

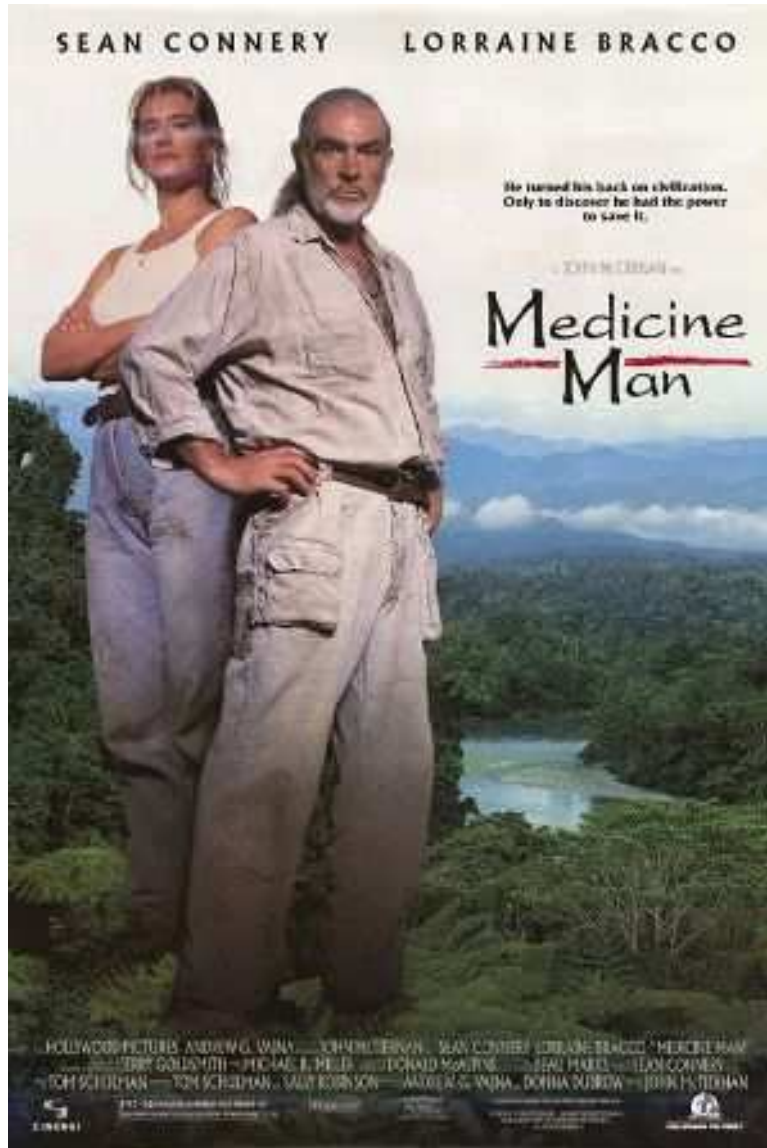


Risques toxiques des extraits naturels  
utilisés dans les produits cosmétiques  
naturels et biologiques: mythes ou réalité?

Annecy

Les 16 & 17 octobre 2014

# Quelle posture pour le toxicologue ?



# Sommaire:

- Introduction: mythe ou réalité
- Définitions – de quoi parle-t'on ?
- Les risques toxiques des ingrédients naturels
- Les substances naturelles à l'origine de toxicité locale ou allergique
- Les risques toxiques au niveau de la chaine d'approvisionnement
- L'évaluation des substances naturelles dans les produits cosmétiques
- Exemples d'autres démarches d'évaluations des substances naturelles
  - Démarches prenant en compte les usages traditionnels
  - Démarches prenant en compte une combinaison d'approches
- Conclusion et perspectives

# Introduction

## Mythes ou réalité

**ALERTE**

Conservateurs, filtres solaires, antibactériens... Des substances soupçonnées de perturber notre système hormonal s'invitent dans nos produits d'hygiène et de beauté. Un test exclusif, mené par l'UFC-Que Choisir avec trois autres associations de consommateurs européennes, tente d'évaluer leur dangerosité.

**COSMÉTIQUES**

*Des perturbateurs dans la salle de bains*

PROPYLPARABEN  
BUTYLPARABEN

PROPYLPARABEN  
BENZOPHENONE-4

ETHYLHEXYL  
METHOXYCINNAMATE

CYCLOPENTA-  
SILOXANE

GEL DOUCHE

CRÈME SOLAIRE

CRÈME POUR LE VISAGE

FOND DE TEINT

Que Choisir avril 2013

# Mythes ou réalité:

Selon Carrie Mellage, vice présidente consumer products chez Kline,  
le marché mondial des cosmétiques naturels et biologiques  
a enregistré sa sixième année consécutive de croissance à deux  
chiffres depuis que Kline a commencé à mesurer spécifiquement ce  
segment en 2007

Vincent Gallon  
PremiumBeauty News 14 octobre 2014

# Mythes ou réalité:

Quelques chiffres:

- Le marché mondial en 2013, selon Grand View Research:
  - Le CA du skin care: + de 32% du marché mondial.
  - Le CA des soins capillaires: environ 25%.
- En 2013, selon Kline:
  - L'Europe a connu une hausse de 6% des ventes de cosmétiques naturels / 3% du marché total des cosmétiques
  - Aux Etats-Unis: le segment naturel a fait un bond de 7% / 2% du marché total des cosmétiques,
  - Brésil et Asie: croissance du segment naturel d'environ 15%.

Vincent Gallon

PremiumBeauty News 14 octobre 2014

# Mythes ou réalité:

Les produits cosmétiques naturels et biologiques sont plébiscités par les consommateurs.

