



COMMISSION EUROPÉENNE

Bruxelles, le 13.9.2011
COM(2011) 558 final

RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN ET AU CONSEIL

Rapport sur la mise au point, la validation et l'acceptation légale de méthodes pouvant être substituées à l'expérimentation animale dans le domaine des cosmétiques (2009)

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN ET AU CONSEIL

Rapport sur la mise au point, la validation et l'acceptation légale de méthodes pouvant être substituées à l'expérimentation animale dans le domaine des cosmétiques (2009)

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

1. INTRODUCTION

Le présent document est le neuvième rapport de la Commission sur la mise au point, la validation et l'acceptation légale de méthodes pouvant être substituées à l'expérimentation animale dans le domaine des cosmétiques¹. Il poursuit un double objectif:

- Il s'agit du rapport annuel prévu à l'article 9 de la directive 76/768/CEE du Conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques² (ci-après «la directive "Cosmétiques"»). À cet égard, il contient des données sur le nombre et le type d'expérimentations portant sur des produits cosmétiques effectuées sur des animaux en 2009, ainsi que des informations sur les progrès réalisés en matière de mise au point, de validation et d'acceptation légale de méthodes de substitution à l'expérimentation animale dans l'Union et au niveau international.
- En outre, il ressort du présent rapport au Parlement européen et au Conseil que, pour des raisons techniques, le remplacement complet des expérimentations sur les animaux, prévu pour 2013, ne sera pas effectif avant le 11 mars 2013³. Le rapport remplit donc le premier volet des obligations de la Commission prévues à l'article 4 bis, paragraphe 2, point 2.3, de la directive «Cosmétiques». Ces dispositions prévoient que la Commission «informe le Parlement européen et le Conseil et présente une proposition législative conformément à l'article 251 du traité» si, à l'horizon 2011, il ressort de l'analyse de la Commission «que, pour des raisons techniques, une ou plusieurs expérimentations visées» au paragraphe 2.1 «ne seront pas développées et validées avant l'expiration de la période mentionnée au paragraphe 2.1». Le présent rapport ne préjuge pas de la manière dont la Commission satisfera au second volet de ses obligations, à savoir prendre une décision sur la façon d'aborder le manque de méthodes d'expérimentations non animales.

¹ Il s'agit du cinquième rapport rédigé sur la base de la septième modification de la directive «Cosmétiques».

² Directive du Conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques (JO L 262 du 27.9.1976, p. 169).

³ Pour les indications précédentes, veuillez vous reporter au rapport fixant des dates limites pour l'élimination progressive des expérimentations animales portant sur des produits cosmétiques, «*Report for establishing the timetable for phasing out animal testing for the purpose of the Cosmetics Directive*», http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index_en.htm.

2. RESPECT DES INTERDICTIONS D'EXPERIMENTATIONS ET DE COMMERCIALISATION

La directive «Cosmétiques» prévoit une élimination progressive des expérimentations animales portant sur les cosmétiques. Une interdiction des *expérimentations* animales portant sur des produits cosmétiques finis est en vigueur depuis septembre 2004, et une interdiction des expérimentations portant sur des *ingrédients* ou des *combinaisons d'ingrédients* s'applique depuis mars 2009. De même, depuis mars 2009, il est interdit dans l'Union européenne (UE) de *commercialiser* des produits cosmétiques ou ingrédients de produits cosmétiques qui ont été testés sur des animaux, quelle que soit l'origine de ces produits. Tous les effets sur la santé humaine sur lesquels portent les tests visant à évaluer l'innocuité des produits cosmétiques susceptibles de les induire sont concernés par cette interdiction de commercialisation, à l'exception des effets les plus complexes (la toxicité par administration répétée, y compris la sensibilisation cutanée et la carcinogénicité, la toxicité pour la reproduction et la toxicité toxicocinétique), pour lesquels le législateur a reporté le délai au mois de mars 2013.

2.1. Données sur l'expérimentation animale

Aux fins du présent rapport, tous les États membres ont communiqué des informations sur les expérimentations animales visant à évaluer l'innocuité des produits cosmétiques pratiquées en 2009. Étant donné que l'interdiction des expérimentations portant sur des ingrédients est d'application depuis le 11 mars 2009, des expérimentations conformes à la directive «Cosmétiques» n'ont été possibles qu'entre le 1^{er} janvier 2009 et le 10 mars 2009. En 2009, un total de 344 animaux a été utilisé pour les besoins d'expérimentations portant sur la sécurité d'ingrédients cosmétiques (tableau 1), contre 1 818 en 2007 et 1 510 en 2008, alors que les expérimentations étaient autorisées pendant toute l'année.

