

Engagement de non-plagiat

Je, soussigné(e), Mylorine Schatt.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Nom-Prénom : Schatt Mylorine.....

2023-2024

Mention Toxicologie Ecotoxicologie

Spécialité Toxicologie Humaine et Environnementale

Evaluation de la sécurité d'un produit cosmétique

Exposition par inhalation

-

Mylorine SCHATT

Sous la direction de :

Cyril Lelégard | Directeur Fondateur des
| Laboratoires LELEGARD



**LABORATOIRES
LELÉGARD**

Evaluation de la sécurité d'un cosmétique – Exposition par inhalation

Mylorine Schatt

Résumé

L'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique se doit de répondre aux exigences du règlement cosmétique européen 1223/2009 qui explicite les données nécessaires et attendues dans le dossier information produit de chaque cosmétique. La finalité de ce dossier est d'obtenir un ratio du risque aboutissant à une conclusion sur la sécurité du produit. Un cosmétique n'ayant pas pour objectif d'être bénéfique à la santé de l'homme, la tolérance du risque est minime. Ainsi, l'évaluation de la sécurité doit inclure toutes les voies d'exposition concernées par l'utilisation du cosmétique étudié. Bien souvent cutanée, l'exposition se fait également par l'inhalation pour tous les produits en spray tels que les parfums, les déodorants et les sprays capillaires. Le SCCS propose une méthode d'évaluation de cette voie d'exposition difficile à mettre en place par le modèle utilisé et les données requises. La méthode de l'ECETOC a été étudiée afin de comprendre comment elle pouvait être utilisée dans le but de pallier les difficultés rencontrées avec la méthode du SCCS. La mise en place de cette nouvelle méthode d'évaluation du risque par inhalation à travers l'outil Excel permet de prendre en compte toutes les voies d'exposition concernées dans ce type de produits cosmétiques de façon à répondre aux exigences du règlement cosmétique. A l'avenir, le développement de l'outil aux autres voies d'exposition (cutanée et orale) favorisera la praticité et un gain de temps dans la rédaction des dossiers informations produit.

Mots-clés : Cosmétique – Réglementation – Toxicologie – Evaluation du risque – Inhalation

Abstract

The safety assessment of a cosmetic product must meet the requirements of European cosmetics regulation 1223/2009, which sets out the data required and expected in the product information file for each cosmetic product. The purpose of this file is to obtain a risk ratio leading to a conclusion on the safety of the product. As cosmetics are not intended to be beneficial to human health, risk tolerance is minimal. The safety assessment must therefore include all the exposure routes involved in the use of the cosmetic under study. Exposure is often via the skin, but also via inhalation for all spray products such as perfumes, deodorants and hair sprays. The SCCS proposes a method for assessing this route of exposure, which is difficult to implement because of the model used and the data required. The ECETOC method was studied in order to understand how it could be used to overcome the difficulties encountered with the SCCS method. The implementation of this new inhalation risk assessment method using the Excel tool makes it possible to take into account all the exposure routes concerned in this type of cosmetic product, so as to meet the requirements of the cosmetics regulation. In the future, the development of the tool for other routes of exposure (cutaneous and oral) will make it easier and quicker to draw up product information files.

Key words: Cosmetics – Regulation – Toxicology – Risk Evaluation – Inhalation



Abréviations

ACH	Air Changes per Hour
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AOP	Adverse Outcome Pathway
C	Concentration
D	Masse Volumique
DF	Facteur de dilution
DIP	Dossier Information Produit
DNEL	Derived No Effect Level
ECETOC	European Chemical Industry Ecology and Toxicology
ECHA	European Chemicals Agency
EE	Estimation de l'Exposition
EFSA	European Food Safety Authority
ET	Exposition Time
FDA	Food and Drug Administration
FQ	Fréquence
F_{ret}	Facteur de rétention
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
IR	Inhalation Rate
LOAEL	Low Observed Adverse Effect Level
MoCRA	The Modernization of Cosmetics Regulation Act
MOS	Marge of Security
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
pc	Poids corporel
POD	Point of Departure
Q	Quantité
QSAR	Relation Quantitative Structure-Activité
RCR	Rapport de Caractérisation du Risque
SA	Surface d'application
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
TL	Thickness Layer
TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling
V	Volume

Introduction

Un cosmétique est défini par le *Règlement N°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil Relatif aux Produits Cosmétiques* comme étant toute « substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux, 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 ». Les cosmétiques sont utilisés quotidiennement pour nombre d'entre eux et de par leur contact avec la peau et/ou les muqueuses, il paraît essentiel qu'ils ne doivent pas contenir de substances potentiellement dangereuses. Cependant, certaines substances ayant une toxicité à forte dose, à long terme ou encore ayant la capacité d'engendrer des



réactions allergiques sont utilisées à des fins de conservateur ou de parfum (*Panico A. et al.*, 2019). Il existe donc une réglementation autour de ces substances pour garantir la sécurité des produits cosmétiques.

La sécurité d'un cosmétique doit être évaluée avant sa mise sur le marché et une surveillance au sein du marché est appliquée par les Etats membres de l'Union Européenne. Le *Règlement N°1223/2009* sépare l'évaluation d'un cosmétique en deux parties :

- La partie 2A, appelée Informations sur la sécurité du produit cosmétique, établit la formule, la stabilité, la qualité microbiologique, l'interaction contenant-contenu, l'exposition et l'utilisation du cosmétique ainsi que les profils toxicologiques des matières premières.
- La partie 2B, appelée Evaluation de la sécurité du produit cosmétique, reprend toutes ces données pour évaluer la toxicité du cosmétique à partir d'un raisonnement scientifique.

Ces deux parties forment le rapport sur la sécurité du produit et doivent être placées dans un dossier propre au cosmétique qu'il évalue : il s'agit du Dossier Information Produit. Celui-ci comprend également une présentation du cosmétique, la méthode de fabrication et conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrications (*norme ISO NF 22716*), la preuve des effets revendiqués et les données relatives aux expérimentations animales.

Les Laboratoires Lelégard sont une savonnerie française depuis 2013. Son fondateur, M. Cyril Lelégard, ingénieur chimiste et passionné par le rasage traditionnel tout comme son grand-père Lucien, a eu pour objectif de fabriquer lui-même les produits de son quotidien. L'entreprise a installé son laboratoire à Teillet-Argenty dans l'Allier en 2014, année depuis laquelle y sont réalisés la formulation, la production, le contrôle qualité, le conditionnement et la

préparation des commandes des produits proposés par l'entreprise. Parmi ceux-ci, on compte aujourd'hui une gamme complète de produits de rasage, de soins du visage, de la barbe, de la moustache et du corps déclinés sous différents parfums et complétés par des accessoires de rasage. Ces produits de la marque **Le Père Lucien®** reposent sur les valeurs de l'entreprise : un savoir-faire traditionnel et des matières premières minutieusement choisies pour leurs qualités et leurs vertus.

En 2019, l'entreprise entre dans une phase de croissance qui aboutit à la mise en place de deux nouvelles marques afin de répondre aux attentes des clients : **Phoebus®** et **LELÉGARD®**. Six nouveaux parfums ont été sélectionnés selon les envies des consommateurs pour mettre au point les produits **Phoebus®** tandis que la marque **LELÉGARD®** a pour objectif de s'inscrire dans la tradition de la parfumerie française, conduisant ainsi à quatre nouvelles eaux de Cologne. Enfin, les Laboratoires Lelégard élargissent leur production à la marque blanche ainsi qu'à la conception.

