



Master Toxicologie Humaine et Environnementale



## Évaluation de la conformité réglementaire et de l'innocuité d'un produit cosmétique

*Crème de jour hydratante et anti-âge parfumée à la rose et au jasmin*



Eva CARTEAU

Stage encadré par **M. Cyril LELÉGARD**, directeur-  
fondateur des Laboratoires LELÉGARD SAS

# 1 Présentation de la structure d'accueil



## LABORATOIRES LELÉGARD

- Savonnerie artisanale française
- Spécialisée dans les cosmétiques pour hommes



### Les produits du laboratoire



LELEGARD



### Production en marque blanche

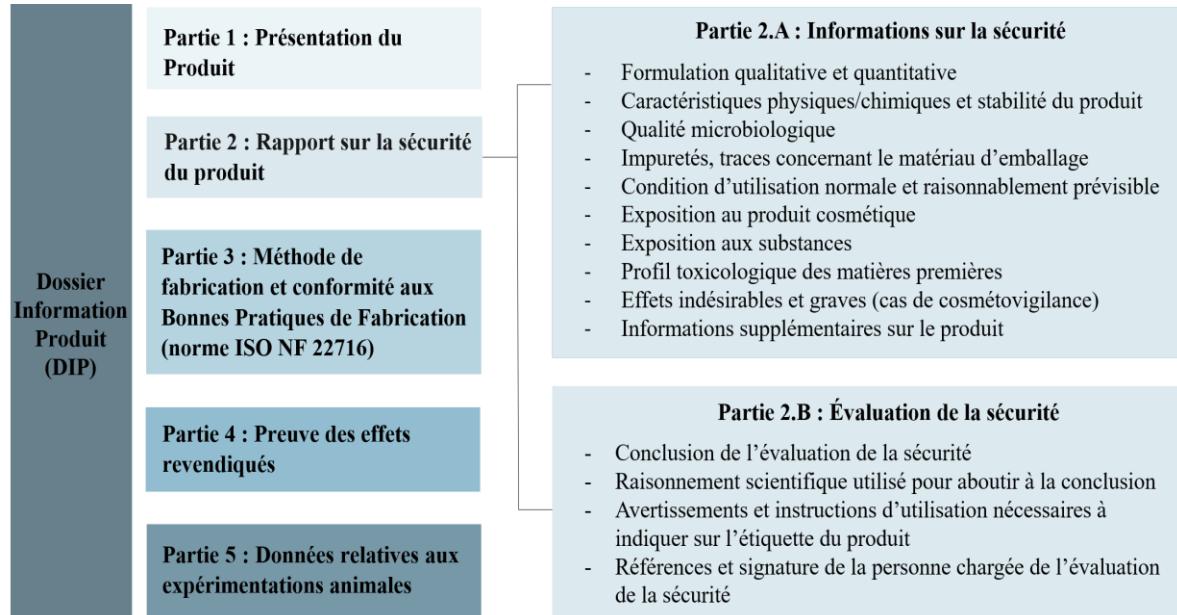


Darwin

## 2 Présentation de la problématique et du contexte du stage

- Création d'un service de toxicologie réglementaire en 2022
- Obligation de constituer un **Dossier Information Produit** (DIP) avant la mise sur le marché de tout produit cosmétique (règlement européen 1223/2009)
- Projet : Évaluer la conformité réglementaire et l'innocuité d'une **crème pour le visage** formulée pour une cliente

### Structure d'un DIP



### 3.1 Matières premières

- Formulation réalisée en parallèle de la vérification de la conformité règlementaire
- Aucune matière première n'appartient aux annexes II à VI du règlement 1223/2003
- Aucune matière première n'a fait l'objet de recommandation du SCCS

Nom commercial	Nom INCI	Fonction	% (m/m) dans le produit fini
Eau distillée	Aqua	Solvant	63,52
Hydrolat de rose	Rosa Damascena Flower Water	Actif	8,5
Huile de tournesol	Helianthus Annuus Seed Oil	Emollient	10,1
Huile d'amande douce	Prunus Amygdalus Dulcis Oil	Emollient	5
Glycérine	Glycerin	Humectant	5
Montanov 68	Cetearyl Alcohol	Emulsifiant	4
	Cetearyl Glucoside		1
Sodium Hyaluronate MW	Sodium Hyaluronate	Actif	1,5
Gomme xanthane	Xanthan Gum	Agent de texture	0,5
E-Leen GC 8	Caprylyl Glycol	Conservateur	0,4
	Glyceryl Caprylate/Caprate		0,4
Extrait de Centella Asiatica	Centella Asiatica Extract	Actif	0,04
Parfum	Parfum Rose Sauvage	Parfum	0,02
	Jasminum Grandiflorum Flower Extract		0,01
	Rosa Damascena Flower Oil		0,01