Ils les perçoivent **plus sains** que les cosmétiques conventionnels, régulièrement attaqués par les médias sur les risques toxiques de leurs substances.

Ils sont perçus comme « **mieux tolérés** » et « moins agressifs ».

En revanche, leurs principaux inconvénients recensés sur internet et dans les médias sont les **risques d'allergies et leur conservation moins longue**.

# Mythes ou réalité:

- Selon Sylvie Albouy de Nutrilink, cette tendance s'inscrit dans les **grandes mutations sociétales** qui révolutionnent les attentes des consommateurs depuis quelques années.
- Une origine multifactorielle:
  - Un climat anxigène (sida, tsunami, la vache folle ...) et un besoin de réassurance,
  - Des sources d'informations multiples et accessibles => plus grande exigence sur les produits,
  - Une vision hédoniste: bien-être, réduction du stress (bruit, pollution...etc)
- Une **situation paradoxale** pour l'évaluateur de la sécurité:
  - Aspiration du consommateur vers le **risque zéro**,
  - Croyance que toute substance provenant de la nature est bénéfique pour sa santé.



Définitions:

De quoi parle-t-on ?



# Le règne végétal



- Les végétaux:
  - Ce sont des Eucaryotes pluricellulaires réalisant la photosynthèse, grâce à des organites spécifiques, les chloroplastes.
  - En font partie les algues et les plantes terrestres.
- La photosynthèse: c'est un processus bioénergétique qui permet aux plantes de synthétiser des molécules organiques grâce à la lumière du soleil, à partir du  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  et avec dégagement d' $\text{O}_2$ .
- Les molécules organiques produites sont:
  - Substances issues du métabolisme primaire: les 1er éléments fabriqués sont les glucides (cellulose et lignine ...), puis les lipides et les protéines
  - Substances issues du métabolisme secondaire: substances adaptatives et de défense (alcaloïdes, flavonoïdes, huiles essentielles, phytoalexines...etc)

# Substance naturelle:

Selon les règlements cosmétiques et REACh

- Pas de définition de la substance naturelle dans les règlements cosmétiques et REACh.
- En revanche REACh définit au chapitre 2 la « substance présente dans la nature » (art. 3, § n°39):
- C'est une substance naturelle telle quelle, non traitée ou traitée uniquement:
  - par des moyens manuels mécaniques ou gravitationnels,
  - par dissolution dans l'eau,
  - par flottation,
  - par extraction par l'eau,
  - par distillation à la vapeur
  - ou par chauffage uniquement pour éliminer l'eau
  - ou qui est extraite de l'air par un quelconque moyen;

# Ingrédient naturel:

Selon la norme PR NF ISO 16128-1

- Ils résultent :
  - de **procédés physiques** (tel que broyage, séchage, distillation, etc.) ;
  - de réactions de **fermentation naturelle** permettant d'obtenir des molécules existant à l'état naturel ;
  - ou d'autres modes opératoires de préparation, y compris des **méthodes traditionnelles** sans intention de modifier chimiquement l'ingrédient.
- Ils sont issus des matériaux suivants :
  - végétaux, y compris les champignons et les algues ;
  - minéraux ;
  - animaux ;
  - micro-organismes.

# Ingrédients biologiques:

Selon la norme PR NF ISO 16128-1

- Ce sont des ingrédients naturels issus de méthodes d'agriculture biologique ou de cueillettes sauvages, conformément à la législation nationale ou à des normes internationales équivalentes, le cas échéant

# Les cosmétiques naturels et biologiques:

Les principales différences entre un cosmétique conventionnel et un cosmétique « naturel ou biologique »:

- Cosmétique conventionnel:
  - Utilisation de substances issues de la **synthèse chimique**
  - **Pas d'obligation sur les ingrédients d'origine naturelle**
- Cosmétique naturelle:
  - **95%** des ingrédients sont d'origine naturelle
- Cosmétique biologique:
  - 95% des ingrédients sont d'origine naturelle
  - **20% minimum** d'ingrédients issus de **l'agriculture biologique**

# Les risques toxiques des ingrédients naturels:



# Les risques toxiques des ingrédients naturels:

- Les végétaux sont en cause dans 5 % des intoxications recensées par les centres antipoison selon le CAP de Strasbourg.
- En font partie les plantes et dérivés rentrant dans l'alimentation:
  - Quelques cas ont défrayé la chronique:
  - Badiane du Japon en 2001
  - Contamination de *Stephania tetranda* (Fangji) et *Magnolia officinalis* par *Aristolochia fangchi* en 2002
- Les ingrédients naturels dans les produits cosmétiques:
  - Peu de cas
  - Essentiellement des produits à base d'huiles essentielles (Vigitox n° 34 juin 2007)
  - Exemple: produits à base d'huile essentielle de citronnelle responsables d'eczéma de contact.



# Les risques toxiques des ingrédients naturels:

## Deux constats:

### Au niveau de l'exposition aux plantes:

- Selon l'INRS: dans les risques d'expositions professionnelles des jardiniers, fleuristes ..., les végétaux sont responsables:
  - de dermatites d'irritation mécaniques et chimiques parfois sévères:
    - l'acide formique des poils vésicants de l'ortie ...
  - de dermatites allergiques de contact :
    - lactones sesquiterpéniques de la famille des Astéracées (Arnica),
  - de phytophotodermatites par phototoxicité de contact:
    - Berce de Caucase (famille des Apiacées).

# Les risques toxiques des ingrédients naturels:

## Deux constats (suite):

### **Au niveau des produits cosmétiques naturels et biologiques:**

Pour Betty Santonnat, directrice du développement de l'association Cosmebio:

*« les rapports de cosmétovigilance ne mentionnent pas plus de cas d'allergies en cosmétique naturelle et bio qu'on en trouve en conventionnel »*,

Cette association professionnelle de produits cosmétiques écologiques et biologiques rassemble 400 entreprises, 500 marques et 9 200 produits.