Pour faire face aux évolutions du secteur cosmétique et notamment à la réglementation qui s'y rattache, une activité de toxicologie réglementaire a été intégrée à l'entreprise en 2022. En permettant de rédiger et valider les dossiers informations produits du laboratoire selon les exigences du *Règlement N°1223/2009*, cette activité favorise un développement plus rapide des produits en interne par une communication facilitée entre les pôles de formulation et de toxicologie réglementaire. De plus, l'entreprise met à profit cette activité en proposant aux entreprises extérieures la prestation de rédaction de leurs dossiers cosmétiques en intégralité ou seulement le rapport de sécurité de leurs produits.

Afin de rester informés de l'actualité réglementaire, les Laboratoires Lelégard ont adhéré à plusieurs groupements professionnels tels que Cosmed, la Société Française de Cosmétologie ou encore la Société Suisse de Toxicologie. Ces groupements professionnels, en proposant des webinaires et des formations



permettent à leurs adhérents d'enrichir leurs compétences de manière continue. Parmi les derniers changements réglementaires, on peut citer la liste des allergènes passée de 24 à 81 molécules, l'arrivée du MoCRA (The Modernization of Cosmetics Regulation Act) mis en place par la FDA ainsi que la volonté d'établir une évaluation environnementale des cosmétiques.

Finalement, la croissance de l'entreprise l'a menée à une diversification des demandes concernant les dossiers informations produits avec notamment l'évaluation de parfums en spray. Pour s'adapter, l'entreprise a décidé d'élargir son champs de compétences en mettant en place une évaluation respiratoire nécessaire pour prendre en compte le risque par inhalation de ces parfums.

L'inhalation, tout comme le cutané et l'oral, est une voie d'exposition aux xénobiotiques. Le risque d'une exposition par inhalation va dépendre de plusieurs paramètres dont le premier est probablement la taille des particules. En effet, plus les particules inhalées sont fines, plus elles vont s'insérer loin dans le tractus respiratoire. Pour les cosmétiques, on établit une limite de taille particulaire à $10 \mu\text{m}$: les sprays en pompe seront généralement au-dessus et les sprays aérosol en-dessous. Les substances contenue dans un cosmétique en sprays aérosol auront donc plus de chance d'atteindre les voies respiratoires profondes, c'est-à-dire les alvéoles (Rothe, H. et al., 2011). Les effets engendrés vont varier selon le xénobiotique d'intérêt ainsi que son taux d'absorption. C'est pourquoi, tout comme les deux autres voies d'exposition, il est nécessaire d'établir un profil toxicologique par inhalation de toute substance ajoutée à un cosmétique pouvant être inhalé. La méthode d'évaluation du risque par inhalation des cosmétiques exposée par le Scientific Committee on Consumer Safety s'appuie sur la méthode des deux boîtes, une méthode quelque peu difficile à mettre en œuvre notamment dans une petite entreprise telle que Les Laboratoires Lelégard (*The SCCS*

notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 12th revision).

C'est dans ce cadre que s'inscrit mon stage au sein des Laboratoires Lelégard. Il m'a été confié de prendre en main différents outils d'évaluation (ECETOC et SCCS) dans le but de mettre en place une évaluation respiratoire des produits en spray puis de transmettre les compétences acquises au reste de l'équipe. Ce rapport présentera toutes les tâches qui m'ont été confiées durant ce stage puis se concentrera sur l'utilisation des outils dans la mise en place de l'évaluation du risque par inhalation en prenant pour exemple de cas concret un parfum dont le dossier m'a été confié durant ce stage. Dans un premier temps, la partie Matériels et Méthodes présentera les outils qui m'ont permis de mettre au point cette évaluation. Dans un second temps, la partie Résultats exposera les recherches, les calculs et les résultats obtenus lors de l'évaluation réglementaire et toxicologique respiratoire des composants du produit. Enfin dans un dernier temps, la Discussion permettra d'analyser les résultats et de mettre en perspective cette nouvelle évaluation pour répondre aux problématiques rencontrées.

Matériels & Méthodes

L'évaluation du risque par inhalation dont la mise en place m'a été confiée s'appuie sur deux méthodes existantes ayant des points communs mais aussi certaines différences. La première, explicitée par le SCCS, est difficile à mettre en œuvre de par la complexité des paramètres d'évaluation demandés. La seconde, explicitée par le ECETOC, est plus adaptée aux produits ménagers qu'aux produits cosmétiques sur plusieurs paramètres essentiels. Ainsi, en mettant les deux méthodes en parallèle et en m'appuyant sur mes connaissances, j'ai pu établir une méthode plus simple de mis en œuvre similaire au ECETOC et plus adaptée aux



cosmétiques, comme l'est celle du SCCS.

SCCS

Le SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) est un comité scientifique géré par la Direction Générale de la santé et de la Protection des Consommateurs de la Commission Européenne. Ils publient des avis scientifiques sur la sécurité des produits de consommation non alimentaires. En se basant sur de nombreuses publications, le SCCS a mis au point un guide pour les tests des ingrédients cosmétiques et l'évaluation de leur sécurité (*The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 12th revision*), une méthode qu'il est recommandé de suivre dans l'évaluation réglementaire et toxicologique des produits cosmétiques.

La méthode d'évaluation cutanée est la plus utilisée en cosmétique du fait de l'exposition principale qu'elle représente. Elle repose sur un Facteur de Rétention (F_{ret}) qui correspond à la fraction du produit disponible pour être assimilée. En effet, seulement une partie du produit est retenue par la peau et ce facteur va varier selon le type de cosmétique évalué : le F_{ret} est de 1 pour les produits non rincés, de 0,1 pour les produits rincés après un temps d'attente, et de 0,01 pour les produits rincés immédiatement. On obtient donc l'exposition journalière d'un produit par le calcul suivant :

$$A = \frac{Q \times F_{ret} \times 1000}{pc}$$

Avec : A (en mg/kg pc/j) l'exposition journalière du produit
Q (en mg/j) la quantité de produit appliquée par jour
 F_{ret} (sans unité) le facteur de rétention
1000 (en mg/g) le facteur de conversion
pc (en kg) le poids corporel du consommateur

On note que le Q prend bien en compte la Surface d'Application (SA) soit expérimentale soit établie par les recommandations du SCCS.

L'exposition journalière permet ensuite de déterminer pour chacun des composants du produit concerné une estimation de l'exposition qui va être comparée à une valeur toxicologique de référence, appelée POD (Point of Departure), pour ce composant afin d'estimer le risque. Le calcul d'une estimation de l'exposition est le suivant :

$$EE = A \times \frac{C}{100}$$

Avec : EE (en mg/kg pc/j) l'estimation de l'exposition cutanée
A (en mg/kg pc/j) l'exposition journalière du produit
C (en %) la concentration du composant dans le produit

Une fois l'estimation de l'exposition obtenue, on calcule une marge de sécurité par le ratio du POD du composant sur sa EE. Il convient d'appliquer les facteurs correctifs nécessaire à ce calcul :

$$MoS = \frac{POD}{EE \times F}$$

Avec : MoS (sans unité) la marge de sécurité
POD (en mg/kg pc/j) la valeur toxicologique de référence
EE (en mg/kg pc/j) l'estimation de l'exposition cutanée
F (sans unité) les facteurs correctifs du POD

Pour un risque acceptable, la MoS doit être supérieure à 1. Les facteurs à prendre en compte sont les facteurs inter-espèce, intra-espèce, voie d'exposition, temps d'exposition et qualité des données. Les valeurs sont données dans le *Tableau 1*. Il est possible de prendre en compte les facteurs intra et inter-espèces directement dans l'interprétation du résultat en établissant que la MoS doit être supérieure à 100.



