



Commission des Communautés européennes

**environnement
et qualité de la vie**

**RAPPORTS
du comité scientifique de cosmétologie**
(quatrième série)



Rapport

EUR 10305 FR

Commission des Communautés européennes

environnement et qualité de la vie

RAPPORTS du comité scientifique de cosmétologie (quatrième série)

Direction générale
Environnement, protection des consommateurs et sécurité nucléaire

1986

44.931
✓
EUR 10305.FB

Publié par :
COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES
Direction générale
Marché de l'information et innovation
Bâtiment Jean Monnet
LUXEMBOURG

AVERTISSEMENT

Ni la Commission des Communautés européennes, ni aucune autre personne agissant au nom de la Commission, n'est responsable de l'usage qui pourrait être fait des informations ci-après.

Cette publication est éditée aussi dans les langues suivantes :

DA	ISBN 92-825-5981-5
DE	ISBN 92-825-5982-3
EN	ISBN 92-825-5983-1
IT	ISBN 92-825-5985-8
NL	ISBN 92-825-5986-6

Une fiche bibliographique figure à la fin de l'ouvrage

Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés européennes, 1986
ISBN 92-825-5984-X N° de catalogue : CD-NO-85-028-FR-C

© CECA-CEE-CEEA, Bruxelles · Luxembourg, 1986

Printed in Belgium

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
AVANT-PROPOS	V
COMPOSITION DU COMITE SCIENTIFIQUE DE COSMETOLOGIE	VI
RAPPORTS DU COMITE SCIENTIFIQUE DE COSMETOLOGIE CONCERNANT	
- l'usage de l'hydroquinone comme agent d'éclaircissement de la peau	1
(avis émis le 24 février 1983)	
- l'usage du nitrate d'argent dans les produits cosmétiques pour la coloration des cils et des sourcils	4
(avis émis le 26 mai 1983)	
- l'usage du disulfure de sélénium dans les shampoings	6
(avis émis le 20 septembre 1983)	
- l'usage du peroxyde de benzoyle dans les produits cosmétiques ..	9
(avis émis le 29 novembre 1983)	
- l'usage du fluorhydrate de nicométhanol dans les produits d'hygiène buccale	13
(avis émis le 29 novembre 1983)	
- l'avis complémentaire concernant l'usage du 1,1,1-trichloroéthane (méthylchloroforme) dans les produits cosmétiques	17
(avis émis le 22 mai 1984)	
- certains complexes de zirconium utilisés dans les antitranspirants	20
(avis émis le 22 mai 1984)	
- l'avis complémentaire concernant l'usage du peroxyde de benzoyle	25
(avis émis le 17 décembre 1984)	

AVANT-PROPOS

Le Comité Scientifique de Cosmétologie a été institué par décision de la Commission 78/45/CEE du 19 décembre 1977 (JO n° L 13 du 17.1.1978, p. 1), afin que celle-ci puisse recueillir des avis éclairés sur tout problème de caractère scientifique et technique dans le domaine des produits cosmétiques et notamment sur les substances utilisées dans la préparation des produits cosmétiques, sur la composition et les conditions d'utilisation de ces produits.

Les Membres du Comité sont des hommes de science, indépendants, hautement qualifiés dans les domaines ayant trait à la médecine, à la toxicologie, à la biologie, à la chimie ou autres disciplines similaires.

Le secrétariat du Comité est assuré par la Direction générale de l'environnement, de la protection des consommateurs et de la sécurité nucléaire.

La quatrième série de rapports du Comité, qui fait l'objet de ce recueil, reproduit les avis données à la date indiquée dans les titres individuels.

