.

### 1. PLANIFICATION DE L'ETUDE

Toutes les mesures doivent être liées à l'objectif de l'étude.

Les questions générales pour toute planification d'étude sont la gestion en aveugle ou en ouvert, les contrôles à mettre en place, la nécessité d'une randomisation et le plan statistique à construire, qui conditionnent la taille du panel.

Les critères de recrutement des sujets et l'observance prédite doivent être pris en compte lors du choix des critères d'inclusion et d'exclusion et dans le protocole d'étude.

Les documents d'étude à établir sont les suivants : le protocole, le formulaire de consentement, la fiche d'information destinée au sujet, le cahier d'observation (document sur lequel les données sont recueillies) et, si besoin, le journal de suivi du budget de l'étude.

La gestion des données de l'essai est prévue, la base est définie dans les SOPs et le protocole est préparé.

La conception idéale est celle randomisée contrôlée : la répartition est faite de façon imprévisible. Cette répartition est assez simple à mettre en place, il suffit pour l'évaluateur de suivre la table de randomisation préétablie, contrairement à la mise en place par exemple d'un protocole en double aveugle, qui est complexe de la conception jusqu'aux modalités de gestion des données.

Afin de diminuer les biais liés aux variations inter-individus, les conceptions avec comparaisons intra-individuelles sont préférées pour les tests cosmétiques, par exemple un témoin avant bras pour la mesure de l'effet hydratant et un témoin œil droit et gauche pour une évaluation antirides.

Il faut toutefois rester vigilant quant à la pertinence scientifique de cette comparaison, notamment lors de l'évaluation d'un critère variable, par exemple les vergetures, qui n'ont pas une répartition symétrique sur le corps.

## 2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Chaque étude doit avoir un objectif clairement énoncé et défini et doit permettre une évaluation de l'investigateur pour y répondre.

S'il n'est pas énoncé clairement, les résultats et les données récoltées s'en feront forcément ressentir. S'il y a plusieurs objectifs, ils doivent être divisés en objectifs primaires et secondaires. L'objectif primaire est la ligne directrice de la conception de l'étude.

Les relations entre l'objectif de l'étude, les variables mesurées et le but final du test sont centrales lors de l'analyse statistique et lors de l'interprétation des données d'étude.

Par exemple :

- Objectif d'étude : évaluation de l'hydratation de la peau
- Variable mesurée : la capacitance, grâce au cornéomètre
- But final du test : variation de la valeur de référence au cornéomètre à la fin du traitement

Chaque évaluation effectuée doit être liée à l'objectif de l'étude.

Lors de la construction de la conception de l'étude, il est capital de ne pas multiplier les buts qui pourraient conduire à autant d'interprétations des résultats.

## 3. STATISTIQUES <sup>12, 47</sup>

### 3-1. Principes généraux

Un calcul à l'échelle d'échantillon doit être fait dès la conception d'étude : cela implique que l'on doit connaître la taille finale du panel et les variables attendues en amont.

Il est souvent possible de tirer ces estimations à partir de données historiques d'étude, qui présentent des mesures équivalentes : les effets attendus sont souvent dans le même ordre de grandeur, ou à partir de recommandations émises. Si aucune étude préalable n'existe, un pilote doit être réalisé dans ce but.

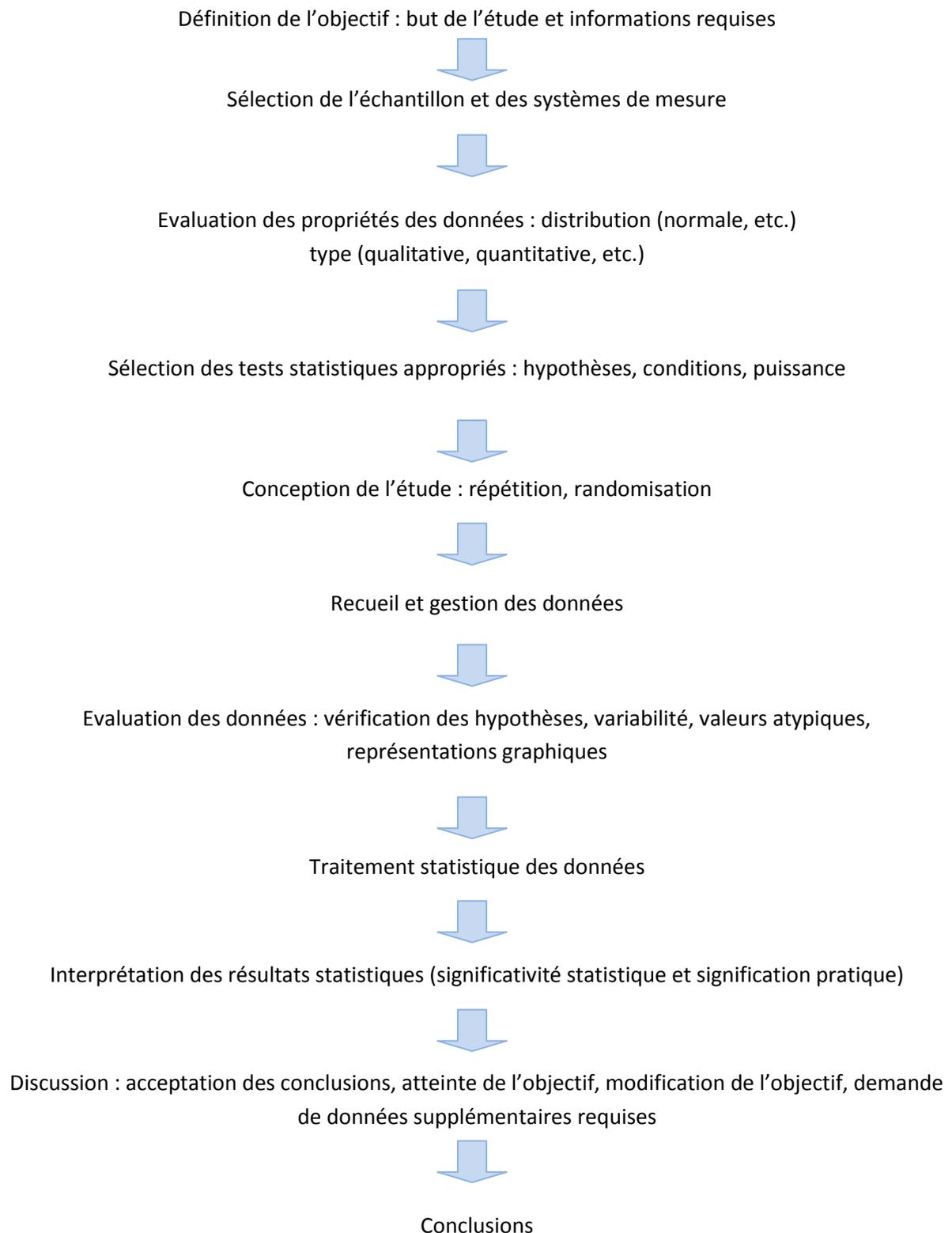
La méthode statistique doit prendre en compte avant tout l'objectif de l'étude, puis le type de données et le type de comparaison.

Les comparaisons prévues doivent être clairement établies et formulées préalablement dans le protocole d'étude (comparaison droite – gauche, traité – témoin, avant – après).

Les comparaisons inutiles doivent être évitées et il doit y avoir une priorisation, au même titre que lorsque les critères primaires et secondaires ont été établis. Afin de garantir des données fiables, les procédures statistiques doivent prévoir la significativité générale de l'étude dès le protocole.

Un nombre important de logiciels dédiés aux statistiques d'étude cliniques cosmétiques existent. Le statisticien en charge de l'analyse s'assure de la conformité des méthodes statistiques du logiciel.

Les étapes générales indispensables à la bonne réalisation des analyses statistiques d'une étude clinique sont les suivantes :



### 3-2. Sources de variations des données

Les causes spécifiques de variations sont des facteurs connus pour influencer sur la mesure, par exemple un temps d'exposition. Ces effets peuvent être estimés et/ou éliminés par un protocole expérimental adapté.

Les causes communes de variations sont des effets aléatoires, incontrôlés ou incontrôlables, par exemple une variabilité dans la métrologie d'un appareil ou une différence induite par un manipulateur différent. Si la variation est systématique, un biais pourra être introduit dans les données et il sera impossible de tirer des conclusions valables à partir des résultats.

### 3-3. Taille de l'échantillon et puissance

L'effectif de l'étude dépend de l'importance de l'effet que l'on souhaite détecter, de la variabilité des données et de la puissance statistique du test.

Plus l'effet à détecter est faible, plus la variabilité est grande, plus il y a de biais, plus la taille de l'échantillon doit être grande.

L'effectif doit donc être suffisamment grand pour fournir une réponse fiable aux questions posées.

### 3-4. Traitement des données

Un mauvais recueil ou une mauvaise transcription des données peuvent affecter les résultats de l'analyse. Les procédures doivent donc être mises en place concernant la saisie, le traitement et le transfert des données et assurer une meilleure qualité. Les données doivent être enregistrées au niveau de précision adéquat à l'analyse. Il faut vérifier que les données ne sont pas arrondies ou tronquées avant la transcription.

### 3-5. Prise de décisions

Durant l'élaboration du schéma expérimental lors de la conception, une hypothèse à tester est émise. Après obtention des données de l'étude, il sera déterminé s'il est possible ou non, à partir des données observées, de rejeter l'hypothèse nulle en faveur de l'hypothèse alternative.

La décision de rejeter ou non l'hypothèse nulle est fondée sur la valeur du test statistique approprié, calculée à partir des données et comparée à une valeur statistique critique. Le résultat de ce calcul est la valeur « p », probabilité d'obtenir la valeur observée ou une valeur supérieure alors qu'il n'existe pas de différence.

Généralement, un niveau de significativité de 5% est choisi. C'est la référence à laquelle est comparée la valeur « p » générée à partir de l'hypothèse testée. L'obtention de résultats avec des valeurs « p » inférieures à 0,05 indique que le risque aléatoire d'observer ces différences est faible, c'est-à-dire inférieur à 5%.

Il est également recommandé de calculer les intervalles de confiance (IC) des résultats à présenter associés avec les valeurs « p ». Ils vont donner une indication sur la fiabilité avec laquelle l'analyse statistique, effectuée sur l'échantillon, estime la vraie valeur sur la population. Généralement, des IC à 95% sont utilisés.