Facteur correctif			Valeur appliquée		
Variabilité inter-espèce	Facteur cinétique inter-espèce $(\frac{\text{poids Homme}}{\text{poids animal}})^{0,25}$	Souris	7		
		Rat	4		
		Lapin	2,4		
		Singe	2		
		Chien	2		
	Facteur dynamique inter-espèce		2,5		
Variabilité intra-espèce	Facteur cinétique lié à la variabilité humaine		3,2		
	Facteur dynamique lié à la variabilité humaine		3,2		
Temps d'exposition	Subaiguë à Chronique		6		
	Subchronique à Chronique		2		
	Subaigüe à Subchronique		2		
Voie d'exposition	Orale à Cutanée (si absence de données sur la biodisponibilité orale, valeur par défaut de 50%)		2		
	Systémique à Cutanée (si absence de données sur l'absorption cutanée, valeur par défaut de 50%)		2		
Extrapolation LOAEL/NOAEL			3		
Insuffisance des données (qualité et quantité)			1		

Tableau 1 : Facteurs correctifs d'un POD (ECETOC - Technical Report No.86, 2003 ; Kalberlah F. et al., 2002)

Le SCCS recommande l'utilisation de NOAEL dans l'établissement d'un POD. En effet, utiliser une LOAEL nécessite l'application d'un facteur correctif supplémentaire qui est l'extrapolation de la LOAEL à une NOAEL. En d'autres termes, utiliser une NOAEL diminue le risque car elle assure une absence d'effet sur le critère observé. De plus, plus ses conditions d'obtention sont proches de notre cas (ici, cutané, chronique, homme), plus le risque calculé est proche de la réalité. Lorsque tous les facteurs correctifs nécessaires sont appliqués, le POD devient une DNEL (Derived No Effect Level). Cette valeur est alors le seuil à ne pas dépasser pour pouvoir assurer la sécurité du produit au consommateur.

La méthode d'évaluation de l'inhalation repose sur le modèle mathématique des deux boîtes. Celui-ci définit l'exposition par inhalation à un produit cosmétique en deux temps (*voir Figure 1*) :

- Le produit en spray est instantanément relargué dans un espace de la taille d'une boîte autour de la tête du consommateur qui va donc être exposé une première fois au cosmétique durant un temps déterminé.
- Au bout de ce temps, le produit se propage à une deuxième boîte plus large et va alors être disponible une seconde fois à l'inhalation du consommateur.

Pour une approche conservative amenant à se placer dans le pire cas, l'air échangé entre la deuxième boîte et l'environnement extérieur aux boîtes est considéré comme étant de zéro.



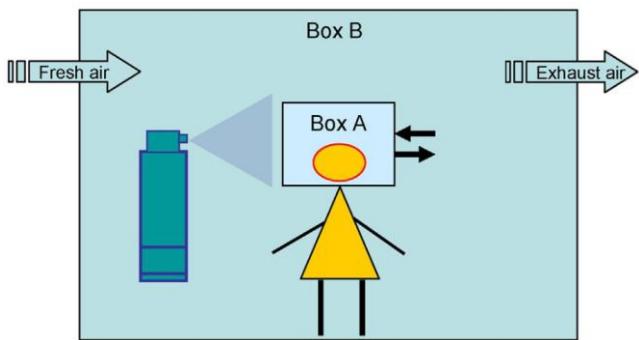


Figure 1 : Schéma du modèle mathématiques des deux boites (Steiling et al., 2014)

Le calcul de l'estimation de l'exposition par inhalation d'après cette méthode est donc le suivant :

$$EE_{inh} = (a_{inh-1} + a_{inh-2}) \times F_{ret} \times F_{resp} \times F_{appl} / pc$$

Avec : EE_{inh} (en mg/kg pc/j) l'estimation de l'exposition par inhalation
 a_{inh-1} et a_{inh-2} (en mg) la quantité de substance potentiellement inhalé dans les boîtes 1 et 2 respectivement
 F_{ret} (sans unité) la fraction de rétention de la substance dans les poumons
 F_{resp} (sans unité) la fraction respirable
 F_{appl} ($\text{en } j^{-1}$) la fréquence d'application
 pc (en kg) le poids corporel du consommateur

$$a_{inh-1, inh-2} = a_{expo} \times r_{inh} \times t_{1,2} / V_{1,2}$$

Avec : $a_{inh-1, inh-2}$ (en mg) la quantité de substance potentiellement inhalé dans les boîtes 1 et 2 respectivement
 a_{expo} (en mg) la quantité de substance disponible pour être inhalé
 r_{inh} (en L/min) le taux d'inhalation
 $t_{1,2}$ (en min) le temps d'exposition dans les boîtes 1 et 2
 $V_{1,2}$ (en L) le volume des boîtes 1 et 2

$$a_{expo} = a_{product} \times C \times F_{air}$$

Avec : a_{expo} (en mg) la quantité de substance disponible pour être inhalé
 $a_{product}$ (en g) la quantité de produit pulvérisé par utilisation

C (en mg/g) la concentration de substance dans le produit
 F_{air} (sans unité) la fraction aéroportée

A l'instar de l'évaluation cutanée, la EE par inhalation obtenue va être comparée à un POD d'inhalation auquel s'applique les mêmes facteurs correctifs.

ECETOC

L'ECETOC (European Chemical Industry Ecology and Toxicology) est une association à but non-lucratif, non-commerciale et non gouvernementale dont l'objectif est d'apporter son aide aux industries pour limiter les impacts sur l'homme et sur l'environnement des produits chimiques, de biomatériaux et de produits pharmaceutiques. Les membres qui composent son comité scientifique sont des experts industriels et des universitaires et chacun de leurs travaux publiés sous forme de rapport sont examinés par des pairs. Un outil informatique, l'ECETOC TRA Consumer Tool (*ECETOC - Technical Report No.124, 2014*) a été mis au point afin de calculer le risque d'exposition aux produits chimiques pour les consommateurs. Cet outil, sous la forme d'un Excel, permet d'obtenir une estimation de l'exposition pour les voies cutanée, orale et respiratoires et de calculer un rapport de caractérisation du risque (RCR).

La méthode d'évaluation de l'exposition cutanée est très similaire à la méthode du SCCS à l'exception qu'elle prend en compte la densité de la substance. Tous les autres paramètres sont présents bien que certains portent un autre nom et c'est en mettant en parallèle les deux méthodes (ECETOC et SCCS) que j'ai pu faire le lien. L'estimation de l'exposition, est obtenue par le calcul suivant :

$$EE = \frac{C\% \times SA \times TL \times FQ \times Fret \times D \times 1000}{pc}$$

Avec : EE (en mg/kg pc/j) l'estimation de l'exposition cutanée
 C (en %) la concentration du composant dans le produit cosmétique



SA (en cm²) la surface d'application du produit cosmétique
 TL (en cm) l'épaisseur de produit cosmétique appliquée
 FQ (en utilisations/j) la fréquence d'utilisation du produit cosmétique
 F_{ret} (sans unité) le facteur de rétention
 D (en g/cm³) la densité du composant
 1000 (en mg/g) le facteur de conversion
 pc (en kg) le poids corporel du consommateur

Le rapport de caractérisation du risque cutané se calcule ensuite à l'inverse d'une marge de sécurité :

$$RCR = \frac{EE}{POD}$$

Avec : RCR (sans unité) le rapport de caractérisation du risque cutané
 EE (en mg/kg pc/j) l'estimation de l'exposition cutanée
 POD (en mg/kg pc/j) la valeur toxicologique de référence

L'ECETOC TRA Consumer Tool ne prend pas en compte les facteurs correctifs dans ses formules. Il tient à l'utilisateur de les appliquer à son POD en amont pour pouvoir entrer une DNEL dans le fichier Excel et obtenir des résultats évaluables. Le RCR étant l'inverse de la MoS, le risque sera considéré acceptable si le rapport est inférieur à 1.