# Les risques toxiques des ingrédients naturels:

## Bilan 2010 de cosmétovigilance de l'ANSM: Tous produits confondus

- 219 déclarations ont été enregistrées en 2010, dont:
- Nature des EI:
  - 57% de réactions allergiques retardées,
  - 19% des photo-allergies retardées,
  - 11% des réactions d'irritation cutanée,
  - 5% des réactions allergiques immédiates
  - 1% une réaction phototoxique
- 1 seul EI / 219 concernait un ingrédient naturel en usage professionnel:
  - Esthéticienne: 1 dermatite de contact allergique au tea tree contenue dans un mélange d'huiles essentielles

Ingrédients d'origine naturelle

Substances naturelles

à l'origine de

Toxicité locale & allergique

# Substances naturelles à l'origine de Toxicité locale & allergique:

De nombreuses substances naturelles irritantes, allergiques ou phototoxiques utilisées en cosmétique font l'objet:

- Soit d'interdictions - annexe II du règlement 1223/2009:
  - Furocoumarines sauf teneurs normales dans les essences naturelles (358)
- Soit de restrictions - annexe III du règlement 1223/2009:
  - Les 26 allergènes de parfumerie (eugénoL, cinnamaldehyde, ...)
- Soit de recommandations professionnelles:
  - SCCS: opinion sur les allergènes de parfumerie de juin 2012
  - IFRA: 47ème amendement

# Ingrédients d'origine naturelle

Exemple de substances  
naturelles

à l'origine de

Toxicité locale & allergique

# Les lactones sesquiterpéniques :



- Peuvent être à l'origine de dermatites allergiques de contact,
- Famille des Astéracées:
  - En cosmétique: l'Arnica, les Camomilles Romaine et Matricaire, le Souci, ...
- Principales caractéristiques :
  - Un groupement réactif:  $\alpha$ -méthylène- $\gamma$ -butyrolactone
  - Lipophiles
  - Possibilité de réactions croisées entre lactones sesquiterpéniques ayant le même squelette (il existe 6 groupes de squelette)
  - Absence de phototoxicité et de photoallergie,
- Ces molécules font partie du mix allergène européen utilisé par les dermatologues.

# Les 5 végétaux du Mix allergène complémentaire:

- Feverfew (*Tanacetum parthenium*): 1%
- Camomille allemande (*Chamomilla recutita*): 2,5%
- Achillée (*Achillea millefolium*): 1%
- Tanaïsie (*Tanacetum vulgare*): 1%
- Arnica (*Arnica montana*): 1,5%





# Les furocoumarines :

- Substances photosensibilisantes
- à l'origine de dermatites phototoxiques
- Les Rutacées – les Citrus (zestes):
  - les psoralènes et méthoxy-psoralènes
  - 5-MOP appelé bergaptène,
- Les Apiacées:
  - la Berce du Caucase (5 et 8-MOP...): brûlures graves,
  - l'Angélique (angélicine): irritations



Ingrédients d'origine naturelle

Les risques toxiques

Au niveau de

La chaîne d'approvisionnement:

# La chaîne d'approvisionnement:

Des impuretés, des falsifications et des modifications chimiques des constituants de l'ingrédient naturel peuvent intervenir tout au long de la chaîne d'approvisionnement.

L'évaluateur devrait notamment pouvoir:

- Identifier les substances indésirables dans la partie de la plante utilisée:
  - Recherche bibliographique
  - Caractérisation précise de la plante, ...etc.
- S'assurer de la qualité des matières premières:
  - Pour limiter les falsifications, dégradations et impuretés
- Avoir accès aux processus d'extraction:
  - Concentration / élimination
  - Impuretés tel que solvants résiduels, ... etc.



# La chaine d'approvisionnement:

## Exemple de risques:

- Au niveau des conditions de culture et de récolte:
  - Peu ou pas d'information: zone de culture, conditions de culture, période et conditions de récolte, notamment la détermination du stade végétatif optimal de récolte ...,
  - Exemple: le fruit du Physalis (amour en cage):
    - Toxicité du fruit avant maturation (withanolides des solanacées)
    - Fruit comestible à maturité



# La chaîne d'approvisionnement:

## Exemple de risques:

- Au niveau des conditions de séchage ou de stockage
  - Exemple de développement de moisissures:
    - Apparition d'aflatoxines (cancérigènes) sur les oléagineux
  - Exemple de réactivation enzymatique:
    - Brunissement des fleurs de millepertuis



# La chaîne d'approvisionnement:

## Qualité et traçabilité des matières premières: Les contrats de cultures

- La qualité des matières premières est une donnée importante pour l'évaluateur:
  - Falsifications
  - Présence d'impuretés
  - Dégradations des substances actives par les conditions de séchage, stockage et/ou transport
- La sécurisation des approvisionnements a été mise en place par certaines entreprises de cosmétiques biologiques à travers les contrats de cultures entre producteurs et entreprises cosmétiques:

# La chaine d'approvisionnement:

Qualité et traçabilité des matières premières:  
Les contrats de cultures

Exemple de démarches:

- Les contrats de cultures PPAM en France :
  - Drôme: entre le Laboratoire Sanoflore et la SICA BIO-Plantes (contrat BioPartenaires) : mélisse, lavande, ...
  - Languedoc-Roussillon: Golgemma: thyms, sauge officinale, helichryse, ...



