

# Environnement règlementaire et qualité des essais cliniques cosmétiques en France

Arnela Kasum

▶ **To cite this version:**

Arnela Kasum. Environnement règlementaire et qualité des essais cliniques cosmétiques en France. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01259688

**HAL Id: dumas-01259688**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01259688**

Submitted on 20 Jan 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux**

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**Année 2016** **N°6**

## Thèse pour l'obtention du

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Arnela KASUM**

Née le 19 juin 1990 à Jajce

le 16 octobre 2015 à Bordeaux

# ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE ET QUALITE DES ESSAIS CLINIQUES COSMETIQUES EN FRANCE

Directeur de THESE

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT

Jury

| | |
|---|---|
| Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT | Président de Thèse |
| Monsieur le Professeur Jean CAMBAR | Juge |
| Monsieur Christophe CHAMARD | Juge |
| Madame Sandrine COURS DARNE | Juge |

**Université de Bordeaux**

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**Année 2016** **N°6**

## Thèse pour l'obtention du

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Arnela KASUM**

Née le 19 juin 1990 à Jajce

le 16 octobre 2015 à Bordeaux

# ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE ET QUALITE DES ESSAIS CLINIQUES COSMETIQUES EN FRANCE

Directeur de THESE

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT

Jury

| | |
|---|---|
| Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT | Président de Thèse |
| Monsieur le Professeur Jean CAMBAR | Juge |
| Monsieur Christophe CHAMARD | Juge |
| Madame Sandrine COURS DARNE | Juge |

# *REMERCIEMENTS*

**A mon Directeur et Président de thèse.**

**Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT,**

**Professeur de Droit et Economie pharmaceutiques,**

**Université de Pharmacie de Bordeaux, Bordeaux,**

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury,*

*Pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre humanité,*

*Pour votre enseignement et le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,*

*Veuillez trouver l'expression de ma gratitude et le témoignage de mon profond respect.*

**A mes Juges.**

**Monsieur le Professeur Jean CAMBAR,**

**Professeur de Biologie Cellulaire honoraire et Doyen honoraire,**

**Université de Pharmacie de Bordeaux, Bordeaux,**

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury,*

*Pour votre implication et votre vivacité d'esprit durant mes années d'études,*

*Pour votre enseignement et le temps que vous m'avez accordé,*

*Recevez mes sincères remerciements en témoignage de ma profonde reconnaissance.*

**Monsieur Christophe CHAMARD,**

**Pharmacien Responsable Opérations Cliniques,**

**Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Toulouse,**

*Pour l'honneur que vous me faites par votre présence en acceptant d'être membre de ce jury,*

*Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail,*

*Pour votre aide précieuse, vos conseils avisés, votre disponibilité et votre gentillesse,*

*Recevez mes sincères remerciements et soyez assuré de toute mon estime.*

**Madame Sandrine COURS DARNE,**

**Chargée d'Assurance Qualité Recherche et Développement.**

**Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Vigoulet-Auzil,**

*Pour l'honneur que vous me faites d'avoir été ma tutrice,*

*Pour votre gentillesse et la confiance que vous m'avez accordée,*

*Pour votre savoir faire, votre implication, votre enseignement et votre soutien à mon égard,*

*Recevez mes sincères remerciements et tout mon respect.*

**A mes parents,**

*Pour avoir cru en moi, m'avoir toujours soutenue et encouragée dans mes choix,*
*Pour l'affection, la tendresse et l'écoute que je trouve auprès de vous,*
*Cette réussite universitaire et professionnelle est aussi la vôtre,*
*Les mots me manquent pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante,*
*Recevez cette thèse en guise de remerciements avec tout mon amour.*

**A ma sœur,**

*Pour ton aide, ton soutien, ton écoute et la patience dont tu as fait preuve à mon égard,*
*Je te suis extrêmement reconnaissante pour toutes ces années,*
*A ton tour de connaître les joies d'une vie étudiante, je te soutiendrai à tout moment,*
*Merci petite sœur. Je t'aime.*

**A mes grands-mères,**

*Pour votre bienveillance, vos attentions et votre présence,*
*Pour vos précieux conseils et votre gentillesse durant ces années d'études,*
*Merci pour vos encouragements à mon égard et votre accompagnement constant,*
*Trouvez dans cette thèse, le témoignage de toute mon affection.*

**A mon oncle et sa famille,**

*Pour toutes les valeurs transmises, celles du travail, de la curiosité et de l'appétit intellectuel,*
*Pour m'avoir donné envie de suivre des études supérieures,*
*Puisse tes enfants et ma nièce connaître le meilleur pour les années à venir,*
*Reçois ce travail avec mes plus sincères remerciements et toute mon affection.*

**A ma cousine,**

*Pour être ma fournisseuse officielle de motivation et de rire à tout instant,*
*Malgré la distance, tu es un véritable moteur dans tous les projets que j'entreprends,*
*Je suis maintenant prête à venir te retrouver sur cet autre continent,*
*Trouve à travers cette thèse, l'espoir de te revoir très prochainement.*

**A ma deuxième famille et à mes frères,**

*Pour votre humanité et votre amitié depuis toutes ces années,*
*Pour votre accueil chaleureux et votre soutien sans faille dans les instants difficiles,*
*Sans vous, ce travail n'aurait jamais abouti,*
*Puisse cette thèse être le témoignage de ma reconnaissance.*

**A ma binôme de Pharmacie, Gwendoline,**

**A mes amies de Pharmacie, Camille, Camille, Ameline et Anne-Sophie,**

*Pour ces six années de réflexion et de travail partagées ensemble,*

*Pour votre amitié, votre soutien et votre bienveillance depuis nos débuts à l'Université,*

*Cette thèse représente la concrétisation de tout notre travail,*

*Recevez par cet ouvrage mon amitié la plus sincère.*

**A la Secte des Prunes, Marie, Claire, Sarah, Bénédicte, Aude, Aurélie, Noémie et Charlène,**

**A tous mes amis qui ont partagé ces années de vie étudiante,**

*Pour votre sympathie, votre humour et votre amitié,*

*Pour toutes ces soirées et tous ces bons moments partagés et à venir,*

*Vos encouragements ont toujours été une bouffée d'oxygène pendant mes heures de travail,*

*Recevez par cet ouvrage mon amitié la plus sincère.*

**A mes collègues de travail et amis des Laboratoires Pierre Fabre,**

*Ma carrière professionnelle a débuté en votre compagnie,*

*Vous m'avez apporté, chacun à votre manière, un enseignement, une formation et un savoir,*

*Chaque jour, vous m'avez fait et vous me faites aimer mon métier,*

*Merci pour tous ces moments agréables partagés en entreprise et en dehors.*

***A mes grands-pères et à ma tante,***

*Qui auraient été si fiers de me voir devenir Docteur en pharmacie.*

*In memoriam.*

***En hommage à mon pays,***

*La Bosnie-Herzégovine.*

# *TABLE DES MATIERES*

**Liste des abréviations** ..... **11**
**Index des figures** ..... **15**
**Index des tableaux** ..... **15**
**Index des annexes** ..... **15**
**Introduction** ..... **17**
**Première partie : Développement et évaluation clinique des produits cosmétiques** ..... **21**
**Chapitre 1 : Développement des produits cosmétiques** ..... **22**
**1. Présentation des produits cosmétiques** ..... **22**
1.1 Définitions ..... 22
1.1.1 Définition des produits cosmétiques ..... 22
1.1.2 Produits frontières aux médicaments ..... 23
1.2 Classification des produits cosmétiques ..... 25
1.2.1 Classification en fonction des utilisations et des zones d'application ..... 25
1.2.2 Classification en fonction des propriétés et des formes physico-chimiques ..... 26
1.3 Composition des produits cosmétiques ..... 26
1.4 Instances de contrôle des produits cosmétiques ..... 27
1.4.1 Instances de contrôle nationales ..... 27
1.4.2 Instances de contrôle européennes ..... 28
1.5 Obligations à respecter avant et après la mise sur le marché des produits cosmétiques ... 29
**2. Cadre juridique des produits cosmétiques** ..... **30**
2.1 Réglementation internationale des produits cosmétiques ..... 30
2.2 Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 ..... 32
2.2.1 Objectifs du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 ..... 32
2.2.2 Modifications apportées par le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 .. 33
**3. Evaluation de la sécurité, de la tolérance et de l'efficacité des produits cosmétiques** ..... **37**
3.1 Evaluation de la sécurité et de la tolérance des produits cosmétiques ..... 38
3.1.1 Rapport sur la sécurité des produits cosmétiques ..... 38
3.1.2 Evaluation de la tolérance des produits cosmétiques ..... 38
3.2 Evaluation de l'efficacité et des effets revendiqués des produits cosmétiques ..... 41
3.2.1 Allégations cosmétiques ..... 41
3.2.2 Méthodes d'évaluation prouvant des effets revendiqués ..... 42
**Chapitre 2 : Evaluation clinique des produits cosmétiques** ..... **44**
**1. Méthodes d'évaluation clinique des produits cosmétiques sur volontaires** ..... **44**
1.1 Programme d'évaluation clinique ..... 44
1.2 Pré-requis à l'évaluation clinique sur volontaires ..... 45
1.2.1 Principes éthiques à l'évaluation clinique sur volontaires ..... 45

1.2.2 Méthodologie des études cliniques ..... 45
1.3 Méthodes d'évaluation clinique des produits cosmétiques sur volontaires ..... 46
1.3.1 Evaluation de la tolérance clinique cutanée sur volontaires ..... 46
1.3.2 Evaluation de l'efficacité sur volontaires ..... 51
**2. Recherche clinique cosmétique ..... 60**
2.1 Similitudes et différences par rapport aux médicaments ..... 60
2.2 Définitions et cadre administratif des recherches cliniques ..... 60
2.2.1 Recherche clinique ..... 60
2.2.2 Recherche biomédicale ..... 61
2.2.3 Recherche visant à évaluer les soins courants ..... 63
2.2.4 Recherche clinique non interventionnelle ..... 64
**Deuxième partie : Environnement réglementaire et qualité des études cliniques cosmétiques…67**
**Chapitre 1 : Environnement réglementaire des études cliniques cosmétiques ..... 68**
**1. Textes régissant la réalisation des études cliniques et la protection des personnes ..... 74**
1.1 Réglementation internationale ..... 74
1.1.1 Code de Nuremberg (1947) ..... 74
1.1.2 Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (1964) ..... 75
1.1.3 Bonnes Pratiques Cliniques et Good Clinical Practices - ICH E6 CPMP/ICH/135/95 (1996)…….. 76
1.2 Réglementations européennes et nationales ..... 77
1.2.1 Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite Loi Huriet-Sérusclat ..... 77
1.2.2 Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 ..... 78
1.2.3 Loi n°2004-806 du 9 août 2004 ..... 80
1.2.4 Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 ..... 82
1.2.5 Arrêtés publiés suite à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 ..... 83
1.2.6 Décision du 24 novembre 2006 ..... 83
1.2.7 Recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques ..... 84
1.2.8 Avis relatifs aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques ..... 85
1.2.9 *Guidelines* relatives aux études cliniques cosmétiques ..... 86
1.3 Perspectives et évolution de la réglementation ..... 86
1.3.1 Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 dite loi Jardé ..... 86
1.3.2 Règlement n°536/2014 du 16 avril 2014 ..... 91
1.3.3 Conséquences des textes pour la réglementation de la recherche clinique ..... 92
**2. Autres textes réglementaires ..... 93**
2.1 Textes relatifs à la protection, la confidentialité et l'intégrité des données ..... 93
2.1.1 Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 dite loi Informatique et Libertés ..... 93
2.1.2 Modifications apportées par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 ..... 94

2.2 Texte relatif à l'aspect financier de la recherche clinique ..... 96
**3. Instances de contrôle et demarches administratives des recherches cliniques ..... 97**
3.1 Instances de contrôle ..... 97
3.1.1 Autorité compétente ..... 97
3.1.2 Comités de Protection des Personnes ..... 98
3.1.3 Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés ..... 100
3.1.4 Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé ..... 100
3.2 Démarches administratives des recherches cliniques ..... 103
**Chapitre 2 : Qualité des études cliniques ..... 111**
**1. Généralites ..... 111**
1.1 Etat des lieux de non-conformités ..... 111
1.2 Politique de qualité ..... 114
**2. Système d'Assurance Qualité ..... 115**
2.1 Système documentaire qualité ..... 115
2.2 Système d'Assurance Qualité en recherche clinique ..... 118
2.3 Modules de formation ..... 120
**3. Système de contrôle qualité ..... 121**
3.1 Contrôle Qualité ..... 121
3.2 Suivi de la recherche ou *monitoring* ..... 123
**4. Audits ..... 125**
4.1 Audit d'essai clinique systématique et pour cause ..... 127
4.2 Audit de système ..... 128
**5. Inspections ..... 128**
**Conclusion ..... 132**
**Bibliographie ..... 135**
**Annexes ..... 149**
**Serment de Galien ..... 167**

# *LISTE DES ABREVIATIONS*

| | |
|---|---|
| **AC** | Autorité Compétente |
| **Afssaps** | Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé |
| **AMM** | Autorisation de Mise sur le Marché |
| **ANSM** | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| **AQ** | Assurance Qualité |
| **AQC** | Assurance Qualité Clinique |
| **ARC** | Attaché de Recherche Clinique |
| **ARPP** | Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité |
| **ARS** | Agence Régionale de Santé |
| **BDD** | Banque De Données |
| **BI** | Brochure Investigateur |
| **BID** | Bénéfice Individuel Direct |
| **BPC** | Bonnes Pratiques Cliniques |
| **BPF** | Bonnes Pratiques de Fabrication |
| **CCPPRB** | Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales |
| **CCTIRS** | Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé |
| **CE** | Communauté Européenne |
| **CMR** | Cancérigène, Mutagène et toxique pour la Reproduction |
| **CNIL** | Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés |
| **COLIPA** | Comité de liaison des Associations Européennes des Industries de la Parfumerie, des Produits Cosmétiques et des Produits de Toilette |
| **Cosmetics Europe** | Comité de liaison des Associations Européennes des Industries de la Parfumerie, des Produits Cosmétiques et des Produits de Toilette ou *European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association* |
| **CPNP** | Portail de Notification des Produits Cosmétiques *ou Cosmetic Product Notification Portal* |
| **CPP** | Comité de Protection des Personnes |
| **CQ** | Contrôle Qualité |
| **CQC** | Contrôle Qualité Clinique |
| **CRF** | Cahier d'observation ou *Case Report Form* |
| **CRO** | Organisation de Recherche clinique par Contrat ou *Contract Research Organisation* |

| | |
|---|---|
| **CSP** | Code de la Santé Publique |
| **CSSC** | Comité Scientifique de la Sécurité des Consommateurs ou *Scientific Committee on Consumer Safety* |
| **DEM** | Dose Erythémateuse Minimale |
| **DGCCRF** | Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes |
| **DGS** | Direction Générale de la Santé |
| **DIP** | Dossier Information Produit |
| **DMOS** | Diverses Mesures d'Ordre Social |
| **ECVAM** | Centre Européen de Validation des Méthodes Alternatives ou *European Centre for the Validation of Alternative Methods* |
| **EI** | Effet Indésirable |
| **EIG** | Effet Indésirable Grave |
| **EM** | Etat Membre |
| **EMA** | Agence Européenne du Médicament ou *European Medicines Agency* |
| **ECVAM ESAC** | Comité Consultatif Scientifique du Centre Européen de Validation des Méthodes Alternatives ou *European Centre for the Validation of Alternative Methods Scientific Advisory Committee* |
| **EudraCT** | Base de données Européenne des Etudes Cliniques ou *European Clinical Trials database* |
| **FDA** | *Food and Drug Administration* |
| **FEBEA** | Fédération des Entreprises de la BEAuté |
| **GCP** | *Good Clinical Practices* |
| **H** | Heure |
| **HRIPT** | *Human Repeated Insulted Patch Test* |
| **ICH** | Conférence Internationale d'Harmonisation ou *International Conference on Harmonization* |
| **JOCE** | Journal Officiel des Communautés Européennes |
| **JORF** | Journal Officiel de la République Française |
| **JOUE** | Journal Officiel de l'Union Européenne |
| **Min** | Minute |
| **Ml** | Millilitre |
| **MQ** | Manuel Qualité |
| **NC** | Non-conformité |
| **OCDE** | Organisation de Coopération et de Développement Economique |
| **OTC** | *Over the Counter* |
| **POS** | Procédure Opératoire Standardisée |
| **RBM** | Recherche BioMédicale |

| | |
|---|---|
| **ROAT** | Test d'applications répétées en ouvert ou *Repeated Open Application Test* |
| **SPF** | Facteur de Protection Solaire ou *Solar Protection Factor* |
| **TCFS** | Test Clinique Final de Sécurité |
| **UE** | Union Européenne |
| **UV** | Ultra-Violets |
| **2D** | Deux Dimensions |
| **3D** | Trois Dimensions |

# *INDEX DES FIGURES*

Figure 1 : Obligations réglementaires en fonction des typologies de recherche selon la loi Jardé ..... 89
Figure 2 : Procédure de traitement des données à caractère personnel ..... 96
Figure 3 : Répartition des comités de protection des personnes..... 99
Figure 4 : Démarches réglementaires à mettre en œuvre en fonction de la catégorie des recherches..102
Figure 5 : Soumission des dossiers de demande d'autorisation et des dossiers de demande d'avis d'une recherche biomédicale……..107
Figure 6 : Structure et composantes du système documentaire qualité..... 116
Figure 7 : Etapes de création d'un document qualité..... 117
Figure 8 : Objectifs des procédures opératoires standardisées en recherche clinique..... 120

# *INDEX DES TABLEAUX*

Tableau 1 : Techniques de mesure de l'efficacité des produits cosmétiques ..... 58
Tableau 2 : Réglementation relative aux recherches interventionnelles ..... 70
Tableau 3 : Réglementation internationale des recherches biomédicales des produits cosmétiques .... 71
Tableau 4 : Réglementation européenne des recherches biomédicales des produits cosmétiques..... 72
Tableau 5 : Réglementation française des recherches biomédicales des produits cosmétiques..... 73
Tableau 6 : Nouvelle typologie des recherches cliniques suite à la loi Jardé..... 88
Tableau 7 : Démarches réglementaires en fonction de la typologie de recherche selon la loi Jardé .... 90
Tableau 8 : Mauvaises pratiques des études cliniques ..... 113

# *INDEX DES ANNEXES*

Annexe 1 : Arrêtés relatifs à la réalisation des recherches biomédicales portant sur des produits de santé……..149

Annexe 2 : Arrêtés relatifs à la réalisation des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain……150

Annexe 3 : Arrêtés relatifs à la réalisation des recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques…….…....151

Annexe 4 : Demande d'autorisation auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et de demande d'avis du comité de protection des personnes relative à une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (02/04/2007)……..……....152

Annexe 5 : Courrier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (02/04/2007)…….…….164

# *INTRODUCTION*

Les produits cosmétiques ont de tout temps accompagné l'histoire de l'homme au travers du soin de la peau. Ce soin peut revêtir diverses formes : embellir, traiter ou compenser les signes de l'âge…
A partir du XIXème siècle, les découvertes scientifiques et l'industrialisation ont modifié le visage de la cosmétologie. Parfums de synthèse, dérivés pétroliers, tensioactifs synthétiques et stabilisateurs d'émulsions, ces nouveaux ingrédients et les formulations complexes caractérisent la cosmétique moderne.

Avec l'évolution de la société, les avancées technologiques et le vieillissement de la population, les produits cosmétiques ont acquis une place prépondérante dans la civilisation. Leur usage est un besoin quotidien indispensable. Autant chez les femmes que chez les hommes, l'apparence physique est devenue une préoccupation essentielle. Dans ce contexte, le marché des produits cosmétiques est un marché dynamique et en constante évolution. Ce secteur croissant connait un réel succès auprès de ses consommateurs. En effet, les industries nationales et internationales cosmétiques développent, chaque jour, des produits toujours plus spécifiques et plus innovants, adaptés à chacun et fonction du sexe, de l'âge, du type de peau de chaque individu. Ainsi, une importante diversité de produits existe sur le marché, ces derniers alliant des techniques de plus en plus innovantes. Les produits cosmétiques ont donc évolué, présentant des effets tangibles, souvent scientifiquement démontrables. La cosmétologie étant l'étude de la peau et de l'interface entre l'individu et la société, elle évolue aujourd'hui vers une cosmétologie dite « de soin » faisant intervenir des données scientifiques de développement à l'image du médicament.

Le développement des produits cosmétiques est exponentiel. Il est lié à la recherche scientifique et à la demande des consommateurs. Pour ces derniers, les demandes d'informations scientifiques sont de plus en plus nombreuses, précises et documentées. En effet, les produits cosmétiques ont longtemps été considérés comme étant anodins et sans risque pour la santé humaine contrairement aux médicaments. Ces produits étant utilisés quotidiennement, il apparaît évident qu'ils ne doivent pas nuire à la santé humaine. Cependant, des effets indésirables (EI) sont susceptibles d'apparaître suite à leur application. De part l'influence des médias et le développement des connaissances sur les matières premières, certains produits et ingrédients sont de plus en plus remis en cause pour leurs effets néfastes potentiels. Dans ce contexte, un contrôle de la réglementation et du développement des produits cosmétiques est indispensable pour éviter les risques liés à leur utilisation.

La réglementation en matière de produits cosmétiques est ancienne et complexe. Elle a évolué au cours du temps afin de garantir et d'assurer au consommateur un maximum de sécurité. La France a été le pays européen précurseur en matière de réglementation cosmétique. L'origine de sa mise en place remonte à l'affaire du talc Morhange, en 1972, restée dans les mémoires : de l'hexachlorophène a été découvert dans de la poudre de talc. Cette erreur a provoqué la mort de trente six nourrissons. Suite à ce drame de santé publique, la première réglementation en matière de produits cosmétiques, dite "loi Veil", a été mise en place en 1974 par Simone Veil, ancienne Ministre de la santé. Par la suite, cette réglementation s'est étendue à l'Europe grâce à la Directive du Conseil n°76/768/CEE du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des Etats Membres (EM) relatives aux produits cosmétiques (1) et à ses évolutions. En particulier, sept amendements successifs de cette directive ont permis la naissance du dossier cosmétique, l'interdiction de réalisation de tests de produits cosmétiques sur les animaux et l'obligation de réalisation d'études cliniques supportant les revendications des produits. En Europe, le texte de référence en matière de produits cosmétiques, depuis le 11 juillet 2013, est le Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (2).

L'objectif du développement des produits cosmétiques est d'apporter la preuve de la sécurité et de l'efficacité de ces derniers. Suite à l'interdiction des tests de produits cosmétiques réalisés sur les animaux, seuls des tests *in vitro* réalisés à l'aide de méthodes alternatives et des études *in vivo* dites études cliniques, permettent de justifier des allégations cosmétiques des produits. La réalisation d'études cliniques chez l'homme est une étape cruciale au développement des produits cosmétiques. Dans une optique de sécurité et d'efficacité, l'évaluation et la recherche clinique comportent plusieurs étapes allant de l'évaluation toxicologique et sensorielle à l'étude de la tolérance et de l'efficacité des produits. Ces études sont conduites dans le respect de la liberté de l'être humain et dans le respect de la réglementation en vigueur. La recherche clinique est donc au cœur des avancées scientifiques et de l'amélioration de l'efficacité, de la qualité et de la sécurité de produits innovants ou déjà présents sur le marché.

Un cadre scientifique, éthique et juridique permet de garantir les droits et la sécurité des volontaires participant à une recherche clinique. Dans le cadre du développement des produits cosmétiques, différentes typologies d'études sont réalisées. Les études cliniques cosmétiques peuvent être interventionnelles ou non interventionnelles. En fonction de la typologie de l'étude, le cadre réglementaire de la recherche clinique est très différent se rapprochant ou non de celui du médicament. Néanmoins, quels que soient la typologie de l'étude et le produit à l'étude, assurer la conformité réglementaire des activités cliniques afin de garantir la sécurité des sujets participant est primordial. Dans une optique d'homogénéisation des pratiques et des procédures administratives de recherche clinique des produits de santé, le cadre réglementaire de la recherche clinique est aujourd'hui en pleine évolution en France et en Europe. La publication et la mise en application prochaine du Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de

médicaments à usage humain (3) vient à nouveau bouleverser et contraindre la réalisation et la pratique de la recherche clinique.
Face à ce contexte réglementaire de plus en plus exigeant et contraignant en matière de recherche clinique les entreprises doivent mettre en place et maintenir un système qualité efficace et durable. La qualité des essais cliniques est assurée par des activités d'Assurance Qualité Clinique (AQC) régies par la rédaction de Procédures Opératoires Standardisées (POS) et par la réalisation de modules de formation encadrant toutes les étapes de la recherche. Ce système qualité regroupe également des activités de Contrôle Qualité Clinique (CQC) régies par du *monitoring* et des activités d'audits et d'inspections.

Dans cette thèse, sont présentés, dans une première partie, le développement et l'évaluation clinique des produits cosmétiques.
Un premier chapitre est consacré au développement des produits cosmétiques à travers leur présentation, leur réglementation et leur évaluation afin de garantir leur sécurité, leur tolérance et leur efficacité avant leur mise sur le marché.
Puis dans un deuxième chapitre, sont décrites les méthodes d'évaluation d'efficacité et de tolérance clinique des produits cosmétiques sur des volontaires sains avant leur mise sur le marché. Un focus est fait sur la recherche clinique cosmétique et son cadre administratif.

Par la suite, dans une deuxième partie, sont développés l'environnement réglementaire et les règles de qualité clinique à respecter lors de la réalisation des études cliniques sur volontaires.
Un premier chapitre est ainsi dédié aux textes réglementaires encadrant la recherche clinique afin de garantir la sécurité des sujets participant à une étude en fonction de la typologie de l'étude clinique et du produit à l'étude. En particulier, sont étudiées la réglementation relative à la réalisation des études cliniques cosmétiques interventionnelles et non interventionnelles et la protection des personnes au niveau international, européen et national ainsi que la réglementation relative à la protection, la confidentialité et l'intégrité des données personnelles des sujets participant à l'étude. Les perspectives d'évolution de la réglementation concernant la recherche clinique sont évoquées. En fin de chapitre, les instances de contrôle et les démarches administratives des recherches cliniques sont décrites.
Enfin, le dernier chapitre oriente la réflexion vers les activités d'AQC, de CQC, d'audits et d'inspections se déroulant lors de la réalisation d'une étude clinique. Sont présentées, dans un premier temps, des généralités concernant la qualité des études cliniques. Puis, sont détaillées les activités d'AQC à travers la présentation du système documentaire qualité et les modules de formation. L'activité de CQC est développée autour des activités de *monitoring*. Enfin, les activités d'audits et d'inspections sont examinées pour terminer cette thèse.

# *PREMIERE PARTIE*

# *DEVELOPPEMENT ET EVALUATION CLINIQUE*

# *DES PRODUITS COSMETIQUES*

---

Dans cette première partie sont étudiés le développement et l'évaluation clinique des produits cosmétiques.

Un premier chapitre est consacré au développement des produits cosmétiques à travers une présentation générale de ces derniers. Puis, sont détaillées les exigences et les modifications apportées par le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 (2). Ce chapitre se termine par la présentation des modalités d'évaluation des produits cosmétiques au cours de leur développement et avant leur mise sur le marché.

Par la suite, dans un deuxième chapitre, sont présentées les méthodes d'évaluation clinique des produits cosmétiques sur volontaires sains, les études de tolérance et les études d'efficacité, ainsi que la recherche clinique cosmétique.

# *CHAPITRE 1 : DEVELOPPEMENT DES PRODUITS COSMETIQUES*

## *1. PRESENTATION DES PRODUITS COSMETIQUES*

Dans les années 1970, les produits cosmétiques ont connu leur premier texte réglementaire européen inspiré du modèle français. Sous l'impulsion de la Commission européenne, la réglementation cosmétique n'a cessé d'évoluer, de se préciser et de se complexifier d'années en années. C'est ainsi qu'en 2013, tant en France qu'en Europe, le cadre réglementaire des produits cosmétiques a connu un changement important. Texte de référence depuis des années, la Directive du Conseil n°76/768/CEE du 27 juillet 1976, parue le 27 septembre 1976 au Journal Officiel de la Communauté Européenne (JOCE) (1), a été abrogée au mois de juillet 2013. Elle a été remplacée définitivement par le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 et paru le 22 décembre 2009 au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) (2).

### 1.1 Définitions

#### 1.1.1 Définition des produits cosmétiques

La définition européenne des produits cosmétiques est décrite dans l'article 2 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 : « *On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux*

*et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* » (2). En droit français, les produits cosmétiques sont définis par l'article L. 5131-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (4). A travers cette définition, les trois critères fondamentaux de qualification des produits cosmétiques sont mis en évidence : la forme physico-chimique, les zones d'application et les propriétés du produit. Cependant, cette définition laisse place à des interprétations relevant des limites, en particulier, celle de définir les statuts des produits.

### 1.1.2 Produits frontières aux médicaments

Certains produits cosmétiques, parfois qualifiés de « cosmétiques traitants », de « dermo-cosmétiques » ou de « produits frontières », se sont rapprochés peu à peu dans leur positionnement des médicaments. Il est alors parfois difficile de distinguer leurs statuts. La frontière entre les deux produits est quelquefois floue. Les produits frontières correspondent à une catégorie de produits non connue en droit français. Ces produits, qui se situent à la frontière des médicaments, sont en réalité des produits pour lesquels il existe un doute sur leur qualification et qui sont par conséquent à l'origine de nombreux litiges (5).

La définition européenne des médicaments est précisée dans la Directive n°2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (6) modifiée par la Directive n°2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (7). Les transpositions en droit national français ont été intégrées au travers de la loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (8) qui a modifié l'article L. 5111-1 du CSP. La définition des médicaments est donnée par l'article L. 5111-1 du CSP « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » (9). A travers cette définition, les deux critères fondamentaux de reconnaissance des médicaments sont mis en évidence : la présentation et les propriétés des produits, en particulier leur efficacité thérapeutique.

Les définitions des médicaments et des produits cosmétiques génèrent des difficultés à différencier clairement les statuts. La principale différence réside dans les propriétés des produits. Les médicaments présentent clairement une efficacité thérapeutique vis à vis d'un individu malade. Les produits cosmétiques présentent, quant à eux, une efficacité physiologique limitée à l'enveloppe cutanée ou aux muqueuses d'un individu (10). Cependant, la définition ne précise pas que les produits

cosmétiques sont destinés uniquement aux peaux saines. Les peaux pathologiques peuvent donc également être concernées à condition qu'aucune revendication thérapeutique ne soit présentée. La délimitation de la frontière entre les médicaments et les produits cosmétiques en est donc d'autant plus difficile.

Les produits cosmétiques sont « *destinés à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain* ». Il a longtemps été considéré que les produits cosmétiques ne pénétraient pas les couches superficielles de l'épiderme. Cependant, la définition ne spécifie pas ce qui peut survenir entre l'application et le résultat. De ce fait, elle n'exclut pas totalement une action en profondeur. Une deuxième limite apparait puisqu'aucun effet systémique ne devrait résulter de cette absorption.
Les termes « *exclusivement ou principalement* » présents dans la définition des produits cosmétiques sont également à l'origine d'ambiguïtés. Ils évoquent l'existence de fonctions à caractère accessoire. Initialement, cette partie de la définition était prévue pour les produits cosmétiques possédant deux propriétés dont l'une était principale par rapport à l'autre. Cependant, ces termes autorisent des fonctions secondaires sans qu'elles ne soient précisées. Comme pour les peaux pathologiques, les allégations ne doivent évidemment pas relever de la thérapeutique sous peine de basculer vers la définition des médicaments. En revanche, rien n'empêche la revendication d'effets bénéfiques pour la santé ou d'allégations thérapeutiques déguisées puisque celles-ci sont alors tempérées (11).

Sont considérés comme des médicaments, les produits contenant une substance ayant une activité thérapeutique ou des substances vénéneuses à des doses et des concentrations supérieures à celles fixées par la liste donnant pour chaque substance vénéneuse et pour chaque type de produit les doses et concentrations à ne pas dépasser ou ne figurant pas sur cette liste (10).

Pour certains produits, le statut est discutable au regard des définitions classiques. C'est le cas :

- Des produits ayant un statut de médicament et une indication cosmétique. Par exemple, les produits à base de trétinoïne dans le domaine de l'acné (LOCACID® 0,05% crème), à base de minoxidil dans le domaine de l'alopécie (ALOPEXY® 2% solution pour application cutanée) ou à base de toxine botulique dans le domaine des antirides (VISTABEL® 0,1 ml poudre pour solution injectable)… ;
- Des produits cosmétiques d'accompagnement des traitements dont la visée réelle est de supplanter les médicaments, souvent avec succès, et de passer du statut d'accompagnant à celui de remplaçant. Ces produits sont particulièrement présents dans le domaine de l'acné ;
- Des produits cosmétiques ayant des effets secondaires attendus. Ce sont, par exemple, ceux contenant des acides α-hydroxylés alors qu'il est sous-entendu dans la définition des produits cosmétiques qu'ils n'entraînent pas d'effets secondaires ;
- Des produits cosmétiques ne contenant aucun principe actif reconnu mais classés comme des médicaments et remboursés (DEXERYL® crème) ;
- Des *peelings* non classés (12).

Au vu des définitions des médicaments et des produits cosmétiques, la notion de produits frontières se révèle être un enjeu extrêmement important pour le développement des produits. Selon le statut des produits, la réglementation est différente en terme de pré-requis, de temps et de coûts de développement. Contrairement aux médicaments qui nécessitent un développement long, coûteux et très rigoureux, les produits cosmétiques bénéficient d'une démarche plus courte et ne nécessitent pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (11).

## 1.2 Classification des produits cosmétiques

Le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 fixe la liste des différentes catégories de produits cosmétiques. Cette liste sert d'orientation pour leur classement et contribue à délimiter leur champ d'application. Les produits peuvent être classés en fonction de leurs utilisations et de leurs zones d'application ou en fonction de leurs propriétés et de leurs formes physico-chimiques.

### 1.2.1 Classification en fonction des utilisations et des zones d'application

D'après le préambule des annexes II à VI du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 :

- Les produits à rincer doivent être enlevés après application sur la peau, le système pileux ou les muqueuses ;
- Les produits sans rinçage peuvent rester en contact prolongé avec la peau, le système pileux ou les muqueuses ;
- Les produits pour les cheveux et la pilosité faciale sont à appliquer sur les cheveux ou le système pileux du visage, à l'exception des cils ;
- Les produits pour la peau sont destinés à être appliqués sur la peau ;
- Les produits pour les lèvres sont destinés à être appliqués sur les lèvres ;
- Les produits pour le visage sont destinés à être appliqués sur la peau du visage ;
- Les produits pour les ongles sont destinés à être appliqués sur les ongles ;
- Les produits bucco-dentaires sont réservés à une application sur les dents ou les muqueuses de la cavité buccale ;
- Les produits destinés aux muqueuses sont réservés à une application sur les muqueuses de la cavité buccale, sur le bord des yeux ou des organes génitaux externes ;
- Les produits pour les yeux sont destinés à être appliqués à proximité des yeux ;
- Les produits à usage professionnel sont réservés à une application et à une utilisation par des individus dans l'exercice de leur activité professionnelle (2).

### 1.2.2 Classification en fonction des propriétés et des formes physico-chimiques

Le considérant n°7 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 établit la liste des différentes catégories de produits cosmétiques. Sont considérés comme produits cosmétiques, tous les produits répondant aux objectifs de beauté et de bien-être tels que les :

- Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau (mains, visage, pieds) ;
- Masques de beauté ;
- Fonds de teint (liquides, pâtes, poudres) ;
- Poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle ;
- Savons de toilette, savons déodorants ;
- Parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;
- Préparations pour le bain et la douche (sels, mousses, huiles, gels) ;
- Dépilatoires ;
- Déodorants et antiperspirants ;
- Produits de soins capillaires : les colorants capillaires, les produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation, les produits de mise en plis, les produits de nettoyage (lotions, poudres, shampooings), les produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles) ;
- Produits de coiffage (lotions, laques, brillantines) ;
- Produits pour le rasage (savons, mousses, lotions et autres produits) ;
- Produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux ;
- Produits destinés à être appliqués sur les lèvres ;
- Produits pour l'hygiène dentaire et buccale ;
- Produits pour les soins et le maquillage des ongles ;
- Produits pour les soins intimes externes ;
- Produits solaires ;
- Produits de bronzage sans soleil ;
- Produits permettant de blanchir la peau ;
- Produits antirides (2).

## 1.3 Composition des produits cosmétiques

La composition des produits cosmétiques est fonction des formes physico-chimiques, des zones d'application et des propriétés des produits. Toutefois, tous les produits sont composés d'excipients, d'additifs, d'adjuvants et d'ingrédients actifs s'ils revendiquent une activité.

Les excipients ou véhicules (du latin *excipere* signifiant transporter) sont les supports des ingrédients actifs. Par leur composition, ils modulent la pénétration des actifs à travers la peau. Certains excipients favorisent une action exclusivement superficielle, certains permettent un passage à travers la couche

cornée et d'autres conduisent les actifs jusqu'au derme. Ils peuvent avoir un rôle de protection ou une activité. Les excipients sont les solvants dans les lotions, les émulsions dans les crèmes, les mélanges résine-solvants dans les vernis…
Les additifs sont des substances ajoutées en petite quantité à la formulation. Ils font partie des excipients et sont généralement indispensables. Ils sont essentiellement représentés par les conservateurs, les antioxydants, les parfums, les colorants et les filtres ultra-violets (UV).
Enfin, les adjuvants (du latin *adjuvare* qui signifie aider) sont des substances ajoutées en petites quantités à la formulation pour compléter le rôle de l'excipient. Ils ne sont pas toujours indispensables. Ce sont les gélifiants, les épaississants et les humectants (13).

Les ingrédients entrant dans la composition des produits cosmétiques doivent être conformes aux articles 14 et 15 et aux annexes II, III, IV, V et VI du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 (2). La réglementation prévoit des listes négatives de substances interdites ou de substances à usage restreint et des listes positives de substances autorisées. Ces listes sont révisées régulièrement par les instances européennes, en lien avec les Autorités Compétentes (AC) de chaque EM. Elles sont ensuite rendues opposables dans tous les pays de l'Union Européenne (UE) (14).

## 1.4 Instances de contrôle des produits cosmétiques

En France et en Europe, la surveillance et l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits cosmétiques entrent dans le champ de compétence de différentes instances de contrôle.

### 1.4.1 Instances de contrôle nationales

En France, ce sont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) et la Direction Générale de la Santé (DGS) qui s'assurent du respect de la réglementation par les industriels et qui ont en charge la surveillance du marché (14) (15).

Selon l'article L. 5311-1 du CSP modifié par la loi n°2013-442 du 30 mai 2013 (article 8), l'ANSM est un établissement public de l'Etat, placé sous la tutelle du Ministre chargé de la santé. Cette agence procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique. Elle participe à l'application des lois et règlements et prend des décisions relatives à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au courtage, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation de ces produits (16) (17). Créée officiellement le 1er mai 2012, l'ANSM est venue remplacer l'ancienne Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) dont elle

a repris les missions, les droits et les obligations, avec des prérogatives et des exigences renforcées. Si cette refonte a été effectuée dans le but de restaurer la confiance des citoyens vis-à-vis des produits de santé et notamment vis-à-vis des médicaments, l'Agence garde toujours les produits cosmétiques dans son domaine de compétence, sa principale mission dans ce cadre étant d'en garantir l'efficacité, la qualité et le bon usage. Elle peut à ce titre mener des évaluations, publier des rapports d'évaluation sur la sécurité des produits ou des ingrédients cosmétiques, émettre des recommandations à destination des professionnels ou du grand public, diffuser des alertes et des informations, diligenter des enquêtes, exercer des activités de contrôle en laboratoire, conduire des inspections sur les sites de fabrication et de recherche et travailler en coordination avec les services européens pour faire évoluer la réglementation. Elle assure également la surveillance des EI via le système de la cosmétovigilance (18).

Service de l'État dépendant du ministère des Finances, la DGCCRF est chargée de veiller à la régulation et au bon fonctionnement des marchés sous leurs divers aspects. À ce titre, elle organise ses actions autour de trois missions qui sont la régulation concurrentielle des marchés (contrôle des concentrations, pratiques commerciales déloyales, lutte contre les contrefaçons...), la protection des consommateurs (règles d'étiquetage, de composition et de dénomination des marchandises...), la sécurité des consommateurs (contrôle et suivi de la dangerosité des produits en s'appuyant sur l'expertise de ses laboratoires communs avec les services des Douanes). Son domaine de compétences inclut tous les services et les produits de consommation parmi lesquels les produits cosmétiques (19).

La DGS prépare la politique de santé publique et contribue à sa mise en œuvre. Son action se poursuit à travers quatre grands objectifs : préserver et améliorer l'état de santé de la population, protéger la population des menaces sanitaires, garantir la qualité, la sécurité et l'égalité dans l'accès au système de santé et enfin mobiliser et coordonner les partenaires (20).

### 1.4.2 Instances de contrôle européennes

En Europe, le respect de la réglementation cosmétique est assuré par le Conseil européen, la Commission européenne et le Comité de liaison des Associations Européennes des Industries du Parfum, des Produits Cosmétiques et des Produits de Toilette appelé Cosmetics Europe (anciennement le COLIPA).

Le Conseil européen assure la mise en place de recommandations sur l'utilisation et la composition des produits cosmétiques (15).

La Commission européenne établit des directives sur les méthodes d'analyses et sur l'adaptation au progrès technique des annexes du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 (15).

Enfin, Cosmetics Europe est une association qui représente les industries cosmétiques et les associations professionnelles nationales en Europe. Elle défend les intérêts de plus de quatre mille entreprises allant de la multinationale à la petite et moyenne entreprise. Elle est l'un des interlocuteurs majeurs des autorités scientifiques et réglementaires européennes. Elle publie également des *guidelines* et des recommandations à destination des industriels dans l'utilisation des produits cosmétiques (21).