La méthode d'évaluation de l'exposition par inhalation est quant à elle plus différente de la méthode du SCCS. Elle part, non pas du modèle des deux boîtes, mais du principe qu'un cosmétique en spray sera plus à même d'être utilisé dans une salle de bain. En fixant le volume de cette pièce à une valeur moyenne de 20 m³ et le changement d'air à 0,6 par heure, on obtient un schéma plus aisément à mettre en place et donc une équation simplifiée :

$$EE_{inh} = \frac{C\% \times Q \times TF \times DF \times ET \times IR \times 1000}{V \times pc}$$

Avec : EE_{inh} (en mg/kg pc/j) l'estimation de l'exposition par inhalation
 C (en %) la concentration du composant dans le produit
 Q (en mg/j) la quantité de produit cosmétique utilisée par jour
 TF (en %) le facteur de transfert par inhalation
 DF (sans unité) la fraction de dilution
 ET (en hr) le temps d'exposition
 IR (en m³/hr) le taux d'inhalation
 1000 (en mg/g) le facteur de conversion
 V (en m³) le volume de la pièce
 pc (en kg) le poids corporel du consommateur

La fraction de dilution prend en compte le renouvellement de l'air dans la pièce sur tout le temps de l'exposition :

$$DF = \frac{V}{V + (V \times ACH \times ET)}$$

Avec : DF (sans unité) la fraction de dilution
 V (en m³) le volume de la pièce
 ACH (en air/hr) le renouvellement d'air par heure
 ET (en hr) le temps d'exposition

On détermine le RCR d'inhalation exactement de la même manière que le RCR cutané en utilisant une DNEL d'exposition par inhalation.

L'ECETOC TRA Consumer Tool permet également d'estimer le risque combiné des voies d'exposition étudiées pour un produit cosmétique. Pour cela, il additionne les différents RCR (cutané et inhalation) et dans le cas où le résultat est inférieur à 1, le risque combiné est acceptable.

Tests statistiques

Pour pouvoir évaluer la fiabilité de la nouvelle évaluation, le test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées a été utilisé sur RStudio après un test de Shapiro Wilk indiquant la non-normalité des valeurs (*Annexe 1*).



Résultats

Mon stage au sein des Laboratoires Lelégard a débuté par une semaine entière avec l'équipe de production. Durant cette semaine, j'ai découvert les différentes étapes du produit cosmétique et ai pu participer à certaines d'entre elles. Ainsi, chaque matin nous préparions les commandes à envoyer aux clients durant une heure en moyenne puis nous entamions la fabrication de savons en démarrant la saponification. En attendant que la réaction se fasse et que la température diminue, nous passions à la fabrication et au conditionnement d'huiles pour que les stocks ne soient jamais vides. Nous mélangions donc les parfums avant de remplir chaque fiole à la main puis de les étiqueter et de les ranger. Ceci durait en moyenne une à deux heures selon le nombre de parfum à refaire pour remplir les stocks. Après cela, nous retournions aux savons dans lesquels nous ajoutions les parfums et les mélangions une dernière fois avant de les conditionner en pot, de les étiqueter et de les ranger. La production de savons dans toutes ses étapes nous occupait approximativement trois heures par jour. La fin de la journée se composait toujours des pesées pour les savons du lendemain, de la mise en sachet des échantillons et du nettoyage du laboratoire.

La semaine suivante s'est divisé en deux activités principales. La première, sur trois jours, a été de dresser un profil toxicologique du lithium suite à l'incendie du mois de février de 900 tonnes de batteries au lithium en Aveyron. Nous nous sommes intéressés aux réactions chimiques que le lithium peut avoir avec d'autres molécules présentes dans les batteries ainsi qu'aux impacts que le lithium et ses composés peuvent avoir sur la santé humaine, animale et environnementale. La seconde activité a été ma formation en toxicologie réglementaire des cosmétiques qui a duré deux jours. Elle m'a permis de prendre en main les outils et portails nécessaires ainsi que la méthode de rédaction des dossiers informations produits.

Les semaines suivantes se sont décomposées en cinq activités dont la première a été de rédiger des DIP pour les entreprises extérieures. Sur les seize DIP qui m'ont été confiés, neuf étaient à rédiger entièrement et sept à seulement 70%. La rédaction d'un DIP peut être très rapide comme très longue selon la composition du produit cosmétique. En effet, sur un DIP avec moins de cinq ingrédients, le plus long est certainement d'établir la liste d'allergènes. A l'inverse, lorsque la liste d'ingrédients augmente, il y a plus de chance que l'un d'entre eux ne soit pas présent dans la base de profils toxicologiques, nécessitant alors des recherches bibliographiques pour l'établir. En synthèse, le temps de réalisation d'un DIP avoisine une journée.

En parallèle, le laboratoire devait mettre à jour ses propres dossiers notamment avec la liste des nouveaux allergènes (Annexe 2) et la modification de la formulation des huiles. Au total, j'ai jusqu'ici pu mettre à jour 56 dossiers qui nécessitent, en moyenne, deux à trois heures de travail.

Comme expliqué dans l'introduction, avoir un pôle de toxicologie réglementaire au sein du laboratoire facilite grandement la communication et permet de mettre en place une collaboration avec le pôle de formulation. Ainsi, il m'a été demandé à plusieurs reprises d'effectuer des recherches pour le pôle formulation afin de leur fournir un avis toxicologique sur un ingrédient. Bien souvent des ingrédients moins communs, les recherches pouvaient durer quelques heures.

A la fin de mon premier mois de stage, il m'a été demandé de me renseigner sur le QSAR (Relation Quantitative Structure-Activité), un outil informatique qui, par une relation mathématique, peut estimer les fonctions et activités d'une molécule selon sa structure. Cet outil est aussi un puit d'information pour les profils toxicologiques de par ses nombreuses sources bibliographiques. Le principe de ce travail était donc de prendre en main l'outil pour comprendre comment il pouvait être utile à l'entreprise en diminuant, par exemple, le temps



de recherche nécessaire pour établir les profils toxicologiques. Il m'a fallu environ trois jours pour apprendre à l'utiliser, tester toutes ses fonctionnalités et le présenter ensuite à l'équipe du laboratoire.

La dernière activité a été la mise en place de l'évaluation de l'exposition par inhalation à partir des méthodes du SCCS et de l'ECETOC. La suite de ce rapport vous présentera ce travail préparatoire d'une semaine et qui sera poursuivie durant la seconde partie de mon stage.

Afin d'évaluer la fiabilité de la nouvelle évaluation, celle-ci devait être comparée à une méthode existante et vérifiée. Cependant, la méthode d'évaluation de l'exposition par inhalation du SCCS ne pouvant pas être mise en œuvre, il a été décidé de mettre au point une méthode d'évaluation de l'exposition cutanée s'appuyant sur les méthodes SCCS et ECETOC, à l'image de la méthode d'évaluation de l'exposition par inhalation. Celle-ci a pu être comparée à la méthode d'évaluation de l'exposition cutanée du SCCS, la méthode couramment utilisée aux Laboratoires Lelégard jusque-là. En s'assurant que ces deux méthodes sont non significativement différentes, on pourra estimer par extrapolation que la nouvelle méthode d'évaluation de l'exposition par inhalation n'est pas significativement différente non plus de la méthode SCCS.

Pour aboutir aux deux nouvelles méthodes d'évaluation, une comparaison des méthodes SCCS et ECETOC a été faite pour mettre en lumière leurs différences et leurs similitudes. De cette façon, il était plus facile de pointer les paramètres pouvant faire varier les résultats d'une méthode à une autre.

