

La Sécurité des Excipients : Études de Cas

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Dr Dominique MASSET

**Unité de Veille Toxicologique et de l'Évaluation
Non-Clinique / SURBUM/DEMEB**

- **Les excipients ont pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament.**
- **Ils ne doivent pas :**
 - interférer avec le principe actif
 - Modifier le profil toxicologique des principes actifs complexes (extraits végétaux)
 - être pourvus de toxicité dans la gamme des concentrations utilisées pour la formulation de la spécialité pharmaceutique

Certains excipients sont communs à plusieurs types de produits: médicaments, cosmétiques, aliments, produits de consommation courante. Il y a alors nécessité de gérer de façon transversale le risque potentiel associé à l'utilisation de ces substances.

L'Afssaps est responsable de l'évaluation des risques toxiques engendrés par les substances chimiques contenues dans les produits de santé à usage humain.

Depuis 1999: plusieurs alertes partagées: phtalates, parabens, éthers de glycol, aluminium, dioxine, formaldéhyde...

Exemple des Parabens (1)



1) Contexte d'Utilisation de l'Excipient

Parabens: famille de **conservateurs** utilisés depuis longtemps dans les domaines cosmétiques, pharmaceutiques et, de façon plus minoritaire, dans l'industrie alimentaire.

2) L'Alerte

Février 2004: publication d'une étude suggérant que les parabens participent à l'augmentation de **l'incidence des cancers du sein**, en raison de leur potentiel perturbateur endocrinien et de leur présence dans des biopsies de tumeurs mammaires.

Exemple des Parabens (1)



3) 1^{ère} Expertise Toxicologique : Évaluation du Danger (indépendant du domaine d'utilisation)

Jun 2004: Un groupe de travail *Ad Hoc* inter-agences est réuni par le UVTENC avec:

- Des experts en endocrinologie, experts toxicologues
- Des représentants de l'Unité de Veille Toxicologique de l'Afssaps (médicaments)
- Des représentants du département des cosmétiques de l'Afssaps
- Un représentant de l'Afssa.

Conclusions

L'évaluation de l'ensemble des données expérimentales (publications scientifiques) amène le groupe à conclure à:

- l'absence de danger clairement identifié concernant le cancer du sein
- l'existence d'un **signe d'alerte concernant la fertilité** pour les propylparaben et butylparaben, une dose toxicologique de référence est déterminée (dose limite).

- **Conclusions effectuées sur la base d'une série d'études réalisées par M Oishi, publiée notamment dans Food and Chemical Toxicology, entre 2000 et 2004**
- **Résultats des Études chez le Rat Juvénile :**
 - Méthylparaben, éthylparaben : pas d'effet
 - Propylparaben et butylparaben : diminution de la quantité de spermatozoïdes au niveau des testicules et des épидидymes
 - Effet observé à la dose de 10,4 - 12,4 mg/kg (doses testées : 10 – 100 – 1000)
- **Défauts de l'Étude :**
 - Dose sans effet toxique non déterminée
 - Réversibilité non déterminée
 - Quelle est la reproductibilité de cette étude dans le cadre de conditions conformes aux BPL ?

Exemple des Parabens (2)



Recommandations

- Nécessité **d'évaluation du risque pour l'homme**: l'évaluation est séparée entre les agences car **l'évaluation du risque dépend de l'exposition [voie d'administration, dose, durée] et donc du domaine d'utilisation.**
- Juillet 2006: retrait du propylparaben de la liste des additifs alimentaires autorisés (directive 2006/52/EC)

Exemple des Parabens (3):

L'Approche d'Analyse du Risque pour

Le Médicament



4.1) Evaluation du Risque Séparée pour le Médicament (Unité de Veille Toxicologique de l'Afssaps):

Etape	Ressource Afssaps	Résultats
1- <u>Recensement</u>	Saisine de l'unité traitement de l'information médicale → Extraction automatique des données du Codex de l'Afssaps	1096 spécialités pharmaceutiques contiennent des parabens. Il s'agit surtout du méthylparaben et du propylparaben
2- <u>Estimation des expositions</u> en fonction de la posologie et de la voie d'administration, dans le cadre de l'AMM.	Unité de Veille Toxicologique → Extraction des données du dictionnaire VIDAL	Moyenne voie cutanée: 0,0016 à 0,048 mg/kg/dose en fonction du type de paraben Médiane voie orale: 0,14 à 6 mg/kg/j en fonction du type de paraben