D'après les informations reçues, les ingrédients des produits cosmétiques n'ont été testés sur des animaux qu'en Espagne et en France. Ces États membres ont transmis des données détaillées, notamment en ce qui concerne la période pendant laquelle ont eu lieu les expérimentations, les points-limites toxicologiques ainsi que les espèces et le nombre d'animaux utilisés dans le cadre des expérimentations (tableau 2). Les vingt-cinq autres États membres ont indiqué qu'aucune expérimentation animale de cette nature n'a été pratiquée sur leur territoire en 2009.

Nombre d'animaux utilisés dans les États membres (2009) – Tableau 1

	NOMBRE D'ANIMAUX UTILISES	ESPECES D'ANIMAUX UTILISES
ESPAGNE	42	Lapins
FRANCE	302	Rats, lapins et cobayes
Total	344	

Nombre d'animaux utilisés en rapport avec les points-limites toxicologiques (2009) –
Tableau 2

TYPES D'ESSAIS/PAYS	ESPAGNE	FRANCE
Irritation cutanée	24	12
Irritation oculaire	18	3
Sensibilisation cutanée		175
Toxicité non mortelle		72
Autres		40

2.2. Contrôle et suivi des interdictions d'expérimentation et de commercialisation

L'expérimentation animale est strictement réglementée dans les États membres, et son contrôle sera encore renforcé à partir du 1^{er} janvier 2013 grâce à la directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques⁴. Un cas d'expérimentation suspecte a été signalé après la date limite du 11 mars 2009 et les autorités compétentes lui ont réservé la suite appropriée.

Par ailleurs, pour garantir le respect de l'interdiction de *commercialisation*, les États membres ont déclaré avoir eu recours aux instruments de surveillance du marché existants, et principalement au contrôle des dossiers d'informations des produits, conformément à l'article 7 bis, paragraphe 1, point h, de la directive «Cosmétiques». Le contrôle des dispositions relatives aux interdictions d'expérimentation et de commercialisation fait partie d'une liste de vérifications dont ont convenu les vingt-sept pour le contrôle des dossiers des produits. Certains États membres ont indiqué avoir tout particulièrement appelé l'attention des autorités de surveillance du marché sur ces interdictions et avoir dispensé une formation à cet égard. Grâce à l'expérience accumulée jusqu'ici, les États membres n'ont pas constaté d'infractions aux interdictions de commercialisation.

Toutefois, les États membres ont aussi fait remarquer qu'il subsistait encore des obstacles à une surveillance stricte du marché, eu égard aux ressources limitées et au risque de voir les fabricants réduire le contenu des dossiers d'informations des produits afin d'éluder les références aux données concernant les expérimentations animales.

⁴ Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (JO L 276 du 20.10.2010, p. 33).

3. PROGRES ACCOMPLIS EN MATIERE DE MISE AU POINT, DE VALIDATION ET D'ACCEPTATION LEGALE DE METHODES DE SUBSTITUTION

3.1. Dans l'Union européenne

3.1.1. Méthodes de substitution concernant les points-limites relevant de l'échéance de 2009

Les points-limites relevant de l'échéance de 2009 fixée pour l'interdiction de commercialisation sont la corrosivité cutanée, l'irritation cutanée, l'absorption dermique, la mutagénicité/génotoxicité, la phototoxicité, la toxicité aiguë et l'irritation oculaire⁵.

Des méthodes complètes de substitution sont aujourd'hui disponibles pour la corrosivité cutanée, l'irritation cutanée, l'absorption dermique et la phototoxicité, tandis que l'irritation oculaire, la toxicité aiguë et la mutagénicité/génotoxicité ne bénéficient que de méthodes de substitution partielles. Pour ces points-limites, l'interdiction relative à la commercialisation et aux expérimentations est totale; à la différence des points-limites relevant de l'échéance 2013, il n'est donc pas possible de se fier aux données provenant de pays tiers, de sorte que les entreprises du secteur doivent s'appuyer sur les données existantes.