Concernant l'exposition cutanée, il est vite apparu que les paramètres en communs étaient la concentration du composé (C), le facteur de rétention du produit (F_{ret}), le facteur 1 000 de conversion et le poids corporel du consommateur (pc). Dans la formule du SCCS, il ne restait donc plus que la quantité d'utilisation

par jour (Q) qui n'était pas mentionnée comme telle dans la formule de l'ECETOC. En se penchant sur la question, il a été compris que l'ECETOC calcule le Q à partir de la surface d'application (SA), de la fréquence d'utilisation (FQ) et de l'épaisseur de produit appliquée (TL). Ce dernier paramètre est considéré comme fixe à une valeur de 0,01 cm dans l'outil ECETOC. Or, la TL varie énormément en cosmétique selon le type de produit (crème, masque, parfum...). Ainsi, le calcul de Q était éloigné de la réalité contrairement à la méthode SCCS qui utilise le grammage appliqué sans passer par l'épaisseur. Cet éloignement de la réalité était renforcé par le fait que les FQ proposées par l'outil ne correspondent pas à des produits cosmétiques mais plutôt à des produits ménagers. En effet, le menu déroulant ne propose que quatre valeurs différentes allant de 1 (produit utilisé au maximum une fois par jour) à 0,01 (produit utilisé une fois par an). Il paraissait donc essentiel de revenir à des valeurs cosmétiques pour une bonne évaluation du risque. Il a alors été convenu que la nouvelle méthode d'évaluation utiliserait le Q de la méthode SCCS pour que le risque estimé soit le plus proche possible de la réalité. Enfin, un dernier paramètre restait dans la formule de l'ECETOC : la masse volumique du produit (D). La masse volumique d'un produit va permettre de connaître la quantité exacte de chaque ingrédients dans la masse du produit. Elle donne donc une précision supplémentaire. La méthode SCCS ne la mentionne pas ce qui revient à fixer la masse volumique à 1 pour tout produit cosmétique. Il a été décidé que la masse volumique du produit (fournie sur les fiches de sécurité) serait gardée dans la nouvelle méthode. On obtient la formule suivante :

$$EE = \frac{C\% \times Q \times Fret \times D \times 1000}{pc}$$

Avec : EE (en mg/kg pc/j) l'estimation de l'exposition cutanée
C (en %) la concentration du composant dans le produit cosmétique
Q (en g/j) la quantité de produit



appliquée par jour
 F_{ret} (sans unité) le facteur de rétention
 D (en g/cm³) la masse volumique du produit
1000 (en mg/g) le facteur de conversion
pc (en kg) le poids corporel du consommateur

Concernant l'exposition par inhalation, là aussi les deux méthodes présentent des similitudes. Tout d'abord, la quantité de produit appliquée par jour (Q) dans l'ECETOC comprend la quantité de produit appliquée par utilisation ($a_{product}$) et la fréquence d'application (F_{appl}) du SCCS. Ensuite, ce qui est appelé le TF dans l'ECETOC et le F_{air} dans le SCCS correspond à la même chose : la fraction aéroportée, c'est-à-dire la quantité de produit qui n'atterrit pas sur la peau. D'après la littérature, des expériences ont été réalisées pour mesurer cette fraction à partir de plusieurs types de produits cosmétiques en spray. Les valeurs sont présentées dans le *Tableau 2*.

Produit	Fraction cutanée	Fraction disponible à l'inhalation
Spray déodorant	0,235	0,765
Spray capillaire	0,1	0,9
Eau de toilette	0,8	0,2
Eau de parfum	0,8	0,2

Tableau 2 : Fractions cutanées et fractions disponibles à l'inhalation pour différents produits cosmétiques (D. Comiskey et al. 2017)

Puis plus simplement, on retrouve dans les deux méthodes la concentration du composant (C), le taux d'inhalation (IR ou r_{inh}) et le poids corporel (pc). D'après la méthode ECETOC, le IR est fixé à 1,37 m³/hr. Le facteur de rétention pulmonaire

(F_{ret}) et la fraction respirable (F_{resp}) ne sont pas mentionnés dans la méthode de l'ECETOC. Si l'on décide de considérer le pire cas, ces valeurs sont donc égales à 1. Cela simplifie grandement l'utilisation de la formule étant donné qu'il paraît difficile de trouver ces données dans la littérature et encore plus de les mesurer par expérience au laboratoire. La meilleure solution reste alors de prendre les valeurs maximales, soit 1. Les différences se jouent ensuite sur l'utilisation du modèle des deux boîtes par le SCCS. N'ayant pas la possibilité de mettre en œuvre ce modèle, il manque donc des valeurs dans la formule. L'ECETOC compense ce manque de données en estimant qu'un produit cosmétique est plus à même d'être utilisé dans une salle de bain. On peut alors fixer une valeur de V au volume moyen d'une salle de bain, soit 20 m³. Quant au temps d'exposition (ET ou t), rien n'étant fixé, la littérature indique une valeur d'exposition d'environ 10 à 15 minutes pour les produits en spray (Rothe, H. et al., 2011). De façon à nous placer dans le pire cas pour surévaluer le risque au lieu de le sous-estimer par erreur, nous avons pris la décision de poser une valeur ET fixe de deux heures pour les parfums. Tous les paramètres de la formule du SCCS se retrouvent donc au moins en partie dans la formule de l'ECETOC. Cependant, l'ECETOC prend en compte un dernier paramètre qui est le facteur de dilution (DF). Celui-ci dépend de V , de ET mais aussi de ACH, le renouvellement de l'air. Ce dernier, rattaché au schéma du cosmétique utilisé dans une salle de bain, est d'après l'ECETOC d'une valeur fixe de 0,6 air échangé/hr. En outre, le DF ajoute dans la formule la dilution du produit dans l'air au cours du temps. Tout comme la masse volumique pour l'exposition cutanée, il est question ici de précision. V , ET et ACH étant fixés pour les parfums, on obtient un DF de 0,45 pour ces produits. Après comparaison, la formule du calcul de l'estimation de l'exposition par inhalation est la suivante :

$$\frac{EE_{inh} = C\% \times Q \times TF \times DF \times ET \times IR \times 1000 \times Fret \times Fresp}{V \times pc}$$



Avec : EE_{inh} (en mg/kg pc/j) l'estimation de l'exposition par inhalation
 C (en %) la concentration du composant dans le produit
 Q (en mg/j) la quantité de produit cosmétique utilisée par jour
 TF (en %) le facteur de transfert par inhalation fixé à 0,2 pour les parfums
 DF (sans unité) la fraction de dilution fixée à 0,45 pour les parfums
 ET (en hr) le temps d'exposition fixé à 2h pour les parfums
 IR (en m³/hr) le taux d'inhalation fixé à 1,37 m³/hr
 F_{ret} (sans unité) la fraction de rétention de la substance dans les poumons fixé à 1
 1000 (en mg/g) le facteur de conversion
 F_{resp} (sans unité) la fraction respirable fixé à 1
 V (en m³) le volume de la pièce fixé à 20 m³
 pc (en kg) le poids corporel du consommateur

Une fois les formules établies, un DIP d'eau de parfum que j'avais rédigé a été sélectionné pour servir de premier test. Cette eau de parfum contenait 72% d'éthanol, 25% de parfum et 3% d'eau. La suite des résultats présentera l'application des méthodes d'évaluation de l'exposition cutanée et d'inhalation sur dix molécules de ce produit dont l'une est l'éthanol et les neuf autres sont des composants allergènes du parfum. Les calculs de l'exposition cutanée ont aussi été réalisés avec la méthode du SCCS pour pouvoir faire une comparaison statistique des méthodes.