## 1.5 Obligations à respecter avant et après la mise sur le marché des produits cosmétiques

Les produits cosmétiques ne font pas l'objet d'une AMM contrairement aux médicaments. Néanmoins, il incombe à la personne responsable de commercialiser des produits sûrs pour la santé humaine. Selon le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009, des obligations sont à respecter avant et après la mise sur le marché des produits. La personne responsable doit s'assurer avant la mise sur le marché :

- De la commercialisation de produits sûrs pour la santé humaine lorsqu'ils sont utilisés dans des conditions normales d'emploi ou raisonnablement prévisibles (article 3) ;
- De la fabrication des produits selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (article 8) ;
- De l'évaluation de la sécurité des produits (article 10) ;
- De la constitution du Dossier Information Produit (DIP) (article 11) ;
- Des notifications des produits à la Commission européenne (article 13) ;
- Du respect de la composition des produits (articles 14, 15, 16, 17 et annexes) ;
- Du respect de l'interdiction de l'expérimentation animale (article 18) ;
- Du respect des règles d'étiquetage sur les récipients et les emballages (article 19) ;
- Du respect des allégations des produits (article 20) (2) (22).

Des obligations sont aussi à respecter après la mise sur le marché des produits par la personne responsable et par les instances de contrôle. Elles sont définies par le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 mais également par le Code de la consommation. La personne responsable doit s'assurer :

- De l'accès à l'information au public (article 21) ;
- De la mise en place d'un service de cosmétovigilance et de la communication des Effets Indésirables Graves (EIG) à l'AC (article 23) ;
- Des informations diffusées sur les substances (article 24) ;
- De la déclaration des ventes (selon la loi n°2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale et l'article L. 5121-18 du CSP) ;

- De l'obligation de signalement aux AC des risques présentés par les produits en indiquant notamment les actions engagées afin d'écarter ces risques (articles 5 et 6 et article L. 221-1-3 du Code de la consommation).

De plus, l'ANSM et la DGCCRF assurent la surveillance de la conformité au Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 à travers des inspections et des contrôles effectués sur les produits cosmétiques mis sur le marché (article 22). En particulier, ces deux instances examinent les DIP, réalisent des vérifications physiques sur les produits et des contrôles en laboratoire sur la base d'échantillons. Enfin, ils assurent des contrôles de conformité aux BPF (2) (22).

# *2. CADRE JURIDIQUE DES PRODUITS COSMETIQUES*

Le cadre juridique des produits cosmétiques diffère en fonction des pays. Un produit cosmétique peut, dans certains cas, être soumis aux mêmes contraintes que les médicaments en fonction de la réglementation locale des pays.

Il existe toutefois des similitudes sur la majorité des marchés.

- La personne qui commercialise le produit en a la complète responsabilité concernant la sécurité ;
- Le contrôle de la commercialisation est à la charge des autorités compétentes ;
- L'approbation préalable à la commercialisation par les autorités compétentes n'est pas nécessaire ;
- Tous les modes de distribution sont possibles ;
- L'utilisation du produit cosmétique ne doit pas être nocive pour la santé du consommateur (23).

## 2.1 Réglementation internationale des produits cosmétiques

Même si une harmonisation au niveau international est encore utopique en raison des différences de systèmes politiques et des cultures de chaque pays, une convergence s'impose à l'industrie cosmétique et a déjà été initiée par plusieurs pays. Cette convergence passe par la mise en place de lignes directrices techniques ou de normes reconnues internationalement. Les cadres réglementaires actuels pour les produits cosmétiques dans les principaux marchés (l'UE, les Etats-Unis, le Japon et le Canada) suivent plusieurs modèles (23).

- La définition des produits cosmétiques en Europe comprend une liste restrictive d'ingrédients et une liste positive d'ingrédients autorisés. Les données de sécurité de chaque ingrédient doivent être évaluées. Le cadre juridique européen garantit la sécurité du produit mais permet toutefois une innovation scientifique importante, point capital sur un marché compétitif en essor. Plusieurs pays émergents (Brésil, Argentine, Colombie, Vietnam, Afrique du Sud…) ont construit leur réglementation sur celle de l'UE.

- Le système réglementaire des Etats-Unis comprend une définition plus étroite des produits cosmétiques comportant peu de restrictions sur les ingrédients pouvant être utilisés et les types de tests de sécurité à réaliser. Ainsi, ce modèle ne requiert que peu d'informations concernant les données de sécurité. Cependant, en fonction des revendications des produits ou des ingrédients présents (ingrédients possédant un effet thérapeutique connu), des produits pouvant être qualifiés de produits cosmétiques dans le modèle européen dépendent alors de la réglementation des médicaments en vente libre OTC (*Over The Counter*).

- Le système réglementaire de deux marchés majeurs, le Canada et le Japon, se situe entre les deux modèles précédents. Le modèle Canadien est similaire au modèle des Etats-Unis mais avec une liste restrictive plus longue qui est la *Cosmetic Ingredient Hotlist*, réalisée après publication de celle applicable en UE. Le système réglementaire Japonais, quant à lui, est similaire au modèle européen mais il existe une troisième catégorie de classification, les *quasi-drugs*. Ce sont des produits qui contiennent des substances « actives » qui ont une action pharmacologique limitée et qui génèrent des effets spécifiques, par exemple, ils favorisent la repousse des cheveux. Ces produits permettent de prévenir les problèmes de la peau et des cheveux sans pour autant soigner activement, action réservée aux médicaments. Les *quasi-drugs* sont des cosmétiques avec une revendication ou une indication répertoriée dans une liste publiée par le *Ministry of Health Labour and Welfare*.

  Ainsi, en fonction des marchés, des produits peuvent être qualifiés de produits cosmétiques sur un territoire et de médicaments ou de *quasi-drugs* sur d'autres marchés.

- Le cadre réglementaire en Australie définit des produits à visées thérapeutiques ou cosmétiques. Ces produits sont divisés en quatre catégories en fonction de leur utilisation et de leur composition : les *registred therapeutic goods* (produits soumis à un processus d'évaluation complet), les *listables therapeutic goods* (produits présentant un risque moindre), les *exempt therapeutic goods* (produits avec des allégations thérapeutiques) et les *excluded goods* (produits appliqués sur la peau sans but thérapeutique).

- Pour la Chine, la réglementation est en révision et en évolution permanente. Actuellement, elle est intégrée à celle du médicament et divise les produits cosmétiques ordinaires et spéciaux en fonction de la complexité des propriétés du produit. La première catégorie concerne essentiellement les produits nettoyant et le maquillage et la deuxième catégorie les produits cosmétiques possédant des fonctions plus complexes.

- Le système réglementaire cosmétique en Inde est complètement intégré dans la réglementation des médicaments, sous une définition comparable à celle des Etats-Unis (23).

En Europe, l'évolution de la réglementation cosmétique au fil des années a conduit à la mise en place du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 (2). Ce texte, ayant une nouvelle forme juridique, remplace la Directive du Conseil n°76/768/CEE du 27 juillet 1976 et ses amendements (1). Il permet d'homogénéiser la réglementation en matière de produits cosmétiques en Europe. En effet, au total, la directive a connu sept amendements publiés par la Communauté européenne et une cinquantaine d'adaptations depuis 1976. Le remplacement du septième amendement par ce règlement reprend les principales règles imposées par la directive mais a conduit à mettre en place des nouveautés et à modifier certaines dispositions. Avant sa mise en application, cette réglementation a connu une période transitoire avec la coexistence de la directive et du règlement pendant quarante deux mois (1) (2) (10) (11) (24).

## 2.2 Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009

### 2.2.1 Objectifs du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009

Un règlement appartient au droit communautaire. C'est un acte juridique obligatoire dans tous ces éléments. Ses dispositions sont identiques et directement applicables dans tous les EM de l'UE. Il fixe des objectifs, les moyens pour atteindre ces objectifs et rend inapplicables les législations propres à chaque EM (25). Le règlement est donc un instrument juridique qui impose des règles claires et détaillées ne laissant aux EM aucune possibilité de transposition divergente. Il garantit ainsi que les dispositions juridiques sont mises en œuvre au même moment en Europe. Il élimine les incertitudes juridiques et les incohérences entre plusieurs EM (2) (24).

Le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 comporte plusieurs objectifs, à savoir : harmoniser la réglementation en matière de produits cosmétiques dans les différents pays de l'UE ; simplifier les procédures réglementaires entre les EM et réglementer de façon identique le marché des produits cosmétiques. De plus, il permet de faciliter le libre échange des produits ; d'assurer la mise sur le marché de produits sûrs ; de préserver l'innovation ; d'assurer la protection de la santé et l'information des consommateurs et ainsi d'assurer un niveau de sécurité élevé dans toute l'UE. Enfin, ce texte européen permet d'améliorer l'évaluation de la sécurité des produits ; de veiller à la composition et à l'étiquetage des produits et d'interdire les expérimentations sur les animaux (2) (24).

Le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 a contribué à modifier les exigences de la Directive du Conseil n°76/768/CEE du 27 juillet 1976 modifiée. En particulier, il instaure les notions de personne responsable établie dans la Communauté, de notification électronique, de renforcement de l'évaluation de la sécurité des produits, de limitation de certaines substances, de notification des nanomatériaux, de développement de l'information aux consommateurs et enfin, les notions de renforcement de la surveillance du marché et de la cosmétovigilance (2).

### 2.2.2 Modifications apportées par le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009

❖ **Personne responsable établie dans la Communauté (articles 4 et 5)**

Selon l'article 4 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009, une personne responsable établie dans la Communauté est désignée pour chaque produit cosmétique mis en circulation sur le marché. Cette personne est garante de la conformité des produits aux règles et obligations du règlement et garantit ainsi le respect des exigences de protection de santé, de sécurité et d'information des consommateurs.
D'après l'article 5, la personne responsable doit garantir la conformité au règlement ; être le premier interlocuteur des AC des EM (mettre le DIP à la disposition des AC) et les informer si les produits présentent un risque pour la santé humaine. De plus, elle doit coopérer à la demande des AC pour toute mesure visant à éliminer les risques auxquels elle est associée (articles 5 et 24) et communiquer les EIG à l'AC de l'EM où ils ont été constatés (article 23). Enfin, elle est responsable de l'identification des distributeurs et de la chaîne d'approvisionnement à la demande des AC (article 7) ainsi que de la communication des informations apportées au public (article 21) (2) (22) (24).

❖ **Notification électronique des produits finis (article 13)**

Selon l'article 13 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009, la notification électronique des produits cosmétiques finis est réalisée par le biais d'un portail électronique de notification connu sous le nom de *Cosmetic Product Notification Portal* (CPNP) et mis à disposition depuis le 11 janvier 2012. Ce portail électronique permet de réaliser une notification unique centralisée et électronique à la Commission européenne. Il met à disposition des informations pour les AC et pour les centres anti-poisons européens. La notification d'informations relatives aux produits finis (noms, formules qualitatives et quantitatives, identifications des personnes responsables, pays de commercialisation…) est une obligation pour la personne responsable avant la mise sur le marché. Cette notification est requise à la fois pour les nouveaux produits mais aussi pour ceux déjà présents sur le marché (2) (22) (24).

❖ **Renforcement de l'évaluation de la sécurité (articles 3, 10, 11 et annexe I)**

Le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 a renforcé l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques par le biais des articles 3, 10, 11 et de l'annexe I.
Selon l'article 3, les produits cosmétiques doivent être sans danger pour la santé humaine lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles compte tenu

notamment de la présentation des produits, de leur étiquetage, des instructions éventuelles concernant leur utilisation et leur élimination ou autre information (2).

D'après l'article 10, la personne responsable veille avant la mise sur le marché à ce que la sécurité soit évaluée sur la base des informations appropriées, à ce qu'un rapport sur la sécurité des produits cosmétiques soit établi conformément à l'annexe I du règlement et à ce que l'évaluation de la sécurité soit bien effectuée par une personne ayant les qualifications et l'expertise appropriées. De plus, elle veille également à ce que ce rapport sur la sécurité soit actualisé en tenant compte des informations complémentaires pertinentes apparues après la mise sur le marché.

Selon l'annexe I, le rapport sur la sécurité des produits cosmétiques comporte deux parties distinctes :

- Partie A : elle est destinée à collecter les données nécessaires pour prouver la sécurité des produits cosmétiques (profils sur la toxicologie des ingrédients avec des informations sur les EI). Les informations doivent permettre à la personne chargée de l'évaluation de la sécurité de clairement établir et quantifier les risques pour la santé humaine.
- Partie B : elle contient l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques (conclusions sur la partie précédente, les justifications de ces conclusions, les références de l'évaluateur de la sécurité et les avertissements nécessaires). Dans son raisonnement, la personne chargée de l'évaluation est tenue de prendre en considération tous les dangers signalés pour les produits.

Pour chaque produit cosmétique, un DIP existe. Il apporte des informations sur une formule, un conditionnement et un étiquetage. Un DIP formalisé et structuré autour du rapport d'évaluation de la sécurité doit être établi conformément aux articles 10 et 11 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009. Il doit être tenu en permanence à la disposition des AC à l'adresse de la personne responsable qui figure sur l'étiquetage. Il est conservé pendant dix ans à partir de la date à laquelle le dernier lot de produits a été mis sur le marché. Son format peut être électronique ou papier. La langue doit être facilement compréhensible par les AC de l'EM où il est détenu. En France, la langue nationale est à privilégier, l'anglais peut néanmoins être utilisé. Les exigences du DIP s'appliquent également aux produits cosmétiques notifiés en vertu de la Directive du Conseil n°76/768/CEE du 27 juillet 1976 c'est-à-dire aux produits mis sur le marché avant le 11 juillet 2013 qui sont toujours sur le marché après cette date. Le DIP est à actualiser avec des informations pertinentes recueillies au fur et à mesure de la vie des produits. Son contenu est précisé dans l'article 11 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 (2) (22).

### ❖ Limitations de substances (articles 14 et 15 et annexes II, III, IV, V et VI)

Le Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 limite l'utilisation de certaines substances dans les produits cosmétiques afin de garantir la sécurité d'emploi et la protection de la santé des consommateurs.

Le choix des ingrédients contenus dans les produits cosmétiques doit être conforme aux annexes II, III, IV, V et VI et aux articles 14 et 15 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 qui dressent des listes des substances :

- dont l'utilisation est interdite dans les produits cosmétiques (liste négative - annexe II) : environ 1370 substances dont plus de 750 substances Cancérigènes, Mutagènes et toxiques pour la Reproduction (CMR). Ce sont des molécules thérapeutiques, des antibiotiques, des anesthésiques locaux… ou des molécules toxiques ;
- dont l'utilisation est restreinte dans les produits cosmétiques (liste restrictive - annexe III) : environ 220 substances restreintes, incluant les 26 allergènes des parfums et des composants des teintures capillaires allergisants ;
- dont l'utilisation est autorisée pour une fonction spécifique (liste positive) : environ 150 colorants (annexe IV), environ 50 agents conservateurs (annexe V) et environ 27 filtres UV (annexe VI). D'autres colorants, agents conservateurs et filtres UV (autres que ceux des annexes) sont également interdits (2) (22) (24).

L'article 15 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 interdit l'utilisation des substances reconnues et classées comme CMR 1A (avérées chez l'homme), 1B (avérées chez l'animal et très supposées chez l'homme) et 2 (suspectées chez l'homme). Cette interdiction est entrée en application depuis le 1er décembre 2010. Pour des cas exceptionnels, l'utilisation de ces substances dans les produits cosmétiques peut faire l'objet de dérogations sous certaines conditions. Les substances CMR classées 2 peuvent être utilisées à condition d'avoir fait l'objet d'un avis favorable du Comité Scientifique de la Sécurité des Consommateurs ou *Scientific Committee on Consumer Safety* (CSSC). Elles sont alors inscrites en annexe sur les listes des substances autorisées ou soumises à restriction. Les substances CMR classées 1A ou 1B, à titre exceptionnel, peuvent être utilisées sous réserve de respecter quatre conditions cumulatives. Elles doivent avoir démontrées une conformité aux prescriptions relatives à la sécurité des denrées alimentaires et une absence de substance de substitution appropriée. Elles doivent être réservées à un usage particulier et à une catégorie de produits, avec une exposition déterminée et un avis favorable du CSSC jugeant leur utilisation comme sûre dans les produits cosmétiques et ce en tenant compte d'une exposition globale à partir d'autres sources. Enfin, leur utilisation doit avoir prêté une attention particulière aux groupes de populations vulnérables. Elles sont alors inscrites en annexe sur les listes des substances autorisées ou soumises à restrictions (2) (22).

### ❖ Notification des nanomatériaux (article 16)

Les produits cosmétiques peuvent contenir des nanomatériaux. Le Centre Commun de Recherche de l'UE, organisme scientifique interne et indépendant, a publié son deuxième rapport sur la mise en œuvre d'une définition des nanomatériaux commune à tous les secteurs. Ce rapport a été constitué sur

la base de renseignements recueillis auprès de scientifiques, d'instituts de recherche, d'organismes de réglementation et de l'industrie. Ainsi, les nanomatériaux ont été définis comme étant des « *matériaux naturels, formés accidentellement ou manufacturés contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm* » (26).

L'article 16 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 concernant les nanomatériaux non listés en annexe introduit de nouvelles dispositions. Leur accès au marché est davantage encadré et l'étiquetage des ingrédients impose la mention [NANO]. Les dispositions de cet article ne s'appliquent pas aux nanomatériaux utilisés comme colorants, filtres UV ou agents conservateurs réglementés par l'article 14. Ces dispositions, visant à identifier et permettre leur évaluation, sont précisées également dans l'article 13 qui concernent la notification des nanomatériaux à travers les portails CPNP et CPNP NANO (22). De plus, la personne responsable doit notifier les produits contenant des nanomatériaux à la Commission européenne, six mois avant leur mise sur le marché sauf s'ils ont déjà été mis sur le marché par la même personne responsable avant le 11 janvier 2013. Dans ce cas, ils ont été notifiés à la Commission par la personne responsable entre le 11 janvier 2013 et le 11 juillet 2013. L'obligation de notification ne s'applique pas aux produits contenant des nanomatériaux conformes aux dispositions de l'annexe III (liste des substances soumises à restriction) (2) (22) (24).

- **Information des consommateurs (articles 19)**

Les règles d'étiquetage du conditionnement et de l'emballage figurent à l'article 19 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009. L'étiquetage des produits cosmétiques contribue à la protection des consommateurs. Les conditionnements ou les emballages doivent comporter des informations écrites et compréhensibles en caractères indélébiles, facilement lisibles et visibles. Ces informations concernent le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable, le pays d'origine des produits importés, le poids ou le volume du contenu au moment du conditionnement, la date limite d'utilisation, les précautions d'emploi, y compris pour les produits cosmétiques à usage professionnel, le numéro de lot de fabrication ou les références permettant d'identifier les produits et la liste des ingrédients, c'est-à-dire toutes les substances ou mélanges utilisés de façon intentionnelle au cours du processus de fabrication. La langue dans laquelle les informations sont rédigées est déterminée par l'EM où les produits sont mis à la disposition de l'utilisateur final (2) (22).

- **Surveillance du marché et cosmétovigilance renforcée (articles 22 et 23)**

Les obligations à respecter après la mise sur le marché des produits cosmétiques sont notamment la surveillance du marché et de la cosmétovigilance au travers de la déclaration des EIG et du contrôle du marché. L'article 2 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 définit l'EIG comme « *un*

*effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès* ». Selon l'article 23, la personne responsable et les distributeurs doivent déclarer sans délai à l'AC de l'EM où l'EI a été constaté tous les EIG dont ils ont eu connaissance ou dont ils peuvent avoir connaissance, le nom du produit concerné ainsi que les mesures correctives prises, le cas échéant. Ces informations sont transmises immédiatement par l'ANSM aux AC des autres EM ainsi qu'à la personne responsable en cas de communication par un distributeur. Elles pourront être utilisées par les AC à des fins de surveillance et d'analyse du marché ainsi que à des fins d'évaluation et d'information des consommateurs.

La personne responsable et le distributeur peuvent également déclarer à l'ANSM les autres EI dont ils ont connaissance (article L. 5131-5 du CSP).

En outre, les consommateurs et les utilisateurs professionnels peuvent déclarer à l'Agence nationale tout EI faisant suite à l'utilisation d'un produit cosmétique ainsi que les effets susceptibles de résulter d'un mésusage (article L. 5131-5 du CSP).

Par ailleurs, les professionnels de santé doivent déclarer sans délai à l'ANSM les EIG consécutifs à l'utilisation d'un produit cosmétique. Ils peuvent déclarer les autres EI dont ils ont connaissance ainsi que les effets susceptibles de résulter d'un mésusage (article L. 5131-5 du CSP).

Egalement, en application des articles 5 et 6 et de l'article L. 221-1-3 du code de la consommation, les opérateurs professionnels doivent, dès qu'ils en ont connaissance, informer les AC des risques présentés par les produits destinés aux consommateurs qu'ils ont mis sur le marché en indiquant notamment les actions qu'ils ont engagées afin d'écarter ces risques (2) (22).

Le nouveau Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 a donc apporté des modifications dans la réglementation des produits cosmétiques connue jusqu'alors. Cependant, suite à sa publication, il a été amené et sera encore amené à évoluer. Depuis son entrée en application, neuf amendements ont déjà été publiés et des mises à jour régulières de ses annexes semblent nécessaires au vue de l'évolution des connaissances scientifiques.

## *3. EVALUATION DE LA SECURITE, DE LA TOLERANCE ET DE L'EFFICACITE DES PRODUITS COSMETIQUES*

Avant de mettre sur le marché des produits cosmétiques, leur sécurité d'emploi, leur tolérance et leur efficacité doivent être évaluées en fonction des allégations revendiquées. L'évaluation de la sécurité est établie au travers du rapport sur la sécurité des produits cosmétiques et de la tolérance de ces derniers.

## 3.1 Evaluation de la sécurité et de la tolérance des produits cosmétiques

### 3.1.1 Rapport sur la sécurité des produits cosmétiques

Le rapport sur la sécurité des produits cosmétiques apporte des informations sur la sécurité et des informations sur l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques.
La partie A de l'annexe I du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 apporte des informations sur la formule quantitative et qualitative, les caractéristiques physico-chimiques, les données de stabilité, la qualité microbiologique, la quantité d'impuretés et de traces des produits. Egalement, les informations concernent les matériaux d'emballage, les utilisations normales et raisonnablement prévisibles, l'exposition des produits cosmétiques, l'exposition aux substances, le profil toxicologique des substances et les risques d'EI et EIG sont présentées.
La partie B apporte des indications relatives à la sécurité des produits, des avertissements et des instructions d'utilisation figurant sur les étiquettes. Elle renseigne sur le raisonnement de l'évaluation qui doit être propre à chaque produit, les références de la personne chargée de l'évaluation et de l'approbation de la partie (nom et adresse de la personne chargée de l'évaluation de la sécurité, preuve de qualifications, date et signature) (2) (22).
Seule l'évaluation de la sécurité est réalisée dans cette expertise. Les aspects relatifs à l'efficacité des produits ne sont donc pas traités dans ce rapport (11).

### 3.1.2 Evaluation de la tolérance des produits cosmétiques

La bonne tolérance des produits cosmétiques mis sur le marché est essentielle afin de réduire les risques d'EI pour les consommateurs. La tolérance des produits était auparavant évaluée par des expérimentations animales. Sous la pression des organismes de protection des animaux, les études de tolérance ont été remplacées depuis quelques années par des méthodes alternatives validées (de culture cellulaire en particulier), des données de la littérature ou par des dossiers de formulation (10) (11).

L'interdiction progressive de l'expérimentation animale a été introduite par la Directive n°2003/15/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la Directive du Conseil n°76/768/CEE du 27 juillet 1976 (7ème amendement) (27). Elle a conduit à deux interdictions : l'interdiction d'expérimentation qui exclut la réalisation de tests sur les animaux au sein de l'UE et l'interdiction de commercialisation qui empêche la mise sur le marché de produits dont la formulation finale ou les ingrédients ont été testés sur des animaux quel que soit le pays dans lequel les tests ont été réalisés (10) (11) (27).
Ces dispositions sont restées inchangées entre la directive et le règlement (article 18). En particulier, depuis 2004 et 2009, il est interdit de réaliser au sein de la Communauté européenne des expérimentations animales portant sur des produits cosmétiques finis et portant sur des ingrédients ou

des combinaisons d'ingrédients si de telles expérimentations ont été remplacées par des méthodes alternatives validées. Pour certains effets complexes (toxicité systémique à doses répétées, sensibilisation cutanée, cancérogénèse, toxicité pour la reproduction et toxico-cinétique), l'interdiction est totalement effective depuis le 11 mars 2013 (2) (22) (28).
Lorsque l'absence de risque a été démontrée par des méthodes alternatives, l'étude de la tolérance des produits finis se fait directement par une expérimentation sur volontaires humains. L'expérimentation animale n'est tolérée que pour l'évaluation des médicaments à usage humain (10) (11).

La réglementation cosmétique est la seule à prévoir l'interdiction totale et définitive de l'expérimentation animale. Le développement des méthodes alternatives est fondé sur une démarche éthique liée à l'expérimentation animale en Europe. Les méthodes alternatives satisfont un ou plusieurs principes éthiques des « 3R » visant à :

- REDUIRE (*Reduce*) : diminuer le nombre d'animaux en expérimentation ;
- RAFFINER (*Refine*) : limiter la douleur chez les animaux ;
- REMPLACER (*Replace*) : remplacer les animaux.

C'est la recherche fondamentale qui permet l'élaboration d'une méthode alternative. Une fois la méthode mise en place, l'*European Centre for the Validation of Alternative Methods* (ECVAM) et son comité consultatif l'*ECVAM Scientific Advisory Committee* (ESAC) évaluent la pertinence et la fiabilité de la méthode. Ce processus de validation comprend trois étapes : la pré-validation, la validation et la révision par les pairs. Par la suite, l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) doit adopter au niveau réglementaire la méthode si elle est applicable de façon fiable et répétable en dehors des laboratoires de recherche. Une fois la méthode alternative validée, le CSSC peut encore mettre en doute son applicabilité dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques (11).

Pour certains effets complexes, il sera impossible de remplacer un essai sur les animaux par un essai *in vitro*. Une description complète des progrès réalisés de la mise au point, la validation et l'acceptation réglementaire des méthodes substitutives, utilisées dans les différents domaines toxicologiques concernés, est disponible dans le rapport technique de l'ECVAM (28) (29).

L'ECVAM a publié, sur sa base de données, la liste des méthodes alternatives des tests sur les animaux référencés entre 2008 et 2014. Cette base fournit des descriptions détaillées et évaluées de méthodes alternatives à des fins réglementaires ou de recherche en sciences biomédicales, permettant le transfert et l'utilisation de telles méthodes dans un laboratoire (26). Deux nouvelles méthodes d'essai ont été recommandées par l'ECVAM en 2014, l'une dans le domaine de la sensibilisation de la peau et l'autre sur la toxicité aquatique. Quatre méthodes d'essai dans les domaines de l'irritation de la peau, de la génotoxicité et de la perturbation endocrinienne ont été modifiées (30).

Le CSSC a publié des lignes directrices sur les méthodes alternatives. Le CSSC est une instance scientifique de l'UE, composée de dix sept membres essentiellement des experts en chimie et toxicologie. Ce comité scientifique émet des avis sur les risques en matière de santé et de sécurité (risques chimiques, biologiques, mécaniques et autres risques physiques) des produits de consommation non alimentaires (par exemple, les produits cosmétiques et leurs ingrédients, les jouets, les textiles, les habits, les produits d'hygiène corporelle et les produits à usage domestique) ainsi que des services aux consommateurs (par exemple, les tatouages, le bronzage artificiel…). Les rapports du comité sont généralement produits en réponse à une demande spécifique émanant de la Commission européenne mais ces scientifiques peuvent aussi, de leur propre initiative, publier des déclarations sur des sujets particuliers. À l'issue du processus d'évaluation des risques, le comité adopte des avis ou des recommandations qui deviennent la base des futures réglementations européennes permettant de guider les acteurs du secteur cosmétique (31). Dans ce cadre, le CSSC a adopté une succession de lignes directrices "*Note of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation*" regroupant des informations pertinentes sur les différents aspects relatifs aux tests et à l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques en Europe. Des révisions et des actualisations régulières permettent d'y intégrer les nouvelles connaissances et les avancées scientifiques, l'expérience acquise ainsi que les changements normatifs en vigueur (11). La 8ème révision de ces recommandations est la dernière en date (CSSC/1501/12) (28).

La sécurité et la bonne tolérance des produits finis peuvent être anticipées lors de la formulation par un choix consciencieux des matières premières et de leur concentration. Toutefois, il reste nécessaire de réaliser des essais *in vitro* et cliniques pour s'assurer de la bonne tolérance de la formulation finale. Actuellement dans le domaine cosmétique, aucun référentiel opposable ne précise la liste des tests spécifiques à réaliser pour l'évaluation de la sécurité et de la tolérance. Il convient que l'évaluateur analyse au cas par cas les données requises et les tests à réaliser pour évaluer la tolérance en fonction notamment du type de produits, des conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation et des compositions (11). Cependant, il est possible de s'appuyer sur différentes recommandations émanant d'organismes officiels sur le type de tests et la méthodologie à suivre tels que les recommandations du CSSC (28), les recommandations de l'Agence nationale aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique (32), les recommandations de l'Agence nationale aux promoteurs de recherche et aux prestataires de service pour le Test Clinique Final de Sécurité (TCFS) d'un produit cosmétique en vue de confirmer son absence de potentiel sensibilisant cutané retardé (33), les recommandations de l'Agence nationale aux promoteurs de recherche et aux prestataires de service pour le TCFS photo-toxique d'un produit cosmétique (34), les lignes directrices du COLIPA (35), les lignes directrices de l'OCDE ou encore les lignes directrices de l'*International Conference on Harmonization* (ICH).

Outre la nécessité de démontrer la sécurité et la bonne tolérance des produits, la personne responsable doit démontrer l'efficacité des produits cosmétiques avant leur commercialisation. Toute allégation présente sur le *packaging* du produit doit être justifiée par la preuve de l'effet revendiqué.

## 3.2 Evaluation de l'efficacité et des effets revendiqués des produits cosmétiques

### 3.2.1 Allégations cosmétiques

On entend par allégation « *toute revendication, indication ou présentation, utilisées pour la publicité d'un produit. Toute allégation doit être véridique, claire, loyale, objective et ne doit pas être de nature à induire en erreur* » (36). L'article 20 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 renforce la volonté de surveillance des allégations des produits cosmétiques (2). Au cours du développement, les études cliniques permettent de justifier les allégations revendiquées par les produits. Ces allégations doivent rester dans le cadre de la définition des produits cosmétiques. La publicité ne peut attribuer des caractéristiques sans fondements (37). Les allégations concernant l'efficacité ne doivent pas être trompeuses pour les consommateurs. Ainsi, les allégations sous forme de textes, de dénominations, de marques, d'images et autres signes figuratifs ou non ne peuvent être utilisés pour attribuer aux produits cosmétiques des caractéristiques ou des fonctions qu'ils ne possèdent pas (22) (24).

La Commission européenne, en collaboration avec les EM, a établi un plan d'action relatif aux allégations. Elle a adopté une liste de critères communs justifiant l'utilisation d'une allégation (22). En particulier, le 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, fixe ces critères communs et les lignes directrices les explicitant (38) :

- La conformité avec la législation ; l'allégation ne doit pas revendiquer un bénéfice s'il s'agit d'une exigence légale (par exemple, « sans hydroquinone » qui est interdit en Europe) ;
- La véracité ; l'allégation ne doit pas être basée sur des informations fausses ou non pertinentes (par exemple, « sans parabènes » alors que des parabènes sont apportés par des matières premières) ;
- Les éléments probants ; l'allégation doit être justifiée par des éléments de preuves suffisants et appropriés (par exemple, « 48 heures d'hydratation ») ;
- La sincérité ; l'allégation doit être sincère ;
- L'équité ; l'allégation ne doit pas dénigrer les produits de la concurrence ou les ingrédients autorisés par la réglementation (par exemple, les produits sont bien tolérés car ils ne contiennent pas d'huiles minérales) ;

- Le choix en connaissance de cause ; l'allégation doit être compréhensible par le consommateur moyennement averti ou la population cible (22) (24) (38).

Le Règlement (UE) n°655/2013 du 10 juillet 2013 est complété par l'article 20 du Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009. Il établit des règles pour l'ensemble des allégations quelque soit le support ou l'outil de communication utilisé. Il s'adresse au grand public ou aux professionnels. Les informations transmises par les allégations doivent être utiles, compréhensibles et dignes de foi. Elles doivent permettre aux consommateurs de décider en connaissance de cause et de choisir les produits qui correspondent le mieux à leurs besoins et attentes. Les allégations relatives aux produits cosmétiques servent principalement à informer les utilisateurs des caractéristiques et des qualités de ces derniers (38). La personne responsable veille à ce que le libellé de chaque allégation soit conforme aux critères communs de l'annexe I du Règlement (UE) n°655/2013 du 10 juillet 2013 et concorde avec les documents attestant l'effet allégué dans le DIP (22).

Des recommandations sur les allégations des produits cosmétiques ont été publiées par l'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité (ARPP). L'ARPP est depuis 2008 l'organisme de régulation professionnelle de la publicité en France. Elle a pour but de mener toute action en faveur d'une publicité loyale, véridique et saine dans l'intérêt des consommateurs, du public et des professionnels de la publicité. Le conseil d'administration de l'ARPP a validé en octobre 2013 des recommandations pour les produits cosmétiques visant à réguler les publicités du secteur quelque soit le média par le biais duquel elles sont diffusées. Les dispositions de l'ARPP sont applicables à toute allégation publicitaire pour les produits cosmétiques quelque soit le support utilisé. Ainsi, les allégations doivent respecter les textes réglementaires ainsi que les recommandations de l'ARPP : toute allégation doit s'appuyer sur des preuves appropriées. Elle doit être en adéquation avec la nature et l'étendue des dites preuves. La justification des effets revendiqués pour les produits cosmétiques fait partie intégrante du DIP (36).

### 3.2.2 Méthodes d'évaluation prouvant des effets revendiqués

Afin de ne pas induire en erreur le consommateur, la mesure de l'efficacité des produits ne peut être reliée qu'à des tests scientifiques. Lorsqu'une allégation s'appuie sur des tests de satisfaction, elle ne peut faire état que du pourcentage d'individus satisfaits ou ayant perçu l'effet revendiqué. La présentation de tests scientifiques ou de satisfaction doit clairement les distinguer les uns des autres lorsqu'ils sont utilisés dans un même message publicitaire. Ces tests doivent être réalisés en conformité avec les lignes directrices du COLIPA (36).
L'efficacité des produits est évaluée à l'aide d'un jugement subjectif des effets cibles par les participants eux-mêmes et par un investigateur à l'œil aguerri et par des méthodes biophysiques non invasives ou par des techniques invasives type biopsies (39).

Plusieurs méthodes d'évaluation permettent de prouver un effet revendiqué. En particulier, les évaluations scientifiques statistiquement valides sont réalisées par des experts professionnels sous contrôle médical ou non. Ces études sont des études interventionnelles, des études non interventionnelles, des tests instrumentaux, des études sensorielles sous protocole ou encore des tests *in vitro* sur modèles non humains. Les essais sur une population volontaire et des utilisateurs potentiels sont privilégiés. Egalement, les évaluations de satisfaction sont représentées par des tests d'usage par des consommateurs sur un nombre suffisant de sujets ou des tests consommateurs.

En conclusion, le développement des produits cosmétiques est relativement rapide à la différence de celui des médicaments. D'une part, la forte concurrence du marché international oblige à développer de nouvelles formules et de nouveaux produits. D'autre part, les pré-requis et l'évaluation des produits nécessaires à la commercialisation sont moins exigeants que ceux nécessaires à l'obtention de l'AMM pour des médicaments. Une à deux années s'écoulent entre la conception et la commercialisation d'un produit cosmétique. Néanmoins, certains types de produits nécessitent des études plus longues : la phase d'évaluation clinique pouvant parfois prendre du temps en fonction des allégations revendiquées (40).

Pour les médicaments, avant le déroulement d'une étude clinique sur l'homme, toute nouvelle molécule doit être au préalable testée chez l'animal. Ainsi, sont réalisées chez l'animal des études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique pour mettre en évidence l'efficacité d'une molécule. Ces études permettent de déterminer respectivement l'effet thérapeutique, le mécanisme d'action et les effets secondaires de la molécule (études de pharmacodynamie) ainsi que les conditions d'absorption, de diffusion, de métabolisme et d'élimination de la molécule chez l'espèce étudiée (études de pharmacocinétique). Pour définir les conditions de sécurité d'emploi de la molécule, des études toxicologiques chez l'animal sont pratiquées (études de toxicité aigüe et en administration réitérée, études sur la reproduction, études de mutagénèse et de cancérogénèse). A l'issue de ces essais précliniques chez l'animal, le passage à l'homme n'est envisagé que lorsque la nouvelle molécule est sûre d'emploi et possède un effet certain.

# *CHAPITRE 2 : EVALUATION CLINIQUE DES PRODUITS COSMETIQUES*

## *1. METHODES D'EVALUATION CLINIQUE DES PRODUITS COSMETIQUES SUR VOLONTAIRES*

L'évaluation clinique des produits cosmétiques sur volontaires suit un protocole d'étude défini au préalable par une équipe de recherche clinique. Les volontaires ont la possibilité de participer à une étude s'ils répondent à l'ensemble des critères de sélection, critères d'inclusion et critères d'exclusion. Une fois inclus dans une étude, ces derniers suivent un programme d'évaluation clinique qui doit être adapté à la cible et aux revendications. Différentes méthodologies d'études permettent de valider les propriétés et les allégations des produits. Le choix de la méthode utilisée est fonction de la typologie de l'étude, des produits à l'étude et des revendications. Pour chaque revendication, une méthodologie d'étude appropriée doit être définie (41).

### 1.1 Programme d'évaluation clinique

Lors du développement clinique, le programme d'évaluation des produits cosmétiques passe par l'évaluation de leur tolérance, de leurs qualités cosmétiques, de leur efficacité et de leurs intérêts dermatologiques (40). Cette évaluation permet de fournir la preuve, dans un premier temps, de l'innocuité des produits, à travers des tests de tolérance sur volontaires, en conditions maximalisées et en conditions normales d'utilisation, puis dans un second temps, de leurs effets revendiqués et de leurs allégations, à travers des études d'efficacité sur volontaires. En particulier, l'efficacité subjective des qualités cosmétiques perçues (apaisant, traits reposés…) est mesurée par des tests d'usage et des tests d'analyse sensorielle et l'efficacité objective (hydratant, antirides…) est mesurée par des études biométrologiques.

Tout programme d'évaluation clinique sur volontaires doit être adapté en fonction de l'étude. Il doit respecter des principes et des règles d'éthique afin d'assurer la sécurité et le respect des personnes se prêtant à la recherche clinique.

## 1.2 Pré-requis à l'évaluation clinique sur volontaires

### 1.2.1 Principes éthiques à l'évaluation clinique sur volontaires

Les études cliniques sur volontaires respectent des règles d'éthique. Elles sont menées en accord avec les principes applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains posés par la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (1964) et de ses révisions successives (dernière révision, Octobre 2013) (42). Elles sont entreprises par une personne qualifiée et entrainée ainsi que par un personnel expérimenté. Il est de la responsabilité d'un investigateur, « *personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu* », de s'assurer de l'évaluation de la sécurité des produits et de prendre toutes les précautions nécessaires afin de diminuer le risque d'EI. Les études sont menées sur une population cible. Les volontaires doivent avoir été informés par l'investigateur des critères d'inclusion et d'exclusion avant le début de l'étude, de l'objectif et de la nature de l'étude, ainsi que des risques potentiels liés à leur participation. Ils doivent fournir leur consentement libre, éclairé et écrit avant le début de l'étude. Le sujet a le droit de sortir librement, sans justification de sa part, de l'étude dans laquelle il a été inclus. Le lieu de réalisation d'une étude doit disposer de moyens humains, matériels et techniques adaptés au protocole et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des participants. Avant le début de l'étude sur volontaires, toutes les informations relatives à la sécurité des produits doivent avoir été évaluées avec des tests toxicologiques afin d'affirmer leur sécurité d'emploi. Toutes les procédures d'étude doivent être conformes aux réglementations nationales, soumises et approuvées par un comité d'éthique indépendant (si applicable) selon les dispositions réglementaires applicables à ces structures dans le pays où l'étude est réalisée. Tous les renseignements concernant l'état de santé des sujets et les résultats des examens cliniques effectués avant le début de l'étude sont soumis aux règles du secret médical. Le centre d'investigation clinique doit rendre anonyme les informations recueillies. Des procédures validées doivent être mises en place dans le cas d'effets inattendus ou d'EI survenant au cours de l'étude. Les volontaires peuvent être indemnisés pour leur temps et les contraintes subies. Le promoteur doit contacter une assurance propre à l'essai, destinée à garantir les éventuels dommages résultants de la recherche (33) (35).

### 1.2.2 Méthodologie des études cliniques

Quelque soit la méthode d'étude utilisée, toute étude impliquant la personne humaine doit satisfaire à des exigences méthodologiques, éthiques et réglementaires. Les études doivent être pertinentes et basées sur des méthodologies fiables, reproductibles, bien établies et validées scientifiquement, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) (si applicable). Le promoteur, « *personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche sur l'être humain, qui en assure la gestion*

*et qui vérifie que son financement est prévu »* et l'investigateur doivent être clairement identifiés pour chaque étude.