Exemple des Parabens (4): l'Approche d'Analyse du Risque pour le Médicament



Etape	Ressource Afssaps	Résultats
<p>3- <u>2ème</u> <u>Expertise</u> <u>toxicologique:</u> <u>évaluation du</u> <u>risque pour</u> <u>l'homme</u></p>	<p>Unité de Veille Toxicologique → Calcul du facteur de sécurité entre la dose toxicologique de référence et l'exposition → Estimation du risque pour l'homme → Etablissement d'un protocole d'étude toxicologique BPL permettant une meilleure caractérisation du danger et autorisant une prise de décision réglementaire (en relation avec les groupes précliniques de la commission d'AMM et du LEEM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - De nombreuses spécialités pharmaceutiques administrées à des jeunes garçons de manière chronique contiennent du propylparaben. L'exposition générée est susceptible d'entraîner des altérations de la fertilité. - Une étude complémentaire doit être mise en œuvre avec le propylparaben chez l'animal juvénile pour évaluer la reproductibilité de l'étude académique de la littérature, en conditions BPL. Le protocole a été validé par le CS de l'Afssaps (décembre 2006). Les participations au financement restent à être définies. - Un groupe préclinique a été créé au LEEM en mai 2006 afin que l'Afssaps ait un interlocuteur unique représentant les industriels, étant donné le nombre important de titulaires d'AMM de produits contenant des parabens.

Exemple des Parabens (5): l'Approche d'Analyse du Risque pour le Médicament



Etape	Ressource Afssaps	Résultats
<p>4- <u>Gestion du risque / recommandation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - modification du RCP - interdiction ou limitation de la quantité d'excipient 	<ul style="list-style-type: none"> - Saisine du département pharmaceutique: <ul style="list-style-type: none"> → Existe t-il des alternatives à l'excipient? → Existe-t-il une quantité pharmaceutiquement optimale? - Saisine du service juridique <ul style="list-style-type: none"> → Décision de police sanitaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Les parabens sont des conservateurs efficaces, généralement bien tolérés. Dans de nombreux sirops, le sucre; qui provoque des caries dentaires, a été substitué par les parabens. - Aucune décision réglementaire n'a été prise à ce jour. Cependant, pour toute nouvelle demande d'AMM, le laboratoire doit justifier la présence et la quantité de parabens.

Exemple des Parabens (6):

l'Approche d'Analyse du Risque pour les Cosmétiques



4.2) Évaluation du Risque Séparée pour les Cosmétiques (Département des Cosmétiques):

Etape	Ressource Afssaps	Résultats
1- <u>Recensement</u>	Informations obtenues auprès des représentants de l'industrie en l'absence d'accès aux formules des PC	Méthyl éthyl propyl butyl parabens utilisés parfois en mélange avec également des formes isomériques (iso propyl et isobutyl) 4000 t /an dont 90% pour le secteur cosmétique
2 - <u>Estimation des expositions</u>	LD du SCCP 18 g/jour appliqués sur la peau Concentration max 0,4 % pour un ester et 0,8 % autorisée pour les mélanges	80% des PC majoritairement propyl et méthyl butylparaben et 0,8% pour 18 g /jour soit 144 mg/jour

Exemple des Parabens (7):

L'Approche d'Analyse du Risque pour les Cosmétiques



Etape	Ressource Afssaps	Résultats
<u>3 - Expertise toxicologique</u>	<p>Département des produits cosmétiques, en relation avec le groupe ingrédient de la commission de cosmétologie</p> <p>→ analyse de données de passage et de métabolisation transcutanée fournies par la FIP pour le butylparaben</p> <p>→ analyse d'une nouvelle étude chez le rat juvénile étudiant le butylparaben, fournie par la FIP.</p> <p>→ Avis du SCCP oct 06: biais méthodo sur butyl et propyl (reprotox) études pénétration cutanée et métabolisme non recevables y compris le méthyl !</p> <p>Fin décembre 07 si pas de données: interdiction euopéenne</p>	<ul style="list-style-type: none">➤ les résultats montrent une faible absorption cutanée et une forte métabolisation des parabens: l'exposition systémique aux parabens peut être donc considérée comme insuffisante pour engendrer un danger➤ L'étude chez l'animal juvénile avec le butylparaben est négative, mais biais méthodologique donc Avis favorable sous réserve de fournir des données complémentaires➤ Plus d'études de pénétration cutanée sur l'isobutyl et isopropyl➤ L'étude n'est pas recevable car la FIP 1 an après a précisé ne pas être en mesure de fournir ces données (valeurs historiques IE et dosages plasmatiques pour l'exposition)➤ Protocoles d'études pénétration cutanée reçus mais insuffisants
<u>4 - Gestion du risque</u>	Commission de cosmétologie	Avis en Commission de décembre 06 : pas d'élément prouvant la nocivité des parabens ni confirmant leur innocuité donc attente position de l'Europe