Voici un exemple complet du calcul de l'estimation de l'exposition cutanée avec l'éthanol :

L'eau de parfum est utilisée 1 fois par jour à hauteur de 0,75 g par utilisation (*P. Cadby et al., 2002*) ce qui équivaut donc à un Q de 0,75 g/j. Etant non rincé, le F_{ret} du produit est de 1

d'après les valeurs SCCS. Le pc est fixé à 70 kg pour la population générale selon le SCCS également. Enfin, l'éthanol est à 72% dans l'eau de parfum et la fiche de sécurité indique une masse volumique de 0,992 pour ce produit. On obtient alors le résultat suivant :

$$EE_{eth} = \frac{C\% \times Q \times Fret \times D \times 1000}{pc}$$

$$EE_{eth} = \frac{72\% \times 0,75 \times 1 \times 0,992 \times 1000}{70}$$

$$EE_{eth} = 7,6526 \text{ mg/kg pc/j}$$

Les résultats de l'estimation de l'exposition cutanée sont présentés dans le *Tableau 3* pour les 10 molécules évaluées.

Le test statistique basé sur ces données avait pour intérêt de savoir si l'ajout du paramètre « masse volumique » avait un impact significatif sur les résultats. Afin de sélectionner le test adapté, la normalité des valeurs a d'abord été testée à l'aide du test Shapiro Wilk sur RStudio. Le choix du test Shapiro Wilk s'est fait de par la petite taille de l'échantillon (< 30). Pour les deux séries de données, la p-value était inférieure à 0,05 (*Annexe 1*). Il n'y avait donc pas de distribution normale des valeurs. De ce fait, le test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées a été sélectionné pour la suite. Celui-ci a donné une p-value de 0,084 supérieure donc à 0,05 (*Annexe 1*). Ainsi, le paramètre « masse volumique » n'a pas d'impact significatif sur les résultats et les deux méthodes peuvent être considérées comme équivalentes. De cette conclusion, il a été déduit que la méthode adaptée d'évaluation de l'exposition par inhalation ne donnerait pas des résultats bien différents de ce que l'on pourrait obtenir avec la méthode du SCCS. Cette nouvelle méthode serait donc une bonne alternative dans un contexte où il ne nous est pas possible de mettre en œuvre la méthode du SCCS.



Molécule	Concentration dans le produit fini (%)	Estimation de l'exposition cutanée (méthode SCCS) (mg/kg pc/j)	Estimation de l'exposition cutanée (nouvelle méthode) (mg/kg pc/j)
Ethyl Alcohol	72	7,71E+00	7,75E+00
acetyl cedrene	1,25	1,34E-01	1,33E-01
benzaldehyde	0,00015	1,61E-05	1,59E-05
Citronellol	0,0001	1,07E-05	1,06E-05
Alpha-terpinene	0,00263	2,82E-04	2,80E-04
benzyl alcohol	0,000475	5,09E-05	5,05E-05
benzyl benzoate	0,000025	2,68E-06	2,66E-06
beta-caryophyllene	0,0597	6,40E-03	6,35E-03
Camphor	0,00025	2,68E-05	2,66E-05
Carvone	0,000375	4,02E-05	3,99E-05

Tableau 3 : Estimation de l'exposition cutanée selon deux méthodes pour 10 composants de l'eau de parfum.

Le calcul de l'estimation de l'exposition par inhalation a été réalisé pour ces mêmes dix molécules (*Tableau 4*). Pour l'éthanol, on obtient :

$$\frac{EE_{inh_eth} = C\% \times Q \times TF \times DF \times ET \times IR \times 1000 \times Fret \times Fresp}{V \times pc}$$

$$\frac{EE_{inh_eth} = 72\% \times 0,75 \times 0,2 \times 0,45 \times 2 \times 1,37 \times 1000 \times 1 \times 1}{20 \times 70}$$

$$EE_{inh_eth} = 0,096 \text{ mg/kg pc/j}$$

Enfin, la dernière étape est de calculer les RCR cutanés et par inhalation. Pour cela, des valeurs de DNEL doivent être trouvées dans la littérature ou calculées à partir de NOAEL ou LOAEL. Le site de l'ECHA contient de nombreux dossiers sur les molécules communément retrouvées en cosmétique. Ces dossiers contiennent

notamment des DNEL calculées à partir de NOAEL ou LOAEL et le détail des facteurs appliqués est fourni, permettant ainsi de refaire les calculs si besoin. Toutes les DNEL utilisées pour le calcul des RCR à l'exception de celles du Bêta-Caryophyllene ont été trouvées dans ces dossiers (site web : echa.europa.eu). Le Bêta-Caryophyllene n'étant pas répertorié dans les dossiers de l'ECHA, une valeur de NOAEL (222 mg/kg pc/j) trouvée sur un avis scientifique de l'EFSA a été utilisée (EFSA, 2015). Le *Tableau 5* reprend les données sélectionnées et présente les RCR cutané, par inhalation et combiné. Les DNEL par inhalation sont toutes données en mg/m³, c'est pourquoi les EE_{inh} ont été converties dans le *Tableau 4*.

D'après les résultats des RCR par voies d'exposition séparées et combinées, ces 10 composants de l'eau de parfum entraînent un risque acceptable pour le consommateur car aucune valeur n'est supérieure à 1.



Molécule	Concentration dans le produit fini (%)	Estimation de l'exposition par inhalation (mg/kg pc/j)	Estimation de l'exposition par inhalation (mg/m ³)
Ethyl Alcohol	72	9,60E-02	2,45E+00
acetyl cedrene	1,25	2,00E-03	4,00E-02
benzaldehyde	0,00015	2,00E-07	5,11E-06
Citronellol	0,0001	1,33E-07	3,41E-06
Alpha-terpinene	0,00263	3,51E-06	8,97E-05
benzyl alcohol	0,000475	6,34E-07	1,62E-05
benzyl benzoate	0,000025	3,34E-08	8,52E-07
beta-caryophyllene	0,0597	7,97E-05	2,04E-03
Camphor	0,00025	3,34E-07	8,52E-06
Carvone	0,000375	5,00E-07	1,28E-05

Tableau 4 : Estimation de l'exposition par inhalation pour 10 composants de l'eau de parfum.

Molécule	DNEL cutanée (mg/kg/j)	RCR cutané	DNEL inhalation (mg/m ³)	RCR inhalation	RCR combiné
Ethyl Alcohol	206	3,70E-02	114	2,15E-02	5,90E-02
acetyl cedrene	0,167	7,96E-01	0,29	1,47E-01	9,42E-01
benzaldehyde	0,67	2,40E-05	4,9	1,04E-06	2,48E-05
Citronellol	196,4	5,40E-08	47,8	7,13E-08	1,30E-07
Alpha-terpinene	0,417	6,70E-04	0,725	1,00E-04	7,94E-04
benzyl alcohol	4	1,26E-05	5,4	3,00E-06	1,56E-05
benzyl benzoate	1,42	1,87E-06	2,48	3,44E-07	2,22E-06
beta-caryophyllene	0,542	1,17E-02	3,885	5,24E-04	1,20E-02
Camphor	5	5,31E-06	4,348	1,96E-06	7,27E-06
Carvone	0,0694	5,74E-04	0,121	1,06E-04	6,80E-04

Tableau 5 : Ratio de Caractérisation du Risque cutané, par inhalation et combiné pour 10 composants de l'eau de parfum.