## 3.2 Allergènes et substances réglementées

1 Vérification que chacune des substances parfumantes est conforme à l'IFRA

Substance parfumante	Quantité totale dans le produit fini (%)	Quantité maximale autorisée pour un produit de catégorie 5B (50 <sup>ème</sup> amendement de l'IFRA)
Huile essentielle de jasmin	0,01%	100%
Huile essentielle de rose	0,01%	0,019%
Parfum synthétique Rose Sauvage	0,02%	2,51%

2 Vérification que le mélange des substances parfumantes est conforme à l'IFRA

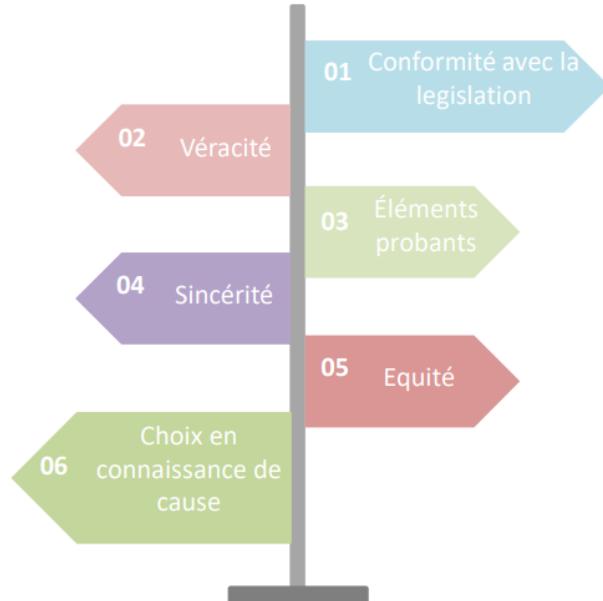
Allergène (Nom INCI)	Quantité totale (%) dans le produit final	Valeur limite (%) pour la catégorie 5B (50 <sup>ème</sup> amendement IFRA)	Doit apparaître dans la liste des ingrédients (allergène > 0,001%, produit non rincé)
Limonene	0,000047	/	Non
Farnesol	0,000408	0,29%	Non
Citral	0,000464	0,15%	Non
Benzyl Alcohol	0,000466	0,17%	Non
<b>Eugenol</b>	0,00113	0,64%	Oui
<b>Linalool</b>	0,002146	/	Oui
<b>Benzyl Benzoate</b>	0,0026	0,21%	Oui
<b>Geraniol</b>	0,0045	1,2%	Oui
<b>Citronellol</b>	0,00538	3,2%	Oui

3 Liste des allergènes devant apparaître sur l'étiquette (> 0,001%, produit non rincé)



### 3.3 Conformité réglementaire – points restants

- Vérification des mentions obligatoires présentes sur l'étiquette
- Vérification que l'emballage est apte au contact avec un produit cosmétique
- Conformité des allégations en adéquation avec le règlement CE 655/2013
- Notification sur le portail CPNP



## 4.1 Evaluation de l'innocuité du produit fini - méthodologie

Méthodologie standard explicitée dans la 12<sup>ème</sup> révision des « Notes of guidance » du CSSC et dans le règlement européen 1223/2009

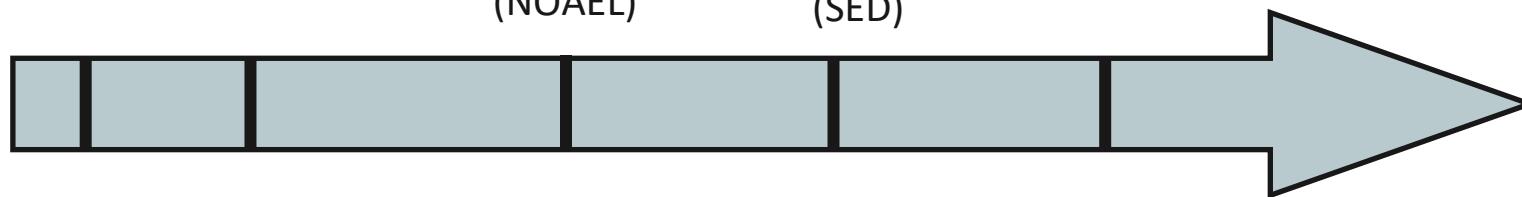
### MATIÈRES PREMIÈRES

Évaluation du danger (profil toxicologique)

Évaluation de la relation dose - réponse (NOAEL)

Évaluation de l'exposition (SED)

Évaluation du risque (MOS)



Évaluation de l'exposition au produit (E)

### PRODUIT FINI

## 4.2 Etablissement du profil toxicologique des substances

À partir des bases de données,  
FDS, publications scientifiques...



