

**Annexe 1:**

**IMPUTABILITÉ DES  
EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AUX PRODUITS  
COSMÉTIQUES**

## RÉSUMÉ

Une méthode d'imputabilité des effets indésirables pouvant être liés à des produits cosmétiques a été élaborée par un groupe d'experts.

Cette méthode, reproductible, rationnelle, harmonisée et normalisée, a pour objet d'évaluer la relation de cause à effet d'un produit cosmétique face à une manifestation clinique et/ou paraclinique déterminée.

La méthode repose sur six critères, répartis en deux groupes, permettant de définir une échelle chronologique et une échelle sémiologique.

Par convention, la méthode doit être utilisée séparément pour chaque produit cosmétique, sans tenir compte du degré d'imputabilité des produits associés.

Un système de vigilance sanitaire a deux objectifs fondamentaux:

- recueillir et déterminer les effets indésirables pour l'homme, liés directement ou non à l'utilisation d'une technique, d'un traitement ou d'un produit;
- analyser les données collectées afin de mettre en place des mesures correctrices ou préventives.

Différents champs d'activités peuvent être concernés par le processus de vigilance: l'amélioration des connaissances, l'épidémiologie, la veille, la détection des signaux et l'alerte.

Les effets indésirables peuvent survenir de manière aléatoire, ou être liés à des circonstances ou des associations de circonstances, ou à des caractéristiques particulières de chaque individu.

Pour un certain nombre de raisons, notamment épidémiologiques, il peut être utile de recenser les effets déjà connus pour en définir la fréquence et en analyser plus finement les facteurs déterminants. Cette fréquence, associée à la gravité, permet d'établir la criticité de l'effet indésirable qui est un des éléments essentiels pour la gestion du risque.

Cependant, il est essentiel de pouvoir déceler les effets indésirables indépendamment des connaissances scientifiques du moment, notamment celles de l'entité chargée de la notification et de celle chargée de la surveillance. Pour cela, il est indispensable de ne pas rejeter des effets indésirables notifiés au prétexte que l'on ne peut déterminer le lien causal.

Il est acquis, pour tous les professionnels des soins de santé, que l'évaluation des effets indésirables liés aux produits de santé ne peut être purement subjective. Les conséquences qui en découlent, tant au niveau de la santé qu'au niveau des décisions industrielles, sont suffisamment importantes pour justifier l'emploi d'une méthode de diagnostic objective et spécifique.

Une telle méthode, dite «méthode d'imputabilité», a pour but d'estimer le degré de cause à effet d'un (ou de plusieurs) produit(s) de santé dans l'apparition d'un effet indésirable.

S'agissant d'une démarche normalisée, son principal avantage est d'éliminer les divergences d'opinion pouvant exister entre plusieurs observateurs (voir les références 1 à 3). De telles méthodes sont couramment appliquées en France pour la plupart des produits de santé et recommandées au niveau européen pour les produits cosmétiques [Colipa (réf. 7), Conseil de l'Europe (réf. 8)]. En France, la première méthode d'imputabilité utilisée et publiée est celle de la pharmacovigilance (voir les références 4 et 5) et il n'existait pas de méthode française harmonisée pour les produits cosmétiques.

À l'initiative de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), un groupe d'experts s'est attaché à élaborer une «méthode d'imputabilité», adaptée à la spécificité des effets indésirables pouvant être observés à la suite de l'utilisation de produits cosmétiques.

L'approche appliquée pour élaborer cet outil a établi un certain nombre de principes:

- la définition des objectifs poursuivis: élaborer une méthode générale, applicable quel que soit le produit cosmétique et quelle que soit la nature de la manifestation observée;
- la définition du but visé par la méthode: permettre de qualifier le degré de relation existant entre un produit cosmétique suspecté et un effet indésirable observé;
- la définition de critères pertinents, concourant à retenir une relation de cause à effet;
- l'analyse de ces critères fondée sur les résultats attendus et les pondérations à leur accorder;
- la combinaison de ces critères sous la forme d'une table de décision;
- la validation de la méthode selon une double approche:
  - théorique, par le contrôle de la pertinence des résultats obtenus;
  - expérimentale, par l'utilisation de la méthode en situations réelles.