Discussion

Bien que le calcul d'une RCR par voie d'exposition soit un bon moyen d'évaluer le risque, il ne dispense pas l'établissement d'un profil toxicologique des composants. Une étude a montré que l'éthanol par inhalation n'a que peu d'effets sur des rats (15 males et 15 femelles) exposés à 6 130 ppm d'éthanol 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines. Il a été observé que les femelles étaient plus affectées que les males par l'éthanol. Une diminution des niveaux de neurotransmetteurs thalamus médiadorsal 5-acide hydroxyindoleacétique (5-HIACC) et

hippocampal 5-HT a donc été relevés chez les femelles (*I. Chu et al. 2005*). Une seconde étude visant à évaluer si les gels hydroalcooliques sont sans dangers dans une utilisation courante pour les travailleurs des hôpitaux n'a pu observer aucune absorption cutanée détectable de l'éthanol et les valeurs d'absorption pulmonaires étaient bien en dessous des valeurs considérées comme toxiques pour l'homme. La moyenne d'utilisation du gel hydroalcoolique était de 27,5 g pour 4h de travail et la concentration en éthanol étant de 700 mg/g de gel, les travailleurs étaient exposés à 19,25 g d'éthanol en 4h. (*Ahmed-Lecheheb, D. et al. 2012*). D'après le profil toxicologique de l'éthanol et les données d'utilisation de l'eau de parfum, il est possible de



conclure que la quantité d'éthanol dans le produit n'entrainera pas d'effets sur le consommateur pour les deux voies d'exposition concernées.

Les méthodes adaptées des méthodes du SCCS et de l'ECETOC pour le calcul des estimations des expositions cutanée et par inhalation apparaissent finalement comme des méthodes applicables et équivalentes. Bien qu'il ne soit pas prévu à l'avenir d'utiliser une autre méthode que celle du SCCS pour l'évaluation cutanée, les résultats non significativement différents montrent que cette décision reste envisageable. L'évaluation de l'inhalation quant à elle va pouvoir être utilisée régulièrement pour tout produit nécessitant l'évaluation de cette voie d'exposition. Toutefois, ayant bien conscience du facteur d'incertitude qui persiste concernant cette méthode, si la méthode du SCCS de l'évaluation de l'inhalation devient applicable à l'avenir, une comparaison statistique de ces deux méthodes sera effectuée pour remplacer l'extrapolation utilisée actuellement. Afin de faciliter son utilisation, un Excel a été mis en place à l'image de l'Excel du ECETOC TRA Consumer. En modifiant certaines données et/ou valeurs de l'Excel originel pour que chacune d'elles soit spécifiques aux produits cosmétiques et non plus aux produits ménagers, un nouvel outil simple d'utilisation a pu être créé. A l'avenir, le but serait d'ajouter l'exposition orale (surtout caractéristique des enfants pour les produits cosmétiques) pour que l'outil soit complet et s'adapte à tout cas de produits. Ainsi, en automatisant les calculs après l'entrée des données, il serait possible de gagner du temps sur la rédaction des DIP qui n'ont pas de structure fixe à respecter d'après la réglementation (*Règlement N°1223/2009*). Cet outil comporterait également toutes les ressources nécessaires pour l'adaptation des données (facteurs correctifs, données SCCS de Q, Fret et SA, valeurs ECETOC de IR, V et ACH...) ainsi que leurs sources pour faciliter le travail et permettre de retrouver les données.

Il subsiste tout de même des limites à ce travail.

Premièrement, il n'existe pas encore de méthode pour évaluer le risque des mélanges de composants. En effet, chaque évaluation du risque cosmétique se fait en détaillant le risque pour chaque substance contenue dans le produit. Or, on sait que l'effet cocktail peut être différent d'un effet additif ou même synergique. On peut s'attendre à un mélange de ces effets aboutissant à un risque différent. Pour palier cela, des tests complémentaires peuvent être faits si un ingrédient semble avoir un risque un peu élevé. On retrouve les tests d'Ames pour la mutagénicité, de TUNEL ou des Comètes pour la dégradation d'ADN, des micronoyaux pour les anomalies chromosomiques, de viabilité cellulaire, d'Het-Cam pour l'irritation oculaire, d'absorption cutanée... Deuxièmement, la question des perturbateurs endocriniens se pose car beaucoup de substances n'ont pas été testées sur le sujet. Il serait intéressant que le laboratoire ajoute ce genre de test à ceux qu'il demande régulièrement pour que l'évaluation soit optimale, les perturbateurs endocriniens agissant bien souvent à faible voire très faible dose. Troisièmement, il arrive de se retrouver avec des substances possédant très peu de données. Dans ces cas précis, il est difficile d'établir un POD. Cependant, le *Règlement N°1223/2009* interdit les expériences animales depuis 2009 et demande l'utilisation de méthodes alternatives. L'INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques) a publié un guide sur les méthodes alternatives permettant l'évaluation de l'exposition par inhalation et cite notamment des méthodes *in silico* telles que l'outil QSAR, des méthodes *in vitro* avec la culture cellulaire ou les modèles tissulaires, et la méthode AOP (Adverse Outcome Pathway) (INERIS 2021). Se familiariser avec ces différentes méthodes permettrait de ne pas négliger l'évaluation de ce type de substances.

En conclusion, l'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique est essentiel pour assurer la sécurité des consommateurs et évolue avec les outils scientifiques mis à disposition des



évaluateurs. Il n'y a pas une unique méthode obligatoire à utiliser et il revient à l'évaluateur d'adapter l'évaluation au produit cosmétique pour que la sécurité soit assurée autant que possible.



Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier M. Cyril Lelégard de m'avoir accueillie dans son entreprise pour ce stage et de m'avoir guidée tout du long. Je le remercie de m'avoir partagée ses connaissances et son expérience dans le domaine de la toxicologie réglementaire mais aussi de la chimie quand il le fallait. Sa patience et sa confiance m'ont permis d'acquérir une autonomie enrichissante dans mon travail et les différentes missions qui m'ont été confiées.

Je remercie également Mme Mélissa Demargne et Mme Laurine Flachon pour m'avoir fait découvrir leur travail au sein du laboratoire et de leur constante bonne humeur. Travailler avec elles en production ou sur des questions toxicologiques de formulation a été autant un plaisir qu'un enrichissement sur le travail d'équipe.

Je remercie Mme Amal Baakil pour sa gentillesse et ses conseils qui m'ont permis de m'adapter rapidement à utiliser toutes les nouvelles connaissances acquises en début de stage. Son aide dans nos missions m'a beaucoup apporté au quotidien.

Je tiens à remercier aussi Mme Hélène Tricoire-Leignel pour sa bienveillance, sa disponibilité et son aide précieuse tout au long de cette année master. Je remercie chacun des enseignants et intervenants du Master de Toxicologie et Ecotoxicologie de l'université d'Angers qui m'ont conforté dans l'idée que j'avais finalement trouvé ma voie. Cette année aurait été bien différente sans l'unité et le soutien au sein de la promotion 2023-2024 et je remercie chacun de mes camarades pour cela.

Enfin, je me dois également de remercier la personne qui m'a fait découvrir la toxicologie durant le salon des métiers à l'université de Santé d'Angers en janvier 2021. Bien que je ne sache pas son nom, son intervention a été une révélation pour moi et c'est grâce à elle que je suis aujourd'hui épanouie dans ce master.