Le règlement (CE) n° 440/2008 de la Commission rassemble toutes les méthodes d'essais réglementaires autorisées pour les points-limites relevant de l'échéance 2009. Un aperçu de ces méthodes est disponible sur le site du *Tracking System for Alternative Test Methods Review, Validation and Approval in the Context of EU Regulations on Chemicals (TSAR)*⁶. Aucune des expérimentations animales concernées n'est spécifique aux cosmétiques, de même qu'aucune des méthodes de substitution validées jusqu'ici n'était applicable aux seuls ingrédients cosmétiques. Dès lors, l'annexe IX de la directive «Cosmétiques» n'a pas été modifiée, et aucune méthode de substitution particulière n'y figure.

Le comité scientifique de l'Union européenne compétent en la matière, le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC), vient d'adopter une version actualisée de ses «Lignes directrices»⁷, qui comporte aussi une description de l'utilisation de méthodes de substitution dans l'évaluation de l'innocuité des produits. En juin 2010, il a publié un avis fixant des critères de base intitulé «*Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients*»⁸.

3.1.1.1 Mutagénicité/génotoxicité

Les essais *in vitro* sur la mutagénicité/génotoxicité ne sont pas encore optimaux, leur trop grande sensibilité pouvant mener à une limitation excessive des ingrédients. C'est pourquoi le Centre européen pour la validation de méthodes alternatives (CEVMA) du Centre commun de recherche travaille actuellement à l'amélioration de la batterie de tests *in vitro* existants. Par ailleurs, les travaux de l'Association européenne de l'industrie cosmétique (Colipa) portent

⁵ Voir les horaires fixés en 2004, SEC(2004) 1210, http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/antest/sec_2004_1210_en.pdf.

⁶ <http://tsar.jrc.ec.europa.eu>.

⁷ *The SCCS'S Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, 7th Revision* (Lignes directrices pour les essais d'évaluation de l'innocuité des ingrédients cosmétiques, 7^e révision), SCCS/1416/11, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_004.pdf.

⁸ SCCS/1358/10, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_002.pdf.

essentiellement sur la mise au point d'essais de génotoxicité fondés sur des modèles de peaux humaines en trois dimensions et sur un programme relatif au métabolisme de la peau humaine axé sur l'évaluation de l'innocuité de substances topiques.

3.1.1.2 Irritation oculaire et toxicité aiguë

Concernant l'irritation oculaire et la toxicité aiguë, plusieurs essais ont été validés par le CEVMA, mais aucun d'entre eux pris individuellement ne peut remplacer totalement l'expérimentation animale dans le cadre de l'évaluation des risques. Des stratégies d'expérimentations combinant les essais validés sont en cours d'élaboration et d'évaluation. D'autres résultats sont attendus en 2011. En ce qui concerne la toxicité aiguë, une méthode d'essai validée précédemment a été évaluée quant à sa capacité de détecter des substances avec une dose létale 50 (LD50) supérieure à 2 000 mg/kg. L'étude fait actuellement l'objet d'une évaluation par les pairs du Comité consultatif scientifique du CEVMA.

3.1.2. Méthodes de substitution concernant les points-limites relevant de l'échéance de 2013

La Commission a entamé une large consultation auprès de spécialistes et du grand public dans le cadre de son évaluation de la disponibilité de méthodes de substitution pour les points-limites relevant de l'échéance de 2013. Les parties intéressées (industries du secteur, organisations non gouvernementales) ainsi que les États membres de l'UE et le CSSC ont été invités à désigner des experts scientifiques. Ces experts, dont les travaux étaient coordonnés par le CEVMA, ont fait le point sur les méthodes de substitution et en ont évalué les perspectives d'avenir. Il leur a aussi été demandé de fournir des estimations réalistes sur le temps requis pour l'élaboration de telles méthodes (lorsqu'elles n'existent pas encore) jusqu'à ce qu'elles soient pratiquement prêtes à être utilisées pour la validation, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'elles remplissent les critères permettant leur utilisation pour la pré-validation⁹. Pour assurer une large participation, la Commission a lancé une consultation publique entre le 23 juillet et le 15 octobre 2010¹⁰ sur le projet de rapport établi par les experts. Une synthèse des résultats de cette consultation peut être consultée sur le site *web* de la Commission¹¹. Si la majorité des personnes interrogées approuvent dans l'ensemble les conclusions du rapport, certaines considèrent toutefois que les méthodes disponibles sont suffisamment au point pour être utilisées dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité des cosmétiques et que l'accent n'a pas suffisamment été mis sur la prévisibilité des méthodes de substitution existantes¹².