# La chaine d'approvisionnement:

- Au niveau des processus de transformation :
- La connaissance des solvants peut permettre à l'évaluateur d'avoir une idée sur la composition de l'extrait:
- Le processus d'extraction :
  - Peut éliminer les substances actives et/ou indésirables
  - Ou peut les concentrer



# La chaîne d'approvisionnement:

- Au niveau des processus de transformation (suite) :
- Exemple avec les flavonoïdes – Action de la polarité des solvants,
- Pour le dégraissage de la matrice complexe:
  - Hexane = élimination des composés hydrophobes avec perte de polyphénols
  - Solvant sélectif pour l'extraction du resvératrol
  - Le CO<sub>2</sub> supercritique permet d'éliminer les composés hydrophobes sans perdre de polyphénols

# La chaîne d'approvisionnement:

- Cas particulier des ingrédients obtenus par biotechnologie:
  - Risques toxiques des produits secondaires (by-products) ?
  - Risques toxiques des substances du milieu réactionnel ?



Ingrédients d'origine naturelle

L'évaluation des substances  
naturelles

Dans les produits cosmétiques

# L'évaluation des ingrédients cosmétiques naturels

## Rappel:

La toxicité d'un produit cosmétique peut s'exprimer:

- Soit lors du contact avec la peau: réactions d'irritation immédiate, d'hypersensibilité ou réaction d'allergie correspondant à la phase déclenchante de la sensibilisation à une substance
- Soit de façon chronique, principalement:
  - lorsque le produit cosmétique est appliqué **de façon répétée** pendant de nombreuses années,
  - dans la mesure où les substances de la formule **traversent la barrière cutanée**
- Sans oublier les risques d'allergies croisées et les effets cocktail des substances ubiquitaires

# L'évaluation des ingrédients cosmétiques naturels

Ces dernières années, l'évaluation de la sécurité sur les effets systémiques s'est compliquée avec:

- L'arrêt des tests sur animaux,
- L'absence de méthodes alternatives validées.
- Les usages traditionnels: peu documentés



## Rappel: Toxicité locale et allergique:

### Les méthodes alternatives disponibles / ingrédients cosmétiques:

- **Irritation locale:** tests in vitro validés sont disponibles
  - Oculaire: BCOP, ICE
  - Cutanée: Episkin ...
- **Sensibilisation:**
  - LLNA: interdit depuis mars 2013
  - Méthodes « In vitro » en cours de validation:
    - Direct Peptide Reactivity Assay” (DPRA)
    - Keratinosens
    - h-CLAT
    - MUSST
  - Patch et HRIPT chez l'homme ...
- **Phototoxicité:** test in vitro validé - 3T3NRU

# Rappel: Toxicité chronique

## Les méthodes alternatives disponibles / ingrédients cosmétiques:

- Mutagenicité / Genotoxicité:
  - Effets mutagènes: Ames
  - Effets clastogènes: Micronucleus, test d'aberration chromosomique sur cellules de mammifères
- Carcinogénicité:
  - 2 tests in vitro: Syrian Hamster embryo (SHE) et Cell Transformation Assay (CTA),
- L'approche du TTC (Threshold of toxicological concern):
  - Pour les substances de composition chimique connue
  - Avec une exposition faible
  - En l'absence de données toxicologiques
- Les approches in Silico

# L'évaluation des ingrédients cosmétiques naturels

- Profil toxicologique:
- Le règlement cosmétique requiert le profil toxicologique de toutes les substances rentrant dans le produit cosmétique (Selon l'annexe I, §8)
- La recommandation du SCCS:
- Le SCCS nous donne la démarche d'évaluation des ingrédients cosmétiques dans sa recommandation n°1501 de décembre 2012.
- Démarche en 4 étapes:
  - Identification des dangers
  - Dans les études de toxicité chronique in vivo, lorsqu'un seuil existe, détermination de la NOAEL
  - Évaluation de l'exposition (SED) à partir de valeurs standards
  - Caractérisation du risque: calcul de la marge de sécurité  
 $MoS = NOAEL/SED >100$



# L'évaluation des ingrédients cosmétiques naturels

## Les ingrédients naturels

- Constat:
  - La substance naturelle de composition complexe et variable est rarement bien caractérisée
  - Peu d'études de toxicité chronique in vivo disponibles proposant une NOAEL
  - Cependant, pour certains constituants naturels, des études chroniques existent sur leurs homologues de synthèse

Comment calculer la marge de sécurité de l'ingrédient naturel?

# L'évaluation des ingrédients cosmétiques naturels

Comment calculer la marge de sécurité de l'ingrédient naturel?

Le SCCS propose:

- L'utilisation du concept TTC pour les substances (SCCP/1171/08-2012):
  - De structure chimique connue mais avec peu de données toxicologiques
  - Dont les données d'exposition sont connues.
- 2 classes de Cramer sont retenues:

Classe I	Classe II	Classe III
Low toxicity	Medium toxicity	High toxicity
1800 µg/p/d 30 µg/kg/d	=> Classe III	90 µg/p/d 1,5 µg/kg/d

TTC = Threshold of Toxicological Concern / seuil de préoccupation toxicologique

# L'évaluation des ingrédients cosmétiques naturels

Comment calculer la marge de sécurité de l'ingrédient naturel?

Le SCCS propose:

- Si la substance a des structures d'alerte génotoxique ou un Test Ames positif:
  - Prendre la TTC par défaut = 0,15 µg/j
  - => soit 0,0025 µg/kg/j soit 2,5 ng/kg/j
  - => la SED < 2,5 ng/kg/j
- Si la substance est non génotoxique:
  - Test Ames négatif ou sans structure d'alerte
  - prendre la TTC classe I => la SED < 30 µg/kg/j
- Si on ne peut pas justifier l'appartenance à la classe I:
  - prendre la TTC classe III
  - => la SED < 1,5 µg/kg/j

# L'évaluation des ingrédients cosmétiques naturels

Exemples de substances chimiques classées CMR que l'on retrouve dans les végétaux

- La SED du constituant < 2,5 ng/kg/j est elle adaptée ?