Composition du Comité Scientifique de Cosmétologie

Professeur	P. AGACHE	
Professeur	A.P. DE GROOT	
Professeur	J. DONY	(2)
Docteur	O. ENJOLRAS	
Professeur	F.A. FAIRWEATHER	
Docteur	R. GOULDING	(1)
Professeur	A. HILDEBRANDT	
Professeur	N. LOPRIENO	
Docteur	L.G. MILLARD	(3)
Professeur	L. MUSCARDIN	
Professeur	D.P. O'MAHONY	
Professeur	J. SCHOU	
Professeur	G. STÜTTGEN	(2)
Docteur	G.J. van ESCH	

(1) Elu Président le 17.12.1984

(2) Elu Vice-Président le 17.12.1984

(3) Nommé le 19.9.1984

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE COSMETOLOGIE
CONCERNANT L'USAGE DE L'HYDROQUINONE
COMME AGENT D'ECLAIRCISSEMENT DE LA PEAU

(Avis émis le 24.2.1983)

MANDAT DU COMITE

Donner son avis sur l'emploi de l'hydroquinone dans les crèmes et lotions pour dépigmenter la peau par application topique localisée à la concentration maximale de 2 % dans le produit cosmétique fini.

CONCLUSION

Prenant en considération le risque présenté par d'autres agents dépigmentants, le Comité peut accepter l'usage de l'hydroquinone à la concentration maximale de 2 % dans les produits cosmétiques pour la dépigmentation des zones mélanotiques localisées à condition que les précautions d'usage soient largement précisées par l'étiquetage (voir § 14).

HISTORIQUE

1. La Directive du Conseil 76/768/CEE concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques, modifiée la dernière fois par la directive 82/368/CEE autorise l'hydroquinone uniquement comme colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux à la concentration maximale de 2 % dans le produit cosmétique fini (Annexe III, première partie, numéro 14).
2. L'usage de l'hydroquinone, comme agent d'éclaircissement de la peau, est exclu du champ d'application de ladite directive (Annexe V), c'est-à-dire que les Etats membres peuvent prendre à l'égard de cet usage toute disposition qu'ils jugent utile.
3. Néanmoins, le Conseil a invité la Commission à examiner si l'hydroquinone pouvait être admise au niveau communautaire pour d'autres usages que la coloration des cheveux.

4. Par conséquent, le Comité est invité à émettre un avis sur l'emploi de l'hydroquinone dans les crèmes et lotions pour dépigmenter la peau par application topique localisée à la concentration maximale de 2 % dans le produit cosmétique fini.

DISCUSSION

5. Les essais de toxicité aigue conduits sur plusieurs espèces animales par différentes voies d'administration indiquent que l'hydroquinone est moins toxique par voie dermique ($LD_{50} > 900$ mg/kg pour le rat) que par voie orale (LD_{50} de l'ordre de 350 mg/kg) et par voies i.v., i.p., et s.c. (LD_{50} de l'ordre de 170 mg/kg).
6. En solution aqueuse à 5 %, l'hydroquinone n'est pas irritante pour l'oeil du lapin. Elle est légèrement irritante pour la peau du lapin lorsqu'elle est appliquée sous occlusion à la concentration de 4,6 % dans une crème. Chez l'homme, au cours des traitements dépigmentants on note des effets irritants pour la peau, liés à l'utilisation de concentration supérieures à 4 %.
7. 2 essais de maximalisation menés sur cobaye n'ont révélé aucun pouvoir sensibilisant.
8. L'hydroquinone est absorbée lentement à travers la peau humaine et rapidement éliminée par les fèces et l'urine.
9. Dans une étude de toxicité à court terme (63 jours) et à moyen terme (6 mois) par voie orale chez le rat, on observe à haute dose, des effets sur la moëlle osseuse, des modifications de la formule sanguine, une réduction du poids corporel et des changements dystrophiques de plusieurs organes en particulier le foie, les reins et le myocarde. La dose de non effet peut être évaluée à 0,5 mg/kg p.c./jour pour le rat. Les organes cibles sont les mêmes, dans une étude de toxicité à court terme (50 jours) par voie percutanée chez le cobaye, mais les anomalies observées dépendent davantage de la surface traitée que de la concentration en hydroquinone. Dans plusieurs études de toxicité à court terme menées par voie orale et sous-cutanée notamment chez le chat, la souris, le rat, on observe en outre des effets neuro-moteurs.
10. On n'observe aucune anomalie des nouveaux-nés dans une étude de tératogénicité par application dermique chez la rate, à des doses atteignant 810 mg/kg p.c./jour.