Il est important de noter que des résultats statistiquement significatifs peuvent être obtenus, c'est-à-dire avec des valeurs de « p » inférieures à 0,05, mais que ces résultats peuvent ne pas avoir de signification pratique ou clinique, lorsque la différence détectée, même significative, n'est pas pertinente d'un point de vue clinique ou pratique.

### 3-6. Méthodes statistiques

Il existe un nombre important de méthodes statistiques différentes. Pour l'analyse des données, une méthode statistique appropriée à l'objectif de l'analyse doit être utilisée, adaptée au type de données et à l'interdépendance des données.

L'utilisation d'une méthode inadaptée conduira à des conclusions dénuées de sens.

## 4. ETHIQUE

La conception de l'étude doit satisfaire les critères éthiques tels que définis dans la déclaration d'Helsinki et dans les BPC.

## 5. GESTION DU PRODUIT TESTE

Dans le cas d'un produit à tester chez soi, des dispositions particulières pour la gestion doivent être prises dans la conception d'étude (planning, dispensation et retour des produits).

Usuellement, on pèse les emballages en début et fin d'étude afin de vérifier l'observance par le sujet et permettre une éventuelle corrélation à l'efficacité observée.

## 6. *GESTION DES SUJETS*

Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent permettre un recrutement facile. Représentativité, accessibilité, fréquence et durée des visites au centre et conditions d'observance sont des points importants pour la facilité de recrutement, donc pour le bon déroulement de l'étude. Le recrutement est un point sensible et un défaut du nombre de sujet attendu engendre des coûts supplémentaires pour le centre investigateur, qui doit gérer de nouvelles plages techniques et des retards pris dans la suite de l'étude.

## 7. *DOCUMENTS D'ETUDES*

### 7-1. Protocole

Il doit décrire toute l'étude de l'identification de celle-ci jusqu'à l'utilisation et l'application des résultats. Il doit y figurer une note explicitant les fondements de l'étude, pour quelles raisons elle est nécessaire et comment les résultats de l'étude vont être utilisés.

Les objectifs et questions de recherche, la conception de l'étude et procédure de randomisation, les critères d'inclusion et d'exclusion sont détaillés.

La méthode de recrutement, avec estimation de la taille de l'échantillon, les paramètres à évaluer, les méthodes d'évaluation, le programme de l'étude avec les points clés (flow chart), la gestion et analyse des données y sont également détaillé.

Les questions suivantes doivent trouver une réponse dans tout protocole d'étude :

- Les objectifs d'études sont-ils en lien avec la question de recherche ?
- La conception d'étude est-elle en adéquation avec la réalisation des objectifs ?
- Les procédures sont-elles établies afin d'éviter les fausses interprétations ?
- L'échantillon est-il de taille adéquate ?
- Toutes les informations importantes vont-elles être collectées ?
- Comment les résultats vont-ils être utilisés ?

### 7-2. Formulaire de consentement

Comme explicité lors des considérations éthiques d'une étude clinique, le formulaire de consentement doit être systématique et contient tout les points importants de l'étude, et les expose de manière claire au sujet : déroulement, durée et fréquence des visites, planification des procédures, protection des données et confidentialité, utilisation des résultats, volontariat de la

participation, indemnisation, éthique, nom des personnes à contacter, randomisation, procédure d'aveugle, critère de sélection, contraintes d'habitudes (utilisation concomitante de cosmétique, éviction solaire).

Ce document est le plus important aux yeux des autorités, il assure l'information de la personne humaine se prêtant au test et son caractère éthique en fait un document particulier.

Le volontaire doit l'approuver, le dater et le signer, et un exemplaire de ce document lui est destiné.

### 7-3. Journal d'étude

Un formulaire de récolte des données est présent s'il est nécessaire de récolter des données liées à l'étude en dehors des visites, en test d'usage, comme par exemple le temps d'application ou autres données subjectives telles que les tiraillements.

Sont alors consignées les modalités d'application, notamment la dernière avant la visite au centre.

### 7-4. Le cahier d'observation (Case Report Form)

Il regroupe les données du sujet récoltées lors des tests pendant l'étude. Chaque sujet a un numéro unique puis un numéro de randomisation lorsqu'il est inclus afin de permettre son anonymat dans l'étude.

Le but logistique de l'étude est l'exactitude et l'exhaustivité des données du cahier. Ce dernier doit être conçu par l'investigateur de manière à guider la mise en pratique. Les données y sont référencées mais également chaque étape importante entourant la mesure et relative à l'étude : température, numéro de série de l'appareil, heure des mesures, traitements concomitants, etc.

## II-6. RAPPORT D'UN TEST COSMETIQUE

Ce rapport faisant état de l'étude et décrivant les résultats obtenus doit être un rapport clair et détaillé.

Il expose le but de l'étude, le rationnel, les objectifs, la conception, la méthode, les statistiques, les considérations éthiques, les performances, les résultats, les analyses et les conclusions.

Les principales caractéristiques du produit testé doivent être exposées notamment les données de sécurité et d'efficacité générées par les différents tests.

La préparation du rapport de test cosmétique, la structure, le contenu et la publication doivent être régis par les règles basiques de recherche biomédicale, de rédaction scientifique et en accord avec les BPC.

Afin d'être en accord avec les recommandations, le rapport doit être préparé et signé par l'investigateur principal.

Un rapport d'étude complet selon les BPC doit présenter tous les tests cliniques et pharmaceutiques de sécurité et d'efficacité des actifs.

Dans certains cas et en fonction de la réglementation en vigueur, des allègements du rapport peuvent être faits.

C'est le cas pour les rapports cosmétiques, qui tout en étant moins détaillés, suffisent à présenter tous les points clés indispensables aux autorités.

Les éléments devant figurer de manière obligatoire pour établir un rapport valide sont :

- La page de titre, avec la date, les codes d'étude, les informations relatives au produit testé, les noms et adresses du promoteur d'étude et du centre investigateur, de l'investigateur principal, les dates de l'étude et le statut indiquant que l'étude s'est déroulée conformément aux exigences fixées par les BPC.
- Le résumé de l'étude, qui décrit brièvement l'étude et doit citer le titre de l'étude, le promoteur, le produit d'investigation, les objectifs, le nombre de participants et leurs critères d'inclusion principaux, les méthodes d'évaluation mises en place ainsi que les instruments utilisés.
- Une description des considérations éthiques de l'étude qui doit être menée en accord avec les principes éthiques qui trouvent leur origine dans la déclaration d'Helsinki et les informations relatives à l'obtention du consentement par le volontaire. Le statut du caractère interventionnel ou non de l'étude doit figurer et si l'approbation préalable du comité d'éthique (IEC) a été nécessaire.

- Le statut de l'investigateur et du personnel de l'étude. Sont présents habilitations, rôles détaillés de chaque intervenant de l'étude, sous traitants, biostatisticiens, assurance qualité, etc.
- Les objectifs de l'étude sont détaillés de manière claire, simple et spécifique. Comme évoqué dans les exigences portant sur les allégations, l'objectif principal doit être cosmétique. Les objectifs secondaires sont ensuite décrits.
- Le plan d'investigation, pouvant correspondre à la partie matériel et méthode, y figure :  
Toute information relative au produit d'investigation est décrite (présentation du produit, contenance, stockage, modalités d'application(s), vérification de l'observance, aveugle et groupes de traitement, autorisations sur les utilisations concomitantes de cosmétiques).  
Les informations sur les participants sont détaillées (critères d'inclusion et d'exclusion).  
Le plan de conception de l'étude est explicité (planification de l'étude, sécurité, paramètres évalués, méthodes d'évaluation (questionnaire, instrument, scoring).  
Cette partie doit reprendre également le protocole, les statistiques, l'assurance qualité et la description d'éventuels changements et déviations par rapport à ce qui était initialement prévu.
- Les résultats, leur significativité statistique et interprétation. Il est préférable de présenter les résultats de l'étude avec des graphiques, figures et tableaux de synthèse, pour une meilleure lisibilité. Les données individuelles sont ainsi présentées dans les annexes du rapport d'étude.
- La partie discussion et conclusion doit confronter le résultat à ce qui existe déjà et statuer sur la validité des résultats obtenus et leur concordance avec l'objectif initialement fixé dans le protocole.
- Les références de littératures sur lesquelles s'appuient les évaluations réalisées.
- Les signatures du rapport. Doivent y figurer les signatures du promoteur, de l'investigateur et des auteurs du rapport.

Le rapport d'une étude clinique cosmétique doit être complet, structuré et clair.

Il doit fournir une vision transparente des raisons de l'essai, les objectifs, les méthodes et conduite de l'étude, afin qu'il n'y ait pas d'ambiguïté sur le déroulement et les conclusions de l'étude.

Le respect de la structure du rapport avec les lignes directrices des BPC rend la recherche acceptable aux yeux des autorités.

Le déroulement global d'une étude clinique cosmétique dans le respect des bonnes pratiques doit se faire dans un établissement adéquat, conçu en amont de sa réalisation et tous les aspects doivent être considérés, qu'ils soient organisationnels, éthiques, instrumentaux ou administratifs.

Investigateurs et promoteurs se servent comme référence des BPC afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité du produit cosmétique, respectivement dans le but de garantir un statut sécuritaire pour le consommateur et pour soutenir une revendication souhaitée par l'annonceur.<sup>48</sup>

Les études ainsi réalisées sont très cadrées et beaucoup d'entre elles sont standardisées au sein des centres investigateurs.

Une évaluation clinique particulière, la détermination du facteur de protection solaire, concerne à la fois la sécurité des consommateurs et est également basée sur la revendication donc la performance du produit.

Elle constitue une étude pratique intéressante de part sa mise en place et ses contraintes et doit de se conformer à une conception figée car normée, tout en faisant intervenir des qualifications techniques de mise en place et d'évaluation.

## III EVALUATION CLINIQUE DE L'EFFICACITE DES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE

### III-1. GENERALITES SUR LE RAYONNEMENT ULTRAVIOLET (UV) <sup>49</sup>

Le rayonnement ultraviolet est partagé en trois domaines : l'UVC de 200 à 280 nm, l'UVB de 280 à 315-320 nm et l'UVA de 315-320 à 400 nm, lui-même partagé en UVA I de 340 à 400 nm et UVA II de 315-320 à 340 nm.