Toxicité aiguë

Sensibilisation cutanée

Toxicité à doses répétées

Irritation de la peau et des yeux

Caractère CMR

Absorption cutanée et orale

### Choix des données :

- Type de données (NOEL, NOAEL, LOEL, LOAEL, BMD...)
- Valeur
- Durée de l'étude
- Voie d'exposition
- Bioindicateur
- Biomarqueur

### Objectif :

Obtenir des VTR pertinentes issues de la courbe dose réponse du composé

## 4.3 Profil toxicologique de l'extrait de Centella Asiatica

	Données	Sources
Nom INCI	Centella Asiatica Extract	
CAS	84696-21-9	
Masse molaire	/	
Log $K_{ow}$	-0,33 (OCDE 107)	
Absorption cutanée	100% (pire cas)	
Biodisponibilité orale	/	
Classement CLP	Irritant pour les yeux Faible toxicité aiguë par voie orale et cutanée.	
Toxicité aiguë	DL50 (rat) > 2000 mg/kg pc pour les deux voies d'exposition (Orale : OCDE 420) Non irritant pour la peau jusqu'à 0,1% (HRIPT)	
Irritation / corrosion	Irritant pour les yeux (MTT test) Faiblement sensibilisant (Test de maximisation sur cochon d'inde)	
Sensibilisation	Le potentiel sensibilisant de plusieurs crèmes contenant jusqu'à 0,1% d'extrait de centella asiatica a été évalué lors de test HRIPT et ces produits n'ont pas induit de dermatite allergique de contact chez les sujets testés.	CIR (2015).
Toxicité à doses répétées	NOAEL (oral, rat, 28j) = 1000 mg/kg pc/j (OCDE 407) NOAEL (oral, souris, 15j) > 4000 mg/kg pc/j NOAEL (oral, rat, 90j) = 100 mg/kg pc/j (OCDE 408)	ECHA, Registration dossier, Hydrocotyle asiatica, ext.,
Génotoxicité	Non mutagène (test d'Ames)	
Toxicité pour la reproduction	L'extrait de Centella asiatica s'est révélé毒ique pour la reproduction chez les rats mâles. NOAEL (oral rat, reproduction) = 100 mg/kg pc/jour. Le groupe d'experts du CIR a convenu que le niveau d'utilisation de l'extrait de centella asiatica dans les cosmétiques était bien inférieur au seuil de préoccupation toxicologique. QSAR : Aucune alerte n'a été trouvée concernant les critères de toxicité pour le développement et de tératogénicité pour les principaux constituants de l'extrait de Centella asiatica (Asiaticoside, Madecassoside, Acide asiatique, Acide madécassique)	
Carcinogénicité	Aucune donnée concernant l'extrait de Centella Asiatica Conclusion du CIR : Non cancérogène après examen du potentiel cancérogène des composants de l'extrait de Centella Asiatica.	
CIR	Asiaticoside : NOAEL (cutanée, souris, 105 semaines) > 1000 mg/kg pc/j Considéré comme sûr jusqu'à 0,5% dans les cosmétiques non rincés lorsque ceux-ci sont formulés pour être non sensibilisants.	

### Toxicité aiguë :

Voie orale : DL50 > 2000 mg/kg mc  
Voie cutanée : DL50 > 2000 mg/kg mc

### Sensibilisation (HRIPT) :

Non sensibilisant jusqu'à 0,1%

### CMR :

Non mutagène (test d'Ames)

Evalué comme non cancérogène par le CIR

### Irritation :

Non irritant pour la peau jusqu'à 0,1% (HRIPT)  
Classé irritant pour les yeux cat. 2 (CLP, test MTT)

NOAEL (oral rat, reproduction) = 100 mg/kg mc/jour

## 4.4 Exposition au produit (E)

$x$  = crème de jour

Fréquence d'application  
du produit par jour  
 $f_x = 2,14$  fois par jour

$$E_x = f_x \times q_x \times \frac{fret_x}{mc}$$

Quantité appliquée à  
chaque application

$q_x = 0,74$  g

Facteur de rétention  
 $fret_x = 1$  (produit non rincé)

Masse corporelle

$mc = 60$  kg (produit destinée à  
toute catégorie de personne)