Ces consultations ont conduit à l'élaboration d'un rapport d'experts intitulé «*Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics Testing: Current Status and Future Prospects – 2010*» (ci-après «le rapport d'experts»), consultable en ligne sur le site de la Commission¹³ et publié

⁹ Une étude de prévalidation est une étude inter-laboratoires menée à petite échelle visant à évaluer dans quelle mesure un test est suffisamment au point pour être intégré dans une étude formelle de validation à grande échelle.

¹⁰ http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/public_consultation/index_en.htm.

¹¹ Voir http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index_en.htm.

¹² À titre d'exemple, veuillez vous reporter au rapport de la BUAV, «*Meeting the Deadline of the 2013 EU Marketing Ban. A Scientific Review of Non-Animal Tests for Cosmetics*», 2011.

¹³ Voir http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index_en.htm.

dans une revue évaluée par les pairs¹⁴. Ce rapport propose une présentation détaillée des méthodes de substitution en cours d'élaboration.

3.1.2.1. Toxicité par administration répétée

On parle de toxicité par administration répétée lorsqu'une exposition répétée à une substance chimique sur une longue durée provoque un dysfonctionnement de cellules, d'organes ou de systèmes d'organes multiples induisant une détérioration persistante ou insidieuse.

Jusqu'à ce jour, l'élaboration de méthodes de substitution a surtout privilégié la mise au point de méthodes indépendantes visant à prévoir des effets sur des organes cibles spécifiques. Il existe des modèles *in vitro* pour six des cibles les plus courantes de la toxicité par administration répétée (foie, reins, système nerveux central, poumons, système cardiovasculaire et système hématopoïétique). Toutefois, pour pouvoir procéder à une évaluation quantitative des risques, une démarche intégrée, c'est-à-dire une méthode fondée sur la compréhension du mode d'action et de perturbation des processus biologiques à l'origine de la toxicité, s'impose.

Outre les techniques *in vitro*, de premières tentatives de techniques de modélisation informatique ont semblé donner à penser qu'il était possible d'élaborer des modèles garantissant des prévisions significatives en matière de toxicité chronique ou par administration répétée. À l'heure actuelle, de tels modèles sont rares. Sont aussi apparues, ces dernières années, des technologies dites en «-omique», dont l'objectif est de comprendre et, *in fine*, de pouvoir prédire la toxicité.

Cependant, la plupart de ces tests et instruments n'en sont encore qu'au stade de la recherche et du développement. Si ces méthodes peuvent se révéler utiles pour détecter les risques de toxicité pour les organes cibles ou pour obtenir des informations mécanistiques, aucune d'entre elles n'est actuellement jugée adaptée à une évaluation quantitative des risques en matière de toxicité par administration répétée. Il convient à cet effet de mettre au point une méthode intégrée.

Afin de faire face au manque de méthodes de substitution à l'expérimentation animale dans l'évaluation des effets toxiques liés à une exposition chronique, la Commission a lancé une initiative de recherche dotée d'une enveloppe de 25 000 000 EUR et intitulée «*Towards the replacement of repeated dose systemic toxicity testing in human safety assessment*»¹⁵. Sept nouveaux projets de recherche dans ce domaine ont ainsi démarré en janvier 2011. Ces travaux feront l'objet d'une étroite collaboration qui devrait permettre de jeter les bases scientifiques de futures méthodes d'essai en matière de sécurité, plus rapides et plus économiques que les expérimentations animales, et d'une valeur prédictive plus élevée. Plus de soixante-dix universités européennes, instituts publics et sociétés de recherche uniront leurs efforts dans ce sens. Colipa s'est engagée à contribuer à ces projets en versant un montant complémentaire de 25 000 000 EUR.

En conclusion, d'après les estimations, des méthodes permettant le remplacement complet des expérimentations sur les animaux par des stratégies ou des méthodes d'essai réglementaires autorisées ne devraient pas être disponibles d'ici à la fin de 2013. Face aux énormes

¹⁴ «Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects—2010» dans *Archives of Toxicology*: volume 85, numéro 5(2011), page 367.