Au niveau terrestre, l'homme n'est soumis qu'aux radiations de longueurs d'onde supérieures à 290 nm, les photons de longueurs d'onde plus courtes sont absorbés par les constituants des couches atmosphériques (ozone principalement).

Les spectres d'action (spectres d'efficacité en fonction de la longueur d'onde) érythématogènes et pigmentogène de l'UV montrent qu'il existe un rapport d'environ  $10^3$  à  $10^4$  entre l'efficacité des UVB et celle des UVA. En termes d'effet biologique exprimé en dose érythémale minimale, il faut environ 1000 fois plus d'UVA que d'UVB solaire pour induire un érythème.

Cependant, la quantité d'UVA solaire contribue dans l'expression de l'érythème solaire car, au niveau cutané, elle atteint quelques centaines de fois la quantité d'UVB solaire.

La fraction de rayonnement ultraviolet absorbée par le tissu cutané crée des dommages dont les conséquences sont, dans l'échelle de gravité l'apparition, de l'érythème solaire, l'accélération du vieillissement cutané, la photoimmunosuppression induite, les photodermatoses, jusqu'à, dans les cas les plus graves, les cancers cutanés (carcinomes et mélanomes).

### III-2. L'ERYTHEME SOLAIRE <sup>49</sup>

Le déroulement de l'érythème est biphasique, divisé en phénomènes immédiats, transitoires et en phénomènes retardés avec un début entre 3 et 5 heures, un effet maximal entre 12 et 24 heures et palissement après 72 heures.

La dose d'UV reçue est un paramètre important qui entraîne un érythème de courte durée pour une dose faible et un érythème plus rapide, plus intense et plus durable pour de fortes doses.

Le type d'UV administré conditionne la réponse érythémale. Il a été énoncé précédemment que l'efficacité érythémateuse des UVB est 1000 fois supérieure à celle des UVA et que lors d'une exposition, la dose d'UVA administrée sur la peau est 100 fois supérieure à la dose d'UVB.

En considérant ces deux faits, il a été établi que la responsabilité respective dans l'apparition d'un érythème est de 85% à 90% due aux UVB et de 15% à 20% due aux UVA.

Au niveau histologique, l'érythème UVB se déroule en deux temps :

Une phase immédiate, qui par le relargage de substances vaso-actives, est caractérisée par des modifications localisées au niveau des vaisseaux dermiques qui se traduit par une vasodilatation des artérioles, des capillaires et des veinules.

Une phase retardée qui se caractérise au niveau épidermique par la formation de cellules photodyskératosiques en apoptose dites « sunburn cells ». Il existe une relation logarithmique entre nombre de ces cellules au niveau cutané, la rapidité d'apparition et l'intensité de la dose érythémale.

Sur un plan immunopathologique, les « sunburn cells » présentent une fragmentation précoce de l'ADN et une condensation cytoplasmique donnant l'aspect de corps apoptotiques. L'analyse des cytokératines et des marqueurs de prolifération et de croissance cellulaire des sunburns cells montre que l'on retrouve un niveau basal de différenciation cellulaire.<sup>50</sup>

Au niveau histologique, l'érythème UVA est caractérisé par des modifications épidermiques moins importantes que dans l'érythème UVB, limitées à une spongiose sans « sunburn cells ». Les modifications dermiques sont au premier plan des dommages causés par les UVA, ce qui s'explique par le niveau plus profond de pénétration de ces longueurs d'onde dans la peau.

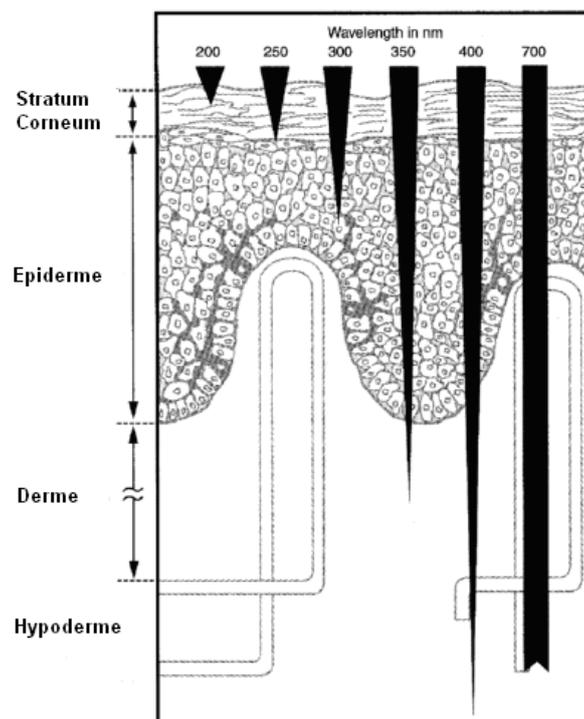


Figure 1 : Couches de la peau atteintes par les UV en fonction de leur longueur d'onde<sup>51</sup>

### III-3. LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE

Compte tenu des propriétés attendues de protection de la peau contre les UV (absorption UV et biologie cutanée), le produit de protection solaire doit répondre aux exigences et qualités spécifiques suivantes : photoprotection, innocuité, tolérance locale, stabilité, résistance à l'eau et à la transpiration. En outre, en tant que cosmétique, il se doit de présenter des qualités sensorielles qui rendent le produit agréable.<sup>52, 53</sup>

Les outils disponibles pour atteindre ces objectifs sont les filtres UV (spectre d'absorption, absorbance, solubilité, substantivité) et la formulation (solubilité, facteur de protection, biodisponibilité, stabilité chimique, photostabilité).

Le produit de protection solaire fini résulte ainsi de l'association d'ingrédients différents ayant des fonctions particulières.

Les facteurs déterminant le choix de la forme galénique afin de répondre aux qualités spécifiques demandées au produit sont les suivants :

- Efficacité, établie par le degré de protection : couverture spectrale,
- Groupe de population cible,
- Résistance à l'eau, transpiration, stabilité thermique et photostabilité,
- Facteur de protection (relation dose/effet),
- Packaging (usage, protection, dose...),
- Marketing

Les formes galéniques des produits de protection solaire sur le marché peuvent être des huiles, gels aqueux ou hydro-alcooliques, sticks, émulsions, sprays, poudres et mousses.

L'évaluation du produit fini relève du responsable de la mise sur le marché du produit. Il doit répondre aux exigences définies dans le règlement cosmétique en ce qui concerne son innocuité.

#### 1. SECURITE

Préalablement à leur mise sur le marché, comme pour tout ingrédient cosmétique, les filtres UV font l'objet d'une évaluation de leur sécurité.

**« 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 toute autre information destinée aux consommateurs »<sup>52</sup>**

Il n'existe pas d'évaluation spécifique aux photoprotecteurs. Hormis les tests de phototoxicité et photosensibilisation, le processus d'évaluation est le même que celui des autres ingrédients cosmétiques, en tenant compte de leur spécificité, des concentrations et de la surface d'application.

L'évaluation est basée sur la connaissance de la toxicité des ingrédients.

Le degré d'absorption du produit fini, sous l'influence de facteurs biologiques et de facteurs technologiques, ne doit pas varier sous peine de modifier le devenir de la substance sur la peau.

L'évaluation de la sécurité du produit fini va nécessiter la mise en œuvre d'essais spécifiques dès lors que le véhicule (excipient qui accompagne le principe actif jusqu'à son site) est différent de celui utilisé dans les études de toxicité des ingrédients et si les concentrations utilisées sont supérieures à celles mises en œuvre dans les tests de toxicologie ou si une substance potentiellement toxique peut résulter de l'association des différents ingrédients dans le produit fini.

La stabilité du produit fini doit être garantie. L'ensemble de ces données fait partie intégrante du dossier de sécurité du fabricant.

Dans le dossier fabricant, le produit fini doit également répondre aux exigences définies dans le règlement cosmétique en ce qui concerne la justification des allégations qu'il revendique.<sup>1</sup>

Dans le cadre d'un produit de protection solaire, revendiquant un effet photoprotecteur, le produit se doit d'être efficace.

## *2. EVALUATION DE L'EFFICACITE*

Le produit de protection solaire doit apporter la preuve de son pouvoir photoprotecteur et du maintien de ce dernier dans les conditions raisonnablement prévisibles d'emploi.

L'évaluation porte essentiellement sur la mesure des indices de protection. Elle nécessite la mise en œuvre d'essais spécifiques et d'études de biodisponibilité topique en amont afin d'estimer les différents facteurs susceptibles de modifier l'efficacité du produit de protection solaire.

Il s'agit notamment de la dégradation ou de la photodégradation chimique, des interactions filtres - véhicules, qui sont susceptibles de modifier le spectre d'action du filtre ou de modifier les paramètres cinétiques de l'absorption cutanée du produit et d'induire des modifications de l'efficacité et de la substantivité du produit. En effet, les filtres facilement déplacés de leur site d'action ont un pouvoir protecteur de plus faible durée.

Le temps de latence est à considérer et correspond au délai entre application et exposition qui doit être cohérent avec le délai d'action du produit.

La durée d'action et la rémanence du produit protecteur sont également des points sensibles à ne pas écarter.

## 2-1. Etat des lieux des déterminations des indices de protection solaire

L'efficacité des photoprotecteurs vis à vis des effets à court terme des rayonnements UV peut être évaluée par mesures des indices de protection à l'aide de méthodologies mises en œuvre *in vitro* et/ou *in vivo*.

Les tests peuvent être effectués *in vivo* ou *in vitro* bien que les méthodes *in vivo* soient les méthodes actuelles de détermination des facteurs de protection solaires dans la pratique.

Paramètre mesuré	Méthodologie
<b>Indices anti-UVB</b>	
Appréciation d'un érythème	<i>In vivo</i> chez l'homme Reconnu par la réglementation
Spectrophotométrie de transmission	<i>In vitro</i> , basé sur la loi de Beer-Lambert Non validé
<b>Indices anti-UVA</b>	
Méthodes photo oxydatives Mesures de pigmentation persistante immédiate : IPD ou à 2h : PPD	<i>In vivo</i> chez l'homme Plusieurs méthodes existent – idéalement, couplé à l' <i>in vitro</i>
Spectrophotométrie de transmission	<i>In vitro</i> , basé sur la loi de Beer-Lambert Idéalement, couplé à l' <i>in vivo</i>

Tableau 2 : Méthodes de détermination des indices de protection UVA et UVB<sup>49</sup>

*In vivo*, la mesure du Facteur de Protection Solaire (FPS), donc l'évaluation du facteur de protection UVB, se base sur la réponse érythémale due aux UVB et aux UVA.