Comme pour toutes les méthodes d'imputabilité (réf. 6), son utilisation:

- n'est possible qu'après l'obtention d'un minimum d'informations;
- doit être indépendante pour chaque produit cosmétique qui a été utilisé avant la survenue de l'effet indésirable;
- peut requérir une expertise médicale spécialisée, toujours conseillée devant une observation complexe, ou en cas de conséquences jugées comme graves pour la santé de l'utilisateur.

Cette recherche d'informations doit permettre de trouver une autre cause, qui semblerait plus vraisemblable que le produit cosmétique dans la genèse de l'effet indésirable.

Le groupe d'experts a établi un ensemble de critères intrinsèques, ne faisant intervenir aucune donnée autre que celles issues de l'observation individuelle, pour calculer deux types d'échelle:

- une échelle chronologique, et
- une échelle sémiologique.

## ***Échelle chronologique***

L'échelle chronologique est obtenue à partir des informations relatives au délai entre la ou les utilisations du produit cosmétique et l'apparition des symptômes.

Le délai (temps écoulé) entre l'utilisation du produit cosmétique et l'apparition de l'effet indésirable présumé peut-être:

- compatible, c'est-à-dire habituel par rapport à la symptomatologie rapportée;
- peu compatible, c'est-à-dire inhabituel par rapport à la symptomatologie rapportée;
- inconnu;
- incompatible, lorsque la manifestation clinique ou paraclinique a débuté avant l'utilisation du produit cosmétique ou lorsque le délai est trop bref par rapport à la genèse de la symptomatologie observée.  
En cas de délai incompatible, la responsabilité du produit cosmétique dans l'apparition de l'effet indésirable est exclue.

## ***Échelle sémiologique***

Elle est obtenue à partir des informations relatives à la nature de la manifestation indésirable, aux résultats d'examens complémentaires spécifiques qui ont pu être réalisés, ou d'une réexposition au produit cosmétique.

### **a) Symptomatologie**

La symptomatologie est définie comme un faisceau de symptômes, enregistrés de manière aussi exhaustive que possible au moment de l'étude du cas, permettant de présenter un diagnostic. L'absence de diagnostic n'est, en aucun cas, un obstacle à l'utilisation de la présente méthode.

La symptomatologie est évocatrice de l'utilisation d'un produit cosmétique lorsque les symptômes observés concordent du point de vue de la localisation, de l'effet ou de l'évolution avec la nature ou le mode d'utilisation du produit.

Elle n'est que peu ou pas évocatrice dans les autres cas.

La collecte des informations pourra, dans certains cas, aboutir à la mise en évidence de facteurs ayant pu favoriser l'apparition de l'effet indésirable, en atténuer ou en accentuer l'expression clinique. Bien qu'ils puissent jouer un rôle important, ces facteurs n'ont pas été retenus dans la méthode, pour des raisons de simplicité.

### **b) Examens complémentaires (EC)**

Ils doivent être fiables, spécifiques de la manifestation observée et réalisés par des médecins spécialisés.

Les résultats de ces examens sont côtés:

- EC (+): positif;
- EC (-): négatif;
- EC (?), si aucun examen n'a été réalisé ou en cas de résultats douteux.

### **c) Réexposition au produit cosmétique (R)**

Après disparition des signes cliniques, l'apparition des manifestations après réexposition au produit cosmétique, fortuite ou non, permet d'envisager trois possibilités:

- R (+, positive): la symptomatologie initiale récidive avec la même intensité ou de façon plus intense lorsque l'utilisateur est réexposé au produit;
- R (?): il n'y a pas eu de réexposition au produit ou les conditions de la réexposition ne sont pas les mêmes que celles de l'exposition initiale;
- R (-, négative): la manifestation ne récidive pas lorsque l'utilisateur est réexposé au produit.