Un protocole d'étude détaillé doit être rédigé et validé par le promoteur et ses équipes. Ce document est essentiel, il permet de contrôler l'étude, de la réaliser et d'en assurer la qualité. Les études doivent répondre à un objectif principal, le plus représentatif de l'étude et à des objectifs secondaires précis et bien définis. Les critères d'inclusion et de non inclusion des sujets doivent également être définis au préalable avec précision et choisis en conformité avec les différents objectifs lors de réunion de synopsis par les équipes en charge des études. Selon les objectifs, les études peuvent être réalisées en ouvert (le sujet et l'expérimentateur connaissent tous deux l'appartenance du groupe d'étude auquel le sujet appartient), en simple aveugle (le sujet ignore à quel groupe d'étude il est assigné et s'il reçoit, par exemple, une molécule active ou un placebo) ou en double aveugle (le sujet et l'expérimentateur ignorent à quel groupe d'étude est assigné le sujet).
Les équipements nécessaires aux études doivent faire l'objet d'une maintenance documentée et adaptée à leurs utilisations. Quel que soit le type d'étude, il est important que la personne responsable ait les qualifications appropriées, la formation et l'expérience des techniques utilisées et soit connue pour ses qualités éthiques et son intégrité professionnelle. Un système de suivi des EI doit être mis en place avant le début des études. La gestion des données et l'interprétation des résultats doivent être clairement définies, elles doivent être faites objectivement en prenant en compte les limites de signification des tests. L'enregistrement des données, leur transcription et leur présentation, sous forme de tableaux ou de graphiques, sont réalisés de manière transparente et sont clairement expliqués s'ils sont complexes. Ils ne sont pas conçus dans le but d'exagérer les effets mesurés. Enfin, une analyse statistique appropriée des données doit être réalisée à la fin des études (35) (43).

## 1.3 Méthodes d'évaluation clinique des produits cosmétiques sur volontaires

### 1.3.1 Evaluation de la tolérance clinique cutanée sur volontaires

La tolérance cutanée est définie comme une absence d'irritation cutanée dans des conditions normales d'utilisation. L'irritation cutanée se caractérise par une inflammation de la peau non-immunologique. La sévérité d'une irritation est fonction de la concentration des ingrédients dans les produits finis, de la durée d'exposition et du site d'application.

En 1997, le COLIPA a édité des lignes directrices sur l'évaluation de la tolérance cutanée des ingrédients cosmétiques potentiellement irritants. L'objectif est de développer et de préciser les informations et les circonstances nécessaires à l'évaluation de la tolérance cutanée sur des volontaires.

Les études de tolérance déterminent si des ingrédients cosmétiques sont susceptibles d'induire une irritation cutanée, dans des conditions normales raisonnablement prévisibles d'utilisation chez des volontaires lorsqu'ils sont incorporés dans la formule finale des produits. Le rapport de sécurité des produits cosmétiques doit être établi et conclure à une absence de risque significatif avant d'entreprendre une étude clinique chez des sujets (35).

L'Agence nationale avait entrepris une réflexion concernant les études à réaliser chez l'homme en vue de vérifier la tolérance, l'allergénicité et la photoallergénicité des produits cosmétiques. Elle a été initiée au sein du groupe de travail « Sécurité d'emploi des produits cosmétiques » et portée devant la Commission Nationale de Cosmétologie en 2006. Ont été évoqués, l'absence de valeur prédictive des tests cliniques de type *Human Repeated Insulted Patch Test* (HRIPT) et l'aspect non éthique qu'ils présentent, compte tenu du risque d'induction de sensibilisation cutanée chez les sujets se prêtant à ce type de recherches dans les conditions de réalisation actuelles. Cependant, l'industrie cosmétique estime que ce type d'essai clinique est le seul permettant de confirmer l'absence de potentiel sensibilisant cutané des produits cosmétiques et, par voie de conséquence, de stopper la commercialisation des produits susceptibles de présenter un risque pour la santé humaine. Ce type de test est acceptable uniquement comme Test Clinique Final de Sécurité (TCFS) en vue de confirmer l'absence de potentiel sensibilisant cutané préalablement à la mise sur le marché des produits.
Egalement, il a été évoqué la nécessité de vérifier l'absence de potentiel photo-toxique des produits cosmétiques destinés à l'homme afin de mieux encadrer les conditions de réalisation, d'homogénéiser les pratiques et d'assurer une meilleure sécurité des sujets participant à ce type de test. Or, le seul moyen de confirmation est le test clinique de photo-toxicité. Tout comme les recommandations portant sur le TCFS, le test de photo-toxicité chez l'homme n'est acceptable que lorsqu'il est réalisé sur des produits cosmétiques finis, en fin de développement et avant la commercialisation.
A ce jour, aucune alternative à ces tests n'est disponible. Face à la demande forte de l'industrie cosmétique de conserver ce type de tests, l'Agence nationale a établi des recommandations en vue d'assurer la sécurité des sujets. Ces recommandations ont pour objectifs de décrire les pré-requis et la démarche d'évaluation des risques à mettre en œuvre préalablement à la réalisation éventuelle du TCFS et du test clinique de photo-toxicité, de déterminer une méthodologie commune ainsi que de définir les conditions d'inclusion et de suivi des sujets éligibles pour la réalisation de ces tests. Elles sont destinées aux fabricants, aux personnes responsables et aux évaluateurs de la sécurité (33) (34).

Afin de garantir l'innocuité des produits cosmétiques et de prévenir les risques encourus par les consommateurs, des études de tolérance cutanée sont réalisées dans des conditions normales d'utilisation et dans des conditions maximalisées (40).

❖ **Etudes de tolérance cutanée sur volontaires en conditions maximalisées**

Les principales données de tolérance cutanée recherchées sur volontaires, en conditions maximalisées, sont le pouvoir irritant, le pouvoir allergisant et le pouvoir photo-toxique (40).

➢ **Evaluation du pouvoir irritant**

Le pouvoir irritant potentiel d'un produit est évalué chez l'homme au moyen de patch-tests. Le produit fini ou la matière première sont appliqués, sur une peau normale ou réactive, sous pansements occlusifs (*large Finn Chambers, Hill Top ou Leukotest*) ou semi-occlusifs (*Webril cotton and Blenderm tape*) majorant la pénétration cutanée du produit. Un examen clinique est réalisé par un dermatologue, après enlèvement du patch occlusif. Le nombre de sujets est au minimum de vingt (35) (40).

- ***Single Application Closed Patch Epicutaneous Test Under Occlusion or Semi-Occlusion appelé Patch-Test Simple***

Le patch-test simple permet la mise en évidence d'un effet irritant primaire ou d'une réaction de type allergique. La zone d'application est le dos ou l'avant bras. Une seule application de produit entre 0,07 et 0,1 millilitre (ml) est nécessaire. Le temps de contact du produit avec la peau est de 24 heures (h) ou 48h. La substance doit être éliminée en rinçant ou tamponnant doucement. Il peut y avoir une ou plusieurs lectures visuelles de l'état cutané. Les lectures sont réalisées 1h, puis 24h, 48h et 72h après retrait du patch. Les paramètres évalués sont l'érythème, la sécheresse, l'œdème et les sensations indésirables ressenties par le participant. La cotation clinique est définie par la graduation : aucun, faible, modéré, important et très important (35) (40).

- ***Repeated Application Closed Patch Epicutaneous Test Under Occlusion or Semi-Occlusion appelé Patch-Test Répété***

Le patch-test répété permet la mise en évidence, après applications répétées (24h ou 48h chacune sous pansements occlusifs) d'un effet irritant par accumulation. Ce test est utilisé pour les irritants faibles. La zone d'application est le dos ou l'avant bras. Une seule application de 0,1 ml de produit est nécessaire par application. Le nombre moyen de jours nécessaires à l'obtention d'une réaction sert d'index du pouvoir irritant du produit testé. Ce test est interrompu dès qu'une réaction indésirable apparait. En général, la durée du test est de dix jours. La substance doit être éliminée en rinçant ou tamponnant doucement. Les lectures visuelles de l'état cutané sont réalisées tous les jours, 30 minutes (min), puis 24h, 48h et 72h après retrait du patch. Les paramètres évalués sont l'érythème, la sécheresse, l'œdème et les sensations indésirables ressenties par le participant. La cotation clinique est définie par la graduation : aucun, faible, modéré, important et très important (35) (40).

- ***Repeated Open Application Test (ROAT) appelé Test d'Applications Répétées en Ouvert***

Le ROAT est une vérification clinique de la tolérance cutanée, après applications répétées en ouvert. Le ROAT est une étude de tolérance cutanée dont le principe est d'effectuer des applications répétées quotidiennes d'une quantité définie de produit pendant plusieurs jours consécutifs. Il permet la mise en évidence d'un éventuel effet irritant primaire par accumulation ou la révélation d'une réaction de type allergique. La zone d'application est le pli du coude. Le ROAT peut-être réalisé sur une peau saine ou après une faible altération de la couche cornée superficielle par *stripping*, comme dans les études ROAT peau strippée.

Le *stripping* est un modèle d'irritation cutanée mécanique qui consiste à décoller progressivement la partie superficielle de l'épiderme grâce à des bandes de ruban adhésif (type scotch) apposées et arrachées sur une même zone cutanée repérée au préalable au niveau de chaque pli du coude. Six *strippings* sont effectués. Il en résulte une faible irritation cutanée avec un léger érythème ; la lecture est effectuée immédiatement après stripping et 72h plus tard. Deux applications de 0,1 ml de produit sont réalisées par jour.

La durée de l'étude est d'une semaine en général mais est fonction du type de produit. La première application est réalisée, le matin, au centre d'investigation, elle est suivie d'une flexion de l'avant bras de 15 min puis d'une extension de 15 min afin de réaliser une semi-occlusion. Les applications suivantes sont réalisées à domicile par le volontaire sans flexion. La dernière application est réalisée, le matin, au centre d'investigation. La substance doit être éliminée en rinçant ou tamponnant doucement. Les lectures visuelles de l'état cutané sont réalisées avant et 30 min après application du produit testé. Les paramètres évalués sont l'érythème, l'œdème et les sensations indésirables ressenties par le participant. La cotation clinique est définie par la graduation : aucun, faible, modéré et important. Dans le cas d'une cotation clinique d'un érythème ou d'un autre signe objectif d'intensité modérée, intense ou très intense, des photographies de la zone du pli du coude sont réalisées (35) (40).

- **Evaluation du pouvoir allergisant et revendication "hypoallergénique"**

L'évaluation clinique du pouvoir allergisant est réalisée par un dermatologue et est identique aux tests précédents. Les sujets à peaux sensibles sont exclus des tests (40).

- ***Human Repeated Insulted Patch Test (HRIPT) appelé Test Clinique Final de Sécurité (TCFS)***

Avant la réalisation d'un TCFS, une évaluation des risques de sensibilisation doit être effectuée. Il est de la responsabilité de l'industriel de justifier qu'aucune substance sensibilisante pouvant potentiellement présenter un risque allergisant dans les conditions de l'étude (allergie de contact ou hypersensibilité retardée de type III) n'est utilisée. L'objectif principal de cet essai clinique est de confirmer que l'application réitérée d'un produit cosmétique dans des conditions d'utilisation maximalisées, chez des volontaires, n'entraîne pas de réactions d'allergie de contact retardées.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la compatibilité cutanée du produit d'une part après une application cutanée unique et d'autre part après une utilisation réitérée. L'essai est réalisé en ouvert sans randomisation des sites d'application.

Deux méthodes existent : la méthode de MARZULLI-MAIBACH et la méthode de SHELANSKI. Elles diffèrent par le nombre d'applications et le temps de contact de chacune des applications lors de la phase d'induction. L'essai clinique dure six semaines et comprend trois phases. Une phase d'induction ou de contact : neuf applications réitérées du produit sont réalisées sur la même zone cutanée (dos ou bras), en occlusif ou semi-occlusif, pendant 48h (en semaine) ou 72h (week-end) et pendant trois semaines consécutives. Pour certains produits cosmétiques potentiellement irritants, les patchs peuvent être laissés en place pendant 24h avec un rythme d'application inchangé. Les éventuelles réactions cutanées sont évaluées visuellement 30 min après le retrait des patchs au minimum après la première application. Une phase de repos de deux semaines est nécessaire au cours de laquelle aucune application n'est effectuée. Une phase de révélation ou de réexposition consiste en une application unique du produit étudié sur une zone vierge et éventuellement sur la zone testée lors de l'induction, en occlusif ou semi-occlusif, pendant 48h (24h si les applications étaient de 24h lors de la phase d'induction). Les éventuelles réactions cutanées sont évaluées visuellement 30 min, 24h (en option) et 48h après le retrait des patchs et plus tard si besoin. Les sujets sont suivis jusqu'à disparition des manifestations (33) (40).

- **Evaluation du pouvoir photo-toxique**

Un produit cosmétique est susceptible d'entrainer des EI pendant ou après une exposition au soleil ou sous les UV artificiels. On parle de photo-toxicité. Les produits appliqués sur des zones corporelles exposées sont essentiellement les produits solaires, les produits de soin, les produits de maquillage, les parfums et les produits parfumés. Les éventuelles potentialités photo-toxiques des substances composant un produit cosmétique doivent donc être recherchées au cours de son développement (34) (40).

- ***Test clinique de photo-toxicité***

Avant la réalisation d'un test clinique de photo-toxicité sur un produit cosmétique, une évaluation du potentiel de photo-toxicité doit être effectuée. L'objectif de cet essai clinique est de confirmer que l'application unique d'un produit cosmétique chez des volontaires n'entraîne pas de réactions de photo-toxicité. L'essai est réalisé en ouvert avec ou sans randomisation des sites d'application. Un nombre de vingt à vingt-cinq sujets est fréquemment utilisé dans le cadre de cet essai clinique et peut être considéré comme un minimum acceptable. L'essai clinique dure environ une semaine et commence par la détermination de la Dose Erythémateuse Minimale (DEM) de chaque volontaire au niveau du dos. Puis une application unique de chaque produit à étudier, en occlusif ou semi-occlusif, au niveau de trois zones du dos pendant 24h (une zone produit exposée par la suite aux UV B et A, une zone produit exposée par la suite aux UV A seuls et une zone produit non exposée) est réalisée.

Puis une délimitation de trois zones témoins sans produit (une zone témoin exposée par la suite aux UV B et A, une zone témoin exposée par la suite aux UV A seuls et une zone témoin non exposée) est effectuée. S'en suit une exposition aux UV dans les 30 min suivant l'enlèvement des patchs, au niveau de deux zones d'application du produit (l'une exposée aux UV B et A et l'autre exposée aux UV A seuls) et de deux zones témoin sans produit (l'une exposée aux UV B et A et l'autre exposée aux UV A seuls). Des examens cutanés dans les 15 min suivant la fin de l'exposition aux UV, puis 24h et 48h après, et plus tard si besoin sont réalisés. Les sujets sont suivis jusqu'à disparition des manifestations au cas où une réaction de photo-toxicité est mise en évidence (34) (40).

❖ **Etudes de tolérance cutanée sur volontaires en conditions normales d'usage**

La principale donnée de tolérance en conditions normales d'usage est la tolérance cutanée recherchée lors des tests d'usage. Les tests d'usage mettent en évidence un éventuel effet irritant ou des sensations d'inconfort. L'acceptabilité des produits est appréciée. Ces tests sont réalisés en ouvert ou comparativement à un produit de référence. Une cotation clinique est réalisée par un dermatologue au niveau des zones d'application du produit pour ce type d'études. L'investigateur évalue, à l'aide d'une échelle de tolérance, les signes cliniques objectifs (érythème, œdème, papule ou vésicule) et les signes subjectifs (sensations de prurit, chaleur, picotement, brûlure, autres) ressentis par le sujet (40).

D'autres études de tolérance peuvent être réalisées en fonction des produits : le pouvoir photoallergique, l'effet picotant (*Stinging test*), les tests de tolérance oculaire, les tests de tolérance des muqueuses, le potentiel comédogène, l'effet sur le pH de la peau et l'effet sur la flore bactérienne cutanée (40).

### 1.3.2 Evaluation de l'efficacité sur volontaires

Le COLIPA a édité des lignes directrices sur l'évaluation de l'efficacité des produits cosmétiques (43). Ces lignes directrices ont pour objectif de guider l'industrie cosmétique dans le respect des réglementations européennes applicables. Une approche méthodologique étant essentielle pour l'évaluation de l'efficacité, elles permettent une vue d'ensemble des méthodologies de tests reconnus. Dans ce contexte, la Fédération des Entreprises de la BEAuté (FEBEA) s'est dotée, depuis quelques années, d'un groupe de travail composé d'experts et de responsables de l'évaluation de l'efficacité, issu des industries cosmétiques et des laboratoires d'expertises. Ce groupe élabore des guides destinés aux donneurs d'ordre, afin de partager des connaissances sur les principales méthodes et leurs justifications scientifiques et ainsi permettre de faciliter les échanges avec les experts concernés (44).
Différentes études expérimentales sont réalisées afin d'apporter des données sur la performance des produits cosmétiques. Ce sont des expérimentations scientifiques ou des estimations plus subjectives. Les techniques évoluant continuellement, de nouvelles techniques sont publiées régulièrement. Selon l'utilisation prévue, plusieurs approches expérimentales peuvent être combinées pour évaluer

l'efficacité. Une approche sensorielle, à travers la vue, le toucher et l'olfaction des consommateurs eux-mêmes ou par des experts peut être combinée à une approche instrumentale permettant l'obtention de critères spécifiques mesurés. L'approche instrumentale utilise des approches *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro* qui ne reproduisent pas les conditions normales d'utilisation des produits mais qui permettent une analyse objective d'effets spécifiques hors contexte ou qui visent à reproduire les étapes clés du cycle d'utilisation des produits dans des conditions contrôlées (43). La validité de ces études repose sur leur méthodologie, les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets, ainsi que sur la durée de l'étude (40).

❖ **Analyse sensorielle**

L'analyse sensorielle se définit comme étant la mesure des sensations perçues lors de l'application des produits cosmétiques. L'évaluation sensorielle mesure et interprète l'ensemble des perceptions de l'homme avec des tests de préférence et des tests d'usage (40).

➢ **Tests d'usage par un panel entrainé**

Les tests d'usage permettent d'évaluer l'efficacité et l'acceptabilité cosmétique des produits finis ou d'une association de produits finis sur un échantillon large de sujets. Un panel d'utilisatrices est sollicité. Un produit est remis à chaque sujet avec une note explicative des conditions d'utilisation. La durée de l'essai varie en fonction des produits et des buts recherchés. L'évaluation est faite uniquement à travers les réponses subjectives des volontaires recueillies au moyen d'un questionnaire. La subjectivité des réponses implique d'accorder une attention particulière au choix du panel approprié, à l'élaboration du questionnaire et à définir, avant le début de l'étude, la méthode d'analyse des réponses. Le questionnaire aborde les agréments et les réactions spontanées, les fonctionnalités des produits, les qualités organoleptiques et cosmétiques, la comparaison avec les produits habituels et l'intention d'achat. Les questionnaires sont standardisés afin de faciliter l'utilisation et d'établir des comparaisons entre plusieurs produits testés séparément. Un questionnaire standard se compose de questions « produit » : questions sur le produit lui-même et ses qualités cosmétiques (parfum, couleur, application, consistance…) ; de questions « résultat » : questions relatives aux sensations perçues sur la peau après application, à la durée de l'effet et aux sensations perçues à l'issue de l'utilisation et enfin, de questions plus spécifiques à une gamme de produits. Un rapport de synthèse de l'ensemble des questionnaires met en évidence les points forts et les points faibles des produits à travers les scores obtenus pour chaque critère. Ce rapport doit contenir la justification du choix du panel, les conditions de l'essai (le mode d'emploi et la durée d'application), les énoncés des questions et le mode d'évaluation utilisé (40) (43).

➢ **Tests de profils sensoriels**

Les tests de profils sensoriels sont fondés sur une appréciation de la performance des produits reposant sur les sens soit des participants soit des experts. Ces tests donnent des informations principalement

sur des paramètres observés ou perçus. Ce sont des tests d'auto-évaluation ou des tests d'évaluation réalisés sous le contrôle de professionnels (43).

- ***Auto-évaluation, tests d'usage par des consommateurs***

Les tests d'usage peuvent être réalisés à domicile par les consommateurs. Ces tests évaluent la perception des consommateurs sur l'efficacité des produits et de leurs propriétés cosmétiques selon les paramètres qu'ils peuvent observer ou sentir. Ils doivent être menés sur un nombre suffisant de sujets. Deux principaux types de tests d'usage existent :

- Les tests d'usage réalisés en aveugle : ce sont des tests dans lesquels les produits à tester ne comportent aucune information (marque, conditionnement, communication…) qui pourrait influencer le jugement des consommateurs et modifier leur perception de l'effet des produits seuls.
- Les tests d'usage de concept : ce sont des tests dans lesquels les produits sont associés à des éléments de communication qui permettent de vérifier la bonne adéquation entre le concept, la communication et l'effet des produits perçu par les consommateurs. Les informations provenant de ces tests sont un complément d'informations utile au dossier d'efficacité des produits (43).

- ***Auto-évaluation, tests d'évaluation sensorielle par des panels d'experts entraînés***

Les tests d'évaluation sensorielle sont réalisés au laboratoire par un panel d'experts entraînés d'environ quarante sujets présentant tous types de peaux. Ces tests permettent d'établir un profil sensoriel des produits selon des critères prédéterminés. Ils sont menés avec des panels d'experts entraînés à discerner les différentes sensations procurées par l'application de produits, en suivant un protocole bien défini et comportant des critères sensoriels précis. Le panel utilise un vocabulaire commun provenant d'un lexique de descripteurs pour exprimer les perceptions. Deux mois sont nécessaires pour entraîner un sujet et s'assurer de la fiabilité de ses réponses. La cellule panel décrit les différences de texture entre deux produits. Les sujets sont placés dans des boxes équipés. Ils appliquent, de façon simultanée et de chaque coté, les deux produits déposés respectivement dans leurs mains droite et gauche, en quantité identique, à l'aide d'une pipette doseuse. Ils saisissent les valeurs attribuées à chaque sensation sur des échelles analogiques d'intensité. La même opération est réalisée après 5 min et 30 min. La moyenne attribuée à chaque produit par l'ensemble du panel est calculée. Une analyse statistique définit l'écart entre les deux produits. Une représentation graphique constitue le profil sensoriel des produits (40) (43).

- ***Evaluation par des experts professionnels, tests sous contrôle médical***

Les tests d'évaluation des bénéfices cosmétiques des produits sont réalisés sous le contrôle d'un médecin. Les paramètres sont évalués par une observation clinique et/ou un *scorage*. Les résultats peuvent être évalués comparativement aux résultats initiaux, à un contrôle non traité, à un placebo ou à un produit de référence (43).

- ***Evaluation par des experts professionnels, tests sous le contrôle d'autres professionnels***

Certains tests d'évaluation, en fonction des revendications des produits, sont conduits par des professionnels, ayant une qualification adaptée tels que les praticiens paramédicaux, les coiffeurs, les esthéticiennes… Ces professionnels évaluent la performance des produits en termes d'appréciation tactile et visuelle à l'aide d'une échelle préalablement établie. L'auto-évaluation, par les volontaires eux-mêmes, peut être associée aux tests d'évaluation par des experts professionnels (43).

❖ **Tests instrumentaux**

Les tests réalisés sur volontaires avec des mesures instrumentales sont des études biométrologiques qui évaluent l'efficacité des substances actives, des produits finis ou d'une association de produits finis, dans des conditions aussi proches que possible de celles de son utilisation normale. Le développement d'une cosmétologie active, offrant des produits aux effets notables et durables, a entrainé l'essor d'un ensemble de méthodes d'évaluation d'efficacité de plus en plus performantes. Les appareillages et les méthodes mis en œuvre sont utilisés pour étudier les propriétés fonctionnelles de la peau et l'évolution des pathologies dermatologiques ainsi que les modifications induites par les produits cosmétiques et l'efficacité de ces produits (tableau 1). Ces technologies de mesure, combinant la physique, l'optique et l'électronique, ont atteint un degré de sensibilisation élevé dans l'exploration de la peau et des effets des produits cosmétiques. Elles peuvent présenter une part d'imprécision mais permettent de comparer les critères avant et après application des produits dans des conditions reproductibles et standardisées. Ces outils très perfectionnés ne cessent d'évoluer avec des techniques de plus en plus performantes (40).

Les tests sont réalisés selon un protocole défini, avec des instruments qui peuvent mesurer précisément certains paramètres lors de l'application des produits sur des personnes volontaires. Deux types de tests existent : les tests instrumentaux réalisés en laboratoire et les tests instrumentaux associés à une évaluation par un professionnel (43).

➢ **Tests instrumentaux réalisés en laboratoire**

Les tests instrumentaux réalisés en laboratoire sont exécutés sous le contrôle d'un technicien de recherche clinique qualifié et formé à l'utilisation de l'appareillage. Les mesures doivent être faites sur les sujets dans des conditions environnementales contrôlées. Ces études sont par exemple des mesures d'hydratation, de rugosité, de fermeté, d'élasticité de la peau, des mesures du Facteur de Protection Solaire ou *Solar Protection Factor* (SPF) ou du facteur de protection UV A des produits filtrants (43).

➢ **Mesures instrumentales associées à une évaluation par des experts professionnels**

Les mesures instrumentales associées à une évaluation par des experts professionnels sont faites sous le contrôle d'un professionnel ayant une qualification adaptée (médecin, dermatologue…).

Elles utilisent des critères précis. Lors de ces études, il est possible de mesurer par exemple l'hydratation, les propriétés mécaniques de la peau, le relief cutané, la couleur de la peau… (43).

| MESURES | TECHNIQUES | PARAMETRES ETUDIES |
|---|---|---|
| **Hydratation** | Evaporimètre®<br>Tewamètre® | Evaporation de l'eau à travers la peau<br>Perte Insensible en Eau |
| | Cornéomètre® | Variation de la capacitance électrique<br>indice d'hydratation |
| | +/- Technologie SkinChip® | +/- visualisation (image) de la surface cutanée en fonction de sa capacitance |
| | Spectroscopie confocale Raman *in vivo*® | Détection des photons diffusés suite à l'interaction de la matière avec un faisceau monochromatique |
| **Taux de lipides superficiels** | Sébumètre®<br>Lipomètre® | Indice Lipidique<br>Index séborrhéique<br>Niveau de séborrhée<br>Débit d'excrétion sébacée |
| | Sébutape® | Absorption des lipides<br>Analyses microscopiques |
| **Relief cutané :**<br>**Micro-relief**<br>**Rugosité et sécheresse cutanée** | D-squame® | Indice de desquamation<br>Quantité de squames de la couche cornée<br>Densité optique évaluée par spectrophotométrie |
| **Relief cutané :**<br>**Macro-relief**<br>**Rides et ridules** | Prise d'empreintes cutanées de polymères silicones | Réplique/représentation du relief de la surface en 3D<br>Analyses par mesures profilométriques du profil 3D de la peau<br>Profondeur des rides, leur nombre, la densité des sillons et l'aspect général du relief |
| | Macrophotographie | Echelle d'évaluation visuelle (images précises) par *scorage* du stade de rides avant/après utilisation<br>- Classification des rides de Fitzpatrick<br>- Atlas du vieillissement cutané de Roland Bazin |
| | Projection de franges : mesure optique 3D (*Fast Optical In vivo Topometry of human Skin, FOITS*) | Images de la déformation de la peau sans contact<br>Etat de la surface et relief cutané en 3D<br>Mesures de la profondeur, du volume et de la surface cutanée |
| | Microscopie confocale *in vivo* | Grades histologiques de la surface cutanée |

| *MESURES* | *TECHNIQUES* | *PARAMETRES ETUDIES* |
|---|---|---|
| **Propriétés rhéologiques de la peau : fermeté, élasticité, tonicité et souplesse** | Dermal Torque Meter® | Paramètres liés à la déformation de la peau par force de torsion |
| | Cutomètre® | Paramètres liés à la déformation de la peau par mesure du déplacement vertical de la surface de la peau en fonction du temps et de la dépression exercée<br>Rigidité de la peau et capacité à retrouver l'état initial |
| | Dynaskin 3D® | Paramètres liés à la déformation de la peau : mesure du volume de la dépression créée par un flux d'air sans contact |
| **Relâchement** | Projection de franges : mesure optique 3D (*Fast Optical In vivo Topometryof human Skin, FOITS*) | Différence de profils, avant et après utilisation, exprimée en perte/prise de mm.<br>Analyse de l'ovale du visage et de sa morphologie (calcul de l'aire totale de l'ovale et de la largeur à une hauteur donnée) sur des photographies de face |
| **Densité** | Imagerie par ultra-sons | Différences de propriétés mécaniques des tissus et des images de la peau : morphologie, épaisseur, structure et nature des tissus |
| | Echographie Haute Fréquence (20 Mégahertz) | Visualisation 2D<br>Evaluation visuelle<br>Epaisseur du derme et de l'épiderme<br>Densité du derme |
| **Pigmentation** | Videomicroscopie | Taux de mélanine dans la peau |
| | Chromamètre® | Analyse en 3D de la couleur (teinte, saturation et clarté)<br>Couleur de la peau, des variations, des tâches séniles |
| | Photographies UV-Réflectance (Visia-CR®) | Evaluation visuelle<br>Excès de production de mélanine<br>Concentration de pigments<br>Visualisation des tâches UV, brunes… |
| | Microscopie confoncale *in vivo* | Evaluation visuelle des mélanocytes |

| *MESURES* | *TECHNIQUES* | *PARAMETRES ETUDIES* |
|---|---|---|
| **Eclat du teint** | *Scorage* par un panel entrainé | *Scorage* grâce à des échelles standardisées de :<br>- Couleur<br>- Microcirculation<br>- Brillance/transparence<br>- Texture<br>- Fatigue… |
| **Acidité** | pHmètre | Mesure du pH |
| **Mouillabilité** | Gouttes sessiles de liquides | Mesure de l'angle de contact<br>Mesure de la tension critique de mouillage de la surface (quantification de l'étalement) et de l'énergie libre de surface (caractérisation de l'hydrophilie ou de la lipophilie) |
| **Cohésion cellules, maturation kératinocytes, taux de renouvellement cellulaire** | Biopsie de surface cutanée | Analyses sur biopsies de la couche cornée à des fins de recherche |
| **Minceur** | Mesures centimétriques laser (cuisses, hanches, ventre, bras) | Comparaison de mesures centimétriques au niveau du derme |
| | Echographie (7,5 Mégahertz) | Mesure de l'épaisseur du tissu adipeux au niveau de l'hypoderme |
| **Cellulite** | Projection de franges sur cuisses pincées : mesure optique 3D (*Fast Optical In vivo Topometryof human Skin, FOITS*) | Observation et mesure de la déformation cutanée et de la rugosité cutanée |

**Tableau 1 : Techniques de mesure de l'efficacité des produits cosmétiques (40) (41) (44)**

Contrairement aux produits cosmétiques, pour les médicaments, l'expérimentation chez l'homme s'effectue selon un plan de développement comprenant généralement quatre phases d'essais cliniques. Les essais cliniques de phase I sont réalisés chez le volontaire sain en administration unique ou réitérée. Ils visent à connaître les effets de la molécule lors d'une première administration chez l'homme. La première dose est déterminée en fonction des données de toxicologie animale obtenues lors des essais précliniques. Les doses suivantes administrées sont progressivement augmentées. Cette phase permet de déterminer les conditions de tolérance humaine, la dose entraînant les premiers EI chez l'homme et de mettre en évidence les premiers effets pharmacodynamiques.

Les essais cliniques de phase II sont effectués sur de petits groupes de volontaires malades en administration unique ou réitérée. Ils visent à étudier l'efficacité pharmacologique de la molécule. Ils permettent de déterminer les conditions d'efficacité et de définir la dose thérapeutique optimale de la molécule à l'aide d'études effet-dose. Les posologies efficaces sont recherchées ainsi que le mode d'administration optimal. Des études de pharmacocinétique sont aussi menées avec les formes galéniques définitives pour déterminer la biodisponibilité, le métabolisme et les conditions d'élimination de la molécule. En fin de phase II, les conditions optimales de prescription (posologie, rythme et durée), l'effet thérapeutique et les EI sont clairement définis.

Les essais cliniques de phase III, chez un groupe de patients homogènes, visent à confirmer l'efficacité thérapeutique de la molécule. Ils permettent de préciser l'efficacité de la molécule dans les différentes indications qui seront revendiquées dans le dossier d'AMM et d'en apprécier la tolérance. L'effet thérapeutique est mesuré selon un paramètre précis défini dans le protocole clinique et de manière comparative sur deux groupes de malades dont un groupe reçoit un placebo ou une substance de référence et l'autre groupe la molécule à tester. Ces essais cliniques sont randomisés, l'affectation des malades à un groupe est aléatoire et sont effectués, dans la plupart des cas, en double aveugle. A l'issu de cet essai clinique, l'efficacité et la tolérance du produit seront connues ainsi que le rapport bénéfice risque de la molécule qui doit être évalué et être favorable au malade.

Les essais cliniques de phase IV se déroulent après la mise sur le marché d'un médicament. Ils sont effectués dans les conditions usuelles de prescription. Ils permettent de déterminer l'efficacité et la tolérance du médicament dans les conditions de prescription usuelles et les EI qui ne peuvent être décelés lors des essais de phase III. Cependant, ne sont pas considérés comme des essais cliniques de phase IV, les essais cliniques qui évaluent de nouvelles indications, de nouveaux dosages ou mode d'administration qui sont considérés comme de nouveaux essais cliniques. De plus, ces essais cliniques de phase IV s'inscrivent dans l'exercice de la pharmacovigilance qui a pour but de recueillir tous les EI relatifs à l'utilisation d'un médicament donné dans ses conditions habituelles d'utilisation.

# *2. RECHERCHE CLINIQUE COSMETIQUE*

Au cœur du processus de recherche et développement, les études cliniques constituent une étape incontournable visant à évaluer l'efficacité et la sécurité des produits. Les études cliniques cosmétiques permettent d'obtenir un bilan clinique fondé sur l'observation et le recueil de signes objectifs et subjectifs. Pour une industrie, la décision d'entreprendre des études cliniques permet de confirmer la bonne tolérance des produits, d'apprécier l'intérêt des produits dans les conditions réelles d'utilisation, d'évaluer les effets, d'apporter la preuve de leur efficacité et de recueillir l'avis des sujets sur les qualités cosmétiques, les sensations éprouvées lors de leur utilisation et les effets observés afin de se positionner par rapport à la concurrence (40).

## 2.1 Similitudes et différences par rapport aux médicaments

Le cadre juridique des études cliniques cosmétiques n'est pas fondamentalement différent de celui des études cliniques médicamenteuses. Cependant, des différences existent. Pour les études cliniques portant sur des produits cosmétiques, les effets et les inconforts potentiels pour les volontaires ne sont pas compensés par l'amélioration de méthodes de diagnostic ou de thérapies. Les résultats obtenus par leur utilisation sont généralement le maintien des conditions physiologiques, la prévention de dommages ou le traitement de certains maux mineurs. De plus, la plupart des études sont conduites sur des volontaires sains. Le fait d'investiguer sur la sécurité et l'efficacité des produits ne doit pas placer les sujets devant des risques sous-estimés. Pour les études sur les médicaments, un risque de dommages irréversibles dans certains cas est possible. Pour les produits cosmétiques, ce risque doit être totalement absent. Enfin, l'absence d'effets systémiques permet de diminuer les risques encourus par les sujets. La conduite des essais est par conséquent moins réglementée. Ces risques sont majoritairement des allergies ou des photo-allergies, des irritations, des sensibilisations, des érythèmes ou des brûlures (40).

## 2.2 Définitions et cadre administratif des recherches cliniques

### 2.2.1 Recherche clinique

La recherche clinique sur l'être humain est conduite différemment en fonction de la nature des produits et des objectifs des études. Aucun texte de loi ne définit explicitement le terme de recherche clinique. Dans l'usage professionnel, la recherche clinique est « *une recherche effectuée sur un volontaire* ». Elle se définit en plusieurs catégories, mentionnées explicitement ou implicitement, dans l'article L. 1121-1 du CSP (45). Pour les médicaments, selon l'article 2 de la Directive n°2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions

législatives, réglementaires et administratives des EM relatives à l'application des BPC dans la conduite des essais cliniques de médicaments à usage humain, un essai clinique est défini comme « *toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. Sont compris les essais cliniques réalisés sur un site unique ou sur des sites multiples, dans un ou plusieurs états membres* » (46). La recherche clinique est donc une étude des thérapeutiques nouvelles et expérimentales suivant le stade de développement des produits de santé. L'essai clinique a ainsi pour objectif de confirmer l'innocuité de la molécule, de mesurer son efficacité et d'évaluer sa tolérance.

En droit français, les articles L. 1121-1 et R. 1121-3 du CSP distinguent trois catégories de recherches. La Recherche BioMédicale (RBM) interventionnelle se définit par opposition à la recherche clinique non interventionnelle.
Les recherches interventionnelles regroupent les RBM et les recherches portant sur les soins courants. Ce sont des études réglementaires, comme les études portant sur des médicaments, les études dermatologiques (par exemple pour mettre sur le marché une crème contre l'acné) ou les études utilisant des méthodes de mesures invasives (par exemple les biopsies).
Les recherches non interventionnelles ou observationnelles sont, quant à elles, des études non-réglementaires n'utilisant pas de méthodes de mesures invasives (par exemple les mesures de l'indice d'hydratation).

### 2.2.2 Recherche biomédicale

Selon l'article L. 1121-1 du CSP, les RBM sont définies comme *« les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales »*. Elles *« sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes " recherches biomédicales ". Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas :*
*1° Aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ;*
*2° Aux recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole »* (45).
Pour ces études, les méthodes d'investigation sont considérées comme étant à risques.

Des RBM peuvent porter sur des médicaments à usage humain, des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro,* des produits cosmétiques ou de tatouage, des produits sanguins labiles, des tissus ou des organes d'origine humaine ou animale ou sur des préparations de thérapie cellulaire (47).

Pour les produits cosmétiques, certaines études entrent dans le cadre de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 modifiée relative à la politique de santé publique (48). L'Agence nationale avait élaboré des recommandations relatives aux RBM portant sur les produits cosmétiques. Les RBM des produits cosmétiques entrant dans le champ d'application de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 sont celles dont l'objectif est d'évaluer ou de vérifier la sécurité des produits pour la santé humaine ou l'effet revendiqué et répondant à l'un des critères suivants :

- Elles sont menées chez des personnes présentant une pathologie déterminée ;
- Elles nécessitent la réalisation d'un acte ou d'un geste médical ;
- Elles nécessitent une surveillance médicale en raison de la catégorie de personnes incluses dans la recherche ;
- Elles utilisent une méthode d'investigation présentant un risque autre que négligeable ;
- Elles portent sur des produits cosmétiques dont la sécurité n'est pas établie ;
- Elles utilisent des produits appliqués en dehors des conditions normales d'utilisation ou selon des méthodes ne les reproduisant pas.

Afin de déterminer plus précisément si une RBM portant sur des produits cosmétiques entre ou non dans le champ d'application de la loi, les recommandations de l'Agence nationale explicite trois paramètres : la méthode d'investigation, les produits cosmétiques eux-mêmes et les volontaires se prêtant à la recherche. Dès lors que la méthode d'investigation mise en œuvre par le promoteur est susceptible de présenter un risque pour les volontaires (quels que soient la sécurité des produits cosmétiques étudiés [suffisamment établie ou non] et les caractéristiques des volontaires inclus [sains, ou présentant une pathologie locale ou générale]), la recherche doit être considérée comme une RBM et donc être soumise aux dispositions de la loi. En fonction de la méthode d'investigation prévue, ces recommandations décrivent la démarche d'évaluation des risques à mettre en œuvre préalablement à la réalisation de ce type de recherche, déterminent la méthodologie commune pour une méthode d'investigation donnée et définissent les conditions d'inclusion et de suivi des sujets devant être inclus. Ces recommandations ont pour objectif d'exposer les principes devant guider les promoteurs. Chaque recherche étant conçue de manière spécifique, il importe que le promoteur applique une démarche au cas par cas pour répondre à la question du choix du cadre réglementaire dans lequel l'étude s'inscrit.

L’objectif d’une RBM portant sur des produits cosmétiques ne doit pas être de traiter ou de prévenir une pathologie et les critères d’inclusion et d’exclusion de la recherche doivent être en accord avec ce point. Cependant, la recherche peut porter sur des produits cosmétiques utilisés en tant que complément d’un traitement d’une pathologie. Le protocole de la recherche doit alors prévoir l’utilisation d’un produit de santé pour le traitement de cette pathologie. En outre, les résultats des RBM réalisées pourront permettre de justifier les allégations qui seront revendiquées sur les produits une fois qu’ils seront mis sur le marché. Ces allégations devront rester dans le cadre de la définition des produits cosmétiques. Une RBM peut être réalisée en vue de développer un nouveau type de produits cosmétiques en particulier pour un nouvel usage. Certaines recherches peuvent porter sur des produits incorporant dans leur formulation, par exemple, un ingrédient à des concentrations supérieures à celles autorisées ou un ingrédient utilisé pour un usage non prévu par la réglementation. Toute recherche entrant dans ce cadre doit être considérée comme une RBM et doit faire l’objet d’une autorisation de recherche par l’ANSM et est soumise à l'avis d'un Comité de Protection des Personnes (CPP). En vue d’obtenir cette autorisation et cet avis, les éléments justifiant les concentrations utilisées et les conditions d’usage ainsi que les éléments permettant une évaluation approfondie de la sécurité des produits finis devront être fournis à l’ANSM et au CPP (49).

### 2.2.3 Recherche visant à évaluer les soins courants

D’après les articles L. 1121-1-2 et R. 1121-3 du CSP respectivement, les recherches visant à évaluer les soins courants sont définies comme des *« recherches, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole [...]. Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 sont entendues comme les recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications* » (45).