Plante	Nom français	Partie de plante	Substances CMR
Camellia sinensis	Thé	Feuilles	Phénol (II/1175), <u>safrole</u> (II/360), methanethiol
Ananas sativus	Ananas	Fruit	Acide acrylique Précurseur de cyanure d'hydrogène
Carica papaya	Papaye	Fruit	Phénol Précurseur de cyanure d'hydrogène
Citrus aurantium dulcis	Oranger doux	Fruit	Methanethiol
Coffea arabica	Café	Graine	Methanethiol (café vert)
Daucus carota	Carotte	Racine	Isoprene (II/1138) Précurseur de cyanure d'hydrogène

# L'évaluation des ingrédients cosmétiques naturels

Exemples de substances chimiques classées CMR que l'on retrouve dans les végétaux

## Cas du Safrole:

- Substance interdite en cosmétique: annexe II/360
- Présence acceptée uniquement dans les substances naturelles:
  - $\leq 100$ ppm dans les produits finis cosmétiques,
  - $\leq 50$ ppm dans les produits d'hygiène dentaire et d'hygiène orale,
  - Interdit dans les dentifrices pour enfants

# Ingrédients d'origine naturelle

Exemples d'autres démarches  
d'évaluation des substances naturelles



# Exemples d'autres démarches d'évaluation des substances naturelles

Pour compenser l'absence de données en toxicité chronique in vivo,  
Et la présence de constituants avec des structures d'alerte,  
différentes démarches peuvent être utilisées:

- Celles prenant en compte les **usages traditionnels** des plantes:
  - Dans le domaine alimentaire, l'EFSA propose une boîte à outil d'aide à l'évaluation des « botanicals & botanical preparations »,
  - En cosmétique, les experts du Cosmetic Ingredient Review proposent un arbre de décision
- Celles utilisant la **combinaison de différentes approches**:
  - Recommandation de l'ANSM pour l'évaluation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques (octobre 2010)
  - Exemple de combinaison de l'approche **TTC** et du **Weight of Evidence** pour l'évaluation d'extraits de genévrier (poster de Srinivasan & Al, L'Oréal)

# Démarches prenant en compte Les usages traditionnels

L'approche de l'EFSA, 2009:

Ingrédients alimentaires



# Les ingrédients naturels à usage alimentaire

## Le document d'orientation de l'EFSA (2009):

- Les données requises:

- Données techniques:
- Données sur les expositions
- Données toxicologiques

Identité et nature de la source

Processus d'obtention de l'extrait

Composition chimique, spécifications, stabilité de l'extrait

Les utilisations envisagées

Les informations sur les évaluations existantes

- Les critères de hiérarchisation par l'approche QPS

- « Présomption d'innocuité reconnue »
- Niveau A: l'évaluation se base sur les données existantes
- Niveau B: des données supplémentaires sont requises

QPS = Qualified Presumption of Safety

# Le concept QPS

Quatre critères d'évaluation :

- La caractérisation de la plante d'origine, des parties de plantes et du type de préparations
- L'identification des substances actives, et des substances préoccupantes:
  - La collecte des connaissances disponibles sur la composition de l'extrait,
  - Les données toxicologiques disponibles,
  - Les historiques d'utilisation
- L'évaluation:
  - De la composition
  - Des données toxicologiques disponibles
  - Selon 5 possibilités: cf. diapo suivante
- Conclusion et processus itératif pour les espèces proches.

# Le concept QPS

## Les 5 possibilités de l'évaluation:

1. Caractérisation chimique de l'extrait suffisante et pas d'effets indésirables,
2. Extraits contenant des substances connues mais de profils toxicologiques inconnus:
  - Appliquer les approches **in silico** et **read across**,
  - S'il y a des substances potentiellement toxiques => §3 « substances préoccupantes »

# Le concept QPS

## Les 5 possibilités de l'évaluation (suite):

3. Extraits avec des « substances préoccupantes »:
  - Déterminer s'il existe un seuil dans les mécanismes d'action (MOA)
  - Pour les substances avec un seuil d'activité, définir si l'exposition < TTC
  - Pour les substances sans seuil d'activité:
    - Si génotoxicité et carcinogénicité => l'approche QPS est stoppée
    - Sinon définir si l'exposition < TTC

# Le concept QPS

## Les 5 possibilités de l'évaluation (suite):

4. Extraits avec des effets indésirables (EI) mais pas de substances préoccupantes identifiées :

- Déterminer s'il y a un historique d'usages « safe » aux teneurs des usages traditionnels ?
  - Si non => l'approche QPS est stoppée
  - Si oui => définir si l'exposition < aux doses des usages traditionnels