Pour être considérée comme négative, la réexposition doit être réalisée dans des conditions similaires d'utilisation du produit cosmétique (produit identique, modalités identiques, durée identique, etc.), et ne pas s'accompagner d'une manifestation indésirable superposable (symptômes et localisation identiques, délai d'apparition identique, etc.).

La combinaison de ces échelles dans une table de décision (tableau 1) ou un arbre de décision (tableau 2) permet de définir cinq niveaux d'imputabilité: très vraisemblable, vraisemblable, possible, douteux et exclu.

Dans cette table de décision, il est défini, par principe, que le niveau d'imputabilité est exclu si le délai est jugé incompatible.

Lorsque d'autres étiologies sont possibles pour expliquer un effet indésirable observé, celles-ci diminueraient la force du lien présumé entre le produit cosmétique concerné et l'effet indésirable en question, et par conséquent, l'imputabilité serait diminuée d'un niveau sans jamais atteindre le niveau «exclu».

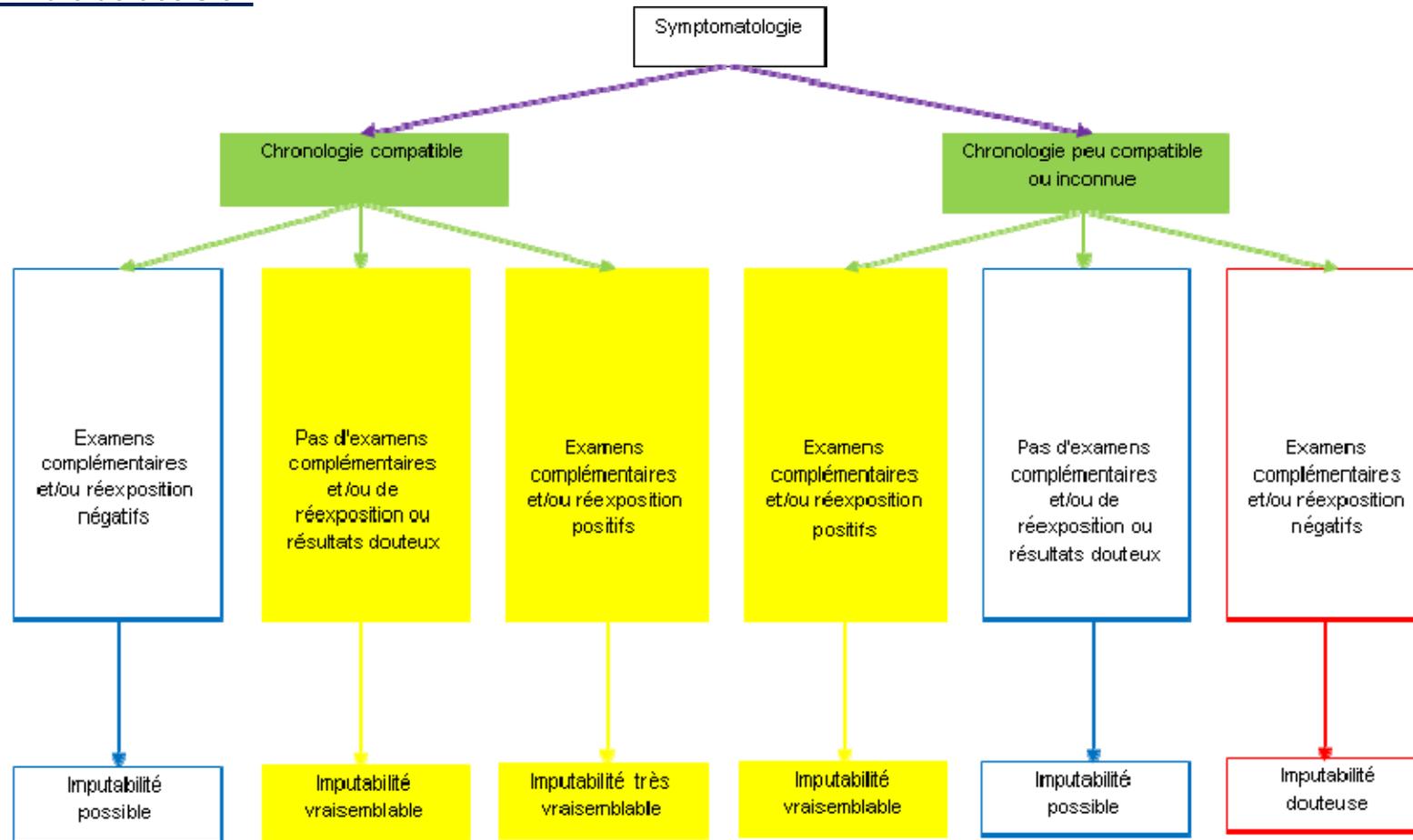
Dans le cas où une autre étiologie expliquant l'effet indésirable observé a pu être démontrée, validée médicalement et documentée, le lien présumé entre le produit cosmétique concerné et l'effet indésirable en question est exclu dans ce cas particulier. Cette autre étiologie devra être validée médicalement par un médecin spécialiste de l'organe concerné, et si possible notifiée par écrit.