La mesure des indices anti-UVA est établie sur la pigmentation immédiate (IPD) ou persistante (PPD).<sup>54, 55</sup>

*In vitro*, le principe des méthodes de détermination de l'efficacité protectrice des produits de protection solaire est basé sur la loi de Beer-Lambert.

Il s'agit de mesurer par spectrophotométrie de transmission le spectre d'absorption du filtre en solution ou du produit appliqué sur un substrat simulant le relief de la peau. L'efficacité de la protection contre le rayonnement UVB, UVA, les deux ou leurs effets sur une réponse cutanée est ensuite déterminée par calcul de la quantité d'énergie « efficace » qui va arriver sur l'épiderme aussi bien en UVA qu'en UVB en prenant en compte ou non le spectre d'action des radiations UV pour le dommage considéré.

Bien que les méthodes *in vivo* soient les méthodes actuelles de détermination des facteurs de protection solaires, des travaux sont en cours tant en Europe qu'aux Etats-Unis afin de mettre au point une méthode d'évaluation *in vitro* de la protection des UVA validée par rapport à une méthode *in vivo*.

Il s'agit de la méthode Sayre/Agin et Diffrey/Robson qui est plus reconnue, car plus reproductible, que celle de détermination du facteur de protection solaire UVB.<sup>56, 57</sup>

Dans le cadre clinique établi, nous nous concentrerons sur les tests *in vivo*.

## 2-2. Les différentes réglementations encadrant l'évaluation de l'efficacité de protection solaire dans le monde

Les étiquettes des produits de protection solaire comportent couramment les mentions suivantes : contient des filtres UVA, avec filtres UVA, protection large spectre, spectre d'absorption UVA, UVB extra large, 100 % anti UVA/UVB/IR, arrête les UVA courts, indice de protection UVA de 30A, protection renforcée UVA, UVB 30/UVA 30, 25B 7A, SPF 30, UVA facteur 10, SPF 60-IPD 55-PPD 12, large spectre selon la norme australienne...

Pour pouvoir revendiquer de telles mentions, ces produits font l'objet de tests cliniques qui diffèrent en fonction des réglementations appliquées.

En France, un ratio UVB:UVA de 3 doit être respecté pour les UVA, soit pour un FPS revendiqué de 30, la protection UVA doit être au minimum de 10.

	Normes approuvées	Ratio UVB:UVA	Etiquetage										
<u>UE</u>	ISO 24444, ISO 24443, ISO 24442	/ 3	FPS maximal affiché : 50+ Etiquetage UVA : 										
<u>USA</u>	FDA		<b>Sunscreen Labeling According to 2011 Final Rule</b> <i>These products have not been shown to protect against skin cancer and early skin aging. They have been shown only to help prevent sunburn.</i>										
<u>Canada</u>	ISO et FDA	/ 3 optionnel	FPS maximal affiché : 50+ Etiquetage UVA : non spécifié										
<u>MERCOSUR</u>	FDA, JCIA, Colipa 2011, ISO acceptées	/ 3 en pratique	FPS maximal affiché : ]50 et 100[ Etiquetage UVA : FPUVA										
<u>Corée</u>	ISO 24444, ISO 24442, JCIA		FPS maximal affiché : 50+ Etiquetage UVA : <table border="1" data-bbox="885 896 1404 1064"> <thead> <tr> <th>Valeur du FPUVA</th> <th>Etiquetage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2&lt;FPUVA&lt;4</td> <td>PA+</td> </tr> <tr> <td>4&lt;FPUVA&lt;8</td> <td>PA++</td> </tr> <tr> <td>FPUVA&gt;8</td> <td>PA+++</td> </tr> </tbody> </table>	Valeur du FPUVA	Etiquetage	2<FPUVA<4	PA+	4<FPUVA<8	PA++	FPUVA>8	PA+++		
Valeur du FPUVA	Etiquetage												
2<FPUVA<4	PA+												
4<FPUVA<8	PA++												
FPUVA>8	PA+++												
<u>Chine</u>	FDA, China 2007, JCIA Test FPS refaits en local		FPS maximal affiché : 30+ Etiquetage UVA : non spécifié										
<u>Mexique</u>	FDA, ISO 24442, ISO 24443	/ 3	FPS maximal affiché : 50+ Etiquetage UVA : non spécifié										
<u>Japon</u>	ISO 24444, ISO 24442		FPS maximal affiché : 50+ Etiquetage UVA : <table border="1" data-bbox="885 1377 1404 1601"> <thead> <tr> <th>Valeur du FPUVA</th> <th>Etiquetage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2&lt;FPUVA&lt;4</td> <td>PA+</td> </tr> <tr> <td>4&lt;FPUVA&lt;8</td> <td>PA++</td> </tr> <tr> <td>8&lt;FPUVA&lt;16</td> <td>PA+++</td> </tr> <tr> <td>FPUVA&gt;16</td> <td>PA++++</td> </tr> </tbody> </table>	Valeur du FPUVA	Etiquetage	2<FPUVA<4	PA+	4<FPUVA<8	PA++	8<FPUVA<16	PA+++	FPUVA>16	PA++++
Valeur du FPUVA	Etiquetage												
2<FPUVA<4	PA+												
4<FPUVA<8	PA++												
8<FPUVA<16	PA+++												
FPUVA>16	PA++++												

Tableau 3 : Exemples de réglementations encadrant les déterminations de FPS<sup>58, 59, 60, 61, 62</sup>

### III-4. EVALUATION SELON LA METHODE ISO

L'ISO (Organisation Internationale de Normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation. Les comités techniques de l'ISO, en collaboration avec les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales participent aux travaux d'élaboration des normes internationales.

#### 1. DETERMINATION DU FPS - ISO 24444 <sup>59</sup>

Le niveau de protection solaire apporté par le produit solaire est traditionnellement estimé en utilisant l'essai de détermination du FPS qui mesure la réponse érythémale de la peau au rayonnement UV. L'essai est limité à la zone du dos de sujets humains volontaires.

##### 1-1. Principe général

Le FPS provient d'un rapport calculé à partir des énergies requises pour induire une réponse érythémale minimale, avec ou sans application de produit solaire filtrant sur la peau de volontaires humains.

Le simulateur solaire est une lampe à arc au Xénon ayant une émission définie et connue pour déterminer la protection fournie par des produits solaires sur la peau humaine contre un érythème induit par des rayons ultraviolets.

L'exposition se pratique selon 3 zones. Le facteur de protection solaire pour un individu (FPSi), pour tout produit, est calculé grâce à

- La plus faible Dose UV qui induit la réponse Erythémale Minimale (DEM) (première réponse érythémale perceptible non ambiguë présentant des bords réguliers et apparaissant sur la majeure partie du site exposé aux UV dans les 16 à 24h suivant l'exposition) sur peau protégée : DEM<sub>np</sub>
- La plus faible dose UV qui induit la première réponse sur peau non protégée (DEM<sub>np</sub>).
- Une autre partie est exposée de la même façon mais avec un produit formulé avec un FPS de référence, qui est utilisé pour la validation de l'essai.

Pour déterminer le FPS, des séries incrémentales de réponse érythémales retardées sont induites sur un certain nombre de petits sous-sites sur la peau.

Ces réponses sont évaluées visuellement afin de rechercher la présence d'une rougeur de 16h à 24h après l'exposition UV, selon l'appréciation d'un évaluateur compétent.

La DEMnp et la DEMp doit être déterminée sur le même sujet et le même jour.

Le FPS pour le produit est la moyenne arithmétique de tous les résultats de FPSi individuel valides, calculé pour chaque volontaire participant à l'essai.

## 1-2. Sujets de l'essai

Seuls les sujets de phototypes I à III sont utilisés pour les tests de détermination du FPS.

Les définitions des phototypes selon Fitzpatrick sont établies sur le principe d'une première exposition de 30-40 minutes au soleil après l'hiver ou une période sans exposition d'une durée équivalente :

Type I	Attrape systématiquement des coups de soleil, ne bronze pas.
Type II	Attrape souvent des coups de soleil, bronze difficilement.
Type III	A parfois des coups de soleil, bronze progressivement.
Type IV	Attrape rarement de coups de soleil, bronze bien.
Type V	A très rarement des coups de soleil, bronze facilement, peau foncée.
Type VI	A très rarement des coups de soleil, bronze facilement, peau très foncée.

Tableau 4 : Classification de Fitzpatrick<sup>63</sup>

L'angle ITA est fréquemment utilisé pour juger de la couleur de peau d'un individu. Il se mesure aisément au laboratoire grâce à un Chromameter®.

Le FPS diminue significativement lorsque l'angle typologique individuel (ITA) des sujets tombe en dessous de la valeur de 28°. Ces constatations justifient l'exclusion du phototype de peau IV correspondant à une couleur de peau bronzée/mate.

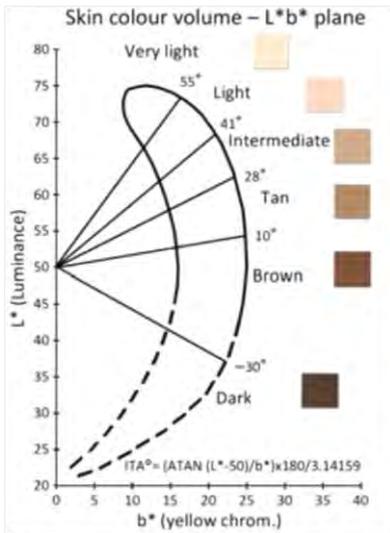


Figure 2 : Répartition des couleurs de peau sur le plan L\* a\* b\* (CIELAB 1976) <sup>64 65</sup>

Individual Typology Angle ITA	Skin classification
$ITA^{\circ} > 55^{\circ}$	Very light
$41^{\circ} < ITA^{\circ} < 55^{\circ}$	Light
$28^{\circ} < ITA^{\circ} < 41^{\circ}$	Intermediate
$10^{\circ} < ITA^{\circ} < 28^{\circ}$	Tan
$-30^{\circ} < ITA^{\circ} < 10^{\circ}$	Brown
$ITA^{\circ} < -30^{\circ}$	Dark

Tableau 5 : Angle typologique individuel et sa signification en classification de couleur de peau <sup>66</sup>

### 1-3. Considérations médicales et éthiques

Comme avant toute initiation d'étude cosmétique, mais particulièrement pour un test solaire qui présente plus de particularités médicales, il est recommandé que les nouveaux sujets aient une entrevue avec un professionnel de santé afin d'établir leur état médical et s'ils peuvent être inclus dans le panel.