5. Extraits pas ou mal caractérisés: Cf. §4

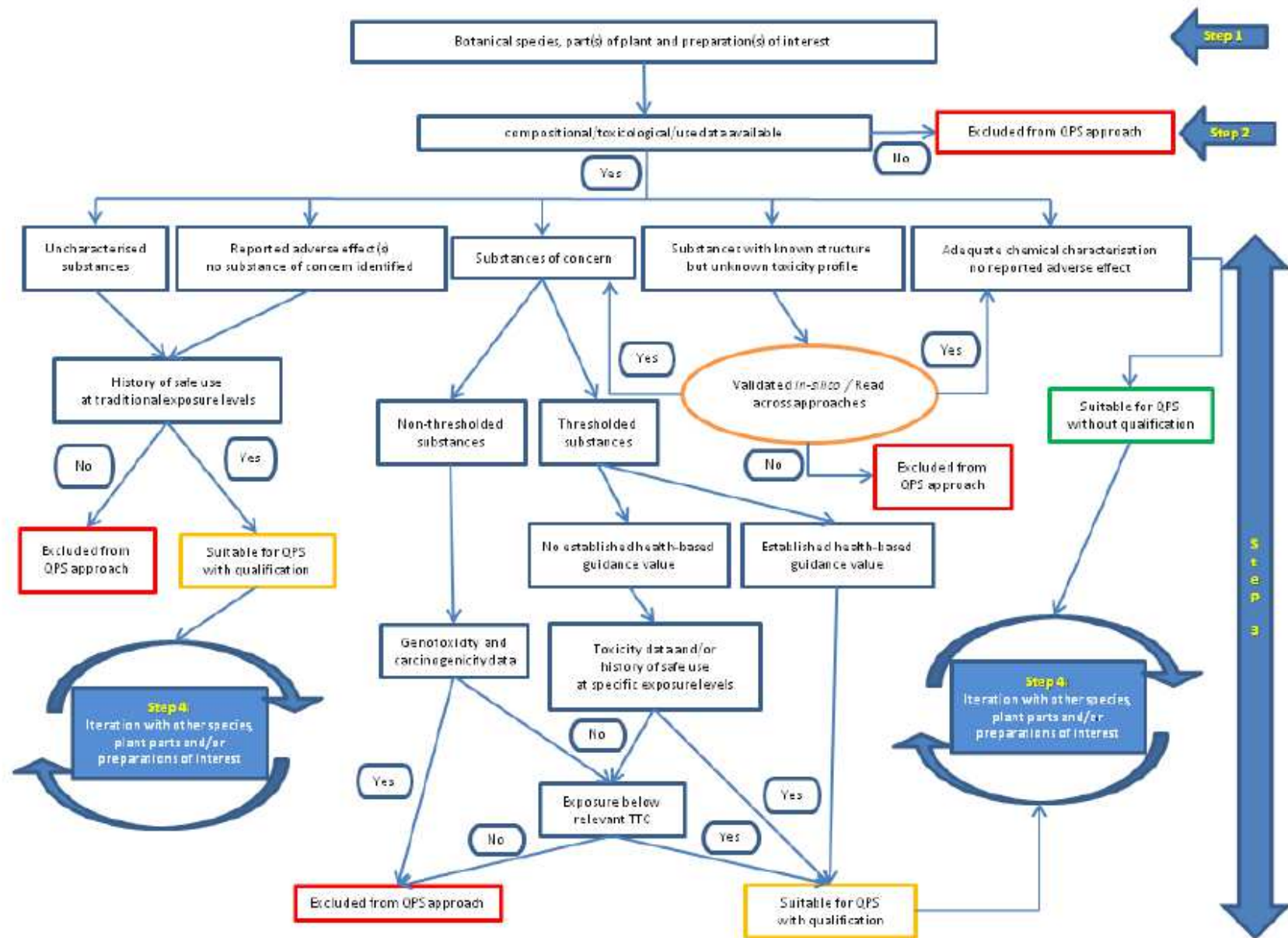


Figure 1: Flow diagram of the proposed methodology for QPS assessment of botanicals and botanical preparations.

# EFSA compendium: exemple

Nom botanique	famille	Partie de la plante	Substances préoccupantes	Commentaires / toxicité
Arnica chamissonis Less.	Composées (Astéracées)	Toute la plante	Sesquiterpene lactones (1.5%) and their esters: e.g. helenalin, arnifolines, chamissonolides	Helenalin reported to be the causative agent for oral toxicity
<i>Arnica montana</i> L.	Composées (Astéracées)	Toute la plante	Sesquiterpene lactones and esters (0.2-0.5%) e.g.: helenalin and derivatives	Helenalin reported to be the causative agent for oral toxicity
Rosmarinus officinalis L.	Lamiacées (Labiées)	Parties aériennes	<u>Essential oil from the herb:</u> bicyclic monoterpenes: e.g. camphor and monoterpene etheroxide: 1,8-cineole (13 to 31%) <u>Essential oil from the leaf:</u> monoterpene etheroxide: 1,8-cineole (11.2-47%) and bicyclic monoterpenes: e.g. camphor (13-31%) and monocyclic monoterpene ketone: pulegone (0.98%)	-

# Les ingrédients naturels à usage alimentaire

Pour l'évaluation d'une substance naturelle en cosmétique

- L'évaluation de l'EFSA apporte de nombreuses données:
  - Identification des substances actives et des substances préoccupantes
  - Valeurs d'exposition / orale: soit détermination d'une ADI soit d'une exposition / TTC
  - Conclusions intéressantes / la toxicité systémique



# Démarches prenant en compte Les usages traditionnels

L'arbre de décision  
du CIR

# Arbre de décision du CIR:

1<sup>er</sup> étape:

usage traditionnel ou non – en alimentation ou médecine

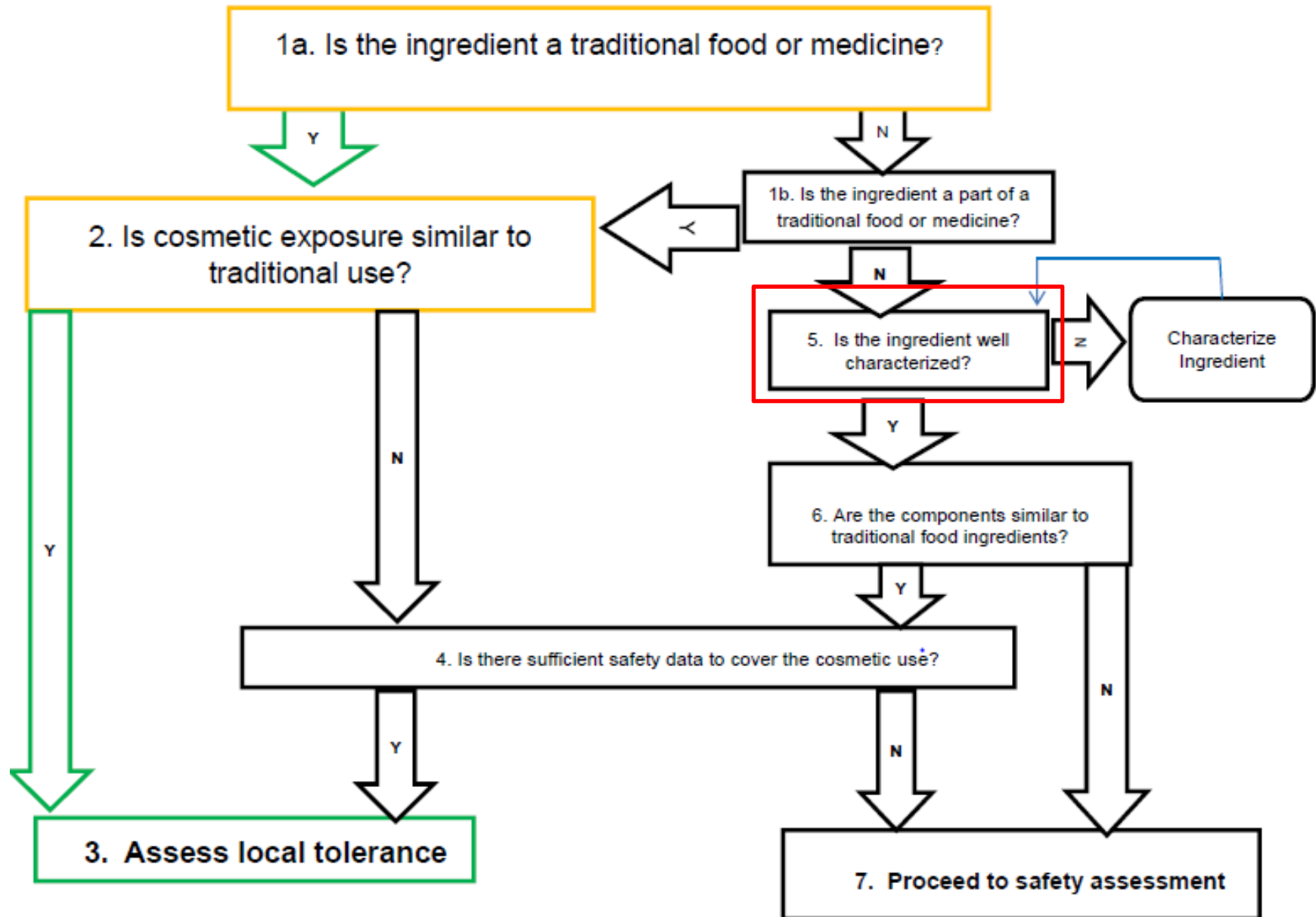
- Si oui => étape 2
- Si non => caractérisation de l'extrait

2<sup>ème</sup> étape:

L'exposition cosmétique  $\leq$  l'usage traditionnel

- Si  $\leq$  usage traditionnel => évaluation de la tolérance locale
- Sinon => compléter l'évaluation

# Arbre de décision du CIR:



Démarches prenant en compte  
une combinaison de différentes approches

L'ANSM:

Les recommandations  
sur les huiles essentielles dans les  
cosmétiques:

Critères qualité  
Évaluation de la sécurité

# Recommandation ANSM/ qualité HE:

- Recommandation très utile pour la caractérisation:
  - Des huiles essentielles (HE),
  - Transposable à toute autre substance naturelle

## 1. Matières premières végétales .....

- Dénomination botanique .....*
- Conditions de production de la plante .....*
- Partie de la plante utilisée .....*
- Précision du chimiotype (ou chémotype) .....*
- Identification .....*

## 2. Huiles essentielles .....

- Mode d'obtention de l'huile essentielle .....*
- Caractères physico-chimiques .....*
- Identification et analyses chromatographiques ..*
- Conditions de conservation et de stockage .....*