- **But des Investigations :**

- Déterminer la gravité de l'effet en évaluant sa réversibilité et son effet sur la fécondité
- Permettre le calcul d'une dose de référence afin de gérer le risque potentiel de diminution de fertilité chez les garçons prépubères exposés au propylparaben dans les spécialités pharmaceutiques

- **Programme d'Études :**

- Étude préliminaire 1 : pharmacocinétique *in vitro* de comparaison de métabolisation chez le rat et l'homme
- Étude préliminaire 2 : pharmacocinétique *in vivo* chez le rat
- Étude pivotale : toxicité chez le rat juvénile
 - 2,5 ; 5 ; 10 ; 100 mg/kg, voie orale (gavage), 20 mâles/groupe
 - Lots satellites de toxicocinétique
 - Période de réversibilité (3 cycles de spermatogénèse)
 - Accouplement
 - Dosages hormonaux

- **Financement :**
 - 329734 euros
 - Afssaps 20% (65000 euros environ)
 - Compagnies pharmaceutiques 80% (via le LEEM)
 - **63 spécialités (expo chronique par voie orale de la population pédiatrique `0-15 ans)**
 - **7 laboratoires dont les spécialités dépassent 1/10^{ème} de la Human Equivalent Dose et plus de 100 kg de propyl-paraben /an**

Exemple des Éthers de Glycol Reprotoxiques (1)



1) Contexte d'Utilisation de l'Excipient

Ethers de glycol: famille de solvants utilisés dans les domaines cosmétiques, pharmaceutiques et dans des produits de consommation (ex: peintures)

2) Alerte Sanitaire

7 éthers de glycol présentent un potentiel reprotoxique: altération du développement foetal

(EGME et acétate, EGEE et acétate, EGDME, DEGDME et TEGDME)