La couleur de la peau doit être uniforme sur toute la zone d'essai sans pigmentation, naevi ou autres, et aucun érythème ne doit être présent sur la zone d'essai.

L'étude doit être menée en accord avec la déclaration d'Helsinki, aux BPC et aux recommandations des études portant sur les sujets humains.

Les sujets doivent être informés de manière adéquate des buts et risques éventuels de l'étude ou de tout inconfort qu'ils peuvent être amenés à subir. Comme pour toute autre étude clinique cosmétique, le sujet doit donner son accord par écrit avant la participation à l'essai.

Un intervalle de deux mois minimum et une disparition complète des traces de pigmentation du précédent essai doivent être respectés entre deux expositions successives aux UV.

#### 1-4. Nombre de sujets participant à l'essai

Ce nombre est fixé par la norme : le nombre de FSPi valide doit être de 10 au minimum et au maximum de 20.

Pour obtenir entre 10 et 20 résultats valides, un maximum de 5 résultats invalides est autorisé et peuvent être exclus du calcul du FPS moyen.

#### 1-5. Appareillage

Le spectre d'émission du rayonnement UV doit être continu et stable dans le temps, uniforme sur toute l'étendue du faisceau émis et filtré de manière appropriée pour créer une qualité spectrale qui respecte les limites d'acceptation requises.

Les UVA (UV II, d'une longueur d'onde de 320nm à 400nm) sont inclus dans le spectre et constituent au moins 20% de l'éclairement total par les UV (290nm à 400nm). En outre, l'éclairement UVA I (340nm à 400nm) doit constituer au moins 60% de l'éclairement total des UV.

La spécification spectrale de la source est décrite en termes d'efficacité érythémale cumulée par bandes de longueur d'onde successives <290nm jusqu'à 400nm. L'efficacité érythémale du rayonnement dans chaque bande de longueur d'onde est exprimée comme étant un pourcentage de l'efficacité érythémale totale (d'où le nom d'efficacité érythémale cumulée relative (EECR) en pourcentage).

L'éclairement total (UV, visible et proche infra rouge) ne doit pas dépasser  $1600\text{W}/\text{m}^2$ , afin de ne pas induire une sensation excessive de chaleur ou de douleur. La norme FDA impose un palier plus bas, fixé à  $1500\text{W}/\text{m}^2$ .<sup>67</sup>

Dans une série d'exposition, les sources qui exposent simultanément plusieurs sous sites (avec une variation de temps d'exposition) doit être aussi uniforme que possible. L'éclairement minimal, au niveau de tous les sous sites, ne doit pas être de plus de 10% inférieur à l'éclairement maximal au niveau d'un sous site quelconque.

Avant chaque essai, il faut mesurer l'éclairement UV avec un radiomètre étalonné par rapport à un mesurage spectroradiométrique de l'émission du simulateur solaire.

Une vérification spectroradiométrique complète des deux composantes, UVA et UVB, doit être faite tous les 18 mois ou après 3000 heures de fonctionnement.

## 1-6. Produit de référence

Comme décrit dans les principes généraux, un produit dont le FPS est connu et établi sert de référence pour déterminer le FPS.

La méthode précise de formulation des produits de référence est décrite dans la norme.

Un FPS prévisionnel ou « attendu » est indiqué avant le test par le fabricant, en fonction de sa formulation ou des données obtenues *in vitro*.

Pour un FPS prévisionnel < 20, une des 3 formulations solaires de référence doit être utilisée : P2, P3 ou P7

Pour un FPS prévisionnel ≥ 20, une des deux références, soit P2 soit P3, doit être utilisée.

Formulation solaire de référence	FPS moyen	SD (erreur type)	Limites d'acceptation	
			Limite inférieure	Limite supérieure
P2	16,1	1,2	13,7	18,5
P3	15,7	1	13,7	17,7
P7	4,4	0,2	4,0	4,8

Tableau 6 : FPS moyen et limites d'acceptation pour les formulations solaires de référence

## 1-7. Déroulement de l'essai

Les conditions environnementales sont fixées à 22 ± 4°C

- Détermination des sites d'essai sur le dos du sujet

Une distribution au hasard doit être respectée sur le dos des volontaires afin de réduire l'erreur systématique liée à des différences anatomiques locales de la peau.

Les zones avec des marques cutanées et une couleur non uniforme doivent être évitées.

La zone non protégée doit être délimitée très près des zones protégées.

L'aire totale pour un site d'essai doit être comprise entre 30 cm<sup>2</sup> et 60 cm<sup>2</sup>. Les bords des zones adjacentes d'application du produit doivent être séparés d'une distance minimale de 1 cm.

Les zones testées sont nettoyées à l'aide d'un coton sec avant l'application du produit.

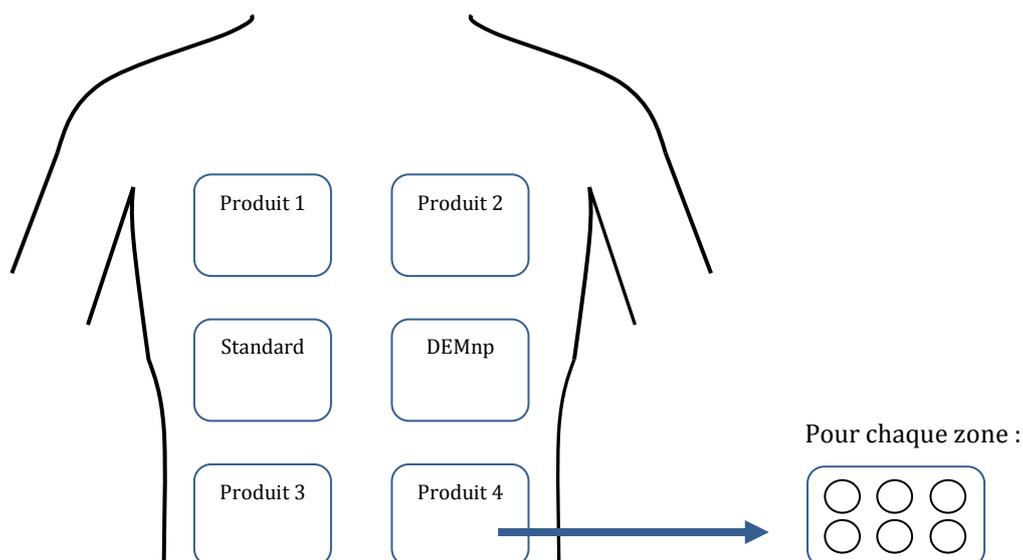


Figure 3 : Exemple de répartition des zones de test sur le dos d'un volontaire <sup>68</sup>

- Pesée du produit

Les quantités de produit soumis à essai et de formulation solaire de référence appliquées sur la peau avant l'étalement doivent être de  $2,00 \pm 0,05 \text{ mg/cm}^2$ .

- Application du produit

Deux étapes sont importantes et standardisées : la quantité appliquée et l'uniformité de l'étalement.

- Attente avant exposition

L'attente avant le début de l'exposition est de 15 à 30 min après l'application du ou des produits, afin de donner un délai d'action au produit.

- Exposition aux UV

L'aire minimale d'exposition est de  $0,5 \text{ cm}^2$ . Les bords des zones adjacentes d'exposition (sous-sites) doivent être séparés d'une distance minimale de 0,8 cm.

- Evaluation de la DEM

Il est nécessaire d'avoir pour cette évaluation cinq sous sites d'exposition minimum pour la DEMnp (peau non protégée) et autant pour la détermination de la DEMp.

Pré essai : avant le démarrage du test en vraie grandeur, la DEMnp individuelle prévisionnelle peut être déterminée en utilisant des doses indicatives croissantes d'UV ou peut être estimée colorimétriquement en fonction de l'angle ITA°, sans exposition aux UV, selon les

recommandations de Cosmetics Europe. Dans la pratique, la deuxième méthode d'estimation est le plus souvent réalisée. L'ITA est en effet très appréciée des cliniciens, car réaliste, et pour chaque sujet, la DEMnp évaluée par colorimétrie (ITA°) doit être déterminée le même jour que la DEMp par le produit soumis à l'essai.

Afin de respecter une progression incrémentale des doses UV, l'énergie émise par chaque fibre du simulateur est réglée au moyen d'obturateurs en respectant des valeurs croissantes selon une progression géométrique recommandée de 1,25 ×.

Si le FPS attendu est inférieur à 25, toutes les progressions incrémentales peuvent être utilisées, en revanche s'il est supérieur à 25, seules les régressions inférieures à 1,15 sont autorisées (ex : 1,15 ou 1,12)

Dans la pratique, la progression incrémentale utilisée quelque soit l'indice de FPS attendu est 1,15 afin de s'affranchir de cette adaptation, même pour le calcul de la DEMnp.

Le temps d'exposition sur la zone non protégée (établi à l'aide de la DEMnp individuelle provisoire ou de la DEMnp estimée par colorimétrie) doit être de 15 à 60 secondes environ et varie en fonction des volontaires.

Le temps d'exposition sur les zones protégées sera calculé en fonction des facteurs de protection attendus. Le spot central reçoit généralement une dose équivalente à la DEM sur peau non protégée (DEMnp) multipliée par le FPS attendu des produits.

## 1-8. Calculs

La DEM doit être évaluée quand la réponse érythémale est optimale, c'est-à-dire  $20 \pm 4$  heures après l'exposition aux UV. Toute exposition par le sujet à la lumière naturelle ou UV supplémentaire invalide l'essai.

Les déterminations des DEMnp et DEMp doivent être réalisées visuellement, sous un éclairage parfaitement standardisé, par un technicien, pour lequel l'acuité visuelle et la vision normale des couleurs sont régulièrement contrôlées, en aveugle.

La dose érythémale minimale sera définie comme la quantité d'énergie (dose d'UV la plus basse) nécessaire pour produire la première rougeur non ambiguë, à contours définis perceptibles sur une grande partie du site d'exposition UV, lue 16 à 24 heures après exposition.