Les recherches visant à évaluer les soins courants ne portent pas sur les médicaments. Les méthodes d’investigations sont considérées comme à risques mais les contraintes de l’étude sont négligeables (50) (51).

Pour les recherches visant à évaluer les soins courants, le protocole d’étude est soumis à l'avis d'un CPP. Le CPP s’assure, auprès de l’AC, que les conditions d’utilisation des produits sont conformes à leurs destinations. Les études ne peuvent être réalisées qu'après avoir fourni une information aux volontaires et après avoir reçu leur accord. Elles relèvent des dispositions relatives aux RBM uniquement si les recherches portent sur des médicaments (47) (51).

### 2.2.4 Recherche clinique non interventionnelle

Selon les articles L. 1121-1-1 et R. 1121-2 du CSP, les recherches non interventionnelles sont définies comme étant des « *recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance* ». Ce sont des *« recherches pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante* ». Les études de suivi de cohorte sont considérées comme des recherches non interventionnelles sur volontaires. Dans ces études, tous les actes relèvent de la pratique courante. Elles sont dites observationnelles si elles concernent le traitement de données prospectives ou rétrospectives de volontaires ou les échantillons biologiques de prélèvements déjà collectés.

D'après l'article R. 1121-2 du CSP, « *les recherches non interventionnelles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 sont entendues comme toute recherche dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle. Elles se conforment :*

- *Pour les recherches portant sur les médicaments, à l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 ;*
- *Pour les recherches portant sur les dispositifs médicaux, à la notice d'instruction, ou pour les recherches portant sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, à la notice d'utilisation ;*
- *Pour les recherches portant sur les produits cosmétiques ou les produits de tatouage, à toute étude menée chez des volontaires sains, à l'aide de méthodes d'investigation à risque négligeable, sur des produits dont la sécurité d'emploi est établie, lorsqu'ils sont appliqués dans des conditions normales d'emploi ou selon des méthodes reproduisant ces conditions ;*
- *Pour les recherches portant sur les produits sanguins labiles, à la décision mentionnée au 1° de l'article L. 1221-8 ;*
- *Pour les recherches portant sur les tissus issus du corps humain et sur les préparations de thérapie cellulaire, à l'autorisation mentionnée à l'article L. 1243-5 ;*

*La décision de prescription ou d'utilisation des produits mentionnés ci-dessus est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui se prête à celle-ci »* (45).

Pour ces études non interventionnelles, les protocoles des études ne sont pas soumis à l'ANSM ni au CPP. La durée des essais est réduite et le suivi des études est moins contraignant. Des demandes d'avis au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) puis des déclarations à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sont cependant indispensables. Les consentements des volontaires sont nécessaires en cas de Contrôle Qualité (CQ) des documents sources (50).

Pour les produits cosmétiques, ces recherches sont menées chez des volontaires en utilisant des moyens d'investigation à risques négligeables. Les études peuvent se faire avec ou sans produits dont la sécurité d'emploi a été établie, dans des conditions normales d'application ou selon des méthodes reproduisant ces conditions. C'est le cas par exemple des études de relief cutané, de couleur de peau, des études d'hydratation ou de fermeté de la peau. Ce type d'essais concerne la majorité des essais d'efficacité des produits cosmétiques. Ils sont plus avantageux pour le promoteur en termes de durée et de coût, quatre à huit semaines en moyenne (48) (49).

En conclusion, au cours du développement des produits cosmétiques, l'étape de recherche clinique sur volontaires est indispensable afin de démontrer la sécurité, la tolérance, les qualités cosmétiques et l'efficacité des produits. Pour réaliser ces études de recherche clinique, de nombreuses méthodes d'évaluation de tolérance et d'efficacité existent et se développent chaque jour suite à l'avancée des connaissances scientifiques et technologiques.
En fonction des objectifs des études, les recherches cliniques peuvent présenter des risques pour les sujets se prêtant aux recherches. Ces études sont dites interventionnelles. Parmi ces études, les études de RBM sont les plus réglementées. Les études de RBM sont surtout les études portant sur les médicaments mais certaines études cliniques cosmétiques sont également considérées comme des études de RBM au regard de la loi. Au contraire, les études non interventionnelles, qui représentent la majorité des études cliniques cosmétiques, sont quant à elles très peu réglementées au vu des risques négligeables qu'elles engendrent pour les personnes se prêtant à ce type de recherches.

# *DEUXIEME PARTIE*

# *ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE ET QUALITE DES ETUDES CLINIQUES COSMETIQUES*

---

Dans cette deuxième partie, sont développés l'environnement réglementaire ainsi que les règles de qualité clinique à respecter lors de la réalisation de recherches cliniques.

Le premier chapitre est consacré aux textes réglementaires encadrant la recherche clinique afin de garantir la sécurité des sujets participant aux études cliniques en fonction des différents types d'études cliniques menées et des produits à l'étude. En particulier, est étudiée la réglementation relative à la réalisation des études cliniques cosmétiques interventionnelles et non interventionnelles et la protection des personnes au niveau international, européen et national ainsi que la réglementation relative à la protection, la confidentialité et l'intégrité des données personnelles des sujets participant à l'étude. Les perspectives d'évolution de la réglementation concernant la recherche clinique sont évoquées. En fin de chapitre, les instances de contrôle et les démarches administratives des recherches cliniques sont décrites.

Enfin, un deuxième chapitre oriente la réflexion vers les activités d'AQC et de CQC à respecter lors de la réalisation des études cliniques. Ainsi, sont présentées, dans un premiers temps, des généralités concernant le système qualité des études cliniques. Puis sont détaillées les activités d'AQC à travers la présentation du système documentaire qualité et les modules de formation et les activités de CQC autour des activités de *monitoring*. Enfin, les activités d'audits et d'inspections sont présentées.

# *CHAPITRE 1 : ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE DES ETUDES CLINIQUES COSMETIQUES*

La réglementation en matière de recherche clinique sur l'être humain est vaste et complexe au vu des nombreuses réglementations internationales, européennes et nationales existantes. La recherche clinique est plus ou moins réglementée en fonction des produits à l'étude, médicaments, produits cosmétiques ou autres produits et en fonction de la catégorie des études cliniques si celles-ci sont interventionnelles ou non.

Les études de RBM interventionnelles, médicamenteuses ou cosmétiques, doivent répondre à des réglementations internationales, européennes et nationales ainsi qu'à des normes strictes en matière d'éthique et de méthodologie. Ces RBM sont régies par un environnement législatif, composé de directives internationales et européennes et de lois françaises, par un environnement réglementaire, composé de règlements européens, de décrets, de décisions et d'arrêtés et enfin par un environnement éthique important dont les objectifs sont le respect de l'éthique, du droit, de la sécurité et du bien être des sujets, le respect de la qualité scientifique ainsi que de l'authenticité des données. En particulier,

toute RBM interventionnelle est encadrée par des lignes directrices ou *guidelines* internationales à travers la Déclaration d'Helsinki (42) et les *Notes of guidance on Good Clinical Practice (GCP) ICH E6 CPMP/ICH/135/95* (52) représentant les BPC à suivre au niveau international. En France, ces recherches sont encadrées par des lois et des décisions à travers la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de BPC pour les RBM portant sur des médicaments (53), la loi n°2004-806 du 9 août 2004 modifiée (48), la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 (54) modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel (55) et la loi n°93-121 du 27 janvier 1993 portant sur les Diverses Mesures d'Ordre Social, dite Loi DMOS (56).

En France, à ce jour, la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (48) est la loi de référence pour la conduite des RBM interventionnelles. Elle couvre à la fois, la transposition en droit français de la Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 (46) mais aussi la révision de l'ensemble du dispositif législatif de la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Huriet-Sérusclat (57) qui encadrait toutes les RBM jusqu'alors et ce depuis 1988.

A l'inverse, les études cliniques dites non interventionnelles sont quant à elles très peu réglementées. Ces études sont encadrées par la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 (54) modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 (55). Si elles portent sur des produits cosmétiques, elles sont réalisées en suivant les *guidelines* européennes établies par l'association Cosmetics Europe et les recommandations françaises publiées par l'ANSM.

D'une part, le tableau 2 replace les cadres réglementaires internationaux, européens et nationaux communs ou non des RBM portant sur les médicaments et les produits cosmétiques.

D'autre part, les tableaux 3, 4 et 5 exposent les cadres réglementaires internationaux, européens et nationaux spécifiques aux RBM portant sur les produits cosmétiques avant de revoir en détail l'ensemble des législations et des réglementations présentées.

| *REGLEMENTATION* | *INTERNATIONALE* | *EUROPEENNE* | *NATIONALE (FRANCE)* |
|---|---|---|---|
| **Commune aux RBM portant sur les médicaments et portant sur les produits cosmétiques** | • Code de Nuremberg<br>• Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale Révision du 19.10.2013. | • Directive européenne n°95/46/CE du 24 octobre 1995 | • Loi n°78-17 du 6 janvier 1978<br>• Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988<br>• Loi n°93-121 du 27 janvier 1993<br>• Loi n°2004-801 du 6 août 2004<br>• Loi n°2004-806 du 9 août 2004<br>• Décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005<br>• Décret n°2006-477 du 26 avril 2006<br>• Décret n°2007-451 du 25 mars 2007<br>• Arrêtés |
| **Spécifique aux RBM portant sur les médicaments** | • *Notes of guidance on GCP ICH E6 CPMP/ICH/135/95* | • Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 | • Décision du 24 novembre 2006<br>• Arrêtés |
| **Spécifique aux RBM portant sur les produits cosmétiques** | | • Règlement n°1223/2009 du 30 novembre 2009<br>• Règlement n°655/2013 du 10 juillet 2013 | • Arrêtés |

**Tableau 2 : Réglementation relative aux recherches interventionnelles**

| *REGLEMENTATION INTERNATIONALE* |
| --- |
| **Réalisation des études / Protection des personnes** |
| • Code de Nuremberg<br>• Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (Révision du 19.10.2013)<br>• *+/- Notes of guidance on GCP ICH E6 CPMP/ICH/135/95* |

**Tableau 3 : Réglementation internationale des recherches biomédicales des produits cosmétiques**

| *REGLEMENTATION EUROPENNE* | | |
|---|---|---|
| **Réalisation des études / Protection des personnes** | **Protection, confidentialité et intégrité des données** | **Produits cosmétiques** |
| • *Guidelines COLIPA (Cosmetics Europe)*<br>- *International SPF Test Method*<br>- *Guidelines for Evaluating sun product water resistance*<br>- *Guidelines for the evaluation of efficacy of cosmetic products*<br>- *Guidelines for the safety assessment of a cosmetic product*<br>- *Guidelines for the assessment of skin tolerance of potentially irritant cosmetic ingredients*<br>- *Product tests guidelines for the assessment of human skin comptability* | • Directive n°95/46/CE du 24 octobre 1995 | • Règlement n°1223/2009 du 30 novembre 2009<br>• Règlement n°655/2013 du 10 juillet 2013 |

**Tableau 4 : Réglementation européenne des recherches biomédicales des produits cosmétiques**

| *REGLEMENTATION NATIONALE (FRANCE)* | | |
|---|---|---|
| **Réalisation des études / Protection des personnes** | **Protection, confidentialité et intégrité des données** | **Aspects financiers** |
| • Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988<br>• Loi n°2004-806 du 9 août 2004<br>• Décret n°2006-477 du 26 avril 2006<br>• Arrêtés communs aux médicaments à usage humain<br>• Arrêtés spécifiques aux produits cosmétiques<br>• Recommandations de l'Agence nationale relatives aux RBM portant sur des produits cosmétiques entrant dans le champ d'application de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004<br>• Avis de l'Agence nationale aux promoteurs : Mise en place et conduite en France de RBM portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage Tomes 1 et 2<br>• Formulaires Agence nationale/CPP | • Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée<br>• Loi n°2004-801 du 6 août 2004<br>• Décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005<br>• Décret d'application n°2007-451 du 25 mars 2007<br>• Méthodologie de référence MR_001 | • Loi n°93-121 du 27 janvier 1993 |
| **Autres recommandations de l'Agence nationale** | Pratique des biopsies cutanées dans le cadre des essais cliniques en cosmétologie ; TCFS photo-toxique d'un produit cosmétique ; TCFS d'un produit cosmétique en vue de confirmer son absence de potentiel sensibilisant cutané retardé ; Caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans. | |

**Tableau 5 : Réglementation française des recherches biomédicales des produits cosmétiques**

# *1. TEXTES REGISSANT LA REALISATION DES ETUDES CLINIQUES ET LA PROTECTION DES PERSONNES*

La réglementation relative à la réalisation des études cliniques et à la protection des personnes varie en fonction de la typologie des recherches, interventionnelles ou non interventionnelles. Elle répond à la fois à des exigences internationales, européennes et nationales. La mise en œuvre des RBM interventionnelles est encadrée par des textes internationaux contrairement à celle des recherches non interventionnelles. De plus, la mise en œuvre des études cliniques non interventionnelles est régie par des *guidelines* émanant des associations de professionnels au niveau européen et national alors que la mise en œuvre des RBM interventionnelles est, quant à elle, encadrée en France réglementairement depuis 1988 par la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (57). Ce dispositif a été modifié par la transposition en droit français de la Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 (46) qui reprend et renforce des exigences méthodologiques, scientifiques et éthiques des textes fondateurs de la RBM. Lors de cette transposition, de nouvelles dispositions ont visé à uniformiser le niveau de protection des personnes quels que soient les produits de santé qui font l'objet de la RBM. La réglementation des RBM portant sur des produits cosmétiques a donc été modifiée. Les nouvelles dispositions ont été introduites par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (48) et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 (58), ainsi que par les arrêtés et décisions s'y rapportant.

## 1.1 Réglementation internationale

### 1.1.1 Code de Nuremberg (1947)

Le Code de Nuremberg est le premier texte rédigé encadrant les essais cliniques. Il a été élaboré lors du procès de Nuremberg, en 1947, à la suite des abus subis par les déportés de la seconde guerre mondiale, des expérimentations médicales et des exactions commises dans les camps de concentration (59). Au niveau international, un questionnement sur le respect de l'autonomie et de la dignité des personnes se prêtant à la recherche a abouti à la première déclaration internationale sur la recherche et l'expérimentation impliquant des sujets humains. Ainsi, ce code définit les premiers principes éthiques en recherche sur l'être humain (60) (61). Les principes fondamentaux du Code de Nuremberg se basent sur l'obtention d'un consentement libre et éclairé du volontaire « *le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel* ». Le sujet doit être renseigné sur le but, la nature et la durée de l'expérience pratiquée. Il est libre de se retirer à tout moment de l'essai. Egalement, l'obtention de résultats pré cliniques, préalables, justifiant le bien-fondé de la recherche clinique envisagée, l'étude

des bénéfices attendus pour l'ensemble de la société, la nécessité d'avoir des risques et des souffrances moindres pour le sujet et la nécessité d'avoir des personnes qualifiées pour conduire la recherche sont plusieurs principes à respecter (59).

### 1.1.2 Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (1964)

La Déclaration d'Helsinki représente le texte fondateur international de référence en matière d'éthique pour les essais cliniques interventionnels. Elle élabore les principes essentiels fondant l'éthique de la recherche clinique. Cette déclaration a été rédigée et adoptée pour la première fois, en juin 1964, par l'Association Médicale Mondiale, une organisation internationale de médecins fondée en septembre 1947 (42). Cette association a pour missions de parvenir à un consensus sur les plus hautes normes d'éthique médicale, de compétences professionnelles médicales et de promouvoir l'indépendance professionnelle des médecins. Pour cela, elle élabore des recommandations éthiques (25). Ainsi, la Déclaration d'Helsinki constitue un ensemble de recommandations et de principes éthiques internationaux, à l'adresse des médecins, dans le domaine de la RBM portant sur des sujets humains. Son contenu est considéré comme le fondement des principes éthiques indispensables à l'élaboration et à la conduite des essais cliniques. C'est un document pilote des jugements éthiques de plusieurs organismes, comités et publications biomédicales. Depuis 1964, plusieurs amendements ont engendré des modifications à la première version de la Déclaration d'Helsinki. Ces modifications complètent la version originale. Le dernier amendement (7$^{ème}$ révision du document) a été approuvé lors de la 64$^{ème}$ Assemblée Générale de l'Association Médicale Mondiale, à Fortaleza, au Brésil le 19 octobre 2013 afin de garantir une meilleure protection des personnes. Cette dernière version est la version officielle et actuelle. Toutes les versions antérieures sont aujourd'hui caduques (25) (42) (60) (61).

La Déclaration d'Helsinki est applicable pour toutes les études dites interventionnelles. Elle est donc applicable à toutes les RBM portant sur des produits de santé et aux RBM portant sur des produits cosmétiques (42).

Dans la Déclaration d'Helsinki, les principes éthiques du Code de Nuremberg sont repris et approfondis. Les principes internationaux à respecter sont : la primauté de l'être humain sur l'intérêt de la science, de la société et des intérêts économiques ; l'importance d'un cadre méthodologique pour la conduite des études ; la création de comités d'éthique destinés à évaluer et à garantir les méthodologies adaptées des protocoles avant le début des études et la nécessité de préciser les consentements éclairés des sujets qui ne sont pas en pleine possession de leurs capacités physiques ou mentales.
De plus, sont définies les principales recommandations internationales destinées à guider les investigateurs et les autres intervenants des recherches. Ces recommandations portent sur les fondements des recherches basés sur des connaissances scientifiques ; des expérimentations préalables

en laboratoire qui doivent être réalisées avant d'effectuer des expérimentations sur les hommes ; des protocoles qui doivent être rédigés avant le début des études. Ils doivent décrire en détail l'ensemble des critères et des conditions de réalisation des essais. Si nécessaire, les protocoles expérimentaux doivent être soumis à un comité d'éthique pour examen, commentaires, avis et approbation. Le personnel qui effectue les recherches doit être scientifiquement qualifié. L'investigateur doit être sélectionné pour ses compétences, son expérience des essais cliniques et sa connaissance des BPC. Le but visé des études doit être en rapport avec le risque encouru par les sujets. Les risques et les bénéfices prévisibles pour les sujets doivent être évalués. Le respect de l'intégrité et de la vie privée des sujets doit être garanti. De plus, les risques potentiels liés aux études doivent être mesurés, le respect de l'exactitude des résultats en cas de publications doit être assuré. Egalement, les sujets doivent être informés avant leur participation. Enfin, l'obtention des consentements libres, écrits et éclairés des sujets est obligatoire même chez les mineurs auprès de leurs représentants légaux. Une protection supplémentaire est indispensable pour les personnes vulnérables (25) (42).

### 1.1.3 Bonnes Pratiques Cliniques et Good Clinical Practices - ICH E6 CPMP/ICH/135/95 (1996)

Les BPC et les GCP sont un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthiques et scientifiques reconnues respectivement sur le plan national et international. Elles doivent être respectées lors des planifications, des mises en œuvre, des conduites, des suivis, des CQ, des audits, des recueils de données, des analyses et des expressions des résultats concernant les RBM (52). Les BPC ont été créées, en 1987, par la Direction de la Pharmacie et du Médicament. Elles sont entrées en vigueur en juillet 1991 dans l'UE et adoptées par l'ICH le 17 janvier 1997. Le rassemblement international de l'ICH a permis d'élaborer des lignes directrices et des recommandations telles que les GCP - ICH E6 CPMP/ICH/135/95 reconnues et communes au Japon, à l'Europe et aux Etats-Unis. Ce rassemblement a permis également d'harmoniser les réglementations internationales en matière de BPC (25) (60) (62).

Les GCP se décomposent en plusieurs principes. Le principe premier concerne la définition des rôles et des responsabilités des différents acteurs des essais cliniques. Le deuxième principe détaille les règles de traçabilité des essais exigée à tous les niveaux de la réalisation des essais. Toute action entreprise pour préparer, gérer, rapporter et clôturer un essai doit être documentée. De plus, le moniteur doit tracer l'ensemble des actions opérationnelles et les échanges d'informations (rapports de visite, courriers, e-mails, échanges téléphoniques). Le troisième principe définit le contrôle des données des essais cliniques. Toutes les données doivent être vérifiables dans les dossiers des études (60) (62).

Les GCP ont deux objectifs majeurs. Elles permettent de mettre en place des dispositions garantissant la qualité des données dans la conduite des essais, le recueil, la crédibilité des données, des résultats et des conclusions (intégrité, authenticité, précision, exactitude et possibilités de vérifier), les droits, la sécurité, la protection des personnes se prêtant aux essais et la confidentialité des informations qui les concernent. Elles permettent aussi de faciliter le dépôt des dossiers d'enregistrement d'un pays à l'autre. Les textes élaborés sont destinés à favoriser la reconnaissance mutuelle des essais provenant de différents pays dans un dossier d'enregistrement (25).

Les GCP - ICH E6 CPMP/ICH/135/95 ont été transposées par la réglementation nationale des BPC. Cette réglementation définit les modalités pratiques d'application des diverses dispositions et permet d'assurer la sécurité et le respect des personnes se prêtant aux recherches. Dans l'UE, la Directive européenne n°2001/20/CE du 4 avril 2001 harmonise le niveau d'exigence des EM, tout en laissant, à ces derniers, le soin d'en définir les modalités d'application (langues nationales, interlocuteurs, formulaires…) et si besoin, d'adopter des mesures de protection supplémentaires (consentement oral devant témoins pour certains sujets, modalité de formulation de l'avis au CPP…) (46). En France, conformément à l'article L. 1121-3 du CSP, l'AC a émis des règles de BPC pour les RBM portant sur des médicaments à usage humain (45). En particulier, la décision du 24 novembre 2006 est le texte de référence concernant les BPC (53). Cette décision est un acte rendu par l'AC, placée sous la tutelle du Ministre chargé de la santé (article L. 5311-1 du CSP). Il n'existe, à ce jour, pas de réglementation de BPC pour les RBM portant sur les produits cosmétiques. Chaque industrie est libre de suivre ou non les principes des BPC pour la réalisation de ses études cliniques.

## 1.2 Réglementations européennes et nationales

### 1.2.1 Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite Loi Huriet-Sérusclat

La loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Huriet-Sérusclat a été adoptée par l'Assemblée nationale et a été publiée au Journal Officiel de la République Française (JORF) le 22 décembre 1988 (57). Elle représente le texte fondateur des RBM en France et s'inspire de la Déclaration d'Helsinki (42). Elle fixe les conditions des RBM pratiquées et organisées en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Sa dernière modification a été réalisée suite à la publication de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (48). Cette loi concerne l'expérimentation humaine, protège les participants et garantit la protection des personnes se prêtant aux RBM (25) (57) (60).

Elle ne se limite pas uniquement aux études sur les médicaments à usage humain. Elle est applicable à tous les essais et expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Elle concerne, pour les produits cosmétiques, les études de RBM interventionnelles (57).

Elle poursuit deux objectifs : organiser le cadre juridique des expérimentations sans finalités thérapeutiques pour les personnes qui s'y soumettent et créer une législation spécifique qui concerne les essais pratiqués chez les hommes afin que ces derniers bénéficient des mêmes règles et garanties (40). Elle a inspiré la mise en place de la Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 qui renforce, en Europe, les exigences méthodologiques, scientifiques et éthiques des RBM (60).

La loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 offre un cadre légal et fonde sa logique sur plusieurs points. En particulier, le rappel de la protection des personnes se prêtant à des RBM ; les dispositions générales des recherches en précisant les conditions scientifiques, matérielles et humaines nécessaires pour la réalisation ; la définition claire du statut du promoteur et de l'investigateur ; l'expérience pré clinique qui doit être suffisante et l'appréciation du rapport bénéfices et risques qui doit être favorable, ces deux derniers points étant indispensables à la réalisation des recherches. De plus, la loi offre une distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct (BID) pour les personnes qui s'y prêtent ; l'obligation et la définition du consentement libre, éclairé et exprès après information des participants ; le droit de refuser de participer ou le droit de se retirer en cours d'étude ; les sanctions pénales ; la mise en place des Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) dans chaque région (correspondant aujourd'hui aux CPP) qui assurent l'évaluation des protocoles avant le début des études et la vérification de la protection des personnes se prêtant aux recherches ; la demande de l'avis d'un comité consultatif avant le début des recherches ; l'envoi d'une lettre d'intention de mener une recherche à l'AC, en fonction du pays, en y joignant l'avis du comité et l'assurance obligatoire pour les promoteurs des recherches (25) (57) (61).

### 1.2.2 Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001

La Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 est parue, au JOCE, le 1 mai 2001 (46). Cette directive est inspirée de la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (57). Elle ne bouleverse pas le contexte et les fondements des RBM mais instaure les BPC dans la conduite des essais cliniques de médicaments à usage humain en Europe. Ainsi, cette directive définit les dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques interventionnels effectués sur des êtres humains et portant sur les médicaments (46). Elle vise à harmoniser les règles et les procédures de déroulement des essais cliniques de médicaments à usage humain au sein de l'UE en liant les EM destinataires quant aux résultats à atteindre, tout en laissant aux instances nationales la compétence quant à la finalité et aux moyens pour les atteindre. Une directive doit être transposée par les EM concernés en droit national. La France a choisi de transposer cette directive dans son droit national par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (25) (48) (61) (63) (64) (65).

Son champ d'application se limite à la conduite des RBM effectués sur des êtres humains et sur des médicaments à usage humain. Elle exclut la conduite des essais cliniques interventionnels effectués sur les êtres humains portant sur les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, les recherches

visant à évaluer les soins courants et la conduite des recherches non interventionnelles ou observationnelles pour tous les produits de santé.

La Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 compte plusieurs objectifs : harmoniser la législation et la réglementation des EM en matière de conduite d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain en insistant sur la protection des personnes ; renforcer les règles concernant l'information délivrée aux patients avant le début des essais et le recueil du consentement ; assurer un niveau élevé de protection des personnes, en particulier les personnes vulnérables ; renforcer les dispositions relatives à la responsabilité des promoteurs et des investigateurs en termes d'assurance et d'indemnités ; assurer la bonne qualité des essais au travers des BPC ; assurer un suivi uniforme et l'accessibilité des informations au travers de Banques De Données (BDD) et supprimer la distinction entre les recherches avec et sans BID mais ajouter la notion de l'évaluation du rapport bénéfices et risques (46).

La Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 détaille les documents à fournir aux instances impliquées dans l'évaluation et le suivi des essais cliniques ; la présentation et le contenu des demandes d'autorisation d'essais cliniques à l'AC ; la présentation et le contenu des demandes d'avis d'essais cliniques au comité d'éthique ; la présentation et le contenu des demandes d'autorisation relatives aux amendements substantiels d'essais cliniques à l'AC et au comité d'éthique ; la présentation et le contenu des déclarations de fin d'essais cliniques à l'AC et au comité d'éthique ; la déclaration des EIG ; les données à introduire dans la BDD européenne des essais cliniques *European Clinical Trials Database* (*EudraCT)*, les méthodes à utiliser pour les échanges électroniques ; les données relatives aux EIG à introduire dans la BDD européenne de vigilance des essais cliniques Eudravigilance ; les principes et les lignes directrices détaillés des BPC dans la mise en œuvre et le suivi des essais cliniques ; les principes des BPF et des lots cliniques et les inspections par les EM (46) (63) (64) (65).

La transposition de la Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 a entraîné une révision et une adaptation du dispositif législatif existant en France. Lors de la transposition, le législateur français a souhaité uniformiser le niveau de protection des personnes et ce, quels que soient les produits de santé sur lesquels portent les recherches. Ainsi, la réglementation relative aux RBM portant sur des produits cosmétiques, tels que définis par l'article L. 5131-1 du CSP (4) et sur des produits de tatouage tels que définis par l'article L. 513-10-1 du CSP a été modifiée comme pour tous les produits de santé. La directive a été transposée dans le droit français par la loi de santé publique n°2004-806 du 9 août 2004 (48) modifiée par la loi de programme n°2006-450 du 18 avril 2006 pour la recherche (66) ainsi que par des décrets d'application et par des arrêtés. Elle intègre les dispositions concernant les RBM modifiant ainsi certains aspects de la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (57) et en renforce d'autres aspects dans l'esprit du respect fondamental et de la protection des personnes se prêtant aux RBM. Le

nouveau régime juridique est désormais opposable depuis le 27 août 2006, date d'entrée en vigueur du décret n°2006-477 du 26 avril 2006 (58) (67).

### 1.2.3 Loi n°2004-806 du 9 août 2004

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 est issue de la transposition de la Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 en droit français (46) (48). En effet, la réglementation française doit être conforme au droit européen. Cette transposition a modifié les parties législatives et réglementaires du CSP. La loi n°2004-806 du 9 août 2004 offre un cadre législatif concernant les RBM en France (partie législative du CSP, articles L. 1121-1 à L. 1126-11 du CSP) (45) (48). Son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux RBM offre un cadre réglementaire (partie réglementaire du CSP, articles R. 1121-1 à R. 1125-13 du CSP) (45) (58).

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 s'applique à toutes les RBM interventionnelles y compris celles relatives aux produits cosmétiques. Les dispositions de la loi ne sont pas applicables aux recherches non interventionnelles et aux recherches visant à évaluer les soins courants (48). En ce qui concerne les produits cosmétiques, les recherches non interventionnelles qui représentent la majorité des recherches, ne sont donc pas soumises aux dispositions de la loi.
Cependant, certaines RBM portant sur des produits cosmétiques entrent dans son champ d'application. Les recommandations de l'Agence nationale à l'attention des personnes impliquées dans la réalisation de ces recherches (promoteurs, investigateurs, prestataires de service…) permettent de déterminer si une recherche entre ou non dans le champ d'application de la loi (49).

Cette loi est une révision globale du dispositif législatif français. Elle présente les nouvelles dispositions applicables aux RBM et les notions strictes de conduite. Elle consiste à définir la protection des personnes, les BPC et les BPF en application des exigences internationales. Cette loi facilite et harmonise les procédures pour les promoteurs et les investigateurs face à la mise en place des RBM. Egalement, elle permet un échange d'informations entre les différentes AC européennes et renforce la protection des sujets aux RBM (25) (64) (65).

Cette loi comporte plusieurs grands axes :

- **Le rôle des institutions**

Le rôle de l'AC est renforcé par le remplacement du régime de déclaration par un régime d'autorisation obligatoire. Les CCPPRB deviennent des CPP. Leur avis n'est plus consultatif et devient obligatoire pour débuter les recherches. Leur composition est élargie et leurs compétences sont étendues. Selon l'article L. 1121-4 du CSP, une RBM ne peut être mise en œuvre qu'après avoir reçu un avis favorable du CPP et une autorisation de l'AC. La demande d'avis au CPP et la demande d'autorisation à l'AC peuvent être présentées simultanément au choix du promoteur.

- **L’échange d’informations entre l’AC et le CPP**

L’ANSM et les CPP échangent entre eux les informations et les demandes formulées.

- **La suppression de la distinction entre avec BID et sans BID**

La balance et le rapport des bénéfices et des risques des protocoles sont évalués par les CPP. L’article L. 1121-2 du CSP mentionne qu’un essai ne peut être entrepris que si le promoteur dispose de pré-requis d’études suffisants. Le risque prévisible doit être acceptable au regard du bénéfice escompté pour le volontaire. Les inconvénients prévisibles sont réduits au minimum.

La loi prévoit la mise en place d’indemnités de compensation des contraintes subies. D’après l’article L. 1121-11 du CSP, un remboursement des frais exposés ainsi qu’une indemnisation de compensation des contraintes subies (dont le montant maximum est de 4 500 euros sur douze mois consécutifs) est uniquement autorisé au cours d’une recherche. Le versement d’indemnités de compensation est interdit pour les mineurs, les personnes privées de liberté, les personnes hospitalisées contre leur gré, les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d’autres fins que celles de la recherche, les personnes majeures faisant l’objet d’une mesure de protection légale ou hors d’état d’exprimer leur consentement.

De plus, selon la loi, la mise en place d’un examen médical préalable à la recherche est obligatoire tout comme l’inscription à la sécurité sociale pour tous. Les articles L. 1121-3 et L. 1121-1 du CSP précisent qu’une RBM doit être réalisée sous la direction et la surveillance d’un médecin justifiant d’une expérience appropriée.

Le promoteur doit obligatoirement disposer d’une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant. En cas d’absence d’assurance, il peut-être puni d’un an d’emprisonnement et de 15 000 euros d’amende.

Les articles L. 1121-3 et L. 1121-13 du CSP énoncent qu’une autorisation du lieu de recherche doit être délivrée. Les RBM ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des conditions matérielles et techniques, adaptées et compatibles aux essais. Des moyens humains suffisants sont nécessaires de manière à respecter les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent aux recherches.

Les articles L. 1121-16 et L. 1121-19 du CSP conduisent à la mise en place d’un fichier national des volontaires. Le fichier national est destiné aux volontaires se prêtant à des RBM portant sur les produits de santé et aux volontaires sains ou aux patients pour lesquels l’objet des recherches est sans rapport avec leurs pathologies ou sur décision du CPP au vu des risques et contraintes des RBM. Le fichier national est alimenté par les investigateurs.

- **Le renforcement des règles concernant la participation et l’information des personnes et le recueil de leur consentement**

Une diffusion par l’AC des essais autorisés doit être réalisée sur le répertoire des essais cliniques. D’après l’article L. 1122-1-1 du CSP, « *aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée, sur une*

*personne, sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui ait été délivrée l'information* ».

- **La création de cas particuliers pour l'obtention du consentement éclairé**

Selon les articles L. 1121-5 à L. 1121-9 et L. 1126-3 du CSP, des conditions de participation plus protectrices et adaptées sont exigées pour certaines catégories de personnes vulnérables : les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, les personnes faisant l'objet de soins psychiatriques, les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche, les mineurs, les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement. Le non respect des conditions est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende.

- **Le renforcement du système de vigilance et de l'évaluation de la sécurité**

L'AC est responsable de la sécurité et du système de vigilance des RBM. Elle assure un suivi et une évaluation de la sécurité pendant et après les essais. Elle échange les informations avec les AC des différents EM.

- **La transparence accrue des promoteurs sur la sécurité des produits**

Le promoteur doit notifier à l'AC et au CPP tous les EIG et les effets graves inattendus et les faits nouveaux survenus en France. Il doit envoyer annuellement à l'AC et au CPP un rapport annuel de sécurité. Une analyse semestrielle doit être faite par le promoteur sur les EIG et les effets graves inattendus à l'étranger.

- **La mise en place de bonnes pratiques pour toutes les RBM**

Selon l'article L. 1121-3 du CSP, le respect des BPC et des BPF est obligatoire pour toutes les RBM (25) (45) (48) (64).

### 1.2.4 Décret n°2006-477 du 26 avril 2006

Le décret n°2006-477 du 26 avril 2006 a été publié le 27 avril 2006 au JORF (62). En pratique, c'est suite à la parution de ce décret que le nouveau dispositif réglementaire encadrant les RBM a été mis en application après la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (48). Il offre un cadre réglementaire et fixe les modalités pratiques de la conduite des RBM en France (58) (68). Les décrets sont des actes réglementaires émanant du Président de la République ou du Premier Ministre et contresignés par les Ministres responsables ou chargés de son exécution. Les décrets doivent être conformes à la loi. Ils ont une valeur juridique supérieure à l'arrêté (25).

### 1.2.5 Arrêtés publiés suite à la loi n°2004-806 du 9 août 2004

Des arrêtés explicatifs sur les modalités d'application de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 et du décret n°2006-477 du 26 avril 2006 ont été publiés afin de rendre les textes applicables. A partir du 27 août 2006, la publication des arrêtés a permis de définir les modalités pratiques à respecter pour la conduite et le suivi des essais cliniques. Un arrêté est un acte administratif émanant d'une autorité administrative. Il est pris soit en exécution de la loi, soit pour l'organisation d'un service. Il doit être conforme aux textes qui lui sont juridiquement supérieurs (25).

D'une part, certains arrêtés généraux concernent la réalisation des RBM portant sur des produits de santé. D'autre part, certains arrêtés plus spécifiques concernent la réalisation des RBM portant sur des médicaments à usage humain et des produits cosmétiques.
L'ensemble des arrêtés sont détaillés en annexes 1, 2 et 3.

### 1.2.6 Décision du 24 novembre 2006

La décision du 24 novembre 2006 est la transposition nationale des BPC de la norme ICH E6 CPMP/ICH/135/95 qui ajoute des spécificités nationales aux GCP.

Les BPC s'appliquent aux RBM portant sur les médicaments à usage humain conformément aux articles L. 1121-1 et R. 1121-1 du CSP (45). Pour les RBM portant sur les produits cosmétiques, les BPC peuvent être respectées, par le promoteur, uniquement pour les études cliniques interventionnelles. Ce n'est pas une obligation. Pour les études cliniques non interventionnelles, de simples recommandations sont applicables. En pratique, la majorité des entreprises, réalisant des études cliniques ne portant pas sur les médicaments, s'inspirent tout de même des BPC car aucun autre référentiel législatif ou réglementaire n'est applicable (53).

Les BPC ont trois objectifs majeurs : rendre le plus fiable et le plus reproductible possible les données issues des essais cliniques ; assurer la protection des personnes participant à ces essais en préservant leurs droits et leur sécurité et enfin assurer la crédibilité et la confidentialité des informations qui les concernent ainsi que les données et les résultats de ces recherches. Les règles des BPC sont destinées aux promoteurs, aux investigateurs et à toute personne appelée à collaborer aux RBM (25) (53).

Les BPC comprennent plusieurs chapitres.

- Chapitre 1 – « Définitions-Glossaire ». Ce chapitre présente quarante huit définitions des termes utilisés dans les BPC. Ces définitions concernent les recherches et leurs méthodologies, les documents des études, les acteurs des recherches, les patients, la réglementation, l'assurance qualité et la vigilance.

- Chapitre 2 – « Différents principes des Bonnes Pratiques Cliniques ». L'investigateur et le promoteur des études doivent s'assurer que les principes des BPC sont respectés.
- Chapitre 3 – « Comités de Protection des Personnes ».
- Chapitre 4 – « L'investigateur ». Ses responsabilités sont détaillées en quatorze points.
- Chapitre 5 – « Le promoteur ». Ses responsabilités sont détaillées en vingt-trois points.
- Chapitre 6 – « Description d'un protocole d'essai et d'un amendement ».
- Chapitre 7 – « Brochure Investigateur ».
- Chapitre 8 – « Documents essentiels à établir lors d'un essai clinique ». Ces documents permettent l'évaluation de la réalisation des recherches et l'évaluation de la qualité des données produites. Ils démontrent que l'investigateur, le promoteur et tout intervenant respectent les BPC ainsi que les textes législatifs et réglementaires en vigueur. Ces documents servent de base pour tout audit ou inspection. Une clôture des études peut être réalisée après vérification de ces documents. Toutes les mesures nécessaires doivent être prises en charge pour empêcher la destruction accidentelle ou prématurée des documents. Les données sont conservées de manière à pouvoir être rapidement mises à disposition en cas de besoin. Toute modification des enregistrements doit pourvoir être tracée (25).

### 1.2.7 Recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques

Depuis 2006, l'Agence nationale a élaboré, à l'attention des personnes impliquées dans la réalisation des recherches cliniques, des recommandations relatives aux RBM portant sur des produits cosmétiques.

- Pratique des biopsies cutanées dans le cadre des essais cliniques en cosmétologie – Recommandations aux promoteurs de RBM et aux prestataires de service (du 29 mars 2011) (98) ;
- TCFS photo-toxique d'un produit cosmétique - Recommandations aux promoteurs de recherche et aux prestataires de service (du 18 février 2010) (34) ;
- TCFS d'un produit cosmétique en vue de confirmer son absence de potentiel sensibilisant cutané retardé - Recommandations aux promoteurs de recherche et aux prestataires de service (du 12 mai 2009) (33) ;
- Recommandations relatives aux RBM portant sur des produits cosmétiques entrant dans le champ d'application de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 (du 29 avril 2013) (49) ;
- Caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans - Recommandations (du 14 mai 2010) (99).

Ces recommandations s'adressent aux promoteurs d'essais cliniques, aux sociétés prestataires de service mandatées par ces promoteurs, aux demandeurs ainsi qu'à toute personne ou organisme susceptibles d'être concerné par ce dispositif. Elles permettent d'encadrer les conditions de réalisation

des RBM portant sur des produits cosmétiques en prévoyant la mise en œuvre de méthodes à risques ; d'homogénéiser les pratiques de travail et d'assurer une meilleure sécurité des personnes se prêtant à ce type d'essais.

### 1.2.8 Avis relatifs aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques

L'Agence nationale a élaboré des avis relatifs aux RBM portant sur des produits cosmétiques.

- Mise en place et conduite en France de RBM portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage – Avis aux promoteurs / Tome 1 (texte) (du 2 avril 2007) (100) ;
- Mise en place et conduite en France de RBM portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage – Avis aux promoteurs / Tome 2 (formulaires) (du 2 avril 2007) (101).

Ces avis aux promoteurs visent uniquement les RBM interventionnelles portant sur des produits cosmétiques. Un avis s'adresse aux promoteurs d'essais cliniques, aux sociétés prestataires de service mandatées par ces promoteurs, aux demandeurs ainsi qu'à toute personne ou organisme susceptibles d'être concernés par ce dispositif. Les avis ont pour objectifs de faciliter la lecture du nouveau dispositif réglementaire applicable à ces recherches en France et de préciser, sur un plan pratique, les attentes de l'Agence nationale dans ce contexte. Ils n'ont pas pour vocation d'aborder de manière exhaustive les aspects du nouveau dispositif relatif aux CPP ou leurs attentes sur un plan pratique.