# Recommandation ANSM/ évaluation des HE:

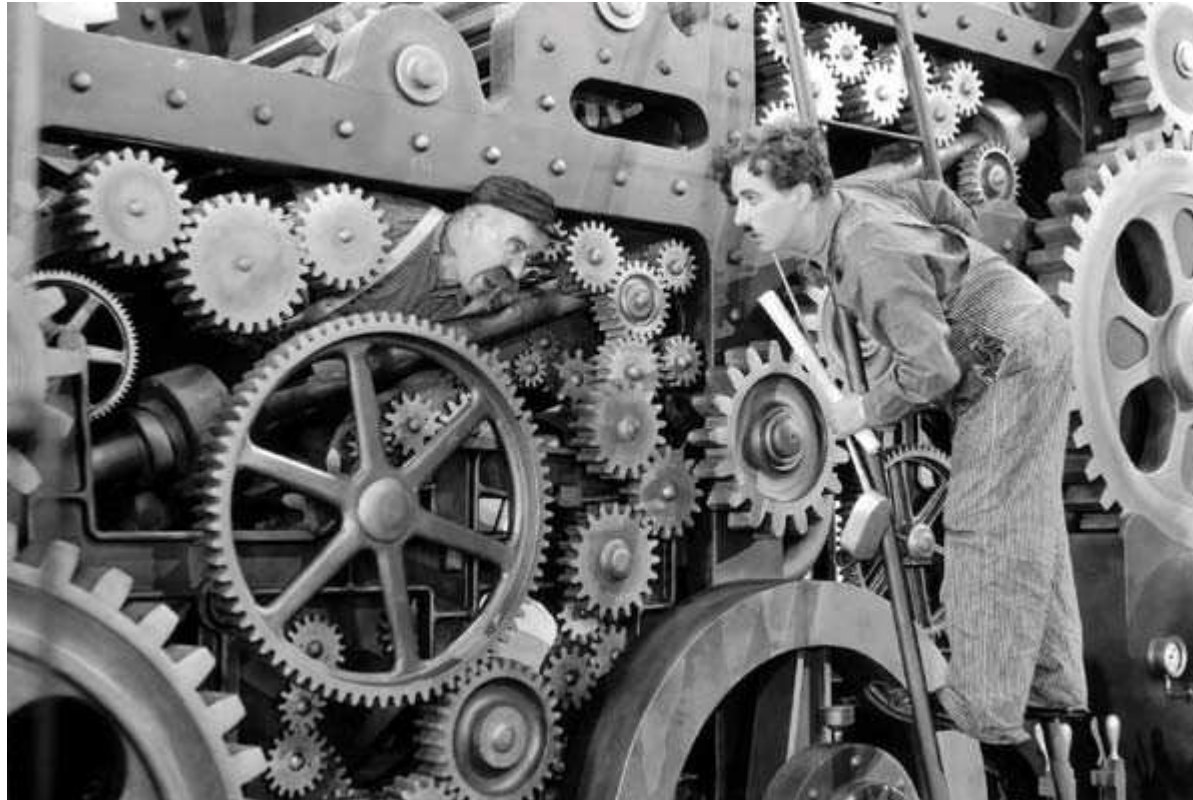
L'évaluation des HE doit comprendre :

- Une phase analytique :
  - Permettant de déterminer la composition quali-quantitative de l'HE,
- Une recherche documentaire exhaustive:
  - Sur l'HE,
  - Et/ou sur les différents constituants identifiés;
- Une évaluation du danger fondée sur 4 approches:
  - L'équivalence en substances à une huile essentielle prise comme référence (exemple: domaine alimentaire – HE de romarin)
  - La comparaison à des groupes de molécules congénères (JECFA)
  - L'utilisation du seuil de préoccupation toxicologique (TTC value)
  - L'utilisation des données de sécurité disponibles (in vivo et in vitro)

# Recommandation ANSM/ évaluation des HE:

- Une évaluation de l'exposition dans les conditions d'utilisation;
- Une évaluation du risque: l'évaluateur devra répondre aux questions suivantes:
  - L'HE peut-elle être utilisée sans risque pour le consommateur dans le produit cosmétique?
  - L'HE est-elle soumise à des conditions restrictives d'utilisation dans le produit (concentration d'usage, populations sensibles,...) ?
  - L'HE nécessite-t-elle des conditions d'emploi particulières dans le produit cosmétique ?

# Conclusion et perspectives





# Le risque toxique existe-t-il pour les substances naturelles ?

- Les substances naturelles utilisées en cosmétique ont une **composition complexe et variable**:
  - Leur caractérisation est imparfaite
  - Des données toxicologiques existent mais peu d'études sont acceptables selon les critères requis par la réglementation REACH
- Ces substances naturelles sont issues principalement des **plantes**, dans lesquelles **certains constituants préoccupants** ont été identifiés comme responsables de réactions irritantes, allergiques, phototoxiques ...etc,
- Le rôle de la **barrière cutanée** et l'influence de la **galénique** ont peu été étudiés pour ces substances.

## Le risque toxique existe-t-il pour les substances naturelles ?

Cependant:

- Les substances actives naturelles sont généralement présentes en faible concentration dans les produits finis
- Rappel: quelque soit l'origine des substances préoccupantes:
  - la réglementation cosmétique impose des restrictions et des interdictions qui s'appliquent aussi aux substances naturelles
  - Les experts du domaine cosmétique (SCCS, ANSM, CIR, IFRA,...) ainsi que ceux des autres domaines (JECFA, EMA ...) ont également donné des recommandations sur certains constituants préoccupants transposables le cas échéant aux substances naturelles.

# Le risque toxique existe-t-il pour les substances naturelles ?

Cependant:

- Des démarches vertueuses ont été mises en place au sein de la chaîne d'approvisionnement => maîtrise de la qualité des matières premières
- Par principe de précaution, les démarches d'évaluation maximalisent:
  - Les dangers: par une approche in silico basée sur la toxicité des constituants préoccupants
  - L'exposition: en absence de données précises quant à:
    - Quantité journalière de produit appliquée (données SCCS)
    - Absorption cutanée = 100%
- Les données de cosmétovigilance et des centres antipoison montrent cependant que les risques des substances naturelles sont faibles / substances de synthèse.

# Perspectives

- Les substances naturelles sont devenues un argument marketing de retour à la nature
- Avec la mise en œuvre du **protocole de Nagoya** sur la préservation de la biodiversité, les entreprises seront de plus en plus obligées de démontrer leur **démarche vertueuse vis-à-vis**:
  - De la pollution de l'environnement
  - De la raréfaction des ressources naturelles
  - Et par conséquent vis-à-vis de la santé humaine.
- Le toxicologue est **un des maillons de cette chaîne vertueuse** puisqu'il contribue à la santé des Hommes.

Je vous remercie de votre attention

## *Le principe de précaution*

*Devise Shadok :*



IL VAUT MIEUX POMPER MÊME S'IL NE SE PASSE  
RIEN QUE RISQUER QU'IL SE PASSE QUELQUE CHOSE  
DE PIRE EN NE POMPANT PAS.