Pour déterminer le nombre de sujets valides, un intervalle de confiance de 95% sur le FPS moyen mesuré des 10 sujets doit être pris en compte.

L'intervalle de confiance du FPS moyen doit être compris dans une plage de  $\pm 17\%$  du FPS moyen mesuré.

S'il n'est pas compris, le nombre de sujets est augmenté (jusqu'à un maximum de 20 résultats valides, provenant d'un maximum de 25 sujets participant à l'essai).

L'écart type à la moyenne sera calculé selon la formule  $s = \sqrt{[(\sum(FPS_i^2) - ((\sum(FPS_i)^2 / n)) / (n-1))]$

L'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) du FPS moyen est exprimé ainsi :

$$IC\ 95\ \% = [FPS-c ; FPS+c] \quad \text{Où : } c = (\text{valeur } t) \times SEM = t \times s / \sqrt{n}$$

$$IC\ [\%] = 100 \times c / FPS$$

avec :

SEM = écart type à la moyenne (standard error on the mean)

n = nombre total de volontaires dont les résultats ont été exploitables

t = valeur de t dans la table de distribution du « t » de Student bilatérale avec  $p = 0,05$  et le degré de liberté  $ddl = n-1$

La valeur de t est calculée selon la formule :  $t=2.03 + (12.7 / n^{1.75})$  (pour  $n \geq 4$ ) :

n	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
t	2.262	2.228	2.201	2.179	2.160	2.145	2.131	2.120	2.110	2.101	2.093

Tableau 7 : Valeur de t calculée en fonction du nombre de sujet

- Nombre de volontaires supplémentaires :

Si l'IC 95% du FPS provisoire est supérieur à 17% du FPS, alors le nombre total de volontaires nécessaires à l'obtention du critère statistique, sera estimé selon la formule suivante et arrondi au nombre entier le plus proche :

$$n = (t \cdot s / C)^2$$

t = valeur de t dans la table "t" ou équation avec n résultats

s = meilleure estimation de l'écart type du panel (à partir des n résultats)

C = 17 % du FPS moyen, représentant l'intervalle de confiance requis

- Critères de rejet des données

Les données sont rejetées dans les cas suivants :

- Aucune réponse érythémale n'apparaît sur les sites d'exposition d'une même série,  $20 \pm 4$  heures après exposition
- Il existe une réponse érythémale aléatoire sur les sites d'exposition d'une même série,  $20 \pm 4$  heures après exposition
- Une réponse érythémale est présente sur tous les sites d'exposition d'une même série,  $20 \pm 4$  heures après exposition

Si un des critères mentionnés ci-dessus s'applique à une série d'exposition sur site non protégé ou sur site protégé par le produit de référence, alors toutes les données du sujet concerné doivent être rejetées.

Si un des critères mentionnés ci-dessus s'applique à une série d'exposition sur peau protégée par le produit d'investigation, alors toutes les données du produit pour le sujet concerné doivent être rejetées.

Si les données sont rejetées pour plus de 5 volontaires, alors l'étude dans son ensemble doit être rejetée.

La DEM est exprimée, en unités DEM, de la façon suivante :

$$\text{DEM} = \frac{\text{Dose en DEM/min} \times \text{temps d'exposition (sec)}}{60}$$

60

- Calcul du facteur de protection solaire et statistiques

La valeur individuelle du facteur de protection solaire (FPSi) de chaque produit sera définie comme le rapport de la DEMp et de la DEMnp du même volontaire :

$$\text{FPSi} = \text{DEMpi} / \text{DEMnpi}$$

L'intervalle IC 95% du FPS moyen mesuré des 10 sujets est compris dans une plage de  $\pm 17\%$  du FPS moyen mesuré (applicable pour le produit d'investigation ainsi que pour le produit de formulation solaire de référence).

## 1-9. Rapport de l'essai

Doivent y figurer obligatoirement toutes les informations décrites dans la partie générale des rapports de produits cosmétiques, conformément aux recommandations des BPC.

Cela concerne, comme pour tout essai, la description des objectifs.

Le détail de la procédure de détermination du FPS est expliqué.

Les modes de calcul sont présentés ainsi que toutes les informations relatives aux sujets se prêtant à l'essai : les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés, ainsi que le nombre de volontaires minimal et le nombre d'exclusions maximal autorisés par la norme.

Les données brutes sont référencées, telles que l'information sur le sujet (numéro, nom ou code d'identification, phototype et angle ITA, âge et sexe), les DEM individuelles pour la peau non protégée, la peau protégée par le produit soumis à essai et la peau protégée par le produit solaire de référence, les valeurs de FPS moyennes, l'écart type à la moyenne, l'intervalle de confiance à 95%, les éventuelles déviations au protocole, l'identification, par sujet, du technicien qui a conduit l'essai et la date de l'essai.

Pour les rapports des produits solaires, doivent figurer en particulier :

L'identificateur du produit et FPS attendu indicatif donné par le fabricant

La caractérisation de la source UV (conformité du pourcentage d'ECCR et intensité en unité de flux),

Le produit solaire de référence utilisé (P2, P3 ou P7), sa provenance, son numéro de lot, sa composition en filtres UV, sa validité et conservation et son FPS attendu indicatif.

Les méthodes de calculs présentant le FPS obtenu sont explicitées.

Apparaissent dans les références les normes utilisées en vigueur, ici la Méthodes d'essai de protection solaire : Détermination In vivo du facteur de protection solaire (FPS) Norme Internationale ISO 24444:2010.

Le résultat est constitué par le FPS avec son intervalle de confiance à 95%

### 1-10. La détermination de la résistance à l'eau

Les mentions de résistance à l'eau, à la sueur ne sont pas comparables d'un produit à l'autre par manque de méthode standardisée. Il n'existe pas de recommandation au niveau européen et plusieurs normes peuvent donc être choisies, en fonction du laboratoire.

La méthode consiste, pour chaque produit d'investigation, à exposer au rayonnement UV un site de peau non protégé, un site de peau protégé avec le produit et un site de peau protégé avec le produit puis immergé dans une eau à  $28 \pm 2$  °C, au cours de 2 bains en Jacuzzi de 20 minutes chacun, séparés d'un séchage de 15 minutes.

La différence de protection solaire sera déterminée à la suite de la mesure, le produit est dit résistant à l'eau si les facteurs calculés après les bains sont supérieurs à 50% des facteurs de protection initiaux.

Pour d'autres recommandations, le produit est « waterproof », s'il conserve ses propriétés après quatre bains successifs.

## 2. DETERMINATION DE LA PROTECTION UVA IN VIVO - ISO 24442 <sup>57</sup>

La norme ISO 24442 pour la détermination de la protection UVA publiée en décembre 2011 remplace les méthodes jusqu'ici utilisées, qui s'appuyaient sur le texte de la JCIA (Japan Cosmetics Industry Association), bien que les méthodes soient en de nombreux points semblables (la norme ISO est plus détaillée). <sup>69</sup>

La connaissance de la classification FPS ne fournit pas d'informations explicites sur la valeur de la protection fournie, en particulier dans la plage spectrale des UVA (de 320 nm à 400 nm) dans la mesure où il est possible d'avoir des produits à FPS élevé présentant une protection UVA très modeste (par exemple un FPS de 50 avec un FPUVA de seulement 3 à 4).

En France, un ratio UVB:UVA de 3 doit être respecté pour les UVA, soit pour un FPS revendiqué de 30, la protection UVA doit être au minimum de 10.

La valeur du FPUVA d'un produit fournit des informations explicites sur la valeur de la protection apportée dans la partie spectrale des UVA, indépendamment des valeurs FPS.

Dans la pratique, plusieurs méthodes existent.

La méthode reconnue par la norme ISO 24442 est d'usage en cosmétologie et est basée sur la pigmentation persistante PPD (Persistant Pigmentation Darkening) : pigmentation de la peau qui persiste plus de 2 h après la fin de l'exposition aux UVA.

La méthode d'essai employée pour déterminer le FPUVA est analogue à la méthode d'essai utilisée pour déterminer le FPS d'un produit solaire. Cependant, elle n'utilise que la partie correspondant aux UVA des simulateurs solaires présentant une émission définie et connue pour déterminer la protection apportée par les produits solaires sur la peau humaine dans la partie spectrale des UVA. Un facteur de protection UVA individuel (FPUVA<sub>i</sub>) est calculé pour chaque sujet participant à l'essai comme étant le rapport DMPPD<sub>p</sub>/DMPPD<sub>np</sub>.

Le principe est le même que pour la détermination du FPS, seront donc évoquées ci-après uniquement les différences pratiques.

	<b>Méthode de détermination du FPUVA</b>	<b>Méthode de détermination du FPS</b>
Délai de lecture de l'érythème après exposition	Entre 2 heures et 24 heures	Entre 16 heures et 24 heures
Phototype du sujet d'étude	II, III et IV	I, II et III
Progression incrémentale des doses UV	Fixée à 1,25	FPS attendu <25 : recommandée à 1,25 FPS attendu >25 : maximum 1,15
Standard de référence	S1 et S2	P3, P2 et P7
Temps d'exposition*	Extrapolé (5 minutes)	Calculé en fonction de l'ITA

Tableau 8 : Comparaison des méthodes de détermination du FPUVA et du FPS

\*Contrairement à la méthode de détermination du FPS, le temps d'exposition n'est pas calculé, mais extrapolé. En effet pour la détermination du FPS, le temps d'exposition est déterminé grâce à une courbe liant l'ITA à la DEM de manière fiable. Dans la méthode de détermination du FPUVA, pour une même lampe et un même ITA, la DMPPD va être très disparate en fonction du temps.

On sait dans la pratique qu'il faut en moyenne 5 minutes d'exposition pour obtenir une DMPPD<sub>np</sub>, c'est donc appliqué par défaut.

Des problématiques des produits de protection solaire restent omniprésentes, notamment à l'usage. Elles ont été mises en évidence grâce aux résultats d'une étude rétrospective épidémiologique concernant le comportement des utilisateurs avec les produits solaires : <sup>70, 71</sup>

- La quantité de produit réellement appliquée par le consommateur est 3 à 4 fois inférieure à celle utilisée pour le calcul de l'indice de protection FPS
- Les propriétés galéniques ne sont pas prises en compte lors de l'application quantitative de produit
- La répartition de la quantité appliquée est fréquemment irrégulière selon la partie du corps
- Les utilisateurs surestiment la quantité de produit étalée par rapport à la réalité
- La fréquence d'application est insuffisante (généralement une fois par jour)
- Il n'a pas été observé de corrélation entre le phototype et la quantité appliquée.