Les avis aux promoteurs s'articulent autour de deux parties. La partie 1 (texte) résume et explicite les dispositions législatives et réglementaires françaises applicables aux essais cliniques portant sur les produits cosmétiques ainsi que les attentes de l'Agence nationale. La partie 2 (annexes) se compose des formulaires et des modèles dont le format est établi au niveau français. Les formulaires ci-dessous sont directement exploitables afin d'optimiser la soumission électronique des demandes d'autorisation des RBM (100) (101) :

- Formulaire 1 - Demande d'autorisation auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et de demande d'avis du CPP relative à une RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (du 2 avril 2007) (102) présenté en annexe 4 ;
- Formulaire 2 - Courrier de demande d'autorisation de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (du 2 avril 2007) (103) présenté en annexe 5 ;
- Formulaire 3 - Demande de modification substantielle d'une RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (du 2 avril 2007) (104) ;
- Formulaire 4 - Déclaration de fin de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (du 2 avril 2007) (105) ;
- Formulaire 5 - Résumé du rapport final de la RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (du 2 avril 2007) (106) ;

- Formulaire 6 - Déclaration de suspicion d'EIG ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir d'un caractère de gravité observé(s) lors d'une RBM portant sur un produit cosmétique (du 2 avril 2007) (107) ;
- Formulaire 7 - Déclaration d'une collection d'échantillons biologiques humains (du 2 avril 2007) (108).

### 1.2.9 *Guidelines* relatives aux études cliniques cosmétiques

Le COLIPA (Cosmetics Europe) a édité des *guidelines* concernant les recherches cliniques et, plus particulièrement, les méthodes d'évaluation de l'efficacité, de la tolérance des produits cosmétiques et des produits solaires. Ces lignes directrices ne sont pas des contraintes réglementaires obligatoires mais sont applicables à l'appréciation du promoteur :

- *International Sun Protection Factor Test Method* (mai 2006) (109);
- *Guidelines for Evaluating sun product water resistance* (décembre 2005) (110);
- *Guidelines for the evaluation of efficacy of cosmetics products* (mai 2008) (111);
- *Guidelines for the safety assessment of a cosmetic product* (août 1997) (112);
- *Guidelines for the assessment of skin tolerance of potentially irritant cosmetic ingredients* (août 1997) (35);
- *Product tests guidelines for the assessment of human skin comptability* (août 1997) (113).

Ces *guidelines* à visée cosmétique sont respectées pour toutes les études portant sur un produit cosmétique, les RBM cosmétiques interventionnelles et les recherches non interventionnelles. En effet, pour ces études, aucun autre référentiel réglementaire n'est applicable. Le fait de respecter ces lignes directrices, pour une entreprise de produits cosmétiques, permet d'améliorer la valeur des études cosmétiques.

## 1.3 Perspectives et évolution de la réglementation

### 1.3.1 Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 dite loi Jardé

Première loi à encadrer la recherche clinique, la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 a été révisée à plusieurs reprises. En 2004, les modifications de la loi ont introduit une procédure allégée pour les recherches portant sur les soins courants, renforcé les procédures d'autorisation et de contrôle, amplifié les missions et les responsabilités des promoteurs et modifié l'organisation des CPP. Cependant, plusieurs difficultés subsistaient. Une nouvelle révision s'imposait. En étendant le champ de la loi aux recherches non interventionnelles, la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé, du nom du député de la Somme à l'origine du projet, unifie dans un but de simplification les recherches impliquant la personne humaine. Après plus de trois ans, la loi a été promulguée et elle est parue au JOFR le 6 mars 2012 (114). Cette loi va

dans le sens d'une simplification, d'une recherche de cohérence des règles existantes tout en conservant la protection des patients comme une priorité incontournable. Ce nouveau socle réglementaire commun impose la soumission de tous les projets de recherche à un CPP et la désignation d'un promoteur (115).

La loi n°2012-300 du 5 mars 2012 concerne des dispositions relatives aux recherches cliniques interventionnelles et non interventionnelles. Elle fait référence à toutes les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales (114).

Elle vise plusieurs objectifs : apporter un cadre juridique unique et harmonisé pour les recherches impliquant la personne humaine en excluant les recherches sur les prélèvements et les données ; simplifier les démarches ; renforcer l'attractivité de la France en matière de RBM ; établir un socle réglementaire commun pour toutes les catégories de recherches ; augmenter l'activité de la recherche clinique ; favoriser la participation accrue des sujets et assurer une protection maximale des sujets (114).

La loi définit un nouveau classement de recherches impliquant l'être humain fondée sur une approche basée sur les risques des recherches pour les participants (tableau 6). La loi distingue trois catégories de recherches impliquant la personne humaine en fonction de la nature des recherches, du risque encouru par la personne et de la contrainte ajoutée par la recherche.

La catégorie 1 répertorie les RBM qui deviennent les recherches interventionnelles avec risques. Ce sont des recherches qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par une prise en charge habituelle avec des risques et des contraintes supérieurs.
La catégorie 2 rassemble les recherches visant à évaluer les soins courants qui sont transformées en recherches interventionnelles à risques minimes. Ce sont des recherches qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimes, et non plus négligeables, et dont la liste est fixée par arrêté.
Dans la catégorie 3, les recherches non interventionnelles restent les recherches non interventionnelles ou observationnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

<table>
<tr><th colspan="2">Typologie de la recherche<br>Selon la loi n°2004-806 du 9 août 2004<br>(loi de santé publique)</th><th>Typologie de la recherche<br>Selon la loi n°2012-300 du 5 mars 2012<br>(loi Jardé)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Recherches biomédicales</td><td>Risques majeurs</td><td>Recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes supérieurs aux risques et aux contraintes minimes</td></tr>
<tr><td>Risques minimes</td><td rowspan="2">Recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes minimes</td></tr>
<tr><td colspan="2">Recherches visant à évaluer les soins courants (hors médicaments)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Recherches non interventionnelles</td><td>Recherches non interventionnelles</td></tr>
</table>

**Tableau 6 : Nouvelle typologie des recherches cliniques suite à la loi Jardé**

La loi n°2012-300 du 5 mars 2012 modifie très sérieusement l'esprit des CPP en leur conférant officiellement une nature publique et en les rattachant à la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine instituée auprès du Ministre chargé de la santé. Ces derniers voient donc leurs rôles diversifiés et amplifiés de façon notable. Concrètement, les futurs CPP seront ni plus ni moins des sous-entités du Ministère de la santé dont l'activité dépendra du bon vouloir de la Commission et donc du Ministre. Ils seront désignés de manière aléatoire par la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine. Un décret est attendu sur ce point. Enfin, les règles de BPC existaient pour les RBM devenues les recherches interventionnelles de catégorie 1. Ces règles devraient exister pour les recherches interventionnelles ne portant pas sur les médicaments à usage humain à risques et contraintes minimes à travers des décrets (25) (50) (132) (133).

La loi n°2012-300 du 5 mars 2012 présente les obligations légales et réglementaires spécifiques pour chaque catégorie de recherche (figure 1 et tableau 7). Ainsi, les trois recherches sont soumises à l'obtention préalable de l'avis favorable d'un CPP. Le promoteur doit informer le CPP du début et de la fin des études et, si applicable, fournir les raisons d'une fin d'étude anticipée. Dans tous les cas, les participants bénéficient d'une information complète et individuelle préalable avec la possibilité de s'opposer aux recherches. Pour les recherches interventionnelles avec risque, les obligations ne sont pas différentes de celles actuellement demandées. Les recherches interventionnelles à faible risque

exigeront une information du patient, son consentement exprès (éventuellement oral, l'important sera alors la traçabilité de ce consentement) et des exigences renforcées des compétences de l'équipe de recherche. Pour cette catégorie de recherche, les CPP doivent s'assurer auprès de l'ANSM que l'utilisation des produits sur lesquels porte la recherche ne présente que des risques minimes. Ces recherches seront aussi soumises à l'autorisation des CPP. L'avis du CCTIRS ne sera plus applicable aux études non interventionnelles. Cependant, la déclaration à la CNIL restera maintenue. Elle gardera un droit de saisine et pourra solliciter l'avis du CCTIRS si besoin (50) (114) (115).

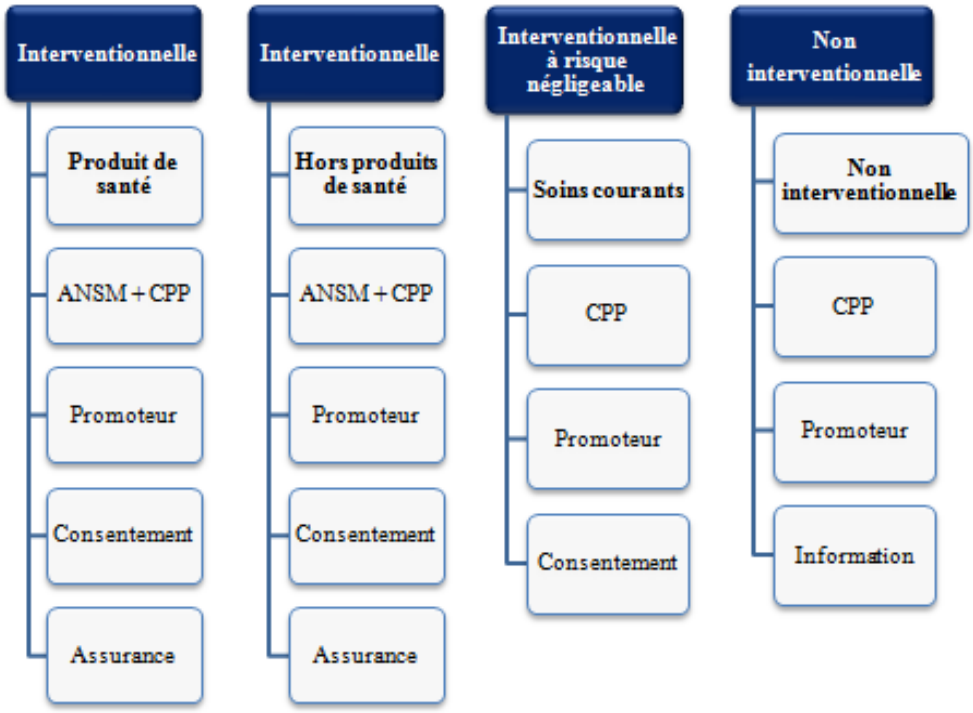



**Figure 1 : Obligations réglementaires en fonction des typologies de recherche selon la loi Jardé**

(Source : http://www.aviesan.fr/fr/aviesan/accueil/menu-header/vademecum-reglementaire/medicament-evaluation-clinique)

| *RECHERCHES* | *INTERVENTIONNELLES A RISQUES ET CONTRAINTES* | *INTERVENTIONNELLES A RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES* | *NON-INTERVENTIONNELLES* |
|---|---|---|---|
| **Nécessité d'un Promoteur** | **Oui** | **Oui** | **Oui** |
| **Avis d'un CPP** | **Oui** | **Oui** | **Oui** |
| **Nécessité d'une assurance** | **Oui** | **Oui** | **Non** |
| **Déclaration avis CCTIRS/CNIL** | **Méthodologie de référence MR_001** | **CCTIRS/CNIL** | **CNIL (possibilité de saisir CCTIRS)** |
| **ANSM** | **Autorisation** | **Simple envoi du résumé et de l'avis du CPP** | **Simple envoi du résumé et de l'avis du CPP** |
| **Information individuelle de la personne** | **Obligatoire** | **Obligatoire** | **Obligatoire (sauf exception après avis CPP)** |
| **Consentement** | **Libre, éclairé, par écrit** | **Libre, éclairé, exprès (oral ou écrit)** | **Droit d'opposition** |

**Tableau 7 : Démarches réglementaires en fonction de la typologie de recherche selon la loi Jardé (115)**

Comme l'article 11 de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 le prévoit, celle-ci n'entrera en vigueur qu'après publication au JORF de ses décrets. Tant que les décrets ne sont pas publiés, il convient d'attendre avant de mettre en œuvre ces nouvelles dispositions législatives. La conférence nationale de santé a émis en 2012 un avis sur le projet de décrets d'application. Cet avis laisse perplexe et laisse entendre les imprécisions de la loi que même les décrets ne seraient corrigés. Il semble prématuré de critiquer les effets de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 avant même la publication de ses décrets d'application. Toutefois, il est possible de s'interroger sur les capacités des CPP à absorber l'ensemble des études non interventionnelles en plus des recherches interventionnelles. Cela fait plus de trois ans que la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 a été publiée. Ses décrets d'application ne sont cependant toujours pas publiés. Il semblerait qu'ils soient tombés dans l'oubli. Une explication au retard de la publication de ces décrets est la mise en place, par la Commission européenne d'un projet de Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (115).

### 1.3.2 Règlement n°536/2014 du 16 avril 2014

Le Règlement n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a été publié le 27 mai 2014 au JOUE. Son entrée en vigueur n'est pas attendue avant le 28 mai 2016. Ce texte est directement applicable dans tous les EM et ne nécessite pas de transposition en droit national. Il favorise une harmonisation du régime juridique des essais cliniques dans l'UE et abroge la Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 dans un délai de deux ans à compter de sa publication (3).

Ce règlement ne concerne que les essais cliniques effectués sur les médicaments à usage humain. Il introduit des définitions précises et notamment exclut les études non interventionnelles de son champ d'application.

Le règlement reprend partiellement la philosophie de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012. La Commission européenne a souhaité remédier à l'impasse dans laquelle se trouve la recherche clinique européenne face aux lourdeurs administratives, à la constante diminution non seulement des demandes d'autorisation mais aussi du nombre de participants aux essais cliniques, à la perte de compétitivité de la recherche clinique européenne et au début de la délocalisation de celle-ci. L'objectif de ce projet de règlement est une simplification dans un but de promotion de la recherche clinique sur le médicament à usage humain au niveau européen. Cette simplification passe par l'autorisation de recherche à tous les états à partir de l'avis émis par un des états et par une procédure de déclaration simplifiée. En particulier, il a pour but de simplifier les procédures de dépôt des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques. Les dossiers seront accessibles via un portail unique à l'ensemble des EM concernés (3).

### 1.3.3 Conséquences des textes pour la réglementation de la recherche clinique

Le champ d'application de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 est bien plus large que celui du Règlement européen n°536/2014 du 16 avril 2014. En effet, le règlement ne s'applique qu'aux études interventionnelles sur les médicaments à usage humain alors que la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 encadre les recherches interventionnelles sur les médicaments à usage humain, les recherches interventionnelles sur les autres produits ainsi que les recherches non interventionnelles de tous les produits confondus. Il est également possible de relever que les exigences en matière de protection des personnes qui se prêtent aux recherches sont différentes et que certaines imprécisions, concernant la mise en œuvre des procédures d'autorisation nationales et communautaires, restent à éclaircir. La coordination des deux textes s'avère donc complexe en l'état. En cas de divergences avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012, ce sont les dispositions du Règlement n°536/2014 du 16 avril 2014 qui s'appliqueront en France. Il faut donc s'attendre à ce qu'une partie de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 ne s'applique jamais, du moins, en ce qui concerne certaines dispositions relatives aux études interventionnelles sur les médicaments à usage humain.

A ce jour, les dispositions s'appliquant aux essais cliniques sur les produits cosmétiques sont les dispositions du CSP antérieures à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012, dans l'attente que la France adapte éventuellement des dispositions spécifiques en conformité avec le règlement. Par la suite, concrètement en France, les essais cliniques portant sur les médicaments à usage humain seront régis par le Règlement n°536/2014 du 16 avril 2014 alors que tous les autres essais, dont les essais cliniques cosmétiques, seront encadrés par la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 lorsque les décrets seront publiés, s'ils le sont un jour.

En Europe, il n'existe à ce jour pas de texte réglementaire européen relatif aux études cliniques portant sur les autres statuts de produits. Le Règlement (CE) n°2009/1223 relatif aux produits cosmétiques n'aborde pas les aspects liés aux études cliniques contrairement à la réglementation du médicament.

Un projet d'ordonnance relatif aux recherches biomédicales et pris en application du III de l'article 53 du projet de loi de modernisation de notre système de santé a été adopté en première lecture à l'Assemblée nationale le 14 avril 2015. Ce projet d'ordonnance apporte des modifications par rapport à la loi Jardé et aux dispositions précédentes du CSP. Parmi les éléments importants :

- Le chapitre X de la loi CNIL est supprimé et fusionné avec le chapitre IX dans le projet de loi de modernisation du système de santé (article 47),
- Le régime d'autorisation du lieu de recherche est remplacé par un régime déclaratif. L'ANSM a un pouvoir d'inspection,

- L’inscription des recherches et de leurs résultats dans un répertoire public est rendue obligatoire. Le décret d’application précisera les exigences concernant ces répertoires (notamment indépendance vis-à-vis des promoteurs, nécessité d’y inclure les résultats des recherches, accès public et gratuit …),
- La composition et les modalités de fonctionnement de la Commission chargée de la coordination, de l’harmonisation et de l’évaluation des pratiques des CPP seront précisés par voie réglementaire plutôt que dans la loi pour apporter plus de souplesse en cas d'évolution,
- Il est envisagé de mettre en place un outil informatique qui procède au tirage au sort des CPP,
- Le promoteur pourra faire appel d’un avis défavorable d’un CPP mais ne pourra pas changer de CPP en cours d’instruction du dossier,
- Le CCTIRS est remplacé par un comité d’expertise scientifique (article 47 du projet de loi).

# *2. AUTRES TEXTES REGLEMENTAIRES*

Le cadre juridique relatif à la réalisation des études cliniques et à la protection des personnes constituent la majorité de la réglementation clinique. Cependant, la recherche clinique est également soumise au respect d’autres textes dont la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi Informatique et Libertés relative à la protection, la confidentialité et l’intégrité des données (54) et la loi n°93-121 du 27 janvier 1993 portant Diverses Mesures d’Ordre Social (loi DMOS) relative à l’aspect financier de la recherche clinique (56).

## 2.1 Textes relatifs à la protection, la confidentialité et l’intégrité des données

### 2.1.1 Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 dite loi Informatique et Libertés

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 dite loi Informatique et Libertés a été publiée le 7 janvier 1978 au JORF (54). Elle a été ultérieurement modifiée plusieurs fois. Sa dernière modification est issue de la loi n°2004-801 du 6 août 2004 (55), mise en application par le décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005 (116) lui-même modifié par le décret n°2007-451 du 25 mars 2007 (117). Cette dernière loi renforce la protection des sujets et confère à la CNIL des pouvoirs d’investigation et de sanction (25).

Cette loi est applicable aux études cliniques interventionnelles et aux études cliniques non interventionnelles y compris celles portant sur les produits cosmétiques.

L'objectif de la loi est de définir les principes à respecter lors de la collecte, du traitement, de la conservation et de la protection des données personnelles. Les deux instances, CNIL et CCTRIS, ont été mises en place suite à cette loi. La CNIL informe toutes les personnes concernées et tous les responsables de traitements de leurs droits et obligations. Elle veille à ce que les traitements de données à caractère personnel soient mis en œuvre conformément aux dispositions de la présente loi. Le CCTIRS émet un avis sur la méthodologie des recherches au regard des dispositions de la loi, la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif des recherches.

Plusieurs droits essentiels sont reconnus par cette loi.

- Le droit d'information : toute personne a le droit de savoir si elle est fichée et si oui, dans quels fichiers. Le droit d'information est un droit fondamental ;
- Le droit d'opposition : il autorise toute personne à s'opposer, pour un motif légitime, à figurer dans un fichier. De plus, elle peut s'opposer, sans justification, à ce que les données la concernant soient utilisées à des fins de prospection, en particulier commercial ;
- Le droit d'accès : il permet à toute personne, en justifiant de son identité, de consulter ses données personnelles ;
- Le droit de rectification : c'est un complément au droit d'accès qui permet à toute personne de rectifier, de compléter, d'actualiser, de verrouiller ou de faire effacer des données erronées la concernant (25) (54).

### 2.1.2 Modifications apportées par la loi n°2004-801 du 6 août 2004

La loi n°2004-801 du 6 août 2004 couvre d'une part la transposition de la Directive n°95/46/CE du 24 octobre 1995 pour la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données et d'autre part la révision de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 (54) (55) (118).

Les RBM produisent de l'information à visée scientifique. Ces informations, directement ou indirectement nominatives et codées, entrent dans un cadre légal de fonctionnement des fichiers. La confidentialité et le traitement des données des personnes qui participent aux recherches sont régis par la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 visant à protéger la confidentialité des données des patients (54) (55). En pratique, l'ensemble des droits essentiels reconnus par cette loi sera inclus dans le formulaire d'information et de recueil du consentement écrit destiné à la personne qui se prête aux recherches. En particulier, les principales modifications apportées par la loi sont la mise en place de la méthode de référence dite MR_001 pour les traitements de données personnelles mises en œuvre dans le cadre des RBM (119).

La CNIL a publié la méthodologie de référence MR_001 permettant, aux responsables des recherches qui respectent l'ensemble des conditions posées, de procéder à des formalités simplifiées de déclaration auprès de la CNIL pour la totalité des recherches qu'ils conduisent. Le champ d'application concerne les traitements de données personnelles mis en œuvre dans le cadre des RBM. Le document encadre le traitement de données personnelles concernant les patients et les investigateurs. Le promoteur a l'obligation d'adresser à la CNIL un engagement de conformité à la MR_001. Cet engagement est étudié par la CNIL en concertation avec le CCTIRS (54) (119).
La loi prévoit également la mise en place du régime de droit commun de déclaration des traitements à la CNIL ; l'exemption de déclaration dans certains cas particuliers ; la mise en place de la fonction « correspondant à la CNIL » qui est la personne responsable du traitement des données au sein d'organismes publics ou privés. Le responsable du traitement est l'entité qui détermine les finalités et les moyens du traitement. En matière de recherche, ces formalités incombent donc au promoteur. La loi permet également une possible dérogation à l'interdiction concernant la collecte et le traitement des données sensibles. Enfin, elle précise que des fichiers doivent être autorisés par la CNIL et oblige à fournir une information sur l'identité, la finalité du traitement, le caractère obligatoire ou facultatif et les conséquences éventuelles des études (25).
Le champ d'application de cette loi concerne les données à caractère personnel, c'est-à-dire l'information relative à une personne physique identifiée ou qui peut être identifiée, directement ou indirectement, par référence à un numéro d'identification ou à un ou plusieurs éléments qui lui sont propres et faisant l'objet d'un traitement à savoir toute opération ou tout ensemble d'opérations portant sur des données quel que soit le procédé utilisé (54).

Deux types de traitements de données à caractère personnel existent (figure 2):

- Le traitement des données sur les personnes qui a pour fin la recherche dans le domaine de la santé (Chapitre IX de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978) : les données sont collectées spécifiquement pour la recherche. Si la MR_001 est applicable, un engagement de conformité à la méthodologie de référence est élaboré par la CNIL. Un formulaire est signé par le responsable du traitement. En revanche, si la recherche ne rentre pas dans le cadre des conditions posées par la MR_001, un avis sur la méthodologie de la recherche est émis par le CCTIRS préalablement à l'autorisation de la CNIL (54) (119).
- Le traitement des données qui a pour fin l'évaluation ou l'analyse des pratiques ou des activités de soins et de prévention (Chapitre X de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978) : l'étude porte sur des données collectées systématiquement et ne nécessite pas de contact avec le patient. Dans ce cas, seul une autorisation de la CNIL est nécessaire (54).

Le décret d'application n°2007-451 du 25 mars 2007 prévoit qu'il appartient au responsable du traitement de procéder à ces formalités (117).

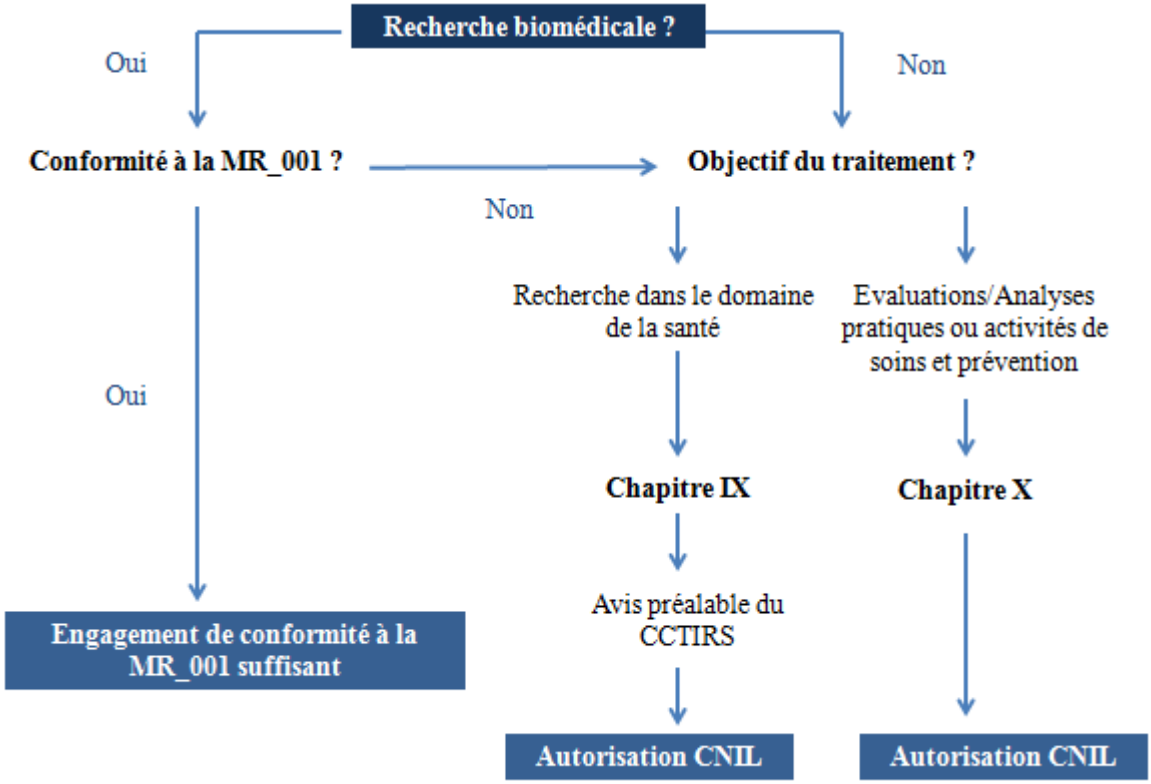



**Figure 2 : Procédure de traitement des données à caractère personnel**

## 2.2 Texte relatif à l'aspect financier de la recherche clinique

Les accords financiers des recherches cliniques entre les investigateurs et les promoteurs sont régis par la loi n°93-121 du 27 janvier 1993 dite loi DMOS publiée le 31 janvier 1993 au JORF. Cette loi vise à éviter l'attribution d'avantages financiers ou en nature. D'après l'article L. 4113-6 du CSP, un investigateur ne peut recevoir de rémunération ou d'avantages en nature sans avoir obtenu l'avis du Conseil de l'Ordre. Le principe de la loi est d'admettre la rémunération des travaux d'expertises médicales effectués par des investigateurs dans le cadre de protocoles déclarés comportant une justification scientifique claire. Les aspects financiers de la recherche sont précisés par accord écrit entre le promoteur et l'investigateur ou toute autre personne concernée (56).

# *3. INSTANCES DE CONTROLE ET DEMARCHES ADMINISTRATIVES DES RECHERCHES CLINIQUES*

En fonction de la typologie des recherches cliniques, les modalités de déclaration aux instances de contrôle ainsi que les démarches administratives à réaliser en amont, au cours et en fin d'études sont différentes.

## 3.1 Instances de contrôle

### 3.1.1 Autorité compétente

Selon l'article L. 5311-1 du CSP, en France, l'AC responsable de la mise en œuvre des RBM est l'ANSM (figure 4) (16). L'Agence française est, depuis juin 2008, l'unique AC pour l'ensemble des RBM en application de l'article 7 de la loi n°2008-337 du 15 avril 2008 ratifiant l'ordonnance n°2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (120). Les études multinationales impliquent des réalisations d'essais en lien avec toutes les AC des pays concernés par les essais (120) (121) (122).

L'ANSM, dans le domaine de la recherche clinique, a pour rôle de *« garantir l'efficacité, la qualité, la sécurité et le bon usage de tous les produits de santé destinés à l'homme »* selon l'article L. 5311-1 du CSP (16) ; de délivrer les autorisations d'essais cliniques des recherches interventionnelles et d'étudier tous les paramètres des essais : les objectifs, les conditions de réalisation et de déroulement, les modalités d'inclusion, d'information, de traitement et de surveillance des personnes participant aux essais et les procédures de recueil d'informations sur l'efficacité et la tolérance (47) (60) (62).
L'ANSM est en charge de l'évaluation et du contrôle des produits de santé définis à l'article L. 5311-1 du CSP (16). Elle assure la gestion et l'évaluation des recherches et se prononce sur la sécurité des personnes au regard notamment de la sécurité et de la qualité des produits, des actes, des procédures et de la méthodologie utilisée dans les recherches. Elle évalue et autorise les modifications substantielles soumises par le promoteur avant et au cours des études. Pendant toute la durée des essais, l'ANSM est tenue informée des EI et EIG pouvant être liés aux produits expérimentaux et de tous les faits nouveaux liés aux recherches susceptibles de remettre en cause la sécurité des personnes. Elle doit prendre toutes les décisions concernant les essais (suspension ou interdiction) ainsi qu'évaluer et statuer vis à vis de tous les nouveaux éléments susceptibles de porter atteinte à la sécurité des patients participant à l'étude selon les articles L. 1123-8 à L. 1123-12 du CSP (121) (122).

### 3.1.2 Comités de Protection des Personnes

Les CPP remplacent les CCPPRB suite à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (48). Ce sont des instances régionales indépendantes agréées par le Ministère de la santé pour six ans. Les CPP sont codécideurs des recherches. Selon l'article L. 1123-1 du CSP, ils émettent des avis sur les recherches interventionnelles en évaluant les projets de recherche que le promoteur doit impérativement leur soumettre (figure 4) (45). Les membres sont nommés par le préfet. Il n'existe pas de définition universelle de leur composition, elle dépend des réglementations et des cultures nationales de chaque pays (47) (60) (123).

Les CPP sont composés de quatorze membres titulaires et de quatorze membres suppléants répartis en deux collèges avec une parité de groupes. Un collège médical regroupe des médecins, des chercheurs et des infirmiers. Quatre personnes doivent avoir une qualification et une expérience approfondie en RBM dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de bio-statistique ou d'épidémiologie. Un deuxième collège sociétal rassemble au moins deux représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé, des psychologues, des travailleurs sociaux et au moins deux personnes qualifiées choisies en fonction de leurs compétences en matière juridique et éthique (47).

Un ou plusieurs CPP existent par région ou inter-région. En France, actuellement, la répartition est faite en sept inter-régions (figure 3). Chaque CPP dispose de compétences territoriales déterminées par le Ministre de la Santé après avis du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé (ARS).




**Figure 3 : Répartition des comités de protection des personnes**
**(Source : http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr)**

Selon les articles L. 1123-6 à L. 1123-10 du CSP, le rôle des CPP dans le domaine de la recherche clinique est de rendre un avis délibératif sur les conditions de validité des recherches en évaluant les conditions de participation et d'information des personnes (l'évaluation de la balance bénéfices risques avant le début et pendant les recherches, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, la qualification des investigateurs et les modalités d'indemnisation des participants). Aussi, les CPP donnent un avis initial sur la protection des participants, le respect de leurs droits et des règles de prudence, l'impact des études sur leur bien être, le suivi du bon déroulement des essais, la nécessité éventuelle de les arrêter compte tenu des données de tolérance fournies et la surveillance de la fin des essais au terme prévu ou non. Egalement, les CPP ont pour rôle de donner leur appréciation sur l'acceptabilité des essais pour les sujets qui y participent. Parfois, après délibération, les CPP

demandent des explications supplémentaires et présentent des modifications à envisager sur la manière d'informer les patients. Si le demandeur apporte des corrections satisfaisantes les CPP émettent des avis favorables aux recherches. Dans le cas contraire, les recherches n'ont pas lieu. Ils évaluent et délibèrent aussi sur les modifications substantielles soumises par le promoteur avant et au cours des études. Ils évaluent et statuent vis à vis des nouveaux éléments susceptibles de porter atteinte à la sécurité des sujets participant aux études y compris les EI et les EIG (45) (47) (60) (62) (123).

D'après l'article R. 1123-21 du CSP, les CPP répondent aux demandes d'avis sur les projets initiaux de RBM ou sur les projets de modifications substantielles aux demandes d'avis sur les recherches visant à évaluer les soins courants, aux déclarations de collection d'échantillons biologiques et aux demandes d'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques (45).

### 3.1.3 Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

La CNIL est une autorité administrative indépendante en charge du traitement informatique des données personnelles créée par la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (54). Elle comprend dix-sept membres et assure la protection de la vie privée et des libertés individuelles ou publiques et veille au respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 (25) (60).
Les objectifs de la CNIL, dans le domaine de la recherche clinique, sont de protéger les données personnelles des sujets, de veiller à ce que l'informatique soit au service du citoyen et qu'elle ne porte atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques. Elle a pour but de vérifier la sécurité, la confidentialité et l'information concernant le traitement des données, d'autoriser le traitement des données à caractère personnel pour les recherches cliniques, d'informer toutes les personnes concernées des traitements de leurs droits et de leurs obligation et de veiller à ce que les traitements de données à caractère personnel soient mis en œuvre conformément aux dispositions de la loi. Elle doit se tenir informée de l'évolution des technologies, de l'information et rendre publique, le cas échéant, son appréciation des conséquences qui en résultent pour l'exercice des droits et des libertés relatives aux données informatiques (figure 4) (47) (54).

### 3.1.4 Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

Le CCTIRS a été créé en 1994 suite à la loi n°94-548 du 1 juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 (25) (54) (60) (124).

Pour chaque demande de traitement de données à caractère personnel ayant pour fin les recherches dans le domaine de la santé, et préalablement à la demande d'autorisation de la CNIL, le CCTIRS émet un avis sur la méthodologie des recherches au regard de la loi, la nécessité du recours à des données nominatives à caractère personnel et leur pertinence par rapport aux objectifs des recherches (figure 4) (54).

Le CCTIRS vérifie que l'utilisation des données sensibles est justifiée par le protocole des études. Il émet un avis, préalablement à la soumission à la CNIL, dans le cadre des études non interventionnelles et des études portant sur les soins courants (54). En dehors des RBM pouvant bénéficier d'une procédure simplifiée (MR_001) (figure 4), tout projet nécessitant un traitement de données à caractère personnel, à des fins de recherche dans le domaine de la santé, doit être soumis pour avis au CCTIRS, avant d'être examiné par la CNIL, qui seule peut délivrer l'autorisation des études (25) (60) (119).

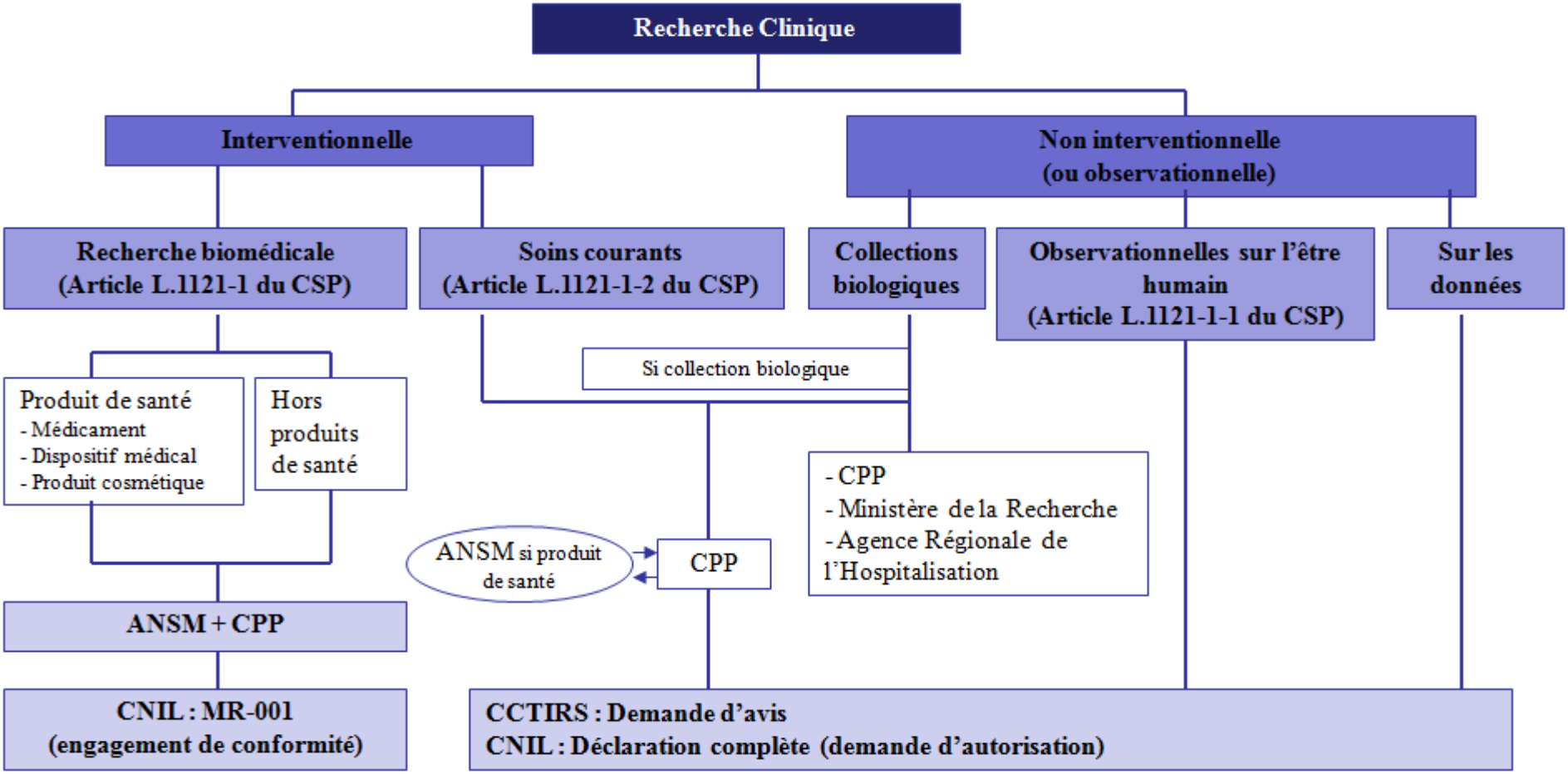



**Figure 4 : Démarches réglementaires à mettre en œuvre en fonction de la catégorie des recherches**

(Source : http://www.cen-neurologie.fr/des/rechercheClinique/article.phtml?id=617)

## 3.2 Démarches administratives des recherches cliniques

La réglementation des recherches sur l'être humain a été établie suite à la Déclaration d'Helsinki en se basant sur des principes éthiques (42). Dès 1988, en France, avec la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (loi Huriet-Sérusclat) (57), les études de recherches cliniques interventionnelles ont nécessité des démarches de déclaration à des organismes administratifs. Ces démarches ont été largement modifiées en 2004 par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (48) avec la mise en place du décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier (principes généraux) du titre II (recherche biomédicale) du livre Ier (protection des personnes en matière de santé) de la première partie du CSP relatif aux RBM (dispositions réglementaires) (58), inspirée de la Directive n°2001//20/CE du 4 avril 2001 (46). Le cadre administratif est depuis plus exigeant, particulièrement pour les RBM et dans une moindre mesure pour les recherches cliniques non interventionnelles qui nécessitent uniquement de réaliser les déclarations administratives décrites dans le chapitre IX de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 (figure 5) (54) (125).

### 1) Dans le cadre des RBM interventionnelles

#### ❖ Obtention d'un numéro d'enregistrement

Dans le cadre des études interventionnelles, la première étape pour débuter les études consiste en l'obtention d'un numéro d'enregistrement ou d'identification unique.

- ***Pour une étude interventionnelle médicamenteuse***

L'enregistrement se fait en ligne à l'aide d'un formulaire via la base de données européenne des essais cliniques de médicaments à usage humain, dénommée EudraCT, établie par l'Agence Européenne des Médicaments ou *European Medecines Agency* (EMA) (126). Le promoteur obtient alors un numéro EudraCT propre à son étude.

- ***Pour une étude interventionnelle de produits cosmétiques (et hors essais médicamenteux)***

L'enregistrement se fait en ligne à l'aide d'un formulaire sur le site internet de l'ANSM (127). Le promoteur obtient alors un numéro ID-RCB propre à son étude.

Dans les deux cas, une fois le numéro d'enregistrement obtenu, il devra être reporté sur tous les dossiers et documents en fonction des typologies de recherches (125).

#### ❖ Souscription d'une assurance

Selon l'article L. 1121-10 du CSP, seulement pour les études de RBM, le promoteur doit souscrire à une assurance de responsabilité civile. L'assureur réalise un devis sur l'évaluation des risques encourus et une attestation est délivrée au promoteur (25) (45) (125).

❖ **Organismes de déclaration**

Selon l'article L. 1121-4 du CSP, *« la recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes mentionné à l'article L. 1123-1 et autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12. La demande d'avis au comité et la demande d'autorisation à l'autorité compétente peuvent ou non être présentées simultanément au choix du promoteur »* (45). La demande d'avis à un CPP et la demande d'autorisation à l'ANSM sont donc obligatoires pour initier un projet d'étude clinique de RBM. Les démarches peuvent être faites l'une après l'autre ou simultanément. Les formulaires à compléter varient selon la nature des essais (125). Le même document est à compléter pour les deux organismes (128).
Le formulaire de demande d'autorisation à l'ANSM et de demande d'avis au CPP relatifs à une RBM portant sur un produit cosmétique est présenté en annexe 4.
Le courrier de demande d'autorisation de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage auprès de l'ANSM est présenté en annexe 5.

➢ **Dépôt de dossier de demande d'avis au CPP**

- ***Modalités de soumission des dossiers de demande d'avis aux CPP***

Le promoteur soumet les dossiers de demande d'avis à l'un des CPP en France ou à un comité d'éthique à l'étranger selon le lieu où exerce l'investigateur coordonateur, par courrier papier ou par voie électronique. Un seul avis est émis par projet d'étude et par pays (125). Les coordonnées des CPP français sont disponibles sur le site internet du Ministère de la Santé (129).