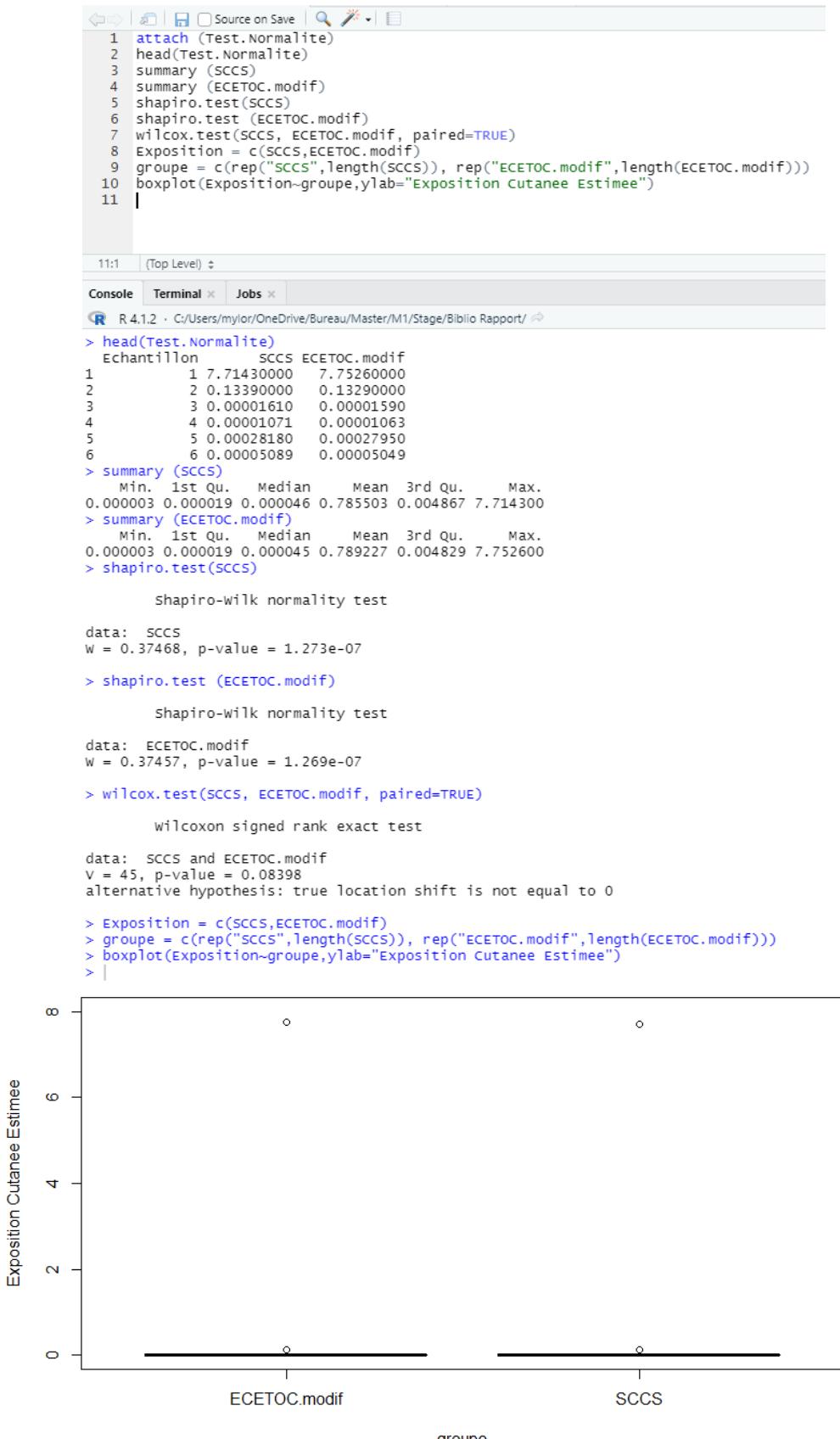
Références bibliographiques

1. Règlement N°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil Relatif aux Produits Cosmétiques
2. Panico, A. *et al.*. Skin Safety and Health Prevention: an Overview of Chemicals in Cosmetic Products. *J Prev Med Hyg* 60(1), 50–57 (2019).
3. Norme européenne NF EN ISO 22716. Cosmétiques — Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) — Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication. AFNOR (2008)
4. Rothe, H. *et al.*. Special aspects of cosmetic spray safety evaluations: principles on inhalation risk assessment. *Toxicol Lett* 205(2), 97–104 (2011).
5. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation 12th revision. SCCS/1647/22 (2023).
6. ECETOC – Technical Report No.124 – Addendum to TR114: Technical Basis for the TRA v3.1, (2014).
7. ECETOC – Technical Report No.86 – Derivation of Assessment Factors for Human Health Risk Assessment, (2003).
8. Kalberlah, F. *et al.*. Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally acting substances in case of limited toxicological data. *Ann Occup Hyg* 46(2), 175–185 (2002).
9. Steiling, W. *et al.*. Principle considerations for the risk assessment of sprayed consumer products. *Toxicol Lett* 227(1), 41-49 (2014).
10. Comiskey, D. *et al.*. Integrating habits and practices data for soaps, cosmetics and air care products into an existing aggregate exposure model. *Regul Toxicol Pharmacol* 88, 144-156 (2017).
11. Cadby, P. *et al.*. Consumer Exposure to Fragrance Ingredients: Providing Estimates for Safety Evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol* 36, 246-252 (2002).
12. Site internet de l'ECHA : <https://echa.europa.eu/fr/home>
13. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on Flavouring Group Evaluation 25, Revision 3 (FGE.25Rev3): Aliphatic hydrocarbons from chemical group 31. *EFSA Journal* 13(4), (2015).
14. Chu, I. *et al.*. Effects of an ethanol-gasoline mixture: results of a 4-week inhalation study in rats. *J Appl Toxicol* 25(3), 193–199 (2005).
15. Ahmed-Lecheheb, D. *et al.*. Dermal and pulmonary absorption of ethanol from alcohol-based hand rub. *J Hosp Infect* 81(1), 31–35 (2012).
16. INERIS – Institut national de l'environnement industriel et des risques. Méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers par inhalation. *Ineris/200367/v1.0*, (2021).



Annexes

Annexe 1 : Programme RStudio et boxplot des données



Annexe 2 : Liste des nouveaux allergènes

- 3-Propyldenephthalide
- 6-Methyl Coumarin
- Acetyl Cedrene
- Alpha isomethyl ionone
- Alpha -Terpinene
- Amyl cinnamal
- Amyl Salicylate
- Amylcinnamyl alcohol
- Anethole
- Anise alcohol
- Benzaldehyde
- Benzyl alcohol
- Benzyl benzoate
- Benzyl cinnamate
- Benzyl salicylate
- Beta -Caryophyllene
- Camphor
- Cananga Odorata Oil/Extract
- Carvone
- Cedrus Atlantica Oil/ Extract
- Cinnamal
- Cinnamomum Cassia Leaf Oil
- Cinnamomum Zeylanicum Bark Oil
- Cinnamyl alcohol
- Citral
- Citronellol
- Citrus Aurantium Bergamia Peel Oil
- Citrus Aurantium Flower Oil
- Citrus Aurantium Peel Oil
- Citrus Limon Peel Oil
- Coumarin
- Dimethyl Phenethyl Acetate
- Ebanol
- Eucalyptus Globulus Oil
- Eugenia Caryophyllus Oil
- Eugenol
- Eugenyl Acetate
- Evernia furfuracea extracts
- Evernia prunastri extracts
- Farnesol
- Geraniol
- Geranyl Acetate



- Hexadecanolactone
- Hexamethylindanopyran
- Hexyl cinnamal
- Hydroxycitronellal
- Isoeugenol
- Isoeugenyl Acetate
- Jasmine Oil/Extract
- Juniperus Virginiana Oil
- Laurus Nobilis Leaf Oil
- Lavandula Oil/ Extract
- Lemongrass Oil
- Limonene
- Linalool
- Linalyl Acetate
- Lippia citriodora absolute
- Mentha Piperita Oil
- Mentha Viridis Leaf Oil
- Menthol
- Methyl 2-octynoate
- Methyl Salicylate
- Myroxylon Pereirae Oil/ Extract
- Narcissus Extract
- Pelargonium Graveolens Flower Oil
- Pinene
- Pinus Mugo
- Pinus Pumila
- Pogostemon Cablin Oil
- Rose Flower Oil/Extract
- Rose Ketone
- Salicylaldehyde
- Santalol
- Santalum Album Oil
- Sclareol
- Terpineol
- Terpinolene
- Tetramethyl acetyl octahydronaphthalenes
- Trimethylbenzenepropanol
- Turpentine
- Vanillin