EGME et EGEE ont fait l'objet d'une décision d'interdiction en 1999

3) Evaluation du Danger

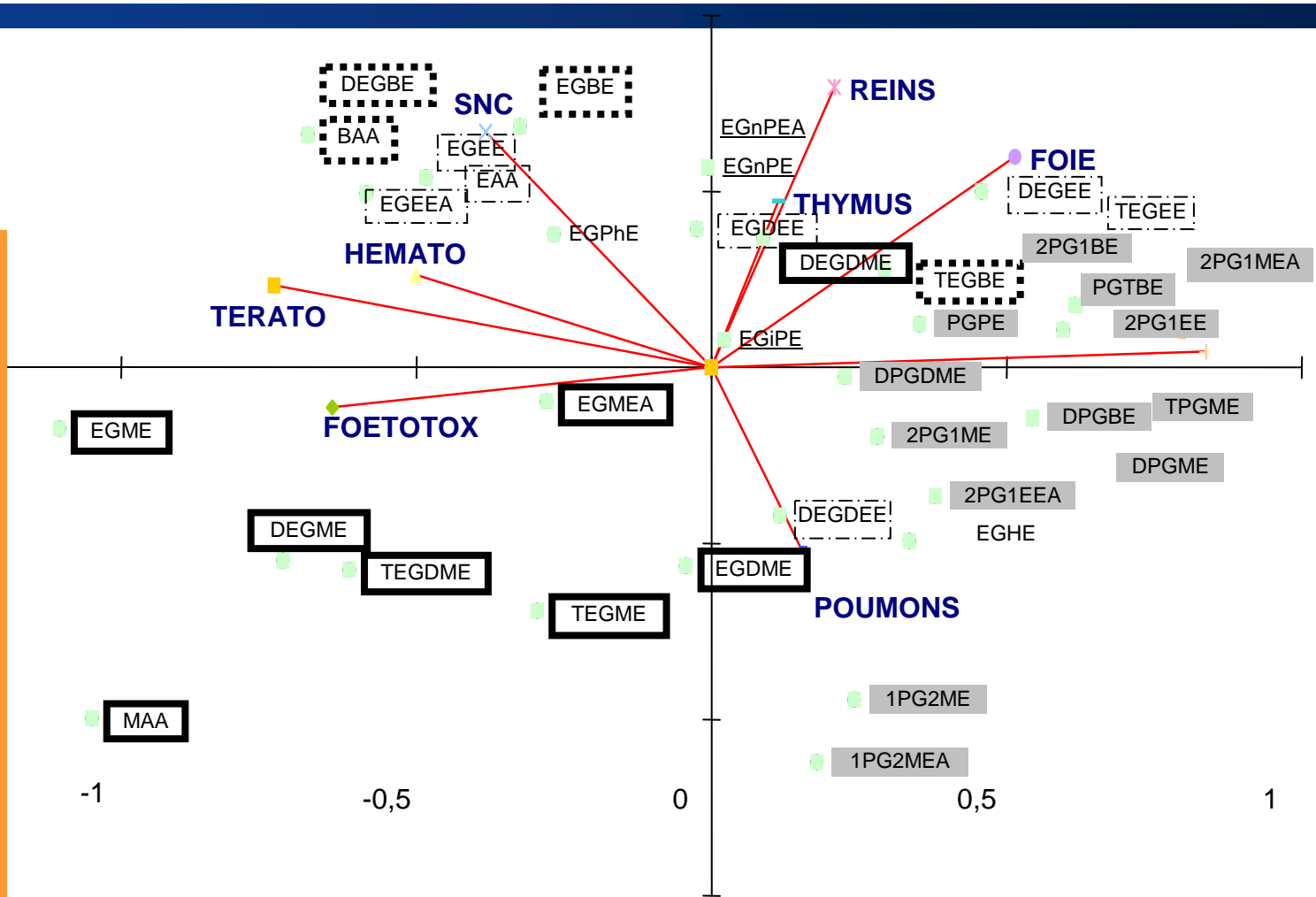
Des études expérimentales et des données cliniques démontrent la reprotoxicité de certains éthers de glycol. Des évaluations toxicologiques sont disponibles:

- expertise collective Ethers de glycol de l'INSERM,
- rapport du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France,
- directive 67/548/CEE (classification CMR [cancérogène, mutagène, reprotoxique])

Exemple des Éthers de Glycol Reprotoxiques (3)



- Famille éthylénique:
résidu méthyl
- Famille éthylénique:
résidu éthyl
- Famille propylénique
- Famille éthylénique:
résidu propyl
- Famille éthylénique:
résidu butyl



Exemple des Éthers de Glycol Reprotoxiques (2)



4) Analyse du Risque

4.1) Pour le Médicament

Etape	Résultats
1- <u>Enumération</u>	Aucune spécialité pharmaceutique ne contient les 5 EdG reprotoxiques non interdits
2- <u>Estimation des expositions</u>	Sans objet
3- <u>Expertise toxicologique</u>	Sans objet
4- <u>Gestion du risque</u>	Décision « préventive » d'interdiction pour EGDME, DEGDME et TEGDME demandée par la commission d'AMM en janvier 2004

4.2) Pour les Cosmétiques

Etape	Résultats
4- <u>Gestion du risque</u>	Décision d'interdiction pour EGDME, DEGDME et TEGDME prise en mai 2003