¹⁵ *FP7-Health-2010-Alternative Testing*.

difficultés que suscite le remplacement complet des méthodes concernant la toxicité par administration répétée, les experts n'ont pas été en mesure d'arrêter un calendrier précis pour cette échéance.

Un des points-limites spécifiques utilisés pour évaluer la toxicité par administration répétée est la sensibilisation cutanée. Il s'agit du point-limite toxicologique associé aux substances chimiques qui ont la capacité intrinsèque de provoquer des allergies cutanées.

Plusieurs méthodes d'expérimentation non animale ayant pour objectif la détection des dangers sont actuellement à l'étude; toutefois, les données fournies par ces méthodes d'analyse ne fournissent pas d'informations sur la puissance des produits, si bien que les décisions en matière d'évaluation des risques ne pourront être prises sur la base de ces seules données. Pour parvenir au remplacement complet des essais *in vivo* actuels, il ne sera pas nécessaire d'imiter toutes les étapes mécanistiques de la sensibilisation cutanée. Cependant, il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de prédire quelles sont les combinaisons d'essais nécessaires à la récolte de données sur la puissance de chaque substance chimique et de chaque scénario d'exposition. C'est pourquoi une boîte à outils portant sur diverses étapes mécanistiques et permettant de recueillir les informations voulues a été mise au point. Par ailleurs, les efforts précédemment déployés par Colipa ont abouti à l'élaboration réussie de trois méthodes de tests *in vitro* pour la détection d'agents sensibilisants potentiels¹⁶. Il existe actuellement neuf projets de recherche et développement en cours chez Colipa dans ce domaine.

En conclusion, les experts pensent qu'il ne sera pas possible de procéder au remplacement complet des méthodes *in vivo* pour 2013. Ils estiment toutefois qu'à l'horizon 2017-2019, l'état de la science permettra de fournir les informations nécessaires à des prises de décision en matière d'évaluation des risques de sensibilisation cutanée grâce à une boîte à outils de méthodes d'expérimentation non animale. Une détection des dangers en l'absence d'informations sur la puissance des produits serait possible avant cette date et permettrait la détection d'agents non sensibilisants.

Un autre point-limite spécifique pour la toxicité par administration répétée est la carcinogénicité. La carcinogénèse est un processus complexe, long et multifactoriel, qui consiste en une succession d'étapes. Par convention, les agents cancérigènes ont été divisés en deux catégories, en fonction de leur mode d'action présumé: les agents cancérigènes génotoxiques, qui compromettent l'intégrité du génome par interaction avec l'ADN ou le système des cellules, et les agents cancérigènes non génotoxiques, qui produisent leurs effets cancérigènes par d'autres mécanismes.

Il est admis qu'une combinaison d'études *in vitro* et *in vivo* à plus court terme comprenant des essais de génotoxicité peut fournir suffisamment d'informations pour permettre une évaluation du potentiel génotoxique des substances. Des études de toxicité par administration répétée (généralement pendant 90 jours) sont nécessaires pour évaluer les risques posés par des substances chimiques non génotoxiques.

Plusieurs tests *in vitro* à court terme à différents stades de développement et d'acceptation sont disponibles, mais ils ne suffiront pas à l'heure actuelle pour remplacer complètement les

¹⁶ L'essai de liaison directe sur la réactivité peptidique (DPRA), le test d'activation de la lignée cellulaire humaine (*h*-CLAT) et le test de sensibilisation cutanée basé sur la myéloïde U937 (MUSST).

expérimentations animales nécessaires pour confirmer l'innocuité d'ingrédients cosmétiques. Les méthodes de substitution actuelles sont exclusivement axées sur l'évaluation des risques et ne peuvent être utilisées aujourd'hui pour étayer une évaluation des risques sur la base des informations quantitatives des relations doses-réponses nécessaires. Toutefois, pour certaines classes de substances chimiques, les méthodes d'expérimentation non animale disponibles pourraient suffire à écarter un potentiel cancérogène dans le cadre d'une méthode fondée sur la force probante de l'ensemble des données disponibles.