De plus, en ce qui concerne les effets à long terme des rayonnements UV, il n'y a actuellement pas de preuve scientifique d'une corrélation entre le produit de protection solaire et la protection d'un effet biologique.

Les méthodes d'évaluation de l'action d'un photoprotecteur sur un effet biologique sont des mesures indirectes réalisées à l'aide de techniques *in vitro* (protection du génome, inhibition d'effets cellulaires biologiques, protection contre la photo-immunosuppression) et les scientifiques restent prudents quand à l'établissement d'une protection grâce au cosmétique de ces effets *in vivo* sur l'échelle d'une vie.

## CONCLUSION

Un produit cosmétique commercialisé doit respecter la réglementation en vigueur dans toutes ses étapes de développement. En France, il est sous l'autorité du nouveau règlement cosmétique européen.

Les exigences ont ainsi été harmonisées depuis 2009 entre les différents états dans le but de renforcer la sécurité du consommateur, au centre des préoccupations des autorités de contrôle.

Une étude clinique pour l'évaluation d'un produit cosmétique sur la personne humaine peut être mise en place afin de prouver son innocuité et/ou permettre de soutenir une allégation.

La préoccupation principale est la protection des sujets de l'essai, une étude doit donc être menée de façon éthique.

L'éthique concerne tous les acteurs de l'étude, dans le but de garantir le bien être du sujet et le respect de ses droits. L'éthique doit toujours être considérée, même en cosmétologie où la sécurité du sujet ne doit jamais être compromise.

Afin que l'étude ait de la valeur aux yeux des autorités, elle doit se conformer à une rigueur scientifique stricte.

Pour s'en assurer, tous les aspects de l'étude sont à prendre en compte.

Les personnes intervenant dans l'étude doivent être qualifiées, la conception doit être rigoureuse, complète et établie en amont de l'étude. Les droits des sujets doivent être respectés.

Les Bonnes Pratiques Cliniques sont mondialement suivies dans ce but.

Si elles sont une obligation pour un développement clinique thérapeutique, elles relèvent de l'interprétation et de l'adaptation à leur domaine pour les cliniciens en cosmétique, ce qui introduit de grandes variabilités dans les conduites d'essai.

En clinique cosmétique actuelle, une évolution du respect de ces pratiques est constatée et les promoteurs tendent à se rapprocher de plus en plus des BPC afin de garantir une grande fiabilité des résultats de l'étude et leur irréprochabilité vis-à-vis des autorités de contrôle.

Les revendications et termes employés lors d'une allégation cosmétiques sont de plus en plus innovants et la difficulté réside, aux yeux des annonceurs et cliniciens, dans l'apport d'éléments probants.

Les preuves cliniques ont en effet leurs limites, en raison d'une part d'une faible action physiologique de ces produits, donc cliniquement peu visible, et d'autre part de la faible innovation qu'il existe en instrumentation.

Les grands principes pratiques d'une bonne réalisation d'étude clinique cosmétique conforme aux exigences et recommandations réglementaires ont été décrits globalement.

Les paramètres pris en compte sont des lieux adaptés au bon déroulement de l'étude, des intervenants qualifiés, les sujets participants à l'essai dont les droits sont respectés et des méthodes d'instrumentation adaptées à l'effet observé et scientifiquement fiables.

L'étude est donc en mesure d'être mise en place et la conception est préalablement clairement établie, prenant en compte tous les aspects de l'étude jusqu'à l'analyse statistique des résultats.

Le cas pratique de la mise en place d'un essai de détermination du facteur de protection solaire a ensuite été décrit. C'est une évaluation particulière qui concerne à la fois la sécurité du consommateur et la revendication du produit.

Le FPS concerne les rayons UVB mais le produit de protection solaire doit respecter un minimum de protection aux rayons UVA.

Deux tests *in vivo*, encadrés par la norme ISO, sont ainsi mis en place dans le but de soutenir une allégation de protection solaire.

Les méthodes *in-vivo* décrites sont actuellement les plus reproductibles et les plus reconnues, même s'il n'existe actuellement pas d'obligation réglementaire d'appliquer ces normes pour revendiquer un FPS.

Les normes ISO ont été récemment publiées et résultent de consensus internationaux regroupant les experts du domaine et établissent ensemble des méthodes les plus harmonisées possibles.

Elles sont actuellement largement appliquées et reconnues au niveau mondial dans le but de revendiquer un facteur de protection solaire.

Une double compétence est nécessaire pour mener à bien une telle étude. Elle fait intervenir d'une part une connaissance approfondie des méthodes existantes et d'autre part une expertise clinique et technique.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Parlement Européen et Conseil : Article 2 du Règlement (CE) n°1223/2009 relatif aux Produits Cosmétiques, Journal Officiel de l'Union Européenne du 30 novembre 2009
- 2 République française : Article L.5131-4 du Code de la Santé Publique, Journal Officiel du 18 novembre 2004
- 3 République française : Article R.5131-2 du Code de la Santé Publique, Journal Officiel du 18 novembre 2004
- 4 RPA Ltd. for European Commission Directorate General Enterprise: Comparative Study on Cosmetics Legislation in the EU and Other Principal Markets with Special Attention to so-called Borderline Products. Springer, Berlin (2004)
- 5 République Française : Directive 76/768/CEE : Rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétique, Journal officiel du 27 septembre 1976
- 6 Nunzi, F. : Evaluation toxicologique des ingrédients cosmétiques. Conférence de la Société Française de Cosmétologie, Paris, 27 juin 2013
- 7 Parlement Européen et Conseil : Règlement 1907/2006 : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). Journal officiel du 29 mai 2007
- 8 Organisation Internationale de Normalisation : 22716:2007 : Cosmétique, Bonnes pratiques de fabrication (BPF), Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication, Journal Officiel de l'Union Européenne du 21 avril 2011
- 9 Commission Européenne : Regulation 655/2013 : Laying down common criteria for the justification of claims used in relation to cosmetic products. Journal Officiel de l'Union Européenne du 11 juillet 2013
- 10 Association des PME de la filière cosmétique : Quelle est la réglementation des cosmétiques en Europe et en France ? Disponible : <http://www.cosmed.fr/faq/19-veille-reglementaire?start=4>, Consulté le 27/09/2014
- 11 European Commission : The rules governing cosmetic products in the European Union, Volume 3. Guidelines. Cosmetics products. Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation. Disponible : [ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_s\\_006.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf), Consulté le 27/09/2014
- 12 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH Tripartite Harmonised Guideline : Guideline for Good Clinical Practice E6(R1) Disponible : [www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html](http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html) Consulté le 27/09/2014, Consulté le 27/09/2014
- 13 Rice, T.W.: The Historical, Ethical, and Legal Background of Human-Subjects Research. Respir Care 53, 1325-1329 (2008)
- 14 Le serment d'Hippocrate, Ordre national des médecins. Disponible : [www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/serment.pdf](http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/serment.pdf), Consulté le 27/09/2014
- 15 Baker, R.: The American medical ethics revolution: how the AMA's code of ethics has transformed physicians' relationships to patients, professionals, and society (1999)
- 16 Ghooi, R.B.: The Nuremberg Code –A critique. Perspect. Clin. Res. 2, 72–76 (2011)

- 17 World Medical Association : Déclaration de Genève. Disponible : [www.wma.net/fr/30publications-10policies/g1](http://www.wma.net/fr/30publications-10policies/g1), Consulté le 27/09/2014
- 18 Carlson, R. V., Boyd, K.M., WEBB, D.J. : The revision of the Declaration of Helsinki : past, present, and future. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 57(6), 695-713 (2004)
- 19 World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18<sup>th</sup> General Assembly, Helsinki, Finland, June 1962, with the most recent amendment by the 59<sup>th</sup> WMA general assembly, Seoul, October 2008
- 20 National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington. DC: Federal Register Document April 18, 1979. Disponible : [www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html](http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html), Consulté le 27/09/2014
- 21 Rogiers, V. Balls, M. Basketter, D.: The Potential Use of Non-invasive Methods in the Safety Assessment of Cosmetic Products. *ATLA* 27, 515-537 (1999)
- 22 Macrae, D.J.: The Council for International Organizations and Medical Sciences (CIOMS) guidelines on ethics of clinical trials. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 4, 176-179 (2007)
- 23 General Medical Council: Good medical practice. Read Good medical practice (2013). Duties of a doctor registered with the General Medical Council. Disponible : [www.gmc-uk.org/guidance/good\\_medical\\_practice/duties\\_of\\_a\\_doctor.asp](http://www.gmc-uk.org/guidance/good_medical_practice/duties_of_a_doctor.asp), Consulté le 27/09/2014
- 24 Salter, D.: Non-invasive cosmetic efficacy testing in human volunteers: some general principles *Skin Res. Technol.* 2, 59-63 (2006)
- 25 République française : Loi 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, *Journal Officiel de la République Française* du 6 mars 2012, page 4138
- 26 République française : Articles L.1121-1, L.1121-4 et L.1121-15. Protection des personnes en matière de santé. Recherches biomédicales. Code de la santé publique
- 27 ANSM : Recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques entrant dans le champ d'application de la loi relative à la politique de santé publique du 09 août 2004, Avril 2013. Disponible : [ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0fe5baa24853e03edf04aea1742f361e.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0fe5baa24853e03edf04aea1742f361e.pdf), Consulté le 27/09/2014
- 28 Fédération des Entreprises de la Beauté (FEBEA) : Recommandation sur la classification des recherches non interventionnelles / interventionnelles portant sur les produits cosmétiques (2013)
- 29 Agache, P. : Measurements: the why and how. In: Agache, P., Humbert, P.: *Measuring the skin Non Invasive Investigations, Physiology and Normal Constants*, pp 6-15. Springer, Berlin (2004)
- 30 Berardesca, E.: EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Res. Technol.* 3, 126-132 (1997)
- 31 Hermanns, J.F., Piérard-Franchimont, C., Pierard, G.E.: Skin colour assessment in safety testing of cosmetics. An overview. *Int. J. Cosmet. Sci.* 22, 67-71 (2000)
- 32 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH Tripartite Harmonised Guideline : Validation of Analytical Procedures Text and Methodology Q2A. (2005). Disponible : [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf) Consulté le 27/09/2014