Point Réglementaire et Principales Données Toxicologiques



éther de glycol		présence dans des médicaments	présence dans des cosmétiques	caractérisation du danger :	
abréviation	nom chimique			classification européenne (directive 67/548)*	données expertise INSERM et Afssaps chez l'animal
FAMILLE ETHYLENIQUE					
EGME et acétate d'EGME	éthylène glycol monométhyl éther	non décision d'interdiction du 24 août 1999		reprotoxique de classe 2 (Peut altérer la fertilité, Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) Nocif par inhalation, par contact avec la peau ou en cas d'ingestion	atteinte de la fertilité mâle et femelle, effets sur le développement fœtal, toxicité médullaire, immunotoxicité, génotoxicité
EGEE et acétate d'EGEE	éthylène glycol monoéthyl éther				atteinte de la fertilité mâle, effets sur le développement fœtal, toxicité médullaire, faible immunotoxicité pour le DEGDME
EGDME	éthylène glycol diméthyl éther	non décision d'interdiction en cours	non décision d'interdiction du 5 mai 2003		atteinte de la fertilité mâle et femelle, effets sur le développement fœtal, toxicité médullaire, faible immunotoxicité
DEGDME	diéthylène glycol diméthyl éther				
TEGDME	triéthylène glycol diméthyl éther				
DEGEE = Transcutol®**	diéthylène glycol monoéthyl éther	oui (11 présentations de spécialité commercialisées) projet de classification sur la liste des excipients à effets notoires***	oui (sous réserve de pureté) (sauf produits d'hygiène buccale)	non classé	- toxicité rénale en cours d'investigation*** (étude chien 6 mois, en discussion avec la société Dow Chemical) - effet limité sur le développement fœtal (retard d'ossification)
EGPhE = phénoxyéthanol	éthylène glycol phényl éther	oui (26 présentations de spécialités commercialisées dont 22 vaccins)	oui	Nocif en cas d'ingestion, Irritant pour les yeux	faibles effets sur la fertilité mâle et femelle, hémolyse
EGBE = butoxyéthanol	éthylène glycol monobutyl éther	non	oui (teintures capillaires uniquement)	Nocif par inhalation, par contact avec la peau ou en cas d'ingestion, Irritant pour les yeux et pour la peau	effet sur le développement embryo-fœtal, hémolyse, génotoxique
DEGBE	diféthylène glycol monobutyl éther	non	oui (teintures capillaires uniquement)	Irritant pour les yeux	hémolyse
FAMILLE PROPYLENIQUE					
DPGME	dipropylène glycol monométhyl éther	non	oui	non classé	toxicité médullaire et hémolyse limitées
2PG1ME	propylène glycol monométhyl éther	non	oui	pas de danger identifié	pas de danger identifié
TPGME	tripropylène glycol monométhyl éther	non	oui	non classé	pas de danger identifié

* classification très toxique, toxique, nocif, corrosif, irritant, sensibilisant, cancérigène, mutagène, toxique pour la reproduction, dangereux pour l'environnement par la directive 67/548/CEE adaptée au progrès technique

**La société Gattefosse produit le Transcutol®. Il s'agit de DEGEE ultrapur de qualité pharmaceutique, produit en purifiant du DEGEE acheté à la société Dow Chemical

*** rein : organe cible identifié chez l'homme après mésusage du Pilosuryl®

Exemple du DEGEE (1)



1) Contexte d'Utilisation de l'Excipient

DEGEE: fait partie de la famille des éthers de glycol, solvants utilisés dans les domaines cosmétiques, pharmaceutiques et dans des produits de consommation (ex: peintures).

2) Alerte Sanitaire

Alerte de pharmacovigilance: l'abus du médicament Pulosuryl dans le but de faire maigrir a entraîné plusieurs cas d'atteintes rénales avec conséquences fatales pour une personne. L'effet est attribué au DEGEE contenu dans la spécialité. L'AMM est suspendue en 2003.

3) Evaluation du Danger (indépendant du domaine d'utilisation)

En réponse à cette alerte sanitaire, une évaluation approfondie de la toxicité du DEGEE est réalisée par le groupe préclinique de la commission d'AMM.

De nombreuses études sont demandées et réalisées par le fabricant de DEGEE destiné aux spécialités pharmaceutiques (laboratoire Gattefosse, produit Transcutol)

L'Unité de Veille Toxicologique a participé à la mise à jour de l'expertise INSERM de 1999 relative aux éthers de glycol

L'Unité de Veille Toxicologique et le Département des Cosmétiques participent au groupe Afsset relatif à l'exposition de la population française aux éthers de glycol.