Les études de reproduction après administration orale chez le rat ne révèlent aucune anomalie foetale mais dans l'une des études, le nombre de résorptions foetales augmente pour les animaux traités.

11. Les résultats des essais de mutagénicité sont inconsistants.
12. Les études à long terme par voie orale chez le rat et le chien n'indiquent aucun pouvoir cancérogène; en outre deux études menées sur la peau de la souris ont démontré l'absence d'action cocarcinogène ou promotrice du cancer.
13. Les expositions professionnelles chez l'homme peuvent causer une irritation et une pigmentation conjonctivales et cornéennes. Dans des cas d'utilisation large et continue par des femmes bantoues on a observé des altérations du tissu conjonctif.
14. Pour autant que les produits contenant de l'hydroquinone comme agent de dépigmentation de la peau par application topique localisée soient considérés comme des produits cosmétiques, au sens de la directive 76/768/CEE, le Comité, prenant en considération le risque présenté par d'autres agents dépigmentants et à la lumière des données toxicologiques, conclut qu'il peut accepter l'usage de l'hydroquinone, en raison de sa sécurité relative d'utilisation, à la concentration maximale de 2 % dans des produits cosmétiques pour la dépigmentation de zones mélanotiques localisées, à condition que les précautions d'usage suivantes soient reprises dans l'étiquetage :
 - utiliser simultanément un écran solaire
 - ne pas employer plus de deux mois
 - ne pas employer autour des yeux
 - ne pas utiliser chez l'enfant avant 12 ans
 - en cas d'irritation, cesser l'usage
 - la dépigmentation est faible sur peau noire.

Réf. : dossier COLIPA

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE COSMETOLOGIE
CONCERNANT L'USAGE DU NITRATE D'ARGENT DANS LES PRODUITS
COSMETIQUES POUR LA COLORATION DES CILS ET DES SOURCILS

(Avis émis le 26.5.83)

MANDAT DU COMITE

Donner son avis sur l'usage du nitrate d'argent dans les produits cosmétiques pour la coloration des cils et des sourcils à la concentration maximale dans le produit cosmétique fini de 4 %.

CONCLUSION

Le Comité peut accepter l'usage du nitrate d'argent dans les produits cosmétiques destinés à la coloration des cils et sourcils dans les conditions prévues par la directive 76/768/CEE.

HISTORIQUE

1. Conformément à l'article 5 de la directive 76/768/CEE relative au rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques, modifiée la dernière fois par la directive 83/191/CEE, les Etats membres doivent admettre, jusqu'au 31 décembre 1985, la mise sur le marché des produits cosmétiques contenant du nitrate d'argent dans les limites et conditions suivantes :

- champ d'application et/ou usage : uniquement pour les produits destinés à la coloration des cils et sourcils;
- concentration maximale autorisée dans le produit cosmétique fini : 4 %;
- conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage :

Contient du nitrate d'argent.
Rincer immédiatement les yeux si le produit
entre en contact avec ceux-ci.

2. A l'expiration de ce délai, le nitrate d'argent est :
 - soit définitivement admis (annexe III);
 - soit définitivement interdit (annexe II);
 - soit maintenu pendant un délai déterminé en annexe IV;
 - soit supprimé de toutes annexes.
3. En conséquence, le Comité est invité à émettre un avis concernant l'usage dans les produits cosmétiques du nitrate d'argent dans les limites et conditions précitées.