Ecrème = 22 mg/kg mc/j

## 4.5 Exposition aux substances

$$SED = E_x \text{ (mg/kg mc/jour)} \times C (\%) \times DAp (\%)$$

$$MOS = \frac{PODsys}{SED} \rightarrow MOS = \frac{NO(A)EL}{SED}$$

Si valeur de  
NOAEL  
disponible

+ prise en compte de facteurs d'extrapolation

Règle générale :

**MOS > 100** : Substance  
considérée comme **sûre**

**MOS < 100** : Substance  
considérée comme **non sûre**

Substance	C (%)	DA (%)	$E_x$ (mg/kg mc/j)	SED (mg/kg mc/j)	PODsys	OA(%)	MOS
Centella Asiatica Extract	0,1	100	22	0,0241	NOAEL (oral, rat, 90j) = 100 mg/kg pc/j	50	1037

## 4.6 Etudes des impuretés par la méthode du Threshold of Toxicological Concern

Pour les substances :

- Présentes à l'état de **trace**
- Pour lesquelles **aucune donnée toxicologique** n'est disponible

Valeurs de TTC :

Classe de Cramer	TTC
I	46 µg/kg mc/j
III	2,3 µg/kg mc/j
III avec alerte de génotoxicité (IIIa)	2,5 ng/kg mc/j

$$\text{SED} = E_x(\text{mg/kg mc/jour}) \times C(\%) \times DAp(\%)$$

$$\text{MOE} = \frac{\text{TTC} \text{ (mg/kg mc/jour)}}{\text{SED} \text{ (mg/kg mc/jour)}}$$

**MoE > 1** : Impureté considérée comme **sûre**

**MoE < 1** : Impureté considérée comme **non sûre**

Impureté	% dans le produit	SED (µg/kg mc/j)	Classe de Cramer	TTC	MoE
Arsenic	0,0000065%	$1,57 \cdot 10^{-5}$	III (avec alerte)	2,5 ng/kg mc/j	159
Acide Cyanhydrique	0,0000050%	$1,21 \cdot 10^{-5}$	III	2,3 µg/kg mc/j	190555
Methyl Eugenol	0,0003000%	$7,24 \cdot 10^{-4}$	III (avec alerte)	2,5 ng/kg mc/j	3

## Tests complémentaires sur le produit fini

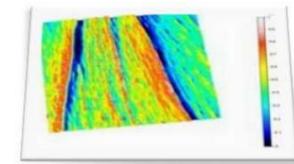
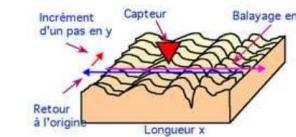
### Test de stabilité et d'efficacité du système conservateur :

- Etude de stabilité (en cours)
- Challenge test validé selon le critère A sur une formulation similaire



### Test d'efficacité : preuve des allégations faites sur le produit

- HYDRATATION : mesure du niveau d'hydratation du Stratum Corneum par un Cornéomètre
- ANTI-AGE : test de satisfaction client ou mesures quantitatives par analyse du relief cutanée de la peau



### Test d'innocuité :

- Test d'irritation oculaire (HET-CAM)
- Test d'irritation cutanée (patch test)



# 6 Conclusion

## DIP

- Obligatoire
- Information sur le produit
- Respect de la réglementation
- Etude de l'innocuité pour le consommateur
- Mis à jour pendant toute la durée de commercialisation du produit

## Crème de jour

- Formulation sûre pour le consommateur et conforme à la réglementation en vigueur
- Reste l'étude de l'étiquette, l'emballage et la réalisation des tests sur le produit fini

## Limites

- Non prise en compte des effets de synergie
- Non considération des substances ne suivant pas une relation dose-réponse (ex. certains perturbateurs endocriniens )



# Bibliographie

- [1] Règlement (UE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. **2009**.
- [2] Afssaps. Recommandations relatives à l'estimation de la période après ouverture (PAO). **2006**.
- [3] ISO 29621:2017. Cosmétiques — Microbiologie — Lignes directrices pour l'appréciation du risque et l'identification de produits à faible risque microbiologique. **2017**.
- [4] IFRA. IFRA Standards – 50th Amendment. **2021**.
- [5] Règlement (UE) n°655/2013 de la commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées. **2013**.
- [6] Directive 94/62/CE du parlement européen et du conseil du 20 décembre 1994 relative aux emballages et aux déchets d'emballages. **1994**.
- [7] SCCS Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation - 12th revision. **2023**.
- [8] Ficheux, Anne-Sophie & Roudot, Alain-Claude. Evaluation probabiliste de l'exposition de la population française aux produits cosmétiques. **2017**.