Exemple du DEGEE (2)



4) Analyse du risque

4.1) Pour le Médicament

Etape	Résultats
1- <u>Enumération</u>	11 spécialités pharmaceutiques contiennent du DEGEE
2- <u>Estimation des expositions</u>	DEGEE: voie topique jusqu'à 47% (6 spécialités)/ voie orale 25% (1 spécialité)
3- <u>Expertise toxicologique</u>	Le groupe préclinique de la commission d'AMM estime que la balance bénéfice risque n'est pas remise en cause
4- <u>Gestion du risque:</u>	Il est demandé au fabricant du DEGEE de réaliser une étude expérimentale permettant de caractériser le potentiel toxique au niveau du rein. Le laboratoire a réalisé une étude chez le chien (BPL) qui montre une néphrotoxicité à la dose de 1500 mg/kg NOEL 1000 mg/kg

4.2) Pour les Cosmétiques

Etape	Résultats
4- <u>Gestion du risque</u>	Décision d'interdiction du DEGEE dans les produits d'hygiène buccale, de limitation du DEGEE à 1,5% dans les cosmétiques et d'interdiction du DEGEE non pur (i.e. limitation à 0.2% l'impureté éthylène glycol qui est reprotoxique)

Exemple de l'Aluminium (1)



1) Contexte d'Utilisation de l'Aluminium

Principe actif

- médicament: gel de protection gastrique / cosmétiques: anti-transpirant

Excipient

- adjuvant vaccinal

Impureté

- retrouvé dans les solutés à usage parentéral (relargage par le verre, matière première contaminée)

2) Alertes Sanitaires

-Aluminium connu pour induire des encéphalopathies et ostéomalacie après accumulation dans l'organisme

-« découverte » de la myofasciite à macrophage (MMF) chez des personnes vaccinées, syndrome proche de la fatigue chronique suspecté d'être dû à l'aluminium contenu dans les vaccins

-Suspecté d'être impliqué dans la survenue de la maladie d'Alzheimer

3) Evaluation du Danger

Mise en place d'un groupe d'expertise inter-agences géré par l'Afssaps, regroupant l'Afssaps, l'Afssa et l'INVS et publication du rapport « évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium » en 2003. Conclu à l'absence de risque lors de l'utilisation de gels de protection gastrique. Ne conclu pas sur la MMF.

Exemple de l'Aluminium (2)



4) Analyse du Risque

4.1) Pour le Médicament

Etape	Résultats
1- <u>Énumération</u>	<ul style="list-style-type: none">- Aluminium impureté : non déterminable- Aluminium vaccinal : plusieurs dizaine de vaccins
2- <u>Estimation des expositions</u>	<ul style="list-style-type: none">- Aluminium impureté : mesures effectuées par la DLC dans les solutés à usage parentéral- Aluminium vaccinal: limite pharmacopée de 1,25 mg par dose vaccinale
3- <u>Expertise toxicologique</u>	<ul style="list-style-type: none">- Aluminium impureté: Le groupe préclinique de la commission d'AMM a déterminé une concentration maximale d'aluminium pour les soluté à usage parentéral (25 µg/L) sur la base d'une étude 1997 Bishop et al (N Engl J Med 1997; 336: 1557-1561)- Aluminium vaccinal: un groupe de travail ad hoc a été mis en place, regroupant les « découvreurs » de la MMF, des immunologistes et des toxicologues.
4- <u>Gestion du risque:</u>	<ul style="list-style-type: none">- Aluminium impureté : il est prévu d'implémenter la limite de 25 µg/L- Aluminium vaccinal: les données existantes ne permettent pas de remettre en cause l'utilisation de l'aluminium dans les vaccins. L'exploration d'un lien avec l'aluminium doit être poursuivie (décision FDA)

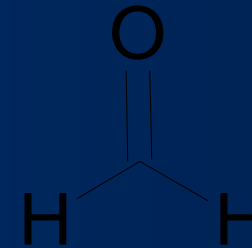
4.2) Pour les Cosmétiques

Etape	Résultats
3- <u>Expertise toxicologique</u>	Evaluation des études de passage transcutané de l'aluminium

Le Formaldéhyde : Généralités



- **Formule chimique : H-CHO**



- **Gaz à température ordinaire**
 - Incolore, odeur piquante et suffocante
 - Solubilité : eau et solvants organiques polaires
- **Très réactif : agent tannant et fixateur**

Utilisations du Formaldéhyde



- **Production mondiale : 21 millions de t/an**
 - Fabrication des matières plastiques et résines urée-formaldéhyde (adhésif)
 - Fabrication d'engrais, d'agents chélateurs
 - Industrie des textiles, colorants, papiers, cuirs
 - Médicaments : désinfectant, conservateur
 - Dispositifs médicaux
 - Cosmétiques : durcisseurs d'ongles, déodorants, antiperspirants, dentifrices, savons, shampoings...
 - Alimentation : bactériostatique, agent de fumigation, produit de dégradation de cuisson