- ***Contenu, format et modalités de présentation des dossiers de demande d'avis aux CPP***

Le contenu, le format et les modalités de présentation des dossiers de demande d'avis aux CPP sont précisés par arrêté.
Pour les médicaments, ils sont précisés par l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au CPP sur un projet de RBM portant sur un médicament à usage humain (76).
Pour les produits cosmétiques et les produits de tatouage, ils sont précisés par l'arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au CPP sur un projet de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (89) (130).

- ***Avis des CPP***

Les CPP rendent leurs avis sur les conditions de validité des recherches. Notamment, ils émettent leur avis au regard de la protection des personnes, de l'adéquation, de l'exhaustivité et de l'intelligibilité des informations écrites. Ils vérifient la procédure à suivre pour obtenir les consentements éclairés et la justification des recherches sur des personnes incapables de donner leurs consentements éclairés. La nécessité éventuelle d'un délai de réflexion et la nécessité de prévoir dans le protocole une interdiction de participer simultanément à d'autres recherches ou une période d'exclusion en fin de recherche relèvent également de l'avis des CPP. De plus, ils révisent la pertinence des recherches, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions.

- ***Recevabilité et délais réglementaires des dossiers de demandes d'avis aux CPP***

Selon l'article R. 1123-24 du CSP, les dates de réception des dossiers de demande d'avis aux CPP sont notifiées au promoteur par les CPP. Les dates de session sont prédéfinies. Leurs avis sont prononcés dans un délai de trente-cinq jours ou de soixante jours si des demandes d'informations complémentaires sont formulées. Le silence gardé par les CPP équivalent à des avis défavorables. Les autorisations deviennent caduques si les études n'ont pas débuté dans l'année qui suit les avis. Les CPP communiquent pour information tous les avis, favorables ou défavorables, à l'AC. Sur demande, le promoteur, accompagné ou non de l'investigateur, peut être entendu par le comité. Une procédure d'appel auprès du Ministère de la Santé peut être faite en cas d'avis défavorable d'un comité. Un autre comité d'évaluation est alors désigné. Les demandes de réexamen sont réalisées dans un délai de quinze jours. Les demandes ne peuvent être faites qu'une seule fois (45) (60).

- **Dépôt de dossier de demande d'autorisation à l'ANSM**

- ***Contenu, format et modalités de présentation des dossiers d'autorisation à l'ANSM***

Le contenu, le format et les modalités de présentation des dossiers d'autorisation à l'ANSM sont précisés par arrêté.

Pour le médicament, ils sont précisés par l'arrêté du 22 septembre 2011 portant modification de l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de RBM portant sur un médicament à usage humain (77).

Pour les produits cosmétiques et les produits de tatouage, ils sont précisés par l'arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (90).

- ***Recevabilité et délais réglementaires des dossiers d'autorisation à l'ANSM***

Selon l'article R. 1123-32 du CSP, les dates de réception des dossiers de demande d'autorisation sont notifiées au promoteur par l'ANSM. Le silence gardé au delà de soixante jours légaux d'instruction équivaut à une autorisation de l'ANSM. Les autorisations deviennent caduques si les études n'ont pas débuté dans l'année qui suit les autorisations. Dans le cas où la demande est refusée par l'ANSM, l'étude clinique ne peut avoir lieu (45) (60).

- **Evaluation des demandes d'avis et des demandes d'autorisation**

L'ANSM et le CPP peuvent demander des informations complémentaires, des objections ou des demandes de modifications. Les transmissions de courriers sont adressées au demandeur afin qu'une demande de modification formulée par l'ANSM ne fasse pas l'objet d'une réévaluation par le CPP et vice versa. Si une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP sont obtenus, les versions définitives du protocole et de la Brochure Investigateur ou *Investigator Brochure* (BI) doivent être transmises aux deux instances dans le cas où des modifications sont apportées.

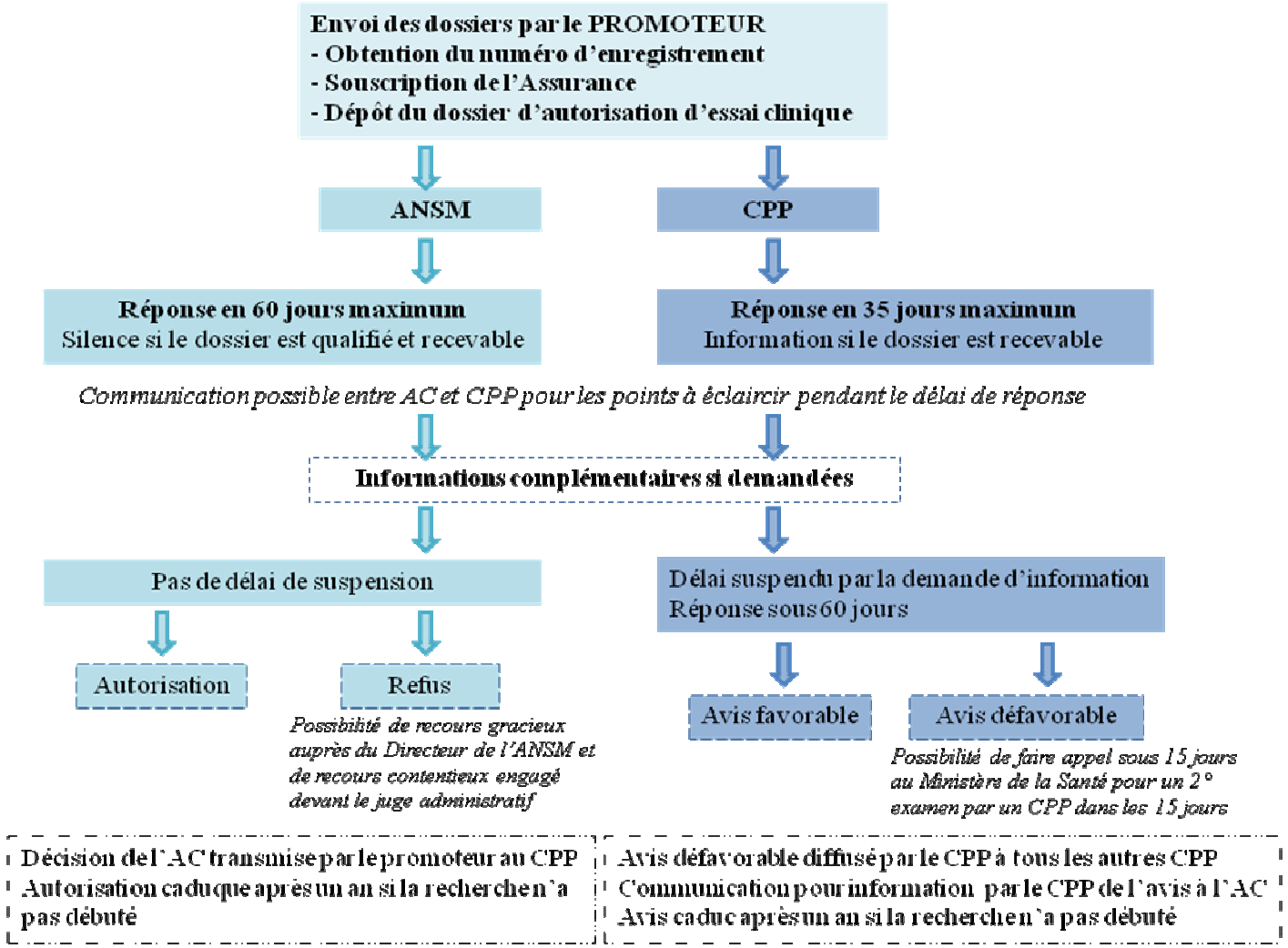



**Figure 5 : Soumission des dossiers de demande d'autorisation et des dossiers de demande d'avis d'une recherche biomédicale (60)**

- **Informations obtenues en cours d'essai et cas des amendements**

Il est indispensable de démarrer les recherches avec des protocoles bien élaborés pour éviter de faire évoluer des projets immatures. Au cours des essais, des difficultés peuvent être rencontrées, des oublis peuvent être constatés et le promoteur doit faire face à des situations imprévisibles. Dans ces cas, les raisons de ces évènements doivent être clairement expliquées. Ces problématiques entraînent des modifications des projets. Il est alors nécessaire de faire des amendements des protocoles et des divers documents d'étude si besoin. Les amendements substantiels nécessitent, en Europe, des demandes d'autorisation aux AC et des demandes d'avis aux CPP. De nouvelles autorisations et de nouveaux avis doivent être obtenus avant de continuer les essais avec des protocoles modifiés. Les modalités de présentation et le contenu des demandes de modification substantielle sont précisés par arrêté.
Pour le médicament, ils sont précisés par l'arrêté du 22 septembre 2011 portant modification aux arrêté du 4 septembre 2006 et du 19 mai 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une RBM portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du CPP (78).
Pour les produits cosmétiques et les produits de tatouage, ils sont précisés par l'arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 24 août 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du CPP (91).

- **Autres demandes : CNIL et CCTIRS**

- ***Contenu des dossiers de demandes d'avis au CCTIRS***

Des dossiers avec un formulaire préétabli sont disponibles sur le site internet du Ministère de la Recherche et sont à compléter avec l'identification du promoteur et de l'investigateur, le protocole, les catégories d'informations personnelles exploitées et les catégories de personnes exploitant ces données (131).

- ***Délais réglementaires des dossiers de demande d'avis au CCTIRS***

Le CCTIRS donne ses réponses aux dossiers de demande d'avis sous un mois. Au delà, les avis sont considérés comme étant favorables (54) (125).

- ***Contenu des dossiers d'autorisation à la CNIL***

Les études de RBM bénéficient d'une simplification des procédures pour la déclaration de traitement des données personnelles (MR_001) (54) (119) (125). Les demandes d'autorisation, auprès de la CNIL, sont à réaliser en cas de traitements de données à caractère personnel. Un formulaire de déclaration doit être complété directement sur le site de la CNIL. Les renseignements à fournir sont

l'identification du promoteur et de l'investigateur, l'avis du CCTIRS, la finalité et l'objectif de la recherche, le titre du projet, les catégories des données traitées, la description exhaustive en termes de dispositifs de sécurité pour la protection des informations, le protocole, les catégories d'informations personnelles exploitées et les catégories de personnes exploitant ces données (132).

- ***Délais réglementaires des dossiers d'autorisation à la CNIL***

Le délai de réponse de la CNIL est de deux mois. Au delà, les dossiers sont considérés comme étant refusés (54).

**2) <u>Dans le cadre des recherches évaluant les soins courants</u>**

Pour les recherches évaluant les soins courants, des demandes d'avis doivent être envoyées aux CPP (133). Un formulaire spécifique est à compléter et est disponible sur le site internet du Ministère de la Santé. Une fois les avis favorables des CPP obtenus, des déclarations doivent être réalisées au CCTIRS puis à la CNIL. La procédure de déclaration au CCTIRS et à la CNIL est identique à celle réalisée pour les recherches non interventionnelles (125).

**3) <u>Dans le cadre des études non interventionnelles ou observationnelles</u>**

A ce jour, les recherches non interventionnelles n'ont pas de cadre légal bien défini dans le CSP. Néanmoins, le traitement de données à caractère personnel, sur un support informatique, implique que ces études soient déclarées au CCTIRS et à la CNIL. Ces traitements concernent aussi bien les traitements de données préexistantes (études rétrospectives) que le traitement de données de volontaires à recueillir (études prospectives) (54) (125).

En conclusion de ce premier chapitre, le cadre réglementaire de la recherche clinique, en France comme à l'international, est complexe et est fonction des typologies des recherches et des produits à l'étude.

D'une part, les études cliniques interventionnelles ou RBM, qu'elles portent sur les médicaments à usage humain ou sur les produits cosmétiques sont bien encadrées et réglementées aussi bien à l'international qu'au niveau national. La majorité des textes applicables aux médicaments à usage humain sont également applicables aux produits cosmétiques. Ces études et nécessitent de réaliser des démarches administratives lourdes auprès de diverses instances de contrôle avant d'entreprendre les études et suivent les mêmes démarches administratives que celles portant sur les médicaments. A l'inverse, les études cliniques non interventionnelles et donc la majorité des essais cliniques portant sur les produits cosmétiques ne sont régis que par la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 et des *guidelines*

européennes rédigées par des professionnels de l'industrie cosmétique. Les démarches administratives à effectuer pour ce type de recherches sont bien moins lourdes et les études sont donc menées plus rapidement.

Même si, aujourd'hui et au niveau national, la loi n°2004-806 du 9 août 2004 est la loi de référence en matière de recherche clinique, cette réglementation est amenée à évoluer aussi bien en France qu'en Europe.

# *CHAPITRE 2 : QUALITE DES ETUDES CLINIQUES*

Les essais cliniques conduisent à des bénéfices ainsi qu'à des risques pour la personne se prêtant aux recherches. C'est pourquoi, la réglementation de la recherche clinique est en constante évolution en ce qui concerne les conditions d'expérimentation, l'éthique, le droit et la protection des sujets. Depuis des années, le durcissement et l'évolution rapide du cadre légal et réglementaire de la recherche chez l'homme a entraîné des révisions fréquentes des textes. Il apparaît, à chaque révision, des notions de qualité de plus en plus importantes dans la conduite des essais.

D'une part, le système qualité est applicable à la conduite des essais cliniques à travers la production, la distribution et l'utilisation des produits à l'essai. Le suivi de la qualité est alors représenté par les BPC ainsi que par les BPF. D'autre part, le système qualité peut s'étendre à toute une entreprise à travers la mise en place de modèles et de normes qualité. Cette étendue a un impact sur l'activité relative des essais cliniques (65).

De plus, la qualité conditionne la recevabilité des résultats d'une étude. Seul un niveau satisfaisant permet une reconnaissance internationale. Le souci de qualité doit être présent constamment, aussi bien lors de la conception d'une étude, de l'interprétation des résultats scientifiques, de la réflexion éthique que pendant la réalisation de l'étude. Cette réalisation se construit et se contrôle selon des POS qui s'imposent aux intervenants. Ces POS garantissent l'authenticité et la fiabilité des données et sont conformes aux BPC. Dans ce contexte, l'inspection, éventuellement diligentée par les AC, vérifie le respect des obligations ainsi souscrites.

Pour rappel, seules les études cliniques interventionnelles médicamenteuses sont soumises aux règles et au respect des BPC. Les études cliniques cosmétiques interventionnelles et non interventionnelles, s'en inspirent, afin d'affirmer un gage de qualité des études et une reconnaissance internationale (62).

## *1. GENERALITES*

### 1.1 Etat des lieux de non-conformités

Au cours de la réalisation d'une étude clinique, des anomalies, erreurs et Non-Conformités (NC) peuvent apparaître (tableau 8). Dès lors, il est essentiel de réaliser un inventaire des problématiques rencontrées ; d'identifier leurs causes ; de les analyser ; de définir les mesures destinées à les prévenir,

de les déceler ou d’en atténuer les conséquences sur la crédibilité et les conclusions de l’étude. Les principales causes de ces anomalies, imprudences ou oublis sont le manque de formation ou d’encadrement du personnel à l’étude ; la réalisation d’essais ambitieux mais disproportionnés par rapport aux moyens disponibles en personnel, en équipement ou en budget ; le non respect du calendrier de réalisation de l’étude ; l’absence de gestion correcte des interfaces entre les multiples intervenants et la négligence du personnel.

| *MAUVAISE PRATIQUE* | *ORIGINE* | *ANOMALIE* |
|---|---|---|
| **Données incomplètes** | ▪ Données manquantes<br>▪ Mauvais remplissage des documents d'étude (antécédents / traitements associés / EI) | ▪ Question non posée<br>▪ Examen non pratiqué<br>▪ Consultation non réalisée |
| **Valeurs erronées** | ▪ Equipements non conformes ou défectueux<br>▪ Transcriptions, saisies et codages successifs de données | ▪ Valeurs douteuses, résultats invraisemblables<br>▪ Valeur d'évolution douteuse dans le temps (comparaisons inter-visites)<br>▪ Valeurs contradictoires chez un sujet ou avec celles des autres sujets |
| **Violation du protocole** | ▪ Protocole imprécis<br>▪ Non compréhension ou non connaissance du protocole<br>▪ Equipements non conformes ou défectueux<br>▪ Transcriptions, saisies et codages successifs de données | ▪ Sujet inclus à tort<br>▪ Erreurs de dates<br>▪ Erreurs de posologie du produit à l'étude<br>▪ Erreur concernant le double aveugle<br>▪ Erreur d'allocation du produit à l'étude<br>▪ Erreurs d'évaluation (appareil/technique)<br>▪ Non application d'un amendement |
| **Violation des règles de protection des personnes** | ▪ Objections faites par les CPP | ▪ Consentement insuffisant ou inapproprié<br>▪ Sélection et exclusion non envisagées<br>▪ Explorations non envisagées<br>▪ Déroulement du protocole<br>▪ Traitements : pré requis insuffisants, inquiétants ou non pris en compte<br>▪ Confidentialité non envisagée |
| **Fraudes** | ▪ Plaintes des sujets<br>▪ Inspections des AC | ▪ Amélioration des données qualitatives<br>▪ Amélioration des données quantitatives<br>▪ Amélioration des résultats sur l'efficacité<br>▪ Amélioration des résultats sur la tolérance |

**Tableau 8 : Mauvaises pratiques des études cliniques (62)**

Les conséquences de ces NC peuvent être insignifiantes, rattrapables avec plus ou moins d'efforts, non rattrapables mais affecter peu la crédibilité des résultats, décrédibiliser les conclusions de l'essai ou mettre en danger la vie des sujets. Face à ces nombreuses anomalies rencontrées et à leurs conséquences plus ou moins importantes, toute industrie se doit de mettre en place une politique de qualité au sein de l'entreprise (62).

## 1.2 Politique de qualité

La politique de qualité est définie comme *« l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites »* (62). Les standards de qualité représentent le cadre dans lequel une activité va pouvoir s'exercer tout en répondant à des exigences de qualité. Quelque soit le soin apporté à la planification d'une étude et à l'analyse de ses résultats, sa réalisation peut être entachée d'erreurs, d'oublis et de négligences. Dans ce cas, l'interprétation de l'étude devient difficile, impossible, voire fausse. L'essai est alors inacceptable pour les sujets et l'utilisation des résultats dangereuse. Un CQ strict de toutes les phases de réalisation d'un essai est nécessaire en complément d'une rigueur méthodologique (62).

Des objectifs qualité de prévention, de détection, de correction et de transparence sont indispensables à mettre en place pour distinguer un essai convenablement réalisé. En particulier, la mise en place de ces objectifs qualité est réalisée au travers de la rédaction de POS, de la formation du personnel ainsi qu'au travers de la réalisation de CQ, d'audits et d'inspections. La surveillance de l'efficacité des méthodes utilisées durant l'essai est réalisée grâce à des indicateurs qualité permettant de constater si la fréquence des erreurs, des oublis ou des opérations non conformes augmente ou diminue en fonction du temps ou selon les équipes opérationnelles et les moyens disponibles. Pour répondre à ces objectifs qualité, une entreprise doit élaborer une politique de qualité face à la réalisation des études cliniques. Elle doit désigner un Responsable qualité connaissant le contexte scientifique et humain dans lequel il doit agir. Ce dernier a le devoir d'établir un règlement interne soit sous forme adapté à la structure à travers la rédaction de POS détaillées devant être mises à jour fréquemment selon les techniques utilisées et l'organisation du personnel, soit des POS définissant les grandes lignes relativement pérennes et précisées par des instructions opératoires plus nombreuses. Ces textes doivent être connus, appliqués, vérifiés et approuvés par les collaborateurs et le personnel de l'entreprise (62).

Plusieurs moyens de politique de qualité sont nécessaires au bon fonctionnement du système qualité. Au sein de l'entreprise, il est indispensable de travailler en suivant les POS rédigées et toute la documentation qualité ; d'avoir un personnel compétent et régulièrement formé à travers des modules de formation ; de prévoir des vérifications systématiques et d'en garder une trace grâce à la réalisation des CQ et d'auditer chaque domaine afin de garantir le bon déroulement des actions. La politique de

qualité d'une entreprise doit être rassemblée dans un Manuel Qualité (MQ) définissant un plan qualité à suivre. Ce MQ rassemble les documents et les moyens mis en œuvre tels que les engagements de la direction, les référentiels, recommandations et réglementations applicables, les responsabilités, les procédures et la politique de formation. Pour un projet donné, il est nécessaire de disposer d'un plan qualité rassemblant les éléments spécifiques du projet, la délimitation du projet, les POS ou procédures spécifiques applicables, les sous-traitances envisagées, le plan de *monitoring* des sites d'investigation, les actions de formation nécessitées par le projet, le plan d'audits et le calendrier prévisionnel de l'étude (62).

# *2. SYSTEME D'ASSURANCE QUALITE*

Selon la décision du 24 novembre 2006 relative aux règles de BPC, l'Assurance Qualité (AQ) est définie comme étant *« l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour s'assurer que la recherche est réalisée et que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur »* (53). La mise en place d'un système d'AQ est un élément clé dans la réussite et la maîtrise d'une activité clinique. Ce système garantit le niveau de qualité des études dans une entreprise et est nécessaire pour des raisons scientifiques, éthiques et réglementaires. Il est précisé par la réglementation clinique au travers des BPC imposant aux promoteurs de mettre en place un système qualité et d'en assurer le suivi (46) (52) (53). Son rôle est de garantir la sécurité des patients et d'assurer la crédibilité des données issues des recherches et leur reconnaissance par la communauté scientifique. Des moyens humains et matériels sont nécessaires à la mise en œuvre d'un système d'AQ efficace (64) (134).

## 2.1 Système documentaire qualité

Un système documentaire qualité est un « *ensemble structuré et organisé de documents de natures différentes* » (135). Il est constitué de l'ensemble des données ou informations, des documents et des enregistrements ayant une incidence sur la qualité des produits, la maîtrise des processus et le système qualité d'une entreprise qui, de ce fait, doivent être maîtrisés. Un laboratoire doit définir, documenter et mettre à jour les POS de maîtrise de tous les documents et informations qui constituent sa documentation qualité. La gestion documentaire constitue, dès lors, un domaine particulier du système d'information de l'entreprise ou de l'organisation (135).

La structure de la documentation d'un système qualité dans une entreprise peut être représentée par une pyramide à six niveaux (figure 6).

- Le MQ définit le système de management de la qualité à travers la politique du laboratoire. C'est un document de référence qui décrit l'entité et son organisation en regard de son système Qualité. Il décrit l'ensemble de l'organisation mise en œuvre sur un périmètre donné afin de garantir la qualité d'un produit ou d'un service et leur pilotage.
- Les processus décrivent l'organisation d'une activité ou de l'ensemble des activités interactives et corrélées entre elles qui transforment des éléments d'entrée en éléments de sortie. Les processus sont représentés par une cartographie de fonctionnement qui est une image globale et synthétique des activités.
- Les procédures organisationnelles ou fonctionnelles décrivent de manière générale comment accomplir une activité ou un processus. Elles s'appuient sur des documents de référence, définissent les étapes à entreprendre pour réaliser une tâche et définissent les responsabilités de chacun. Une procédure fait référence à des modes opératoires.
- Les instructions ou consignes ou modes opératoires sont des documents opérationnels qui décrivent en détail la manière dont une tâche élémentaire doit être réalisée ainsi que son enregistrement et spécifie les moyens nécessaires pour réaliser l'opération.
- Les formulaires sont des documents servant de support d'enregistrement de données liées à la réalisation de processus, d'activités ou de tâches et qui deviennent un document d'enregistrement une fois complété. Les listes sont des énumérations de données préétablies et mises à jour.
- Les enregistrements sont des traces du respect des procédures et des modes opératoires. Ils permettent de conserver, de valider et/ou de protéger les données relatives à une action. Ces documents font l'état des résultats obtenus ou apportent la preuve de la réalisation de processus, d'activités ou de tâches.

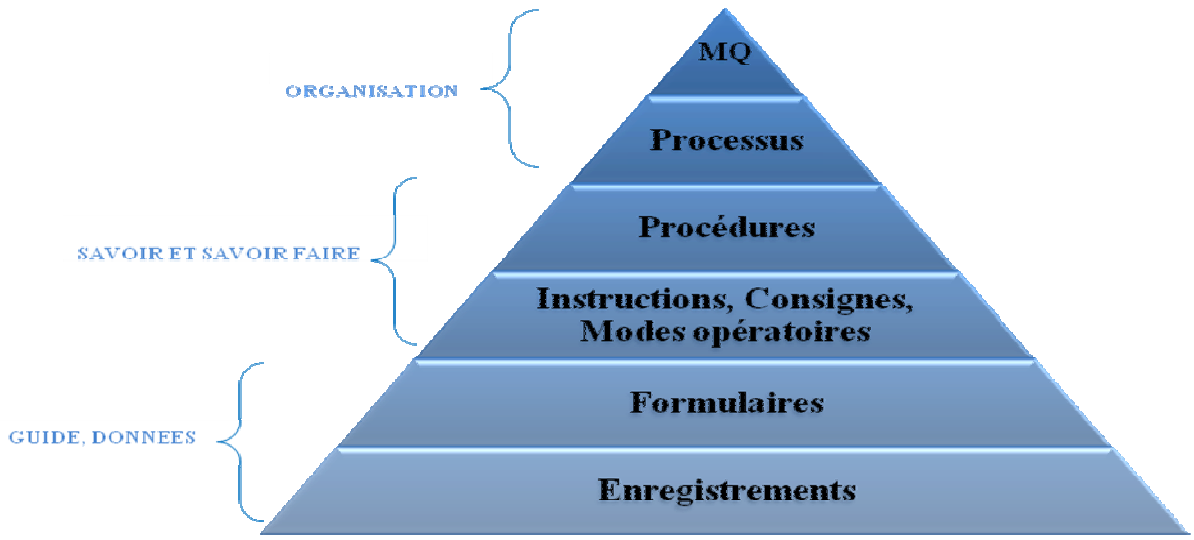



**Figure 6 : Structure et composantes du système documentaire qualité**

La gestion du système documentaire qualité permet de formaliser par écrit les règles de fonctionnement et les pratiques professionnelles ; de sauvegarder le savoir-faire ; d'harmoniser les pratiques entre les différents acteurs réalisant entièrement ou partiellement une même tâche ou activité ; de rendre l'information accessible ; de s'assurer que l'information est valide et d'actualité ; de prévenir les risques et les dysfonctionnements ; de tracer tous les résultats, toutes les communications et toutes les décisions et de former des nouveaux arrivants (136).

La gestion documentaire qualité se déroule en cinq étapes que sont la création, la diffusion, l'application, le suivi et l'archivage d'un document.

La rédaction ou la mise à jour et la relecture d'un document sont réalisées par une ou des personnes compétentes appartenant ou non à un même service. Le rédacteur est responsable de la qualité technique du contenu et de son adaptation aux besoins des destinataires.

Une fois rédigé, le document doit être vérifié et validé par un ou des responsables du service concerné. Le vérificateur assure le CQ de la présentation et la cohérence avec les règles documentaires générales et prend en compte les remarques et les commentaires du personnel. Si besoin, le rédacteur révise et rédige une nouvelle version du document. Enfin, avant signature et diffusion, le document doit être approuvé par le responsable AQ de l'entreprise qui donne le feu vert pour la diffusion du document (figure 7).

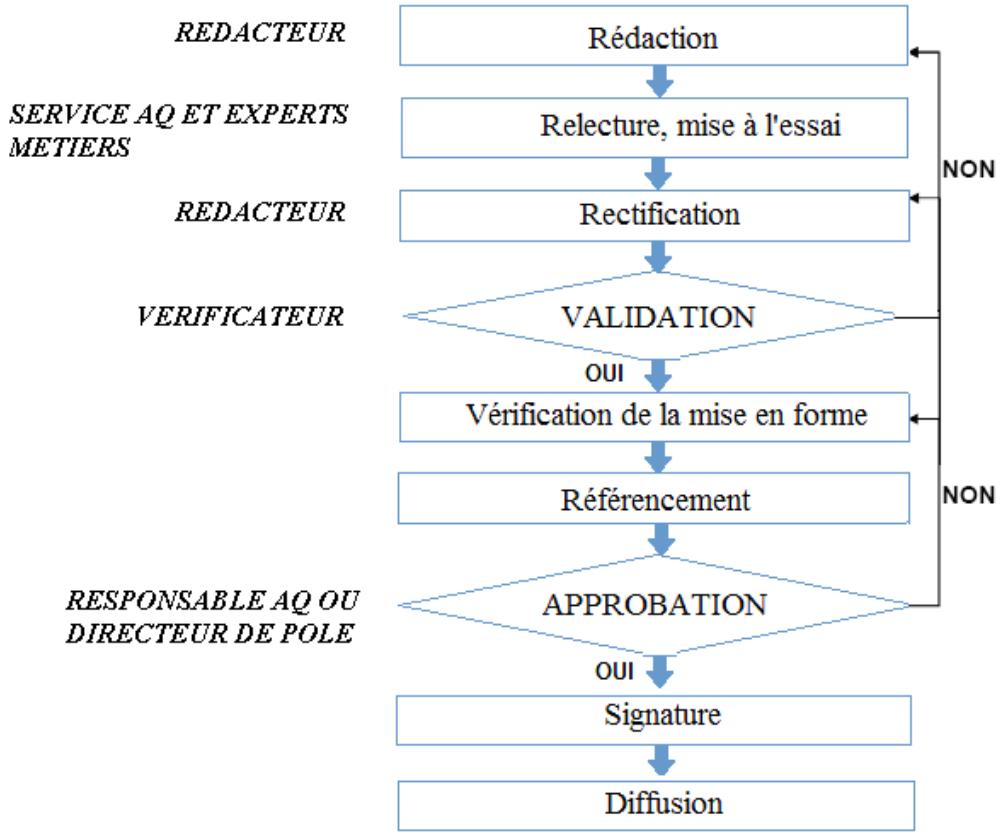



**Figure 7 : Etapes de création d'un document qualité (136)**

Un document qualité est diffusé et mis à disposition de tous les membres de l'entreprise ou uniquement aux personnes concernées. Cette diffusion est assurée par le service qualité. Quelque soit le choix, le service qualité doit s'assurer que les destinataires disposent des documents en vigueur. Le support de diffusion peut être informatique ou papier et un suivi de la diffusion est réalisé par le service qualité.
Un document qualité doit répondre à une demande concrète du terrain. Le service qualité ne doit créer que des documents utiles et pertinents pour l'entreprise et utiliser ces documents en période de formation. Toute la documentation, qu'elle soit sous forme papier ou sur support informatique doit être disponible dans un endroit identifié et facile d'accès. Tout le personnel concerné est inclus dans l'application d'un document qualité et est ainsi formé à la gestion documentaire et intégré dans une démarche qualité.

Le personnel du service qualité a un rôle important dans la gestion documentaire à travers le suivi et la péremption des documents, la prévention des différents intervenants et le cycle de vie du document. Pour faciliter la gestion du système documentaire, le service qualité met en place des outils informatiques d'aide à la gestion et une liste des documents en vigueur avec des tableaux de référencement précisant le nom et la référence du document, la date de création, d'application, de péremption et d'annulation. Ces dispositions doivent permettre de maîtriser le système documentaire et par conséquent d'avoir l'assurance de détenir des informations correctes et aisément disponibles à tout moment. Il convient de prévoir une durée de conservation des différents documents et leur élimination une fois la durée de rétention écoulée. Cette dernière disposition a pour but de limiter le volume des documents conservés aux seuls documents utiles à l'entreprise et ainsi d'éviter de créer un système documentaire qui deviendrait incontrôlable du fait de sa taille. En cas d'absence de modification du document, la référence reste identique et une nouvelle date de péremption doit être déterminée. Des mises à jour régulières ou la demande d'un service peuvent entraîner des modifications de document (modifications réglementaires, réorganisation du service, mesures correctives…). Une nouvelle version du document est incrémentée. Egalement, de nouvelles dates d'application et de péremption doivent être déterminées. L'ancien document est alors archivé. En cas d'annulation, le document obsolète est archivé.
L'archivage permet de retirer et de détruire toutes les versions papier de la documentation qualité. Ainsi, l'archivage se fait uniquement sur des supports informatiques (135) (136).

## 2.2 Système d'Assurance Qualité en recherche clinique

Afin de s'assurer que les normes d'éthiques et de qualité sont respectées, le promoteur est responsable de la mise en place et du maintien d'un système d'AQ régi par un système documentaire qualité et des POS (25) (46) (52) (53). Les POS de recherche clinique sont des instructions permanentes, détaillées

et rédigées par l'entreprise pour assurer l'uniformité d'exécution d'une fonction. Ces documents, internes à l'entreprise, permettent de fournir un cadre général pour la mise en œuvre et la réalisation efficace d'un essai clinique et sont une référence pour des pratiques, activités ou tâches courantes de l'entreprise. Les POS décrivent ainsi les pratiques de travail du personnel clinique, reflètent la structure de la société à travers les rôles et responsabilités de chaque collaborateur et doivent être conformes aux dernières exigences réglementaires et à la législation française, européenne et internationale (62). Chaque POS concerne une étape précise de la réalisation de l'essai et décrit la manière de procéder pour réaliser cette étape en précisant les responsabilités, les méthodes, les moyens, la chronologie et le contrôle de la réalisation de l'étape (64). Deux options de présentation des POS sont possibles. Soit, elles sont détaillées et contiennent des indications précises sur les opérations à effectuer mais nécessitent de ce fait des adaptations fréquentes, soit elles se bornent de grands principes et restent donc valables plus longtemps mais nécessitent des notes complémentaires qui doivent elles mêmes être approuvées. Toute POS doit être réaliste, précisée ce qui doit être fait et non ce qui doit être idéalement réalisé et adaptée à l'organisation et aux habitudes de l'entreprise pour faciliter leur application (62).

Le promoteur est responsable de la mise en place et du suivi du système qualité et des POS qui garantissent que les recherches sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux BPC et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Le promoteur, à chaque étape de la mise en place et de la conduite de l'essai, doit se référer et appliquer les POS et les documents qui en découlent (64). Le service d'AQ a la responsabilité de diffuser ces POS auprès des personnes concernées ainsi que d'assurer leur formation. Enfin, ce service veille à la préparation, à la mise en œuvre et à la révision régulière des documents qualité qui encadrent toutes les activités réalisées dans le cadre d'une recherche (25) (134).

Les POS s'appliquent à tous les essais cliniques et permettent une uniformisation et une reproductibilité des tâches à accomplir quelque soit la personne et l'essai concernés. Elles tiennent compte de tous les aspects légaux, réglementaires et éthiques en vigueur et de leurs évolutions (46) (52) (64). Elles permettent de garantir l'amélioration continue de la qualité des recherches à travers la protection des droits, de la sécurité et du bien être des participants aux recherches ainsi que la crédibilité des résultats et des recherches (figure 8) (137).




**Figure 8 : Objectifs des procédures opératoires standardisées en recherche clinique (137)**

Chaque POS est stockée informatiquement au sein d'un outil de gestion documentaire et doit être revue par l'équipe qualité de l'entreprise. Un suivi doit être effectué afin de déterminer la liste des POS à créer, à prolonger, à archiver ou à revoir. Ainsi, des mises à jour sont effectuées régulièrement ou à la demande d'un service pour causes de modifications réglementaires, de réorganisation du service, de mesures préventives et correctives… Afin de s'assurer du respect des POS par tous les acteurs impliqués dans un essai, un ensemble de contrôles des procédés est mis en place. Des indicateurs de qualité sont définis, revus et analysés à intervalles de temps réguliers et prédéfinis (64). Ces contrôles systématiques permettent d'identifier une déviance et de la prendre en charge en menant des actions préventives et correctives adéquates, comme par exemple, un besoin de formation ou de reformation des personnes aux POS ou une nécessité de clarification (53).

## 2.3 Modules de formation

Le personnel de recherche clinique doit être compétent et suffisamment nombreux pour accomplir les tâches de l'étude conformément au niveau de qualité choisi. Les compétences doivent être maintenues par un programme de formation permanent adapté aux besoins afin de maîtriser les nouvelles techniques, de compenser les lacunes éventuelles ou l'érosion des connaissances rarement utilisées. Une organisation systématique à l'aide de POS et de dossiers individuels de formation est régulièrement tenue à jour (62).

Dans le cadre de ses fonctions, le service qualité prépare et met à disposition des collaborateurs, une série de modules de formation relatifs à la conduite des études cliniques. Ces modules, sous forme de diaporama, présentent différents sujets et se veulent être une aide à la formation pour les différents collaborateurs dans la conduite de leurs activités quotidiennes et d'un projet de recherche. Ils sont exportables à l'unité et sont perfectibles, tout commentaire peut servir à leur amélioration.

En recherche clinique, trois catégories de modules de formation sont définies : les modules destinés aux nouveaux arrivants, les modules métier-dépendants et les modules réglementaires.
Lors de l'arrivée de nouveaux collaborateurs au sein d'une entreprise, les modules de formation permettent d'exposer les pratiques de travail et les démarches à suivre. Ces modules sont nécessaires pour former le personnel aux POS de l'entreprise ou à la réglementation.
Les modules de formation métier-dépendants sont des formations relatives à un métier. Elles guident un collaborateur dans l'application des fonctions et des tâches à réaliser au cours d'un essai clinique. Ces formations sont basées sur les POS de l'entreprise et permettent d'homogénéiser les méthodes de travail.
Les modules de formation réglementaires sont des formations relatives aux dernières réglementations en vigueur et applicables à la recherche clinique.

# *3. SYSTEME DE CONTROLE QUALITE*

## 3.1 Contrôle Qualité

Le CQ est un système d'activités techniques systématiques destinées à mesurer et à contrôler la qualité des pratiques de travail.
Le système CQ a pour objet de fournir des vérifications systématiques et cohérentes pour garantir l'intégrité, l'exactitude et l'exhaustivité des données, d'identifier et de rectifier les erreurs et les omissions, de documenter ou archiver et de consigner toutes les activités de CQ (138). Il est indispensable de conserver des traces écrites des vérifications de CQ, datées et signées.

En recherche clinique, le CQ est défini comme *« l'ensemble des techniques et des activités à caractère opérationnel mis en œuvre dans le cadre du système d'Assurance Qualité pour vérifier que les exigences de la qualité applicables aux activités liées à la recherche sont satisfaisantes »* (53). Le CQ doit être mis en œuvre à toutes les étapes du traitement des données pour garantir que celles-ci sont fiables et ont été traitées correctement (138). Le CQ permet de vérifier que les résultats obtenus sont crédibles. Toutes les observations et conclusions d'une étude doivent être vérifiables. Ceci se révèle

particulièrement important pour la crédibilité des données afin de garantir que les conclusions présentées sont correctement déduites des données brutes. En effet, les données doivent rester vérifiables à postériori en cas de contrôle ou de doute. Les procédés de contrôle doivent par conséquent être décrits et justifiés (62).

Les actions de CQ concernent tous les membres de l'équipe chargés de l'essai intervenant dans la planification, la conduite, le monitorage et l'évaluation de l'essai, la rédaction des rapports et le traitement des données. Ces CQ, effectués en amont du début de l'étude, au cours de l'étude et en fin d'étude, visent à éviter que les personnes participant à un essai soient exposées à des risques ou que des conclusions et des résultats erronés soient tirés de données non fiables.

Le CQ en recherche clinique permet d'assurer la conformité des textes réglementaires ainsi que la conformité aux référentiels du promoteur. Il doit se situer à toutes les étapes d'un essai clinique, de l'élaboration d'un protocole jusqu'au traitement des données, pour permettre une évaluation de la qualité des données et s'assurer que l'essai a été conduit, analysé et reporté selon la réglementation en vigueur et les BPC (46) (53) (64) (134).

Dans le cadre de la recherche clinique, les activités de CQ sont réalisées par toutes les personnes responsables des différentes phases de l'essai. Le CQ implique des activités de vérification de processus pour permettre d'éliminer toutes les causes de performance non satisfaisantes remettant en cause soit la crédibilité des données soit la sécurité des patients (64). Le respect de la qualité est une responsabilité partagée par le promoteur, le moniteur et l'investigateur. Par conséquent, un CQ est effectué à trois niveaux :

- Vérification de la qualité par l'investigateur : l'investigateur, responsable de la réalisation pratique de l'essai, s'assure de la qualité du travail de l'équipe, notamment en ce qui concerne le respect du protocole et de ses annexes, le recueil des données et la gestion des produits étudiés.
- Vérification de la qualité par le promoteur ou l'Attaché de Recherche Clinique (ARC) : ce contrôle a pour objet de vérifier, notamment par des visites régulières, les moyens et les conditions de réalisation de l'essai et d'évaluer en conséquence la qualité et la fiabilité des données et informations transmises au promoteur (46) (52) (53).
- Vérification de la qualité par les AC : le contrôle officiel par les AC (ANSM, EMA, *Food and Drug Administration* (FDA)…) des activités et documents de l'essai qui peut être déclenché soit de façon aléatoire soit pour des motifs liés aux intervenants ou pour répondre à des interrogations sur l'essai lui-même (25).

## 3.2 Suivi de la recherche ou *monitoring*

Des activités de CQ sont réalisées sur site par l'ARC (pour les études cliniques interventionnelles) ou par le moniteur qui est la personne mandatée par le promoteur chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de la recherche et le contrôle de sa qualité. Le *monitoring* est une activité consistant à surveiller le déroulement d'une recherche et permet de s'assurer que les données sont recueillies et rapportées conformément au protocole, aux POS, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Les objectifs du *monitoring* sont de vérifier que les droits, le bien être, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent aux recherches sont satisfaits ; que les données rapportées sont exactes, complètes, vérifiables et cohérentes avec les documents sources et enfin que la recherche est conduite conformément au protocole et à ses éventuels amendements, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Selon les POS spécifiques de chaque promoteur, le *monitoring* peut être réalisé dans les quinze jours suivant la première inclusion dans un centre puis régulièrement selon la fréquence des inclusions. Au-delà de ces objectifs de contrôle, le *monitoring* est aussi un outil de prévention permettant de minimiser ou d'éviter les problèmes potentiels au cours de l'étude et d'anticiper leur identification trop tardive qui pourrait se traduire par des conséquences plus critiques sur la conformité de l'étude (46) (52) (53) (134).