Les experts arrivent à la conclusion que des méthodes de substitution ne seront pas disponibles d'ici à 2013 et ils ne sont pas en mesure de fixer une échéance pour le remplacement complet des expérimentations animales auxquelles il faut actuellement recourir pour pouvoir procéder à une évaluation complète des risques cancérogènes des substances chimiques.

3.1.2.2. Toxicité pour la reproduction

La toxicité pour la reproduction concerne toute une série d'effets nocifs susceptibles de se produire au cours de différents stades du cycle reproductif, à la suite d'une ou de plusieurs expositions à une substance toxique, y compris des effets sur la fertilité, le comportement sexuel, la nidation des embryons, le développement de l'embryon ou du fœtus, la parturition, l'adaptation post-natale et, ultérieurement, les étapes menant à la maturité sexuelle.

Le développement embryo-fœtal est considéré comme l'une des étapes les plus critiques du cycle reproductif. Des efforts considérables ont été consacrés à l'élaboration d'essais *in vitro* prometteurs, tels que des tests sur des embryons de poissons-zèbres ou des modèles de cellules-souches embryonnaires pluripotentes, pour permettre la détection du potentiel tératogène des substances. Cependant, il convient de définir plus avant le rôle des méthodes de substitution en tant qu'éléments de stratégies d'expérimentation intégrées dans le cadre d'évaluations de toxicité réglementaires, en dehors de leur rôle actuel en tant que support mécanistique et en tant qu'outils de dépistage.

La complexité de la reproduction des mammifères est telle que des stratégies d'expérimentation intégrées sont nécessaires si l'on veut satisfaire à tous les critères requis dans le cadre d'une détection des dangers et d'une évaluation des risques. L'utilisation de bases de données détaillées constituées récemment, rassemblant des informations toxicologiques recueillies à partir d'expérimentations animales normalisées, semble prometteuse.

D'après les experts, la mise au point d'une stratégie d'expérimentation durera plus de dix ans.

3.1.2.3. Toxicocinétique

La toxicocinétique permet de recueillir des informations sur la pénétration et le devenir dans l'organisme d'une substance toxique, y compris son absorption, sa distribution, son métabolisme [production de métabolites tantôt moins toxiques (détoxication), tantôt plus toxiques] et son excrétion.

La toxicocinétique constitue un fournisseur essentiel et central d'informations dans le cadre des stratégies d'expérimentations non animales de toxicité systémique. Il existe toute une série de méthodes *in vitro/in silico* à divers stades de développement pour la plupart des étapes et mécanismes qui déterminent la toxicocinétique des substances cosmétiques.

Certaines de ces méthodes ont fait l'objet de projets financés par des fonds de l'Union européenne, tels que Predict-IV. En revanche, aucune méthode *in vitro/in silico* n'existe pour l'excrétion. De plus, peu de recherches ont été menées sur l'absorption par les alvéoles pulmonaires; il s'agit pourtant d'une des voies d'exposition privilégiées des cosmétiques et il faut, à ce titre, intensifier les travaux de recherche et développement dans ce domaine.

Les experts estiment qu'au moins cinq à sept années seront nécessaires à la mise au point de méthodes de substitution aptes à prédire l'excrétion par voie rénale ou biliaire, de même que l'absorption dans les poumons. Toutefois, la mise au point d'une stratégie intégrée permettant de relier les résultats des méthodes *in vitro/in silico* grâce à des modèles de toxicocinétique *in silico* pour aboutir au remplacement complet des expérimentations animales nécessitera encore plus de temps.

3.2. Au niveau international

La Commission a placé les questions de la validation et de l'acceptation légale des méthodes de substitution parmi ses priorités dans les dialogues sectoriels en matière de réglementation, tant au niveau multilatéral qu'au niveau bilatéral.

3.2.1. Au niveau multilatéral

La Commission continue à travailler en étroite collaboration avec ses homologues des États-Unis, du Japon et du Canada dans le cadre de la coopération internationale relative à la réglementation des produits cosmétiques [*International Cooperation on Cosmetic Regulation (ICCR)*]. À cet égard, le cadre pour une coopération internationale relative aux méthodes de substitution à l'expérimentation animale (*ICATM*), mis en place en septembre 2008, s'est concrétisé avec la signature d'un protocole de coopération en avril 2009, et est à présent bien implanté. Les membres de l'ICATM collaborent activement à la validation de méthodes de substitution et font régulièrement rapport à l'ICCR. L'organisme de validation de la Corée du Sud a rejoint l'ICATM en mars 2011.