Les cas exclus feront l'objet d'une réévaluation régulière en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

**Tableau 1: Table de décision**

Symptomatologie	ÉVOCATRICE de l'utilisation du produit cosmétique			PEU OU PAS ÉVOCATRICE de l'utilisation du produit cosmétique		
	R et/ou EC +	R et/ou EC ?	R et/ou EC -	R et/ou EC +	R et/ou EC ?	R et/ou EC -
Délai entre exposition et apparition des symptômes						
<b>Compatible</b>	Très vraisemblable	Vraisemblable	Possible	Vraisemblable	Possible	Douteux
<b>Peu compatible ou inconnu</b>	Vraisemblable	Possible	Douteux	Possible	Douteux	Douteux
<b>Incompatible</b>	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu

**Tableau 2: Arbre de décision**



**Symptomatologie:** Si la symptomatologie n'est pas évocatrice (en d'autres termes, elle ne suggère pas que le produit comporte un effet indésirable), le degré final de relation causale diminue d'un niveau (de «très vraisemblable» à «vraisemblable» ou de «vraisemblable» à «possible» ou de «possible» à «douteux»).

**Chronologie compatible:** signifie que le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes et entre la cessation de l'utilisation du produit et la disparition des symptômes est plausible d'un point de vue médical et peut être raisonnablement attendu dans le cas de l'utilisation du produit et de la manifestation indésirable. Si la chronologie n'est pas compatible, un lien causal est **exclu**.

Cette table de décision permet de retenir les définitions suivantes:

<p><b>Imputabilité TRÈS VRAISEMBLABLE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents<sup>(1)</sup> ou la réexposition au produit fini est positive<sup>(2)</sup>.</li> </ul>
<p><b>Imputabilité VRAISEMBLABLE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible;</li> <li>- et il n'y a eu ni examen complémentaire spécifique pertinent<sup>(1)</sup>, ni réexposition<sup>(2)</sup> ou encore les résultats de la réexposition ou les résultats des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents<sup>(1)</sup> ou la réexposition au produit fini est positive<sup>(2)</sup>.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique n'est que peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents<sup>(1)</sup> ou la réexposition au produit fini est positive<sup>(2)</sup>.</li> </ul>
<p><b>Imputabilité POSSIBLE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques pertinents<sup>(1)</sup> ou la réexposition<sup>(2)</sup> sont négatifs.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu;</li> <li>- et il n'y a eu ni examen complémentaire spécifique pertinent<sup>(1)</sup>, ni réexposition<sup>(2)</sup>, ou encore les résultats de la réexposition ou les résultats des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique n'est que peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible;</li> <li>- et il n'y a eu ni examen complémentaire pertinent<sup>(1)</sup>, ni réexposition<sup>(2)</sup> ou encore, les résultats de la réexposition ou les résultats des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique n'est que peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents<sup>(1)</sup> ou la réexposition au produit fini est positive<sup>(2)</sup>.</li> </ul>