Le promoteur doit s'assurer que les moniteurs et les ARC ont les compétences nécessaires pour assurer le suivi de la recherche de manière adéquate (une connaissance du protocole, des POS, des dispositions législatives et réglementaires en vigueur…). Afin que les essais soient suivis de façon adéquate, le promoteur détermine l'étendue et les modalités appropriées de suivi en se basant sur différent aspects que sont les objectifs, les critères d'évaluation de l'étude… D'une manière générale, il convient de procéder à un suivi sur le lieu de la recherche avant, pendant et à la fin de la recherche. Largement décrite dans les BPC, l'activité de *monitoring* des essais cliniques constitue une fonction essentielle dans le déroulement des études.

Le moniteur ou l'ARC s'assure que la recherche est conduite correctement et fait l'objet d'une documentation appropriée en assurant la liaison entre le promoteur et l'investigateur et en vérifiant que les compétences et les qualifications de l'investigateur et du personnel de son équipe ainsi que les ressources allouées à la recherche sont appropriées. Il contrôle que les installations et le matériel sont adéquats et qu'ils le restent tout au long de la recherche. De plus, il vérifie que l'investigateur respecte le protocole et ses amendements ; que le consentement libre, éclairé et écrit a été obtenu conformément à la réglementation, avant le début de la participation à l'essai de chaque sujet ; que l'investigateur a reçu les informations, les autres documents et le matériel nécessaires à la conduite de

l'étude ; que l'investigateur et le personnel de son équipe ont été informés de manière appropriée à l'étude ; qu'ils respectent le protocole et tout autre accord ; qu'ils n'ont pas délégué ces fonctions à une personne non autorisée et que l'investigateur ne recrute que des personnes éligibles. Il vérifie également l'évolution du recrutement des personnes ; que les documents sources et les autres documents d'enregistrement sont exacts, complets, maintenus à jour et conservés ; que l'investigateur soumet l'ensemble des rapports, des notifications, des demandes et des soumissions requis et que ces documents sont exacts, complets, enregistrés au fur et à mesure, à jour, lisibles, datés et permettent d'identifier la recherche et que les données des cahiers d'observation ou *Case Report Form* (CRF), des documents sources et autres enregistrements relatifs à l'essai sont exactes, complètes et cohérentes entre elles. Il informe aussi l'investigateur de toute erreur d'entrée, d'omission ou de donnée illisible dans les CRF. Le moniteur s'assure que les corrections, ajouts ou suppressions sont effectués, datés, expliqués si nécessaire et paraphés par l'investigateur ou par un membre de son équipe autorisé. Cette autorisation doit être documentée. Il s'assure que les EI sont rapportés de manière appropriée dans les délais prévus par le protocole et les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et que l'investigateur conserve les documents essentiels. Enfin, il signale à l'investigateur les déviations au protocole, aux POS, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et prend les mesures appropriées pour éviter que ces déviations ne se reproduisent (53).

L'activité de *monitoring* doit être documentée. Le moniteur doit suivre les POS établies par le promoteur ou approuvées par celui-ci ainsi que les POS nécessaires à un essai clinique spécifique. Il établit et présente un rapport écrit au promoteur après chaque visite des lieux de recherche. Le contenu, le délai de rédaction et les modalités de transmission et de validation sont définis par les POS. Ce rapport comporte, au minimum, la date, le lieu de la recherche, le nom du moniteur et de l'investigateur (ou autre individu rencontré ou contacté), un résumé des éléments de la recherche contrôlés par le moniteur ou l'ARC. Le rapport fait état des observations et des faits significatifs, des déviations et des insuffisances, des lacunes, des conclusions, des mesures prises ou à prendre ainsi que les actions recommandées à des fins de conformité. L'examen des rapports de suivi et les suites données à ces rapports par le promoteur sont documentés par un représentant désigné par le promoteur (46) (52) (53).

A l'occasion d'un CQ et d'un *monitoring*, toute déviation ou NC au protocole, aux BPC ou aux dispositifs réglementaires en vigueur, de la part d'un investigateur ou d'une autre personne impliquée dans la recherche, doit conduire rapidement à la mise en œuvre de mesures appropriées par le promoteur. Dans le cas d'une déviation grave ou délibérément répétée, le promoteur met un terme à la participation de la personne à la recherche et en informe l'ANSM (53).

## 4. *AUDITS*

L'audit est une mesure de CQ aléatoire qui correspond à un examen indépendant et méthodologique des activités et des documents relatifs aux recherches. L'audit d'un essai clinique permet de déterminer si les activités liées à la mise en place et au suivi des recherches ont été réalisées et également de contrôler que les données afférentes ont été recueillies, analysées et rapportées dans le respect du protocole, des POS préétablies, des BPC et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Enfin, il permet de vérifier que les POS utilisées pour l'obtention des données sont validées et d'obtenir des informations supplémentaires. L'audit d'essai clinique doit être conduit en bonne connaissance de l'objectif et du protocole de l'étude. La vérification de l'application des POS est nécessaire pour éviter les dérives.
Il est à distinguer du *monitoring* qui est une mesure systématique de la qualité. Il n'a pas pour but de refaire la vérification exhaustive de toutes les données, déjà pratiquées par le *monitoring*, mais de s'assurer par sondage que le contrôle a été efficace.

L'audit est réalisé par une ou des personnes indépendantes de l'étude appelés auditeurs. Ainsi, l'audit peut être interne s'il est réalisé par le service d'audit du promoteur ou externe s'il est réalisé par du personnel qualifié indépendant de l'entreprise. Les auditeurs sont choisis par le promoteur ou proviennent d'un organisme indépendant désigné telle que l'AC. Les auditeurs évaluent la fiabilité et l'intégrité du système de CQ. Un audit est appliqué à une fonction, à une Organisation de Recherche clinique par Contrat ou *Contract Research Organisation* (CRO) ou à un procédé. Toutes les recommandations, exigences ou documents peuvent faire l'objet d'un audit et doivent donc être mis à la disposition des auditeurs.
Un audit peut être réalisé à tout moment : avant, pendant ou après une étude clinique. Si possible, il est réalisé à un moment où les éventuelles insuffisances relevées peuvent être corrigées. Il se déroule en général sur quelques jours. S'il n'est pas possible d'auditer toutes les études cliniques réalisées, il faut choisir les plus stratégiques c'est-à-dire celles impliquant de nouveaux prestataires ou de nouvelles CRO par exemple. Deux conceptions de sondage existent en recherche clinique. La fraction auditée peut être soit complètement tirée au sort soit totalement ou partiellement sélectionnée de façon orientée.

Un audit de pré-essai est préventif. Un audit intermédiaire est entrepris au cours des essais pour s'assurer que le système mis en place fonctionne correctement. Il peut être déclenché en cas de suspicions d'anomalies graves de fonctionnement. Un audit avant validation pour analyse statistique des résultats peut être réalisé s'il est nécessaire de juger la recevabilité des résultats des essais qui seront présentés à l'AC. Un audit rétrospectif intervient après la rédaction du rapport final. Il juge la

qualité des documents de suivi, de comptabilité et la dispensation du produit à l'étude et la documentation des EI. Il peut survenir plusieurs années après la fin de l'essai. En cas d'anomalies décelées, les auditeurs peuvent demander à avoir accès aux rapports de *monitoring* des études afin de comparer les anomalies décelées par les auditeurs et celles des rapports de *monitoring*.

Le déroulement d'un audit comprend un entretien avec les acteurs clés de l'essai, un examen des équipements utilisés, une étude du circuit du produit et une consultation du dossier de l'étude pour l'essai audité. La visite se termine obligatoirement par une réunion de présentation des résultats de l'audit au cours de laquelle l'investigateur est informé des conclusions de l'audit et peut corriger les malentendus éventuels. Suite à un audit, les auditeurs rédigent dans les plus brefs délais un rapport d'audit. C'est un document confidentiel, exhaustif et factuel qui comprend la description de la méthode d'audit et la date de réalisation, la liste des documents audités et des personnes rencontrées et présentes, la délimitation des données vérifiées et la description de toutes les constatations faites avec la référence précise aux documents correspondants. Ce document détaille également les actions correctives à mener. Dans ce rapport, doivent être inclus les jugements de valeur, les mises en cause personnelle, les interprétations, les extrapolations des faits, les impressions non documentées par des faits, les affirmations générales et les termes ou abréviations ambigus. Il est utile, pour faire le rapport, d'employer une check-list préétablie remplie à partir des notes précises prises pendant l'audit. Le rapport doit être rapidement rédigé après l'audit. Ses conclusions sont diverses : aucune déficience détectée, des déficiences mineures n'invalidant pas les résultats, des déficiences graves pouvant compromettre la validité des conclusions si des mesures correctives ou préventives adéquates ne sont pas mises en œuvre, des déficiences critiques pouvant engager gravement la responsabilité de la structure responsable de l'essai ou compromettre une utilisation valable des résultats ou des déficiences potentiellement graves à évaluer par une analyse de sensibilité. Le rapport doit être ensuite signé et daté. Les documents originaux sont envoyés à un nombre limité de personnes.

Le certificat d'audit est un document à distribution plus large qui atteste qu'un essai a été audité. Il comporte l'identification de l'auditeur, les références de l'essai audité ou des centres audités, la date de l'audit et du certificat, le résumé de la méthode d'audit retenue. Il est classé dans le dossier de l'étude et est remis à un inspecteur en cas de demande.

Suite à un audit, le promoteur doit mettre en place un plan d'actions à travers des actions correctives en fonction des anomalies constatées, de leur gravité et de leurs fréquences et des actions préventives ayant pour but d'améliorer le système pour les futurs essais. La mise en place des actions correctives est suivie de près par les auditeurs. Selon les cas, il peut s'agir de révision de POS, d'actions de formation, d'amélioration des outils… Il est de la responsabilité de l'équipe opérationnelle d'entreprendre, toute ou en partie, les actions suggérées par l'auditeur. Il est utile de formaliser les

réponses à chaque suggestions d'actions correctives ou préventives par un plan d'action présentant les actions déjà réalisées entre temps (recommandations de l'auditeur aussitôt prises en compte et mises en application), les recommandations concernant un autre service que le destinataire du rapport d'audit et transmises par écrit aux intéressés, les suggestions non retenues si l'action suggérée est considérée comme superflue et les suggestions retenues ainsi que date de réalisation prévue afin de pouvoir vérifier à la date indiquée que l'action a bien été réalisée. Le suivi des actions recommandées ainsi qu'un calendrier de mise en place de ces actions sont apportés par écrit au responsable du système audité sur les actions retenues. Un nouvel audit a lieu après une période fixée conjointement (25) (52) (53) (60) (62).

## 4.1 Audit d'essai clinique systématique et pour cause

Un audit de routine est un audit systématique.
Un audit pour cause est décidé suite à un doute portant sur la validation des données.

L'audit d'un essai a pour but de faire par sondage un bilan descriptif de la qualité de la réalisation d'un essai clinique. L'objectif prioritaire n'est alors généralement pas d'évaluer la qualité des données mais de vérifier le respect des lois et des procédures. Des audits pour cause peuvent aussi être réalisés à la demande en cas de résultats trop inattendus faisant suspecter un problème technique de réalisation. Il convient de signaler immédiatement aux responsables de l'étude toute anomalie pouvant avoir des conséquences graves, sans attendre le rapport d'audit, afin que les mesures correctives et préventives qui s'imposent puissent être prises sans tarder.

Pour les audits effectués chez le promoteur de l'étude :

- Une personne doit vérifier en s'aidant d'une check-list détaillée, que le dossier de l'étude clinique est conforme aux POS de classement, de contenu et d'archivage des dossiers d'études cliniques.
- Pour des études multicentriques, il est nécessaire d'établir un plan d'audit en précisant le nombre de centres audités et les critères de choix des centres audités. Le choix des sites audités et du plan d'audit se tourne vers les centres qui ont les plus gros recrutements ou qui attirent l'attention sur les résultats d'efficacité et de tolérance.
- Les auditeurs doivent consulter les POS du centre, revoir la documentation de l'essai, vérifier les formulaires et contrôler les rapports de *monitoring* relatifs aux visites sur sites (62).

## 4.2 Audit de système

L'audit de système étudie le déroulement d'une fonction technique chez le promoteur ou chez un sous-traitant : traitements des données, préparation des produits à l'étude, vigilance… Il permet de valider le fonctionnement du système en l'état ou de suggérer des améliorations.
Cet audit peut être ponctuel, périodique ou continu pour des fonctions très sensibles aux changements de personnel.

Les auditeurs réalisent une étude à l'aide d'une check-list pour préparer un audit de système : définition de la fraction de sondage à étudier, personnes à interviewer, matériel à examiner… L'audit se déroule avec l'étude de quatre composantes : les POS, le personnel, les moyens de travail et les résultats. Chaque audit débute par une présentation des objectifs de l'audit, de sa délimitation et de ses modalités de conduite. A la fin de la mission, l'auditeur fait part oralement des premières conclusions aux interlocuteurs permettant de lever les malentendus avant la rédaction du rapport d'audit.

Contrairement à l'audit d'essai clinique, un audit de système est centré sur l'identification d'actions préventives plutôt que correctives : modifications des POS pour les rendre plus réalistes et applicables, actions de formation du personnel, réévaluation des besoins en équipements, réévaluation du plan de charge, réorganisation de service… (62).

# *5. INSPECTIONS*

L'inspection est un contrôle officiel conduit par les inspecteurs des AC. Les essais cliniques peuvent être inspectés par les AC dans le but d'évaluer la recevabilité des données cliniques, de vérifier le respect de la législation et l'absence de fraude. Les inspections se déroulent lorsque l'essai est terminé ou en cours d'étude. Elles portent sur tout ou une partie des aspects de l'essai : le personnel, les documents, les enregistrements, les locaux et le matériel, les obligations légales des intervenants, le déroulement de l'essai, le CQ opéré à chaque étape et sa documentation, l'intégrité et l'authenticité des données cliniques transmises aux AC à travers le rapport notamment et les anomalies non décelées par les contrôles effectués (erreur de transcription des données, violations de protocole…). L'inspection entre dans un programme national ou européen. Une inspection a des conséquences administratives pour un site, une personne, un essai ou un produit ainsi que des conséquences juridiques en fonction de l'infraction si celle-ci est constatée en France (poursuites pénales) (139).

L’inspection permet de contrôler et de sanctionner si nécessaire contrairement à l’audit. Durant l’inspection, des contrôles similaires à ceux des audits sont pratiqués. Cependant, ils peuvent varier en étendue et dans la manière des contrôles. Seule l’AC est habilitée à caractériser une fraude. Les AC peuvent inspecter une structure dans sa globalité, le contrôle porte alors sur le système d’AQ. L’inspection d’un essai porte principalement sur le consentement des patients, la documentation, le stockage et la manipulation des produits à l’étude (53) (62).

Les dispositions relatives aux inspections des RBM sont prévues notamment aux articles L. 1421-1 à L. 1421-3, L. 1425-1, L. 5313-1 à L. 5313-4 et L. 5412-1 du CSP. Inspecter les RBM médicamenteuses ou celles portant sur des produits cosmétiques est une des compétences de l’ANSM. Les inspecteurs contrôlent l’application des lois et des règlements relatifs aux activités et aux produits de santé visés dans l’article L. 5311-1 du CSP (16). Selon l’article L. 5311-2 du CSP, ces derniers procèdent au recueil des informations nécessaires à l’exercice des missions de l’AC. Ils ont accès aux locaux, lieux et installations dans lesquels ont vocation à s’appliquer les dispositions qu’ils contrôlent. Les inspecteurs vérifient les CRO, les investigateurs et les lieux de recherche.
Ils peuvent prendre copie de tous les documents nécessaires à l’accomplissement de leurs missions, quel qu’en soit le support, prélever des échantillons, recueillir tout renseignement et toute justification. En informatique, ils ont accès aux logiciels et aux données (article L. 1421-3 du CSP). De plus, ils ont accès aux informations relatives à l’essai (article R. 5121-13 du CSP). Le fait de faire obstacle aux fonctions des inspecteurs est puni de six mois d’emprisonnement et de 7500 euros d’amende (article L. 1427-1 du CSP) (139).

Trois types d’inspection existent : de routine, pour cause et surprise. Une inspection pour cause est réalisée lorsque l’inspection est effectuée à la suite d’un évènement déclencheur : problèmes lors de la déclaration de l’essai qui traduit une mauvaise connaissance des BPC, recrutement de populations vulnérables ou utilisation de données sensibles portant sur un centre à fort recrutement ou rapportant moins d’EI que les autres centres en moyenne, inspection antérieure ayant montrée la nécessité de procéder à une nouvelle inspection…

La préparation d’une inspection permet de disposer à temps des documents nécessaires et des bons interlocuteurs. Elle permet d’éviter les retards et les malentendus générés ou aggravés par des hésitations, le désordre et la confusion en ayant une bonne connaissance de l’étude parfois ancienne.
La préparation à une inspection est une opération délicate car elle peut survenir plusieurs années après la fin d’un essai alors que plus aucun des acteurs n’est encore présent et que la documentation écrite peut être difficile à trouver (62).

❖ **Préparation de l'inspection**

Le promoteur et/ou l'investigateur est informé du champ de l'inspection habituellement quelques jours avant afin de pouvoir s'organiser. Il prend contact avec les inspectés, leur fourni les demandes de pièces, les courriers de notifications ainsi que le plan d'inspection en précisant la date, le lieu et l'essai inspecté. Le promoteur et/ou l'investigateur doit fournir un organigramme du personnel de la période inspectée, rassembler les *curriculum vitae* et les mettre à jour en décrivant leur formation initiale et permanente et retrouver les instructions écrites pour la participation dans l'essai. Les locaux où se sont déroulées les activités relatives à l'essai seront visités. Le promoteur et/ou l'investigateur doit, par exemple, vérifier que les archives sont rangées et protégées. Toute la documentation relative aux obligations doit pouvoir être retrouvée et le classement contrôlé (déclaration ou demande d'autorisation, l'avis du CPP, les déclarations de suspicions d'EIG…). Les POS et leurs mises à jour doivent être rassemblées et leur classement vérifié. Il est important de relire les rapports de suivi sur site, vérifier si toutes les anomalies décelées par les ARC ont été corrigées et établir un récapitulatif des dates de visites. Egalement, il faut réaliser un contrôle de l'archivage chez le promoteur et l'investigateur. En particulier, le contrôle de la présence de tous les documents nécessaires au déroulement de l'essai (BI, versions des protocoles, CRF remplis, rapports d'étude et toutes les demandes et certificats des approbations obtenues) est indispensable. Si des EIG sont survenus durant l'essai, la documentation doit être relue et celle des autres incidents doit être rassemblée. Quelque soit la nature des faits notables survenus pendant l'essai, il faut vérifier qu'ils ont été bien documentés.

❖ **Avant l'inspection**

Avant l'inspection, plusieurs opérations sont à envisager par le promoteur et/ou l'investigateur :

- Faire une note interne informant l'ensemble du personnel de la société de la date, de l'objet de l'inspection et du nom des inspecteurs,
- Se mettre en relation avec le service d'inspection pour savoir si une assistance locale peut être fournie (interprète, moyen de transport, hébergement…),
- S'assurer que les personnes de la société sont disponibles ce jour là pour accueillir les inspecteurs et répondre à leurs questions de façon autorisée et pertinente,
- Libérer pour les inspecteurs un espace de travail si possible un bureau avec un téléphone qui sera mis à sa disposition pendant le séjour dans l'entreprise,
- Préparer un badge nominatif pour les inspecteurs, comme pour tout visiteur.

❖ **Pendant l'inspection**

L'accueil des inspecteurs doit être réalisé par une personne habilitée. Elle doit proposer aux inspecteurs un court exposé sur l'essai et sur l'équipe opérationnelle. Elle doit également présenter les personnes qui vont accompagner les inspecteurs avec un triple rôle : leur trouver les documents qu'ils souhaitent consulter, répondre à leurs questions ou trouver les personnes les mieux à même de le faire

et qui ne renseigneront que si elles sont certaines de la réponse ou sinon s'engageront à la trouver dans un délai raisonnable. Ces personnes doivent noter les remarques et les commentaires des inspecteurs en constituant un livre de bord quotidien de l'inspection. Si l'inspection dure plusieurs jours, il est nécessaire de faire tous les soirs le point sur les constatations. Elles sont ensuite discutées avec les responsables au cours d'une seconde réunion quotidienne. Une note d'information sur l'état d'avancement de l'inspection est rédigée à l'intention de la direction du promoteur.

❖ **A la fin de l'inspection**

Pendant une réunion de *debriefing*, une personne habilitée doit répondre aux questions et remarques des inspecteurs. Tout doit être fait pour que le promoteur et/ou l'inspecteur valorisent au mieux l'expérience d'une inspection qui est une validation d'un travail si celui-ci est de bonne qualité et est une occasion d'améliorer encore les futures études (62) (139).

A la fin de l'inspection, le rapport d'inspection contient les informations recueillies et les constatations effectuées lors de la conduite de l'inspection. Les écarts ou les remarques sont formulés par rapport aux référentiels et sont classés selon leur gravité : critique, majeur ou mineur. Les écarts mineurs sont des conditions, pratiques ou processus qui ne sont pas susceptibles de porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien être des sujets ni à la qualité et à l'intégrité des données. Les observations classées comme mineures indiquent le besoin d'amélioration des conditions, pratiques et processus. Les écarts majeurs sont des conditions, pratiques ou processus qui peuvent porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien être des sujets ou à la qualité et à l'intégrité des données. Les observations critiques sont considérées comme totalement inacceptables. Les données peuvent être refusées et des sanctions administratives ou des poursuites pénales peuvent être engagées. Un rapport d'inspection est envoyé sur site pour l'activité inspectée et des réponses doivent être apportées. Il est disponible pour le promoteur à l'exception des éléments confidentiels et est communiqué sur demande motivée aux autres EM, au CPP ou à l'EMA (139).

En conclusion de ce dernier chapitre, les activités de qualité clinique découlent de la législation et de la réglementation de la recherche clinique en vigueur. Elles permettent d'assurer l'éthique, le droit et la protection des sujets en particulier pour les études cliniques interventionnelles portant sur les produits de santé et donc sur les médicaments ou les produits cosmétiques. Le système qualité est animé par des activités d'AQ , de CQ, d'audit et d'inspections permettant de garantir l'authenticité des études et que les données sont saisies, enregistrées et rapportées selon le protocole de l'étude, les BPC et les exigences législatives et réglementaires en vigueur.

# *CONCLUSION*

Depuis plusieurs années, l'évolution de la cosmétologie a entrainé des modifications indispensables du cadre juridique des produits cosmétiques. En Europe, les réglementations des différents EM se sont harmonisées afin de permettre la libre circulation de ces produits à l'intérieur du marché européen composé de nations aux différences culturelles et linguistiques. Les produits cosmétiques sont réglementés depuis 2013 par le Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. La mise en place de ce nouveau texte a amené l'industrie cosmétique à renforcer l'évaluation des produits et à apporter la preuve de la sécurité, de la tolérance et de l'efficacité de ces derniers avant leur mise sur le marché. Dans cet esprit d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité, les produits cosmétiques sont soumis à une évaluation clinique sur la personne, conduite dans le respect de la liberté de l'homme.

Au cours du processus de développement des produits cosmétiques, les études cliniques menées chez l'être humain sont une étape cruciale et indispensable permettant de soutenir les allégations des produits et de prouver leur innocuité. En France, la recherche clinique est définie en différentes catégories distinguant particulièrement l'approche interventionnelle et non interventionnelle et impliquant des démarches administratives différentes. Le domaine des essais cliniques est un domaine en perpétuelle évolution concernant sa réglementation, les conditions d'expérimentation, l'éthique ou le droit et la protection des sujets se prêtant aux recherches. Les études cliniques réalisées, qu'elles portent sur des médicaments ou des produits cosmétiques, sont soumises à des dispositifs réglementaires nationaux et européens ainsi qu'à des *guidelines* européennes et internationales en perpétuelle évolution. Pour réaliser ces études, de nombreuses techniques de mesure existent et sont fonction des allégations des produits. Ces techniques de mesures sont en constante évolution et ne cessent d'être de plus en plus précises suite aux progrès scientifiques et technologiques. La réglementation de la recherche chez l'homme a dû s'adapter aux nouvelles technologies utilisées et aux obligations éthiques exigées par la communauté internationale et le monde scientifique.

L'évaluation du produit cosmétique fait intervenir une ou plusieurs étapes cliniques. Les études de tolérance établissent l'innocuité des produits et les études d'efficacité sont mises en place pour soutenir une revendication. La personne responsable, outre le fait d'assurer l'innocuité des produits, doit veiller à ce que les allégations soient en conformité avec la documentation clinique. Le bien fondé et la pertinence des preuves sur lesquelles s'appuient les allégations de tolérance et d'efficacité cométique passent par des études cliniques qui respectent l'ensemble de la réglementation en vigueur.

La réglementation de la recherche clinique sur l'être humain a été établie en 1964 suite à la Déclaration d'Helsinki en se basant sur des principes éthiques. Avec la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988, les études de recherches cliniques interventionnelles ont nécessité des démarches de déclarations à des organismes administratifs spécifiques en France. Ces démarches ont été largement modifiées en 2004, suite à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique inspirée de la Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001. Le cadre administratif est depuis plus exigent, particulièrement pour la RBM mais également dans une moindre mesure pour la recherche clinique non interventionnelle qui nécessite de réaliser des déclarations administratives décrites dans la loi n°78-17 modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le Règlement n°536/2014 du 16 avril 2014, applicable à partir de 2016, vient remplacer en France les dispositions de la loi Jardé et vient également modifier en Europe le cadre réglementaire de la recherche clinique. La recherche clinique des produits cosmétiques n'entre pas dans le champ d'application du règlement, ce dernier n'étant applicable qu'aux médicaments à usage humain.

Même si le cadre réglementaire est différent en fonction du type d'études cliniques cosmétiques réalisées, pour chaque étude, assurer la conformité des activités cliniques afin de garantir la sécurité des sujets participant à la recherche est primordial. L'évolution constante et rapide de cette réglementation a demandé aux industries désireuses de conduire des recherches cliniques de fournir de plus en plus d'efforts pour être en adéquation avec les textes. Ayant un cadre réglementaire rigide et strict, les RBM demandent à être encadrées et suivies de très près par des personnes compétentes. De ce fait, l'évolution de la réglementation a contribué à la mise en place de la notion de qualité dans la conduite des RBM. Au cours de son évolution, la réglementation tend à renforcer la qualité des essais cliniques. Elle prend une part de plus en plus importante au sein des industries et devient une préoccupation majeure des instances réglementaires. En particulier, les BPC sont mondialement suivies. Si elles sont une obligation pour un développement clinique thérapeutique, elles relèvent de l'interprétation et de l'adaptation à leur domaine en cosmétique, introduisant une grande variabilité dans la conduite des essais. Dans la recherche clinique actuelle, une évolution du respect de ces pratiques est constatée. Les promoteurs tendent à se rapprocher de plus en plus des BPC afin de garantir la fiabilité des résultats des études et leur intégrité vis-à-vis des autorités de contrôle.

Afin de s'assurer que les normes éthiques et de qualité sont respectées, les industries cosmétiques mettent en place des systèmes qualité à travers des activités d'AQ permettant d'évaluer la fiabilité et l'intégrité des études, des activités de CQ, d'audit et d'inspection afin de déterminer si les activités liées à la recherche ont été réalisées et si les données ont été recueillies, analysées et rapportées dans le respect du protocole d'une étude, des BPC, des POS et de la législation et réglementation en vigueur.

# *BIBLIOGRAPHIE*


1. Directive du Conseil n°76/768/CEE du 27 juillet 1976 modifiée concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques. Parution le 27 septembre 1976 au JOCE [en ligne]. Disponible sur : http://www.eur-lex.europa.eu. Consultation novembre 2014.

2. Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. Parution le 22 décembre 2009 au JOUE [en ligne]. Disponible sur : http://eur-lex.europa.eu/. Consultation novembre 2014.

3. Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain. Parution le 27 mai 2014 au JOUE [en ligne]. Disponible sur : http://www.eur-lex.europa.eu/. Consultation janvier 2015.

4. Code de la Santé Publique. Cinquième partie, Livre Ier, Titre III : Autres produits et substances pharmaceutiques réglementés. Chapitre Ier – Produits cosmétiques (Article L. 5131-1) [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

5. AUDOUARD Marie, AULOIS-GRIOT Marine. *Des produits cosmétiques aux produits frontières, à la recherche d'un cadre juridique*. Bulletin de l'Ordre des pharmaciens, les nouvelles pharmaceutiques, décembre 2004 n°385.

6. Directive n°2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Parution le 28 novembre 2001 au JOCE [en ligne]. Disponible sur : http://www.eur-lex.europa.eu. Consultation novembre 2014.

7. Directive n°2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive n°2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Parution le 30 avril 2004 au JOUE [en ligne]. Disponible sur : http://www.eur-lex.europa.eu. Consultation novembre 2014.

8. Loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. Parution le 27 février 2007 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

9. Code de la Santé Publique. Cinquième partie, Livre Ier, Titre Ier : Dispositions générales relatives aux médicaments. Chapitre Ier – Définitions (Article L. 5111-1) [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

10. MARTINI Marie-Claude. *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie.* – troisième édition. Cachan (France) : Médicales Internationales, Lavoisier, 2011. 500 pages.

11. CRESTEY Laure. *Evolution de la réglementation des produits cosmétiques et impacts sur l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine* [Ressource informatique] sous la direction de M. François SICHEL. – Caen : Université de Caen – UFR des sciences pharmaceutiques, 2011. 155 pages. Thèse d'exercice : Pharmacie : Caen : 2011. Format informatique pdf. Consultation novembre 2014.

12. REVUZ Jean. *Santé-beauté. Nouvelles frontières, nouvelles confusions*. Annales de dermatologie et de vénérologie (2009) 136 [en ligne]. Mars 2008, pages 5-7. Disponible sur : http://www.sciencedirect.com/science/journal/01519638/136/1 .Consultation octobre 2014.

13. MARTINI Marie-Claude, PEYREFITTE Gérard. *Esthétique-Cosmétique 2 Cosmétologie*. – deuxième édition. Paris: Elsevier Masson, juillet 2008. - 142 pages.

14. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Recommandations de bon usage des produits cosmétiques à l'attention des consommateurs* [en ligne]. Novembre 2010, pages 1-12. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/71d7cd061c2b47e0ab20a040b0435887.pdf. Consultation novembre 2014.

15. LAFFORGUE Christine, THIROUX Jannick, BECHAUX Sabine, POMAREDE Nadine, MARTY Jean-Paul, BEAULIEU Philippe. *Produits dermocosmétiques – mode d'emploi : comprendre pour mieux conseiller*. – première édition. Rueil-Malmaison (France) : Wolters Kluwer : Le Moniteur des pharmaciens : Arnette, 2008. - 419 pages.

16. Code de la Santé Publique. Cinquième partie, Livre III, Titre Ier: Missions et prérogatives. Chapitre Ier – Missions (Article L. 5311-1) [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

17. Loi n°2013-422 du 30 mai 2013 (article 8) portant réforme de la biologie médicale. Parution du 31 mai 2013 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

18. L'observatoire des cosmétiques. *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).* [en ligne]. Mai 2012. Disponible sur : http://www.observatoiredescosmetiques.com/actualite/lexique-cosmetique/ansm-1170. Consultation novembre 2014.

19. L'observatoire des cosmétiques. *Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).* [en ligne]. Novembre 2009. Disponible sur : http://www.observatoiredescosmetiques.com/actualite/lexique-cosmetique/dgccrf-259 Consultation novembre 2014.

20. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. *La Direction Générale de la Santé (DGS).* [en ligne]. Janvier 2015. Disponible sur : http://www.social-sante.gouv.fr/le-ministere,149/presentation-et-organigrammes,294/la-direction-generale-de-la-sante,14766.html Consultation février 2015.

21. L'observatoire des cosmétiques. *Cosmetics Europe* [en ligne]. Janvier 2012. Disponible sur : http://www.observatoiredescosmetiques.com/pro/actualite/lexique-cosmetique/cosmetics-europe-1010. Consultation novembre 2014.

22. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Questions/Réponses. Réglementation des produits cosmétiques* [en ligne]. Novembre 2014, pages 1-22. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/817b1abe1944c781b6629283d11355ac.pdf . Consultation février 2014.

23. Risk & Policy Analysts. Final Report Contract No.: FIF.20030624 prepared for European Commission Directorate General Enterprise: Comparative Study on Cosmetics Legislation in the EU and Other Principal Markets with Special Attention to so-called Borderline Products. Springer, Berlin (2004). Disponible sur : http://www.pedz.uni-mannheim.de/daten/edz-h/gdb/04/j457_-_final_report_-_cosmetics.pdf. Consultation juin 2014.

24. Formation interne Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique. *Réglementation Cosmétique. Présentation du Département des Affaires Réglementaires*. Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique. Version de janvier 2014.

25. CULINE Laurence. *Mémento de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.* – deuxième édition. Paris : Springer-Verlag France, septembre 2011. - 151 pages.

26. COSMED Newsletter. *Lettre n°12* [en ligne]. Octobre 2014. Disponible sur : http://www.cosmed.fr/images/newsletter/newsletter%2012.pdf . Consultation mars 2015.

27. Directive n°2003/15/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la Directive n°76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques. Parution le 11 mars 2003 au JOUE [en ligne]. Disponible sur : http://www.eur-lex.europa.eu. Consultation novembre 2014.

28. Commission Européenne. *Communication de la commission au Parlement Européen et au Conseil concernant l'interdiction de l'expérimentation animale et l'interdiction de mise sur le marché dans le secteur des cosmétiques et faisant le point sur les méthodes de substitution à l'expérimentation animale*. [en ligne]. Mars 2013, p.1-18. Disponible sur : http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013DC0135&from=FR. Consultation novembre 2014.

29. ADLER S. and al. *Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects* - Arch Toxicol, 2011 May; 85 (5) : pages 367-485.

30. COSMED Newsletter. *Lettre n°8* [en ligne]. Août 2014. Disponible sur : http://www.cosmed.fr/images/newsletter/newsletter%208.pdf. Consultation mars 2015.

31. L'observatoire des cosmétiques. *Comité Scientifique de la Sécurité des Consommateurs (CSSC)* [en ligne]. Janvier 2011. Disponible sur : http://www.observatoiredescosmetiques.com/actualite/lexique-cosmetique/cssc-644 Consultation novembre 2014.

32. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Recommandations aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique* [en ligne]. Décembre 2006, pages 1-19. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/94578f3810ca24fbba18fdbcc08af4fa.pdf. Consultation novembre 2014

33. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Test clinique final de sécurité d'un produit cosmétique en vue de confirmer son absence de potentiel sensibilisant cutané retardé - Recommandations aux promoteurs de recherche et aux prestataires de service* [en ligne]. Décembre 2008, pages 1-11. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ff5ac46708d1177b3641d011a3af6190.pdf. Consultation décembre 2014

34. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Test clinique final de sécurité photo-toxique d'un produit cosmétique - Recommandations aux promoteurs de recherche et aux prestataires de service* [en ligne]. Décembre 2009, pages 1-13. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d3dce14abbacd3a678aa5f896eed83a.pdf. Consultation novembre 2014.

35. COLIPA. *Lignes directrices du COLIPA. Guidelines for the Assessment of Skin Tolerance of Potentially Irritant Cosmetic Ingredients.* Août 1997, pages 1-17.

36. Autorisation de Régulation Professionnelle de la Publicité. *Recommandations de l'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité. Produits cosmétiques* [en ligne]. ARPP. Octobre 2013, pages 1-7. Disponible sur : http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/151013_-_Recommandation_ARPP_produits_cosmetiques-2.pdf. Consultation novembre 2014.

37. COUTEAU Céline, COIFFARD Laurence. *Qu'apporte le Règlement N°1223/2009 en termes de législations cosmétique ?* - Nouv Dermatol 2010 ; 29 : pages 217- 221.

38. 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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). Parution le 11 juillet 2013 au JOUE [en ligne]. Disponible sur : http://eur-lex.europa.eu/. Consultation novembre 2014.

39. SCHLAGENHAUFF Bettina, MAASSEN Anna Caroline. *Soin de la peau: où s'arrêtent les preuves scientifiques et où commence le marketing ?* Forum Med Suisse [en ligne]. 2013 ; 13 (31–32) : pages 598–602. Disponible sur : http://www.medicalforum.ch/docs/smf/2013/3132/fr/fms-01588.pdf. Consultation novembre 2014.

40. GOMEZ Marie Pierre. *L'évaluation clinique d'un produit dermo-cosmétique* [Ressource papier] sous la direction du Pr Catherine Maurain. – Bordeaux : Université Victor Segalen - Bordeaux II, 1996. 154 pages. Thèse d'exercice : Pharmacie : Bordeaux : 1996 : n°89. Format papier.

41. Formation interne Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique. *Efficacité des produits dermocosmétiques – Méthodologies d'évaluation. Présentation du Département de Développement Clinique*. Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique. Version du 14 avril 2014.

42. Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale. Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. 64e Assemblée générale de l'AMM, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013. [en ligne]. Disponible sur : http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/. Consultation novembre 2014.

43. Fédération des Entreprises de la Beauté et COLIPA. *Lignes directrices du COLIPA. Evaluation de l'efficacité des produits cosmétiques.* Traduction Française des *Guidelines for the Evaluation of the Efficacy of Cosmetic Products*. Novembre 2009, pages 1-20.

44. BALARD Lucy. *Clinique du vieillissement cutané et évaluation de l'efficacité des soins cosmétiques anti-âge.* [Ressource papier] sous la direction de Mme Anne-Marie Sautereau. – Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, 2012. 98 pages. Thèse d'exercice : Pharmacie : Toulouse : 2012 : n°2082. Format papier.

45. Code de la Santé Publique. [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/ . Consultation novembre 2014.
**Partie Législative.**
Première partie – Livre Ier – Titre II : Recherches biomédicales
Chapitre Ier – Principes généraux (Articles L. 1121-1 à L. 1121-17)
Chapitre II – Information de la personne qui se prête à la recherche biomédicale et recueil de son consentement (Articles L. 1122-1 à L. 1122-2)
Chapitre III – Comité de protection des personnes et autorité compétente (Articles L. 1123-1 à L. 1123-14)
Chapitre V – Dispositions particulières à certaines recherches (Articles L. 1125-1 à L. 1125-4)
Chapitre VI – Dispositions pénales (Articles L. 1126-1 à L. 1126-7)
**Partie Réglementaire**
Première partie – Livre Ier – Titre II : recherches biomédicales
Chapitre Ier – Principes généraux (Articles R. 1121-1 à R. 1121-19)

Chapitre III – Comité de protection des personnes et autorité compétente (Articles R. 1123-1 à R. 1123-64)
Chapitre V – Dispositions particulières à certaines recherches (Articles R. 1125-1 à R. 1125-13)

46. Directive n°2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires er administratives des Etats membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite des essais cliniques de médicaments à usage humain. Parution du 01 mai 2001 au JOCE [en ligne]. Disponible sur : http://eur-lex.europa.eu. Consultation novembre 2014.

47. JANUEL Caroline. *La recherche clinique*. *Pour la Direction de la Prospective et du Dialogue Public du Grand Lyon* [en ligne]. Mai 2013, pages 1-43. Disponible sur : http://www.cengeps.fr/sites/default/files/fichiers-pages/Recherche_clinique_agglo_lyonnaise_2013.pdf. Consultation octobre 2014.

48. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Parution du 11 août 2004 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

49. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé. *Recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques entrant dans le champ d'application de la loi relative à la politique de santé publique du 09 août 2004*. [en ligne]. Version du 07 septembre 2006 mise à jour le 29 avril 2013, pages 1-35. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0fe5baa24853e03edf04aea1742f361e.pdf. Consultation novembre 2014.

50. DUPIN-SPRIET Thérèse, SPRIET Alain. *Etudes non interventionnelles Un peu ? Beaucoup ? Passionnément ?* Eurocancer 2013. [en ligne]. 2013, p. 1-43. Disponible sur : http://www.eurocancer.com/Media/slides/2013/SPRIET_Therese_20130626_1000_Salle_352B/SPRIET_Therese_20130626_1000_Salle_352B.pdf . Consultation novembre 2014.

51. SALOMON Laurence, ESCARMENT Françoise. *Recherche clinique portant sur les soins courants. Cadre réglementaire et protection des personnes*. Kinesither Rev 2014 ; 14 (156) [en ligne]. Septembre 2014, pages 34-37. Disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1779012314003520/1-s2.0-S1779012314003520-main.pdf?_tid=f46dcf48-b828-11e4-9df5-00000aacb35d&acdnat=1424344856_83fadf38877936b23a6bd33cca2a02a1. Consultation novembre 2014.

52. Note of guidance on good clinical practice, ICH E6 CPMP/ICH/135/95. Parution du 17 janvier 1997 au JOCE [en ligne]. Disponible sur : http://www.emea.europa.eu/. Consultation janvier 2015.

53. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Parution du 30 novembre 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation janvier 2015.

54. Chapitre IX et X de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Parution du 7 janvier 1978 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

55. Loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel. Parution du 7 août 2004 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation janvier 2015.

56. Loi n°93-121 du 27 janvier 1993 portant Diverses Mesures d'Ordre Social (Loi DMOS). Parution du 31 janvier 1993 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/ . Consultation janvier 2015.

57. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Huriet-Sérusclat relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Parution du 22 décembre 1988 au JORF, modifiée. [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

58. Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier (principes généraux) du titre II (recherche biomédicale) du livre Ier (protection des personnes en matière de santé) de la première partie du CSP relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires). Parution du 27 avril 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

59. Code de Nuremberg. 1947. Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947. [en ligne]. Disponible sur : http://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf. Consultation mars 2015.

60. BARDIE Yannick. *Essais Cliniques Du patient à l'objet de la science*. – première édition. Paris : Sauramps Medical, septembre 2013. - 345 pages.

61. ARAGON Pierre Jean. *La réglementation française des essais cliniques de médicaments*. Actualités Pharmaceutiques hospitalières n°10 [en ligne]. Avril-Juin 2007, pages 39-46. Disponible sur : http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769734407700094 Consultation décembre 2014.

62. SPRIET Alain, DUPIN-SPRIET Thérèse. *Bonne pratique des essais cliniques des médicaments*. – troisième édition. Bâle (Suisse) : S. Karger, avril 2004. - 273 pages.

63. Formation interne Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique. *Réglementation relative aux recherches cliniques.* Présentation du Département Systèmes et Méthodes. Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique. Version d'avril 2014.

64. PICOCHE Delphine. *Qualité des essais cliniques : environnement réglementaire et mise en application au travers des différentes étapes d'un essai clinique* [Ressource papier] sous la direction du Pr Pierre TCHORELOFF. – Paris : Université de Paris XI, 2010. 109 pages. Thèse d'exercice : Pharmacie : Paris : 2010 : n°194/94. Format papier.

65. LOUVES Muriel Dominique. *Description et mise en place d'une démarche qualité concernant l'activité réglementaire effectuée pendant tout le déroulement d'un essai clinique en Europe dans le cadre de l'application de la Directive Européenne 2001/20/CE* [Ressource papier] sous la direction du Pr Pierre TCHORELOFF. – Paris : Université de Paris XI, 2008. 133 pages. Thèse d'exercice : Pharmacie : Paris : 2008 : n°141/2006. Format papier.

66. Loi de programme n°2006-450 du 18 avril 2006 pour la recherche. Parution le 19 avril 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

67. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Essais cliniques portant sur les produits cosmétiques ou de tatouage*. [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/Essais-cliniques-portant-sur-les-produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/%28offset%29/0. Consultation décembre 2014.

68. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Réglementation.* [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/Reglementation/%28offset%29/1. Consultation décembre 2014.

69. Arrêté du 27 juillet 2006 relatif aux données constitutives du fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Parution le 22 août 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

70. Arrêté du 25 avril 2006 relatif au montant maximal des indemnités en compensation pour contraintes subies qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales. Parution le 16 mai 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

71. Arrêté du 25 août 2006 fixant le barème et les modalités de recouvrement de la taxe et de la taxe additionnelle prévue à l'article L1123-8 du CSP. Parution du 27 août 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

72. Arrêté du 8 août 2007 fixant les modalités de désignation par le ministre chargé de la santé d'un comité de protection des personnes en vue d'un second examen d'un dossier de recherche. Parution le 25 août 2007 au JORF (Application de l'article R. 1123-27 du CSP). [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

73. Arrêté du 12 mai 2009 fixant les conditions mentionnées à l'article R. 1121-11 devant figurer dans la demande d'autorisation des lieux de recherches biomédicales prévues à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique. Parution le 24 juin 2009 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

74. Arrêté du 29 septembre 2010 fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherches biomédicales devant faire l'objet d'une autorisation selon l'article L. 1121-13 du code de la santé publique. Parution le 21 octobre 2010 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

75. Arrêté du 13 novembre 2006 définissant les catégories de recherches mentionnées à l'article R. 1121-12 du CSP. Parution le 28 novembre 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

76. Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Parution du 30 mai 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

77. Arrêté du 22 septembre 2011 portant modification de l'arrêté du 24 mai 2006 modifié fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Parution au JORF le 5 octobre 2011 [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

78. Arrêté du 22 septembre 2011 portant modification aux arrêtés du 4 septembre 2006 et du 19 mai 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes. Parution au JORF le 5 octobre 2011 [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

79. Arrêté du 27 avril 2006 fixant la liste des informations transmises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à l'organisme gestionnaire de la base de données européenne des essais cliniques de médicaments à usage humain. Parution du 29 avril 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

80. Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Parution du 5 octobre 2011 au JORF (Application de l'article R. 1123-20 du CSP). [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

81. Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives au rapport final d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Parution du 5 octobre 2011 au JORF. [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

82. Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche et au résumé du rapport final d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Parution du 5 octobre 2011 au JORF. [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

83. Arrêté du 14 avril 2014 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Parution du 2 mai 2014 au JORF. [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

84. Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux. Parution du 30 mai 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

85. Arrêté du 14 avril 2014 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Parution du 2 mai 2014 au JORF. [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

86. Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Parution du 5 octobre 2011 au JORF (Application de l'article R. 1123-20 du CSP). [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

87. Arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Parution du 22 novembre 2006 au JORF (Application de l'article R. 1123-61 du CSP). [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

88. Arrêté du 9 décembre 2008 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales autorisées portant sur des médicaments à usage humain. Parution au JORF le 22 janvier 2009. [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

89. Arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage**.** Parution le 04 mars 2009 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

90. Arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage. Parution le 04 mars 2009 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

91. Arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 24 août 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes. Parution le 06 mars 2009 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

92. Arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage. Parution le 26 août 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

93. Arrêté du 25 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage. Parution le 09 septembre 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

94. Arrêté du 24 août 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage. Parution le 09 septembre 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

95. Arrêté du 24 août 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage. Parution le 09 septembre 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

96. Arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage. Parution le 26 août 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

97. Arrêté du 16 août 2006 fixant la liste des ingrédients d'origine animale contenus dans les produits cosmétiques sur lesquels porte une recherche biomédicale faisant l'objet d'une autorisation expresse. Parution le 26 août 2006 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation décembre 2014.

98. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Pratiques des biopsies cutanées dans le cadre des essais cliniques en cosmétologie - Recommandations aux promoteurs de recherches biomédicales et aux prestataires de services.* [en ligne]. Version du 02 avril 2007, pages 1-57. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b88cbbb2cf23913be140e9680adf4875.pdf**.** Consultation novembre 2014.

99. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans – Recommandations.* [en ligne]. Version du 14 mai 2010, pages 1-17. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/15cea0c14af0db3e575273e17ff20551.pdf. Consultation janvier 2015.

100. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Mise en place et conduite en France de recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage – Avis au promoteur – Tome 1 (texte).* [en ligne]. Version du 02 avril 2007, pages 1-57. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8e7e3295283196ff2bdc914f9e659c64.pdf**.** Consultation novembre 2014.

101. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Mise en place et conduite en France de recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage – Avis au promoteur – Tome 2 (formulaires)* [en ligne]. Version du 02 avril 2007, pages 1-29. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Essais-cliniques. Consultation novembre 2014.

102. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Demande d'autorisation auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et de demande d'avis du CPP relative à une RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage* . [en ligne]. Version du 02 avril 2007, pages 1-11. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Essais-cliniques. Consultation janvier 2015.

103. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Courrier de demande d'autorisation de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. [en ligne]. Version du 02 avril 2007, pages 1-2. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Essais-cliniques. Consultation janvier 2015.

104. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Demande de modification substantielle d'une RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage.* [en ligne]. Version du 02 avril 2007, pages 1-4. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Essais-cliniques. Consultation janvier 2015.

105. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Déclaration de fin de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage.* [en ligne]. Version du 02 avril 2007, pages 1-2. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Essais-cliniques. Consultation janvier 2015.

106. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Résumé du rapport final de la RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage.* [en ligne]. Version du 02 avril 2007, pages 1-3. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Essais-cliniques. Consultation janvier 2015.

107. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Déclaration de suspicion d'EIG ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir d'un caractère de gravité observé(s) lors d'une RBM portant sur un produit cosmétique. [en ligne]. Version du 02 avril 2007, pages 1-2. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Essais-cliniques. Consultation janvier 2015.

108. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Déclaration d'une collection d'échantillons biologiques humains.* [en ligne]. Version du 02 avril 2007, page 1. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Essais-cliniques. Consultation janvier 2015.

109. COLIPA. *COLIPA Guidelines, International Sun Protection Factor (SPF) Test Method*. Mai 2006, pages 1-45.

110. COLIPA. *COLIPA Guidelines, Guidelines for Evaluating sun product water resistance*. Décembre 2005, pages 1-13.

111. COLIPA. *COLIPA Guidelines, Guidelines for the evaluation of efficacy of cosmetics products*. Mai 2008, pages 1-16.

112. COLIPA. *COLIPA Guidelines, Guidelines for the safety assessment of a cosmetic product*. Août1997, pages 1-21.

113. COLIPA. *COLIPA Guidelines, Product tests guidelines for the assessment of human skin comptability*. Août1997, pages1-22.

114. Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine dite loi Jardé. Parution le 6 mars 2012 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation janvier 2015.

115. BAZIN Jean-Etienne. *Ce que va changer la loi Jardé si elle est appliquée un jour*. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [en ligne]. Mai 2013. Disponible sur : http://www.sfar.org/accueil/article/1020/ce-que-va-changer-la-loi-jarde-si-elle-est-appliquee-un-jour. Consultation novembre 2014.

116. Décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005 pris pour application de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Parution du 20 octobre 2005 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation janvier 2015.

117. Décret n°2007-451 du 25 mars 2007 modifiant le décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005 pris pour application de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Parution du 28 mars 2007 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation janvier 2015.

118. Directive n°95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. Parution du 23 novembre 1995 au JOCE [en ligne]. Disponible sur : http://www.eur-lex.europa.eu/. Consultation janvier 2015.

119. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. *Méthodologie de référence n°1 (MR_001) pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.cnil.fr/fileadmin/documents/declarer/mode_d-emploi/sante/MR-001.pdf. Consultation novembre 2014.

120. Loi n°2008-337 du 15 avril 2008 ratifiant l'ordonnance n°2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. Parution du 16 avril 2008 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

121. Loi n°98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Parution du 02 juillet 1998 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

122. Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Parution du 30 décembre 2011 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

123. CHEMTOB CONCE Marie-Catherine, TUECH Jean Jacques, BRIDOUX Valérie. *Les comités de protection des personnes : un nouveau cadre juridique*. Médecine et Droit (2007). [en ligne]. Février 2007, p. 42 à 49. Disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1246739107000206/1-s2.0-S1246739107000206-main.pdf?_tid=ba9b830e-b829-11e4-a645-00000aab0f02&acdnat=1424345189_74cf25ecc78a01286a08a97550636355. Consultation novembre 2014.

124. Loi n°94-548 du 1 juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Parution du 02 juillet 1994 au JORF [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/. Consultation novembre 2014.

125. TAUPIAC Mathieu, FAFIN Coraline, VIVIEN Mickael, ESNAULT Vincent, PRADIER Christian, MORANNE Olivier. *Mise au point sur les démarches à suivre pour initier un projet de recherche clinique*. Néphrologie et Thérapeutique 7 (2011) [en ligne]. Décembre 2010, pages 148-153. Disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1769725510002543/1-s2.0-S1769725510002543-main.pdf?_tid=1a2760f4-b82a-11e4-9b60-00000aab0f6b&acdnat=1424345349_359ab105cc6062609392a313c364f7e1. Consultation novembre 2014.

126. Agence Européenne des Médicaments. *Enregistrement EudraCT. Création d'un numéro de dossier pour une étude interventionnelle médicament.* [en ligne]. Disponible sur : https://eudract.ema.europa.eu/ . Consultation novembre 2014.

127. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Enregistrement RCB. Création d'un numéro de dossier pour une étude interventionnelle hors médicament.* [en ligne]. Disponible sur : https://ictaxercb.ansm.sante.fr/Public/index.php. Consultation novembre 2014.

128. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Demande d'autorisation auprès de l' Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et de demande d'avis du comité de protection des personnes relative à une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage*. [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/Formulaires-modeles/(offset)/3. Consultation novembre 2014.

129. Ministère de la Santé. *Coordonnées des comités de protection des personnes*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/pro/comites/coordonnees.htm. Consultation novembre 2014.

130. *Recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage – renseignements à fournir au CPP*. [en ligne]. pages 1-3. Disponible sur : www.cpp-soom3.u-bordeaux2.fr/dwld_mgr.php?dmc=did5. Consultation novembre 2014.

131. Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé. *Demande d'avis au CCTIRS pour une étude non interventionnelle.* [en ligne]. Disponible sur : http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid20537/cctirs.html. Consultation novembre 2014.

132. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. *Demande d'autorisation CNIL*. [en ligne]. Disponible sur : https://www.declaration.cnil.fr/declarations/declaration/declarant.display.action?showDraftPopup=true. Consultation novembre 2014.

133. Ministère de la Santé. *Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes pour une étude d'évaluation des soins courants*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/pro/documents/soins.htm. Consultation novembre 2014.

134. POY E. *Objectives of QC systems and QA function in clinical research*. - Qual Assur. Décembre 1993; 2 (4) : pages 326-331.

135. ANTOINE Alain, DELLEA-WARIN Pascale, LESQUOY-FISCHER Karine. *Gestion de la qualité. Le système documentaire*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.groupeisf.net/assurance_de_la_qualite/demarche_qualite/Systeme_docu/Systeme_Documentaire.pdf. Consultation juillet 2014.

136. TOUBAIS Fatima. Assistance publique des hôpitaux de Paris. *La gestion documentaire - Les bases d'un système de management de la qualité. 8ème journée professionnelle de l'ANTAB.* [en ligne]. 2011. Disponible sur : http://www.antab.com/spip/IMG/pdf/3-_Les_bases_d_un_systeme_de_Management_de_la_Qualite_-_F-TOUBAIS-2.pdf. Consultation juillet 2014.

137. Assistance publique des hôpitaux de Paris. Pôle qualité / Gestion des risques. *Rôle de l'Assurance Qualité dans la recherche clinique.* [en ligne]. 2012. Disponible sur : http://urcest.chusa.jussieu.fr/cours/fichiers/Assurance%20Qualite%20%20FIEC%20P.Pastor.pdf. Consultation juillet 2014.

138. Recommandations du GIEC en matière de bonnes pratiques et de gestion des incertitudes pour les inventaires nationaux. *Assurance de la qualité et contrôle de la qualité*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ipcc-nggip.iges.or.jp/public/gp/french/8_QA-QC_FR.pdf. Consultation juillet 2014.

139. DAURAT Véronique, Pôle Inspection des Essais et des Vigilances, Direction de l'inspection, Agence Nationale de Sécurité du Médicament. *L'inspection des essais cliniques*. *D.I.U. FIEC – UFR Paris 7/Paris 6.* [en ligne]. janvier 2013. Disponible sur : http://urcest.chusa.jussieu.fr/cours/fichiers/DIU-FIEC-Inspection%20ANSM%20Dr%20Daurat.pdf. Consultation février 2015.

# *ANNEXES*

# *ANNEXE 1*

**Arrêtés relatifs à la réalisation des recherches biomédicales portant sur des produits de santé**

- Arrêté du 27 juillet 2006 relatif aux données constitutives du fichier national des personnes qui se prêtent à des RBM (69) ;
- Arrêté du 25 avril 2006 relatif au montant maximal des indemnités en compensation pour contraintes subies qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des RBM (70) ;
- Arrêté du 25 août 2006 fixant le barème et les modalités de recouvrement de la taxe et de la taxe additionnelle prévue à l'article L1123-8 du CSP (71) ;
- Arrêté du 8 août 2007 fixant les modalités de désignation par le ministre chargé de la santé d'un CPP en vue d'un second examen d'un dossier de recherche. (Application de l'article R. 1123-27 du CSP) (72) ;
- Arrêté du 12 mai 2009 fixant les conditions mentionnées à l'article R. 1121-11 devant figurer dans la demande d'autorisation des lieux de RBM prévues à l'article L. 1121-13 du CSP (73) ;
- Arrêté du 29 septembre 2010 fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de RBM devant faire l'objet d'une autorisation selon l'article L. 1121-13 du CSP (74).
- Arrêté du 13 novembre 2006 définissant les catégories de recherches mentionnées à l'article R. 1121-12 du CSP (75).

# *ANNEXE 2*

**Arrêtés relatifs à la réalisation des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain**

- Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au CPP sur un projet de RBM portant sur un médicament à usage humain (76) ;
- Arrêté du 22 septembre 2011 fixant portant modification de l'arrêté du 24 mai 2006 modifié fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de RBM portant sur un médicament à usage humain (77) ;
- Arrêté du 22 septembre 2011 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une RBM portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du CPP (78) ;
- Arrêté du 27 avril 2006 fixant la liste des informations transmises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à l'organisme gestionnaire de la base de données européenne des essais cliniques de médicaments à usage humain (79) ;
- Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une RBM portant sur un médicament à usage humain (80) ;
- Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives au rapport final d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (81) ;
- Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche et au résumé du rapport final d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (82) ;
- Arrêté du 14 avril 2014 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une RBM portant sur un médicament à usage humain (83) ;
- Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux (84) ;
- Arrêté du 14 avril 2014 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'EI et des faits nouveaux dans le cadre de RBM portant sur un médicament à usage humain (85) ;
- Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de RBM portant sur un médicament à usage humain (86) ;
- Arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une RBM portant sur un médicament à usage humain (87) ;
- Arrêté du 9 décembre 2008 fixant le contenu du répertoire des RBM autorisées portant sur des médicaments à usage humain (88).

# *ANNEXE 3*

**Arrêtés relatifs à la réalisation des recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques**

- Arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au CPP sur un projet de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (89) **;**
- Arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (90) ;
- Arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 24 août 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du CPP (91);
- Arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (92) ;
- Arrêté du 25 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final d'une RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (93) ;
- Arrêté du 24 août 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (94) ;
- Arrêté du 24 août 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'EI et des faits nouveaux dans le cadre de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (95) ;
- Arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (96) ;
- Arrêté du 16 août 2006 fixant la liste des ingrédients d'origine animale contenus dans les produits cosmétiques sur lesquels porte une RBM faisant l'objet d'une autorisation expresse (97)**.**

# *ANNEXE 4*

- **Demande d'autorisation auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et de demande d'avis du comité de protection des personnes relative à une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (02/04/2007)**

afssaps

**FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE ET D'AVIS AUPRES DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES RELATIVE A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN PRODUIT COSMETIQUE OU DE TATOUAGE**

Ce formulaire est commun pour la demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS et pour la demande d'avis au CPP. Veuillez cocher ci-après la case correspondant à l'objet de la demande.

☛ **DEMANDE D'AUTORISATION A L'AFSSAPS** : ☐

***Partie réservée à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)***

| Recevabilité administrative | Evaluation technique |
|---|---|
| Date de dépôt du dossier : | Date de début : |
| Date de début de l'examen de la recevabilité : | Date de demande d'informations complémentaires / objections motivées : |
| Date de demande de documents manquants : | Date de l'accusé de réception de la demande d'informations complémentaires : |
| Date de l'accusé de réception de la demande de documents manquants : | |
| Date à laquelle à défaut de produire les documents manquants, le promoteur est réputé avoir renoncé à sa demande : | Date de réception des informations complémentaires : |
| Date de réception du dossier complet : | Date de notification du résultat de l'évaluation : |
| Date de notification de la décision d'[ir]recevabilité :<br><br>**Résultat :**<br>**· recevable** ☐<br>**· non recevable** ☐<br>**· le promoteur renonce à sa demande** ☐ | **Résultat :**<br>**· autorisation** ☐<br>**· refus d'autorisation** ☐<br>**· non respect du délai de réponse par le promoteur** ☐ |
| **Numéro d'enregistrement de la recherche auprès de l'AFSSAPS** : | |

☛ **DEMANDE D'AVIS AU CPP** : ☐

***Partie réservée au comité de protection des personnes (CPP)***

| |
|---|
| Date de réception de la demande : |
| Date de demande d'informations complémentaires : |
| Date de réception des informations complémentaires : |
| Avis : **· favorable** ☐<br>**· défavorable** ☐ |
| Date de notification de l'avis : |

afssaps

## A. IDENTIFICATION DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE

| |
|---|
| Titre complet de la recherche : |
| Numéro de code du protocole attribué par le promoteur, version et date : |
| Titre abrégé de la recherche, le cas échéant : |

## B. IDENTIFICATION DU RESPONSABLE DE LA DEMANDE

**B1. Promoteur**

Organisme :

Nom de la personne à contacter :

Adresse :

Numéro de téléphone :

Numéro de télécopie :

Adresse électronique :

**Statut légal du promoteur** [1] **:**

Promoteur « commercial » ☐ Promoteur institutionnel* ☐

* organisme public de recherche, université, établissement public de santé, établissement privé de santé participant au service public hospitalier, établissement public ou toute autre personne physique ou morale ne poursuivant pas de but lucratif.

**B2. Représentant légal du promoteur dans la Communauté européenne pour la recherche (si le promoteur est établi hors de la Communauté européenne)**

Organisme :

Nom de la personne à contacter :

Adresse :

Numéro de téléphone :

Numéro de télécopie :

Adresse électronique :

afssaps

**C. IDENTIFICATION DU DEMANDEUR (cocher les cases appropriées)**

| C1. Demande pour l'AFSSAPS | C2. Demande pour le CPP |
|---|---|
| ☐ Promoteur<br>☐ Représentant légal du promoteur<br>☐ Personne ou organisme délégué par le promoteur pour soumettre la demande.<br><br>*Dans ce cas, veuillez compléter ci-après :*<br>- Nom de l'organisme :<br><br>- Nom de la personne à contacter :<br><br>- Adresse :<br><br>- Numéro de téléphone :<br>- Numéro de télécopie :<br>- Adresse électronique : | ☐ Promoteur<br>☐ Représentant légal du promoteur<br>☐ Personne ou organisme délégué par le promoteur pour soumettre la demande.<br>*Dans ce cas, veuillez compléter ci-après :*<br>- Nom de l'organisme :<br><br>- Nom de la personne à contacter :<br><br>- Adresse :<br><br>- Numéro de téléphone :<br>- Numéro de télécopie :<br>- Adresse électronique :<br><br>☐ Recherche monocentrique<br><br>☐ Recherche multicentrique |

**D. DONNEES SUR LE(S) PRODUIT(S)) UTILISE(S) DANS LA RECHERCHE : PRODUIT(S) COSMETIQUE(S) OU DE TATOUAGE ETUDIE(S) OU UTILISE(S) COMME COMPARATEUR(S)**

| D1. PRODUIT COSMETIQUE* OU DE TATOUAGE ETUDIE<br>*répéter la section pour chaque produit étudié* |
|---|
| **Dénomination** :<br><br>**Catégorie de produits** [2] :<br><br>**Si produit déjà commercialisé, indiquer le lieu et l'année de début de commercialisation** : |

afssaps

## D1. PRODUIT COSMETIQUE* OU DE TATOUAGE ETUDIE (suite)

**Composition quantitative pour les substances réglementées (à préciser lorsque les concentrations utilisées dépassent celles autorisées, sinon indiquer que la concentration est conforme à la réglementation)** :

Substances soumises à restrictions [3] :

Conservateurs [4] :

Colorants [5] :

Filtres ultraviolets [5] :

**Ingrédient(s) à risque** * oui ☐ non ☐

*Pour chaque ingrédient, préciser :*

Origine (animale, microbienne, chimique, végétale-OGM,..) :

Nom de code, nom CAS ou nom INCI :

Evalué ou en cours d'évaluation par le Comité scientifique des produits de consommation (SCCP) :

Ingrédient déjà commercialisé (France, Etranger) :

**Nouvel ou nouveaux ingrédient(s)** * oui ☐ non ☐

*Pour chaque ingrédient, préciser :*

Origine (animale, microbienne, chimique, végétale-OGM,..) :

Nom de code, nom CAS ou nom INCI :

Evalué ou en cours d'évaluation par le SCCP :

Ingrédient déjà commercialisé (France, Etranger) :

afssaps

| D1. PRODUIT COSMETIQUE* OU DE TATOUAGE ETUDIE (suite) |
|---|
| **Fabricant du produit** (nom ou raison sociale et lieu de fabrication) : |
| **Responsable de la mise sur le marché du produit** (nom ou raison sociale et adresse) : |
| **Importateur du produit** (nom ou raison sociale et adresse) : |

*(1) Le promoteur commercial est une personne ou un organisme responsable d'une recherche biomédicale qui, au moment de la présente demande, est menée dans le cadre d'un programme de développement en vue d'une mise sur le marché d'un produit cosmétique ou de tatouage.*

*(2) Arrêté du 30 juin 2000 fixant la liste des catégories des produits cosmétiques (transposition de l'annexe I de la directive 76/768/CEE).*

*(3) Arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des conditions et restrictions fixées par cette liste (transposition de l'annexe III de la directive 76/768/CEE).*

*(4) Arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques (transposition de l'annexe VI de la directive 76/768/CEE).*

*(5) Arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques (transposition de l'annexe IV de la directive 76/768/CEE).*

*(6) Arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques (transposition de l'annexe VII de la directive 76/768/CEE).*

**** La déclaration des ingrédients à risque et des nouveaux ingrédients est réalisée sous la responsabilité de la personne qualifiée responsable de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit étudié.***

afssaps

**D2. PRODUIT DE REFERENCE ou UTILISE COMME COMPARATEUR**
***répéter la section pour chaque comparateur***

**Dénomination** :

**Catégorie de produits** [2] :

**Si produit déjà commercialisé, indiquer le lieu et l'année de commercialisation** :

**Fabricant du produit** (nom ou raison sociale et lieu de fabrication) :

**Responsable de la mise sur le marché du produit** (nom ou raison sociale et adresse) :

**Importateur du produit** (nom ou raison sociale et adresse) :

Si ces informations sont accessibles :

**Composition quantitative pour les substances réglementées (à préciser lorsque les concentrations utilisées dépassent celles autorisées, sinon indiquer que la concentration est conforme à la réglementation)** :

Substances soumises à restrictions [3] :

Conservateurs [4] :

Colorants [5] :

Filtres ultraviolets [6] :

**Ingrédient(s) à risque *** oui ☐ non ☐

*Pour chaque ingrédient, préciser* :

Origine (animale, microbienne, chimique, végétale-OGM,..) :

Nom de code, nom CAS ou nom INCI :

Evalué ou en cours d'évaluation par le SCCP :

Ingrédient déjà commercialisé (France, Etranger) :

afssaps

| D2. PRODUIT DE REFERENCE ou UTILISE COMME COMPARATEUR (suite) |
|---|
| **Nouvel ou nouveaux ingrédient(s) *** oui ☐ non ☐ |
| *Pour chaque ingrédient, préciser :* |
| Origine (animale, microbienne, chimique, végétale-OGM,..) : |
| Nom de code, nom CAS ou nom INCI : |
| Evalué ou en cours d'évaluation par le SCCP : |
| Ingrédient déjà commercialisé (France, Etranger) : |
| Si les informations précédentes ne sont pas accessibles, justifier : |

*(1) Le promoteur commercial est une personne ou un organisme responsable d'une recherche biomédicale qui, au moment de la présente demande, est menée dans le cadre d'un programme de développement en vue d'une mise sur le marché d'un produit cosmétique.*

*(2) Arrêté du 30 juin 2000 fixant la liste des catégories des produits cosmétiques (transposition de l'annexe I de la directive 76/768/CEE).*

*(3) Arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des conditions et restrictions fixées par cette liste (transposition de l'annexe III de la directive 76/768/CEE).*

*(4) Arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques (transposition de l'annexe VI de la directive 76/768/CEE).*

*(5) Arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques (transposition de l'annexe IV de la directive 76/768/CEE).*

*(6) Arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques (transposition de l'annexe VII de la directive 76/768/CEE).*

**** La déclaration des ingrédients à risque et des nouveaux ingrédients est laissée à la responsabilité de la personne qualifiée responsable de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit étudié.***

afssaps

## E. INFORMATIONS GENERALES SUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE

| **Objectif(s) de la recherche** |
|---|
| Objectif principal :<br><br>Objectifs secondaires : |

| **Méthodologie de la recherche** | | |
|---|---|---|
| Tirage au sort | Oui ☐<br>Si oui, préciser :<br>Ouvert : oui ☐ non ☐<br>Simple insu : oui ☐ non ☐<br>Double insu : oui ☐ non ☐<br>Plan croisé : oui ☐ non ☐<br>Groupes parallèles : oui ☐ non ☐<br>Si oui, préciser : | Non ☐ |
| Préciser le(s) comparateurs utilisé(s)<br>- d'autre(s) produit(s) cométique(s)<br>- placebo<br>- autre | Oui ☐<br>Oui ☐<br>Oui ☐ préciser : | Non ☐<br>Non ☐<br>Non ☐ |
| La recherche est-elle réalisée sur un seul lieu de recherches ? | Oui ☐ | Non ☐ |
| La recherche est-elle multicentrique ? | Oui ☐ | Non ☐ |
| La recherche est-elle prévue pour être menée dans plusieurs Etats membres de la Communauté européenne ? | Oui ☐ | Non ☐ |
| Cette recherche est-elle prévue pour être réalisée dans des pays tiers à la Communauté européenne ? | Oui ☐ | Non ☐ |

**Selon le protocole, durée maximale d'exposition au(x) produit(s) cosmétique(s) ou de tatouage testé(s) pour une personne se prêtant à la recherche :**

**Estimation initiale de la durée de la recherche :**
- en France : années mois
- dans tous les pays concernés par la recherche années mois

afssaps

## F. PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE

| **Âge** | | | |
|---|---|---|---|
| Tranche d'âge étudiée | ☐ Mineurs (moins de 18 ans).<br>Dans ce cas, préciser :<br>☐ Prématurés<br>(jusqu'à l'âge gestationnel / 37 semaines)<br>☐ Nouveau-nés (0-27 jours)<br>☐ Nourrissons (28 jours - 23 mois)<br>☐ Enfants (2-11 ans)<br>☐ Adolescents (12-17 ans) | ☐ Adultes (18-65 ans) | ☐ Personnes âgées (> 65 ans) |
| **Sexe :** ☐ Féminin ☐ Masculin | | | |

| | |
|---|---|
| Volontaires sains | oui ☐ non ☐ |
| Volontaires non sains | oui ☐ non ☐ |
| femmes en âge de procréer | oui ☐ non ☐ |
| femmes enceintes | oui ☐ non ☐ |
| femmes qui allaitent | oui ☐ non ☐ |
| situation d'urgence | oui ☐ non ☐ |
| personnes majeures faisant l'objet d'une protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement<br>*Si oui, préciser :* | oui ☐ non ☐ |
| autres :<br>*Si oui, préciser :* | oui ☐ non ☐ |

| **Nombre prévu de personnes à inclure :** |
|---|
| - En France :<br>En cas de recherches menées dans plusieurs pays,<br>- Dans la Communauté européenne :<br>- Pour l'ensemble de la recherche biomédicale : |

| **Le cas échéant quand la recherche est réalisée sur des volontaires non sains, quels sont les traitement ou soin(s) prévu(s) ?** |
|---|
| Veuillez préciser : |

afssaps

## G. LIEUX DE RECHERCHES ENVISAGES EN FRANCE / INVESTIGATEURS EN FRANCE

| **G.1. Investigateur coordonnateur** | | | |
|---|---|---|---|
| Nom : | Prénom : | Qualification : | Adresse professionnelle : |
| | | | |

| **G.2. Autres investigateurs coordonnateurs** *(répéter la section autant de fois que nécessaire)* | | | |
|---|---|---|---|
| Nom : | Prénom : | Qualification : | Adresse professionnelle : |
| | | | |

**G.3. Plateau technique utilisé dans le cadre de la conduite de la recherche (laboratoire ou autre plateau technique) où sont effectuées de façon centralisée les mesures ou évaluations des paramètres ou critères principaux étudiés dans la recherche** *(à compléter pour chaque organisme – répéter la section autant de fois que nécessaire)*

Organisme :

Nom de la personne à contacter :

Adresse :

Numéro de téléphone :

Tâches confiées :

**G.4. Prestataire à qui le promoteur a confié certaines tâches et fonctions afférentes à la recherche** *(à compléter pour chaque organisme – répéter la section autant de fois que nécessaire)*

Le promoteur a-t-il confié en partie ou en totalité des tâches et des fonctions lui incombant au titre de la recherche biomédicale à un autre organisme ? oui ☐ non ☐

*Si oui, préciser :*

Organisme :

Nom de la personne à contacter :

Adresse :

Numéro de téléphone :

Obligations/fonctions confiées :

afssaps

## H. INFORMATION AFSSAPS et CPP

- Lorsque cette demande est adressée à l'AFSSAPS, cocher la case CPP et adresser ces informations au CPP.
- Lorsque cette demande est adressée au CPP, cocher la case AFSSAPS et adresser ces informations à l'AFSSAPS.

**Demande adressée à l'AFSSAPS, informer le CPP** ☐

**Demande adressée au CPP, informer l'AFSSAPS** ☐

Nom et adresse du demandeur :

Date de soumission de la demande d'autorisation / avis :

Date de la notification du résultat de la demande d'autorisation / avis :

☐ autorisation / avis favorable
☐ rejet de la demande d'autorisation / avis défavorable

En cas de rejet de la demande d'autorisation / avis défavorable, veuillez indiquer :

- Les raisons :

- La date éventuellement envisagée pour une redéposer une demande :

## I. ENGAGEMENT DU DEMANDEUR

Par la présente, j'atteste en mon nom / j'atteste au nom du promoteur (rayer la mention inutile) ce qui suit :
- Les informations fournies ci-dessus à l'appui de la demande sont exactes et complètes ;
- La recherche biomédicale sera réalisée conformément au protocole et à la réglementation nationale ;
- Il est raisonnable d'entreprendre la recherche biomédicale proposée.

| **DEMANDEUR auprès de l'AFSSAPS** | **DEMANDEUR auprès du CPP** |
|---|---|
| (comme indiqué à la section C.1) :<br>Nom : | (comme indiqué à la section C.2) :<br>Nom : |
| Date : | Date : |
| Signature : | Signature : |

# *ANNEXE 5*

- **Courrier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (02/04/2007).**

afssaps

**COURRIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN PRODUIT COSMETIQUE OU DE TATOUAGE AUPRES DE L'AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE**

| **DEMANDEUR** | **DESTINATAIRE** |
|---|---|
| Organisme :<br>Personne à contacter :<br>Adresse :<br>N° de téléphone :<br>N° de télécopie :<br>Adresse électronique : | **Afssaps**<br>143/147, boulevard Anatole France<br>93285 Saint Denis Cedex<br>**DEPPCB**<br>**Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Nom du promoteur** | | | |
| **Titre complet de la recherche** | | | |
| **N° de code du protocole** (attribué par le promoteur) | | **Daté du** | |
| **Durée de la recherche** | | | |
| **Durée d'exposition de chaque personne au produit** | | | |
| **La recherche concerne-t-elle** | 1. un produit contenant un ingrédient autorisé d'origine animale ? (1) | oui ☐ | non ☐ |
| | 2. un produit contenant ou consistant en un OGM ? | oui ☐ | non ☐ |
| (1) Si oui, précisez | a. indiquer l'espèce : ovine ☐ bovine ☐ caprine ☐<br>b. la nature du tissu/fluide/organe utilisé :<br>c. le dérivé utilisé (ingrédient) : | | |
| **Motifs justifiant l'absence de certaines informations dans le dossier** | | | |
| **Données complémentaires** | | | |
| **Ayant déposé ma demande par voie électronique, je souhaite recevoir l'accusé de réception** | par courriel ☐ à l'adresse électronique suivante :<br>par courrier postal ☐ | | |
| **Fait le** | **SIGNATURE (Obligatoire)** | | |

**ACCUSE DE RECEPTION A L'ATTENTION DU PROMOTEUR – A COMPLETER PAR L'AFSSAPS**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Date de réception** | | **Référence Afssaps** | |
| **Service chargé du dossier** | | **Recevabilité administrative** | |
| Nom | | Dossier complet/recevable | ☐ |
| Téléphone | | Dossier incomplet/irrecevable | ☐ |
| Télécopie | | Délai de transmission des pièces manquantes | |
| Courriel | | **Date de début d'évaluation** | |

**Date limite à laquelle à défaut de réponse expresse de l'Afssaps, la demande est réputée acceptée/refusée :**

| | |
|---|---|
| **Justificatif(s) en cas de dossier incomplet :**<br>☐ formulaire non signé<br>☐ document transmis en nombre d'exemplaires insuffisant | ☐ document(s) manquant(s) (cf. liste en page 2)<br>☐ autres (cf. commentaires de l'Afssaps) |

Le promoteur qui ne produit pas les éléments demandés dans les délais impartis est réputé avoir renoncé à sa demande. L'instruction du dossier ne pourra commencer qu'à partir de la réception du dossier complet.

**Commentaires importants :**

L'autorisation implicite d'une recherche biomédicale peut faire l'objet d'une attestation sur demande auprès de l'Afssaps. Délais et voies de recours : en cas de rejet implicite de la demande d'autorisation, le promoteur dispose de deux mois à compter de la date indiquée ci-dessus pour former un recours contentieux à l'encontre de cette décision devant le juge administratif.

| | |
|---|---|
| **Fait le** | **SIGNATURE (obligatoire)** |

afssaps

| Partie réservée au demandeur | | LISTE DES PIECES TRANSMISES / A TRANSMETTRE | | Partie réservée à l'Afssaps |
|---|---|---|---|---|
| Transmis | Sans objet | | CONTENU | A transmettre |
| ☐ | | 1 - DOSSIER ADMINISTRATIF | Formulaire de demande d'autorisation de la recherche biomédicale | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Liste des autorités compétentes des Etats membres de la Communauté européenne auxquels la demande a été soumise et la nature de leurs décisions finales, si elles sont disponibles | ☐ |
| ☐ | ☐ | | L'autorisation écrite permettant au demandeur d'agir pour le compte du promoteur lorsqu'ils sont distincts | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Copie de l'autorisation du ou des lieu(x) de recherches | ☐ |
| | | | Le cas échéant, l'autorisation du tiers à qui appartiennent les données relatives aux produits cosmétiques ou de tatouage sur lequel porte la recherche pour les communiquer | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Justificatif du versement de la taxe prévue à l'article L.1123-8 | ☐ |
| ☐ | | 2 - DOSSIER RELATIF A LA RECHERCHE BIOMEDICALE | Protocole de la recherche y compris ses éventuelles modifications | ☐ |
| ☐ | | | Résumé du protocole de la recherche | ☐ |
| ☐ | | | Brochure investigateur | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Le cas échéant, autorisation du tiers à qui appartient la brochure investigateur pour l'utiliser | ☐ |
| ☐ | | | Copie de l'attestation d'assurance | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Le cas échéant, avis du Comité scientifique consulté par le promoteur | ☐ |
| ☐ | | 3 - DOSSIER TECHNIQUE | Composition qualitative du produit | ☐ |
| ☐ | | | Origine de toute matière d'origine bovine, ovine, caprine entrant dans la composition du produit testé | ☐ |
| ☐ | | | Spécifications et résultats des essais physico-chimiques et microbiologiques | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Précautions d'emploi et avertissements prévus sur l'étiquetage | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Brève description du matériel utilisé pour la recherche ainsi que les documents attestant la conformité de ce matériel aux exigences essentielles de sécurité et de santé | ☐ |
| ☐ | | | Attestation d'innocuité | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Liste et résultats des études de sécurité menées sur chaque ingrédient | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Liste et résultats des études de sécurité menées sur le ou les produit(s) fini(s) testé(s) | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Résumés de toutes les données disponibles des études et des recherches biomédicales préalablement menées avec un ou des produits similaires au produit étudié | ☐ |
| ☐ | ☐ | 4 - CPP | Copie de l'avis du Comité protection des personnes (CPP) | ☐ |
| ☐ | ☐ | 5 - PIECES JOINTES | Déclaration de collection d'échantillons biologiques humains | ☐ |
| ☐ | ☐ | | Demande d'attestation en vue de l'importation de médicament | ☐ |
| | | SUPPORT | | |
| ☐ | ☐ | Papier : exemplaires (indiquer le nombre d'exemplaires transmis) | | ☐ |
| ☐ | ☐ | Disquette / CD-Rom | | ☐ |
| ☐ | ☐ | Courriel | | ☐ |

# *SERMENT DE GALIEN*

*Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :*

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

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

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

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

**Arnela KASUM**

**Thèse pour l'obtention du Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie**

**Université Bordeaux, 2015**

**TITRE :**

Environnement réglementaire et qualité des essais cliniques cosmétiques en France.

**RESUME**

En recherche clinique, la réalisation d'études cliniques interventionnelles ou non interventionnelles portant sur les produits cosmétiques est une étape cruciale du développement qui permet de définir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits cosmétiques avant leur mise sur le marché. Les techniques de mesure utilisées sont en constante évolution face aux progrès scientifiques et techniques. Ces études sont menées en respectant un cadre scientifique, éthique et juridique veillant à garantir les droits et la sécurité des sujets se prêtant aux recherches. Les dispositifs réglementaires encadrant la recherche sont actuellement en pleine évolution depuis quelques années et diffèrent en fonction de la typologie de l'étude et du produit à l'étude. Ils définissent les obligations et les responsabilités imposées au cours d'une étude ainsi que les bonnes pratiques cliniques. Afin de respecter les règles d'éthique et de qualité imposées par la réglementation, il est nécessaire de mettre en place et de maintenir un système qualité encadrant les activités réalisées dans le cadre de la recherche.

**DISCIPLINES**

Recherche Clinique – Cosmétologie – Affaires réglementaires - Assurance Qualité - Contrôle Qualité

**MOTS CLES**

Produits cosmétiques – Recherche clinique – Réglementation – Qualité – Bonnes Pratiques Cliniques.

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR**

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques

Université de Bordeaux

UFR des sciences pharmaceutiques,

146, rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX Cedex