- 33 Colipa : Guidelines for the Evaluation of the Efficacy of Cosmetic Products, Revised version May 2008. Disponible : [www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/guidelines.html?view=item&id=23](http://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/guidelines.html?view=item&id=23), Consulté le 27/09/2014
- 34 Europa : Synthèse de la législation de l'UE, consommateurs, étiquetage et emballage de produits. Disponible : [europa.eu/legislation\\_summaries/consumers/product\\_labelling\\_and\\_packaging/co0013\\_fr.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/product_labelling_and_packaging/co0013_fr.htm), Consulté le 27/09/2014
- 35 Commission Européenne : Règlement (UE) N°655/2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées. Journal Officiel de l'Union Européenne du 10 juillet 2013
- 36 Autorité de régulation professionnelle de la publicité, Recommandations sur les produits cosmétiques (octobre 2013). Disponible : [www.arpp-pub.org/IMG/pdf/rapport\\_cosmetique-2.pdf](http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/rapport_cosmetique-2.pdf), Consulté le 27/09/2014
- 37 Commission Européenne : Règlement N°647/2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité. Journal Officiel de l'Union Européenne du 22 septembre 2006
- 38 Cosmetics toileteries & perfumers association : Guidance for industry Advertising Claims, CTPA Guide. Disponible : [www.ctpa.org.uk/publications.aspx?pageid=277](http://www.ctpa.org.uk/publications.aspx?pageid=277), Consulté le 27/09/2014
- 39 Guidance Document On European Commission: the demarcation between the Cosmetic Products Directive 76/768 and the Medicinal Products Directive 2001/83 as agreed between the Commission Services and the Competent Authorities of Member States. p 3-11 (2010). Disponible : [ec.europa.eu/consumers/archive/sectors/cosmetics/files/doc/guidance\\_doc\\_cosm-medicinal\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/archive/sectors/cosmetics/files/doc/guidance_doc_cosm-medicinal_en.pdf), Consulté le 27/09/2014
- 40 Zimmerman, J.F, The importance of Standards Operating Procedures for Investigators, SoCRA (1999)
- 41 Blichmann, C.W., Serup, J. : Reproducibility and variability of transepidermal water loss measurement. Acta. Derm. Venereol. 67, 206-109 (1987)
- 42 Batt, M.D., Fairhurst, E. : Hydration of the stratum corneum. Int. J. Cosmet. Sci. 8, 253-264 (1986)
- 43 Rogers, J., Harding C., Mayo, A., Banks, J., Rawlings, A. : Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons. Arch. Dermatol. Res. 288, 765-770 (1996)
- 44 Pinnagoda, J., Tupker, R.A., Agner, T., Serup J., : Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. 22, 164-178 (1990)
- 45 Giusti, F., Martella, A., Bertoni, L., Seidenari, S.: Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. Pediatr. Dermatol. 18, 93-96 (2001)
- 46 Proksch, E., Brasch, J., Sterry, W., : Integrity of the permeability barrier regulates epidermal Langerhans cell density. Br.J. Dermatol. 134, 630-638 (1996)
- 47 Armitage, P., Berry, G., Matthews, J.N.S.: Statistical Method in Medical Research, Fourth Edition. Blackwell Sci. 84p (2002)
- 48 Direction de l'Évaluation de la Publicité, des Produits Cosmétiques et Biocides : Recommandations relatives aux caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans – Avril 2010

- 49 ANSM : Produits cosmétiques de protection solaire : Rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l'Afssaps sur les produits de protection solaire (2006)
- 50 Aubin, F., Humbert, P. : Rayonnement ultraviolet et peau. John Libbey Eurotext Ltd., 64-68. (2001)
- 51 Goralczyk R, Wertz K. Skin Photoprotection by Carotenoids. Carotenoids, 5, 335-62 (2009)
- 52 République Française : Lignes directrices pour l'application de l'annexe I du règlement (CE) n° 1223/2009 concernant le rapport sur la sécurité du produit cosmétique. Journal Officiel de l'Union Européenne du 26-11-2013
- 53 République Française. DGCCRF - Rapport du Conseil national de la consommation sur les produits cosmétiques de protection solaire (2003) Disponible : [http://www.economie.gouv.fr/files/files-directions\\_services/dgccrf/boccrf/00\\_11/a0110014.htm](http://www.economie.gouv.fr/files/files-directions_services/dgccrf/boccrf/00_11/a0110014.htm) Consulté le 27/09/2014
- 54 Moyal, D., Chardon, A., Kollias, N., : UVA protection efficacy of sunscreens can be determined by the persistent pigment darkening (PPD) method, Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 16, , 250-255. (2000)
- 55 Routaboul, C., Denis, A., Vinche, A., Immediate pigment darkening: description, kinetic and biological function. Eur. J. of Dermatol., Vol. 9, issue 2. (1999)
- 56 Diffey, B.L., Robson, J.: A new substrate to measure sunscreen protection factors throughout the ultraviolet spectrum. J Soc Cosm Chem. 40, 127-133 (1989)
- 57 Sayre, R.M., Agin, P.P.: Comparison of human sun protection factors to predicted protection factors using different lamp spectra. J Soc Cosm Chem. 35, 439-445 (1984)
- 58 Organisation Internationale de Normalisation 24442:2011 Cosmétique. Méthodes d'évaluation de la protection solaire. Détermination in vivo de la protection UVA (2011)
- 59 Organisation Internationale de Normalisation 24444:2010 Cosmétiques. Méthodes d'essai de protection solaire. Détermination in vivo du facteur de protection solaire (FPS) (2010)
- 60 Direction générale des produits de santé et des aliments du Canada : Monographie sur les écrans solaires (2013)
- 61 Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), Regulation on screening Of application for Functional cosmetics. Disponible : [www.mfds.go.kr/eng/index.do?nMenuCode=84](http://www.mfds.go.kr/eng/index.do?nMenuCode=84), Consulté le 27/09/2014
- 62 Chemical inspection and Regulation Service, China, Cosmetics and Cosmetic Ingredient, Hygienic standards for cosmetics (2007)
- 63 Canadian Dermatology Association, (a) Classification de Fitzpatrick Disponible : [www.dermatology.ca/fr/peau-cheveux-ongles/la-peau/photovieillissement/connaissez-votre-type-de-peau](http://www.dermatology.ca/fr/peau-cheveux-ongles/la-peau/photovieillissement/connaissez-votre-type-de-peau). Consulté le 27/09/2014
- 64 Leblanc, B. Encyclopedie Universalis : Colorimétrie : L'espace CIELAB (1976) ou L\*a\*b\*. Disponible : [www.universalis.fr/encyclopedie/colorimetrie/3-l-espace-cielab-1976-ou-l-a-b](http://www.universalis.fr/encyclopedie/colorimetrie/3-l-espace-cielab-1976-ou-l-a-b). Consulté le 27/09/2014
- 65 Del Bino, S., Bernerd, F., : Variations in skin colour and the biological consequences of ultraviolet radiation exposure. Br. J. Dermatol. 169, 33-40 (2013)
- 66 Chardon, A., Cretosis, I., Hourseau, C., 16th IFSCC Congress. Int. J. Cosm. Science. 13, 191-208, 1991
- 67 Food and Drug Administration, Monographie, Federal Register, Vol. 76, N°117. (2011)

- 68 Commission Européenne, Recommendation on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto 2006/647/CE. Journal Officiel de l'Union Européenne du 22 septembre 2006.
- 69 Japan Cosmetic Association standard Sun Protection Factor Test method & Japan Cosmetic Industry Association measurement standard for UVA protection efficacy (1999)
- 70 Dupuy, A., Dunant, A., Grob, J.J., Réseau d'Epidémiologie en Dermatologie : A Randomized Controlled Trial testing the impact of high protection sunscreens on sun behavior. Arch. Dermatol. 41, 950-956. (2005)
- 71 Autier, P., Doré, J.F., Reis, A.C., Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation: a double blind randomized trial using personal dosimeters. Br. J. Cancer. 83, 1243-1248 (2000)

**English title :**

COSMETIC CLINICAL STUDY: REGULATORY REQUIREMENTS, PRACTICAL ASPECTS AND EXAMPLE FOR A SUNSCREEN PRODUCT CLAIM

**English summary:**

The carrying out of clinical studies to evaluate cosmetic products aims to fulfill two main objectives: to prove the product is not harmful, and to support the product in the case of an allegation.

First and foremost, studies must comply with the regulations of the importing country with respect to both clinical and cosmetic aspects. For this to be achieved, international agreement must be reached on both the medical ethics and the scientific rigor of the test. The Good Clinical Practices must also be implemented and systematically followed throughout the development of cosmetic products.

The objective of this work is to document the successful completion of a clinical study that conforms to regulatory requirements and respects scientific rigor.

The practice of carrying out a test to determine the SPF (Sun Protection Factor) of a sunscreen product, which concern safety and claim, was then documented.

## **RESUME en français**

La mise en place d'une étude clinique pour l'évaluation d'un produit cosmétique peut avoir deux objectifs : prouver son innocuité et permettre de soutenir une allégation.

En amont, l'étude doit respecter la réglementation en vigueur du pays importateur, d'une part cosmétique et d'autre part clinique. Pour cela des harmonisations internationales sont réalisées, avec deux principales préoccupations : le respect de l'éthique médicale et la rigueur scientifique de l'essai. Les Bonnes Pratiques Cliniques, établies dans un but médical, doivent être suivies au plus près lors du développement cosmétique.

L'objectif de ce travail est de décrire la bonne réalisation d'une étude clinique, conforme aux exigences et recommandations réglementaires et respectant une rigueur scientifique, dans le cadre cosmétique.

Le cas pratique de la mise en place d'un essai de détermination du facteur de protection solaire a ensuite été décrit. C'est une évaluation particulière qui concerne à la fois la sécurité du consommateur et la revendication du produit.

---

**Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie

---

### **MOTS-CLES :**

Etude clinique  
Cosmétique  
Règlement cosmétique  
Facteur de protection solaire

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

UNIVERSITE PAUL SABATIER  
Faculté de Pharmacie  
35 chemin des Maraîchers  
31400 Toulouse Cedex 4, France

**Directeur de thèse :** Mme Sophie GIROD-FULLANA