- **Toxicité aiguë**
 - DL_{50} orale = 42-260 mg/kg
 - $TDL_{0 \text{ Homme}}$ orale = 108-646 mg/kg
- **Toxicité chronique**
 - $LOAEL_{\text{rat}}$ orale = 82,2-125 mg/kg/j
 - Organes cibles : reins, uretère, vessie, estomac
- **Reproduction**
 - $LOAEL_{\text{rat}}$ orale = 8-200 mg/kg/j
 - Effets sur la spermatogenèse, anomalies du développement du système hépato-biliaire
- **Génotoxique in vitro et in vivo**
- **Cancérogénèse**
 - $LOAEL_{\text{rat}} \text{ SC}$ = 0,64-2,6 mg/kg/j
 - $LOAEL_{\text{rat}}$ orale = 149,3 mg/kg/j
 - Tumeurs au site d'application – de contact

- **CIRC, 2004 : classement catégorie 1 après analyse d'études épidémiologiques**
 - Cancer du nasopharynx
 - 13 études sur travailleurs exposés (méta-analyse en 1997)
 - Lien avéré avec l'exposition au formaldéhyde
 - Leucémies
 - 12 études sur travailleurs exposés
 - Lien non avéré mais forte présomption (leucémie myéloïde)
 - Cancer sinonasal
 - 6 études sur travailleurs exposés
 - Lien non avéré
 - Autres cancers
 - Diverses études : association exposition au formaldéhyde-cancers du pharynx, larynx, pancréas, poumon, cerveau
 - Lien non avéré

Sources d'Exposition



Environnement

Air ambiant : 2-40 $\mu\text{g}/\text{j}$

Habitations : 300-600 $\mu\text{g}/\text{j}$

Exposition professionnelle : 8 mg/j*

Alimentation

1,5-14 mg/j

(sous forme liée et non disponible)

Tabac

0,9 à 2 mg/j (20 cigarettes)

Production Endogène

Cosmétiques

Formaldéhyde < 0,2 % (36 mg/j en usage topique)

Libérateurs de formaldéhyde

Médicaments

1,10 à 420 mg/j

*** Population à risque de cancer**



• État Actuel de la Réglementation

- Cosmétique : usage limité à 0,2% (0,1% pour les produits d'hygiène buccale, 5% dans les durcisseurs d'ongles)
- Médicaments : pas de limite d'emploi
- Aliments
- Biocides : évaluation à venir entre 2006 et 2010 (dir. 98/8)
- Matériaux de construction : limite d'émission de 0,2 ppm (décret 1988)
- Lieux de travail : VLE de 1 ppm (1,23 mg/m³) et de 0,5 ppm pour 8 heures (4,1 mg/ 8h)

- **Actions Demandées**

- Mise en œuvre de la classification CMR ?
- Évaluer le bénéfice et le risque des usages du formaldéhyde
 - Est-il essentiel en tant que conservateur ?
 - Existe-t-il des produits de substitution moins dangereux ?

⇒ **Groupe de Réflexion AFSSAPS-AFSSA-
AFSSE (INERIS ?)**

Rappels



• Substances :

- Formaldéhyde (substance active, conservateur)
- Libérateurs de formaldéhyde (substance active, conservateur)

• Voies d'Exposition

	Total	Orale	Buccale	Cutanée	Transdermique	Vaginale	Dentaire	IV	IM
Formaldéhyde	14	1	4	6			3		
Libérateurs	52	27	2	15	1	2	2	2	1
Bronopol		3		1		1			
Caséine méthylène		12							
Hexaméthylène tetramine		6							1
Hexétidine		6	2						
Hydroxyméthanesulfinate de sodium								2	
Policrésulène						1			
Trioxyméthylène							2		
Imidazolidinyl urée				11					
Quaternium 15				4	1				

- **Définition de Valeurs Toxicologiques de Référence pour le Formaldéhyde :**
Permitted Daily Exposure (cf. ICH Q3C)
 - Voie orale : 2 mg/jour
 - Voie cutanée : 23,8 mg/jour
 - Voie sous-cutanée: 6,4 µg/ jour