À côté de ces efforts, la Commission joue un rôle de premier plan dans la défense de l'élaboration et de la validation de méthodes de substitution à l'expérimentation animale au sein de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

En 2010, l'OCDE a adopté un document présentant les lignes directrices et les orientations en matière de méthodes de substitution à l'expérimentation animale, qui se fonde sur des études de validation et des évaluations menées par les organismes de validation de l'ICATM dans le domaine de l'irritation cutanée [nouvelle ligne directrice (LD) 439 pour trois méthodes d'essais *in vitro*], de la toxicité génétique (nouvelle LD 487 pour la méthode d'essai *in vitro* de micronoyaux), ainsi que des méthodes réduisant et affinant les tests dans le domaine de la sensibilisation cutanée et de la toxicité aiguë par voie orale. Plusieurs études de validation internationales sont en cours auprès des organismes de l'ICATM.

3.2.2. Au niveau bilatéral

Les questions relatives à la validation et à l'acceptation légale de méthodes de substitution sont également au cœur des divers dialogues bilatéraux en matière de réglementation avec les principaux partenaires commerciaux, et notamment avec les États-Unis et le Japon, qui sont aussi membres de l'ICCR. L'accent est également mis sur ces questions dans les contacts bilatéraux avec la Chine.

4. CONCLUSIONS

Globalement, la conclusion et les perspectives sont encourageantes si l'on considère les progrès réalisés depuis 2003, année de l'introduction des dispositions actuelles. L'expérimentation animale en vue d'évaluer la sécurité des produits cosmétiques dans l'Union européenne appartient définitivement au passé. L'interdiction des expérimentations est bien appliquée et contrôlée. Au fil des ans, un nombre toujours plus petit d'animaux a été utilisé: 344 au cours des premiers mois de l'année 2009 selon les données enregistrées, avant l'entrée en vigueur de l'interdiction complète des expérimentations.

Concernant l'échéance de 2009, des méthodes de substitution sont actuellement disponibles pour cinq des sept points-limites utilisés pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques. Concernant la mutagénicité/génotoxicité, les méthodes existantes sont en voie d'amélioration. Pour les deux autres points-limites, l'irritation oculaire et la toxicité aiguë, des progrès sont réalisés.

En ce qui concerne l'échéance de 2013, des méthodes de substitution validées ne seront disponibles pour aucun des trois points-limites toxicologiques avant l'entrée en vigueur de l'interdiction de commercialisation. Grâce aux efforts considérables qui ont été consentis, certaines méthodes de substitution partielle sont disponibles. Toutefois, un remplacement complet ne semble pas encore possible.

Des progrès ont aussi été réalisés dans le contexte de la coopération internationale: l'Union européenne contribue à renforcer la confiance envers les méthodes de substitution et, en unissant ses ressources à celles de ses partenaires internationaux, travaille à la validation de ces méthodes. Une autre réussite réside dans le renforcement du cadre global de l'expérimentation animale, grâce à l'adoption de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, qui a notablement renforcé le rôle de la validation et du CEVMA. Le présent rapport montre également que des ressources considérables ont été allouées à la recherche et continueront de l'être¹⁷, et que l'industrie cosmétique joue un rôle actif et significatif.

La Commission procède actuellement à une évaluation complète des éventuelles répercussions de la situation exposée dans le présent rapport sur le bien-être des animaux, sur la sécurité des produits cosmétiques à la disposition des consommateurs dans l'Union européenne et sur le contexte socio-économique¹⁸. Elle étudie actuellement toutes les pistes et décidera de l'opportunité de faire une proposition au Parlement européen et au Conseil en ce qui concerne l'échéance de 2013 sur la base des résultats de l'analyse d'impact précitée.

¹⁷ Pour un aperçu des efforts de recherche dans ce domaine, veuillez vous reporter au rapport *Alternative Testing Strategies – Progress Report 2010; Replacing, Reducing and refining use of animals in research* (<http://axlr8.eu/axlr8-2010-progress-report.pdf>).

¹⁸ Voir à ce sujet les informations recueillies à l'occasion d'une consultation ciblée auprès des parties intéressées: http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/stakeholders_consultation_en.htm.