<p><b>Imputabilité DOUTEUSE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques<sup>(1)</sup> ou la réexposition<sup>(2)</sup> au produit fini sont négatifs.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique n'est que peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques<sup>(1)</sup> ou la réexposition<sup>(2)</sup> au produit fini sont négatifs.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique n'est que peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu;</li> <li>- et il n'y a eu ni examen complémentaire spécifique pertinent<sup>(1)</sup>, ni réexposition<sup>(2)</sup>, ou encore les résultats de la réexposition ou les résultats des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la symptomatologie clinique n'est que peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit;</li> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu;</li> <li>- et les examens complémentaires spécifiques<sup>(1)</sup> ou la réexposition<sup>(2)</sup> au produit fini sont négatifs.</li> </ul>
<p><b>Imputabilité EXCLUE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est incompatible.</li> </ul> <p>Ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une autre étiologie a été démontrée, validée médicalement et documentée.</li> </ul>

<sup>(1)</sup> Les examens complémentaires réalisés pour l'objectivation d'un effet indésirable doivent être spécifiques et pertinents: ils doivent répondre à un protocole établi et permettre une interprétation normalisée. Ces examens spécifiques et pertinents devront être clairement définis.

<sup>(2)</sup> La réexposition peut se faire de façon contrôlée ou non. En effet, l'utilisateur peut spontanément être réexposé au produit ayant provoqué l'effet indésirable, ou encore la réexposition à ce produit peut être réalisée dans le cadre d'un protocole spécifique.

Une méthode d'imputabilité constitue un outil important pour garantir une démarche homogène et rigoureuse dans l'évaluation de la force du lien existant entre un produit de santé et l'apparition d'un effet indésirable. Cet outil d'évaluation s'ajoute à l'expertise clinique et à la connaissance des produits concernés, qui restent indispensables.

La méthode qui est ici proposée, spécifique aux produits cosmétiques, vient compléter celles qui sont communément utilisées pour les autres produits de santé.

Cette méthode ne doit pas être considérée comme définitive en soi et devra faire l'objet d'une actualisation sur la base de l'expérience acquise lors de son utilisation à large échelle.

### Références bibliographiques

1. B. Bégaud, A. Boisseau, H. Albin. *Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments*. *Thérapie*, 1981, 36, 65-70.
2. H. Albin, B. Bégaud, A. Boisseau, J. Dangoumeau. *Validation des publications d'effets indésirables par une méthode d'imputabilité*. *Thérapie*, 1980, 35, 571-76.
3. J.C. Péré, B. Bégaud, F. Haramburu, H. Albin. *Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie*. *Thérapie*, 1984, 39, 279-89.
4. J. Dangoumeau, J.C. Evreux, J. Jouglard. *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments*. *Thérapie*, 1978, 33, 373-81.
5. B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. *Actualisation de la méthode utilisée en France*. *Thérapie*, 1985, 40, 11-8.
6. G. Lagier, M. Vincens, B. Lefebure, J.H. Frêlon. *Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance*. *Thérapie*, 1983, 38, 295-302.
7. *COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports* (Lignes directrices sur la gestion des notifications de manifestations indésirables, COLIPA). 23 août 2005 (site internet: <http://www.colipa.eu/publications.html?Itemid=0&catid=2&task=viewprod&id=62>).
8. Conseil de l'Europe, Comité des Ministres, 979<sup>e</sup> réunion des Délégués des Ministres: Résolution ResAP(2006)1E relative à un système de veille concernant les effets indésirables des produits cosmétiques «cosmétovigilance» en Europe destiné à protéger la santé publique (site internet: <http://www.coe.int>).