Interrogation des Titulaires d'AMM



• Courrier

• Formaldéhyde

- Justifier la présence de FA
- Verser des données justifiant la sécurité d'emploi du FA
- Point sur possibilité éventuelle de substitution par un composé présentant un risque moindre pour les patients
⇒ substitution: pas de solution applicable à toutes les spécialités

• Libérateurs de FA

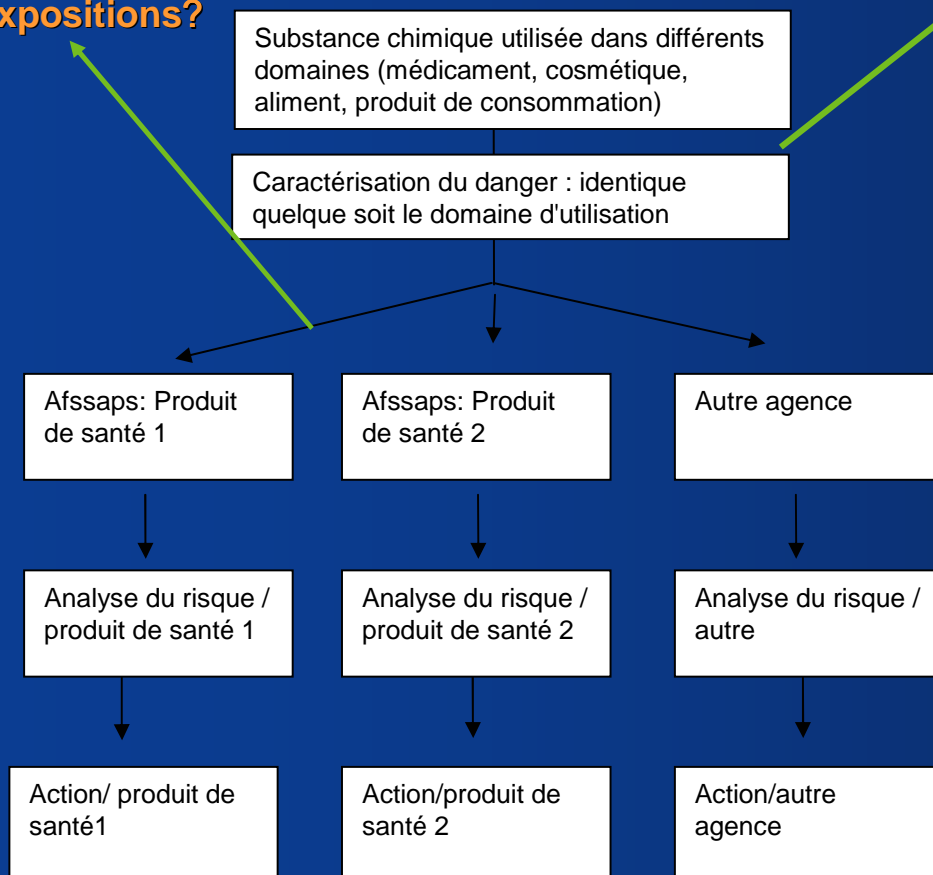
- Verser des données de cinétique de pénétration cutanée
- Verser des données de cinétique de libération du FA à partir du libérateur
⇒ pas de données robustes

Démarche Générale et Risques



Le calcul de l'exposition permet de déterminer la MS pour une conc. max pour une catégorie de produit donnée

Comment prendre en compte la somme de toutes les expositions?



Difficulté 1: la caractérisation du danger peut être différente entre agences car les données analysées peuvent être différentes. D'où l'intérêt des groupes de travail inter-agences. Les agences n'ont pas les mêmes exigences en terme de qualité ou quantité d'études.

Difficulté 3: les évaluations et décisions nationales doivent s'intégrer dans le **contexte européen** (prise en compte des données européennes mais aussi communications du national vers l'Europe)

Difficulté 2: une **décision d'interdiction dans un domaine influera sur un autre domaine**, bien que les niveaux d'exposition ne soient pas comparables, que les possibilités de substitution ou de surveillance ne sont pas les mêmes. De manière spécifique au médicament, le rapport bénéfice/risque est pris en compte. D'où nécessité d'une veille des décisions prises dans les autres domaines (cosmétique, aliments, produits de consommation divers, médecine du travail)