DISCUSSION

4. Au département cosmétologie de l'université de Göttingen, un essai "clinique" a été effectué par des esthéticiennes sur 380 femmes âgées de 18 à 62 ans, par application sur les cils d'un produit dosé à 2,8 % de nitrate d'argent.
5. L'effet de coloration souhaité est obtenu après un temps d'application variant entre 40 et 180 minutes.
6. A des temps variant entre 3 et 8 semaines après l'application, aucun effet d'irritation, d'allergie ou de fragilité des cils n'a été observé.
7. En thérapeutique, le AgNO_3 est utilisé à la concentration de 1 % dans le traitement des gingivites et des blessures du nouveau-né.
8. L'absorption orale du AgNO_3 peut provoquer les troubles dus à l'argyrie mais l'absorption cutanée est naturellement limitée par un mécanisme d'autorégulation de la peau. En effet, le AgNO_3 est précipité sous forme d'argent métallique par les protéines de la peau.
9. Prenant en considération la bonne tolérance par la peau et l'absence d'absorption du AgNO_3 par voie cutanée, le CSC conclut qu'il peut accepter l'usage du AgNO_3 pour la coloration des cils et des sourcils dans les conditions prévues par la directive relative aux produits cosmétiques.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE COSMETOLOGIE
CONCERNANT L'USAGE DU DISULFURE DE SELENIUM DANS
LES SHAMPOOINGS

(Avis émis le 20.9.83)

MANDAT DU COMITE

Donner son avis sur l'emploi du disulfure de sélénium dans les shampooings à la concentration maximale de 1 % dans le produit cosmétique fini.

CONCLUSION

Le Comité peut accepter l'usage du disulfure de sélénium dans les shampooings à la concentration maximale de 1 % dans le produit cosmétique fini.

HISTORIQUE

1. La directive du Conseil 76/768/CEE concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques, modifiée la dernière fois par la directive 83/341/CEE interdit, en vertu de son article 4, la mise sur le marché des produits cosmétiques contenant du sélénium et ses composés (substance n° 297 de l'annexe II).
2. L'industrie a demandé qu'une exception soit faite pour le disulfure de sélénium dans les shampooings compte tenu des propriétés anti-pelliculaires intéressantes de ce composé.
3. Par conséquent, le Comité est invité à émettre un avis sur l'emploi du disulfure de sélénium dans les shampooings à la concentration maximale de 1 % dans le produit cosmétique fini.

DISCUSSION

4. La toxicité aiguë du disulfure de sélénium par voie orale chez le rat, la souris et le lapin varie considérablement selon les études (LD₅₀ de 62 à 200 mg/kg p.c. dans certaines études et de 490 à 3690 mg/kg p.c. dans d'autres).
5. A la concentration de 2,5 % dans un shampooing le disulfure de sélénium est légèrement irritant pour la peau intacte ou abrasée du lapin. Par application répétée d'un shampooing à 1 %, on observe érythème et oedème réversibles au site d'application.
6. Le disulfure de sélénium est bien toléré par l'oeil du lapin à la concentration de 0,5 % dans un onguent; il est irritant à 1 % dans un onguent et à 2,5 % dans un shampooing.
7. Une étude d'absorption par voie orale chez la souris indique une concentration du sélénium dans le sang, le foie et les reins à partir de l'administration d'une dose de 125 mg disulfure de sélénium/kg p.c. Par voie percutanée, chez la souris, la pénétration est peu importante (de l'ordre de 1 % de la dose appliquée).
Chez l'homme, les données de pénétration percutanée sont discordantes et il est possible qu'elles sont influencées par les fluctuations de l'absorption journalière normale de sélénium.
8. Dans les études de toxicité à court terme par voie orale chez le rat et la souris, on observe une dégénérescence du foie et des reins. Les premières anomalies sont observées à la dose de 31,6 mg disulfure de sélénium/kg p.c. Par voie dermique, les études à court terme chez la souris indiquent, outre des effets locaux observés à toutes les doses (érythème → oedème → acanthose → hyperkératose), une activité systémique sur le foie et les reins (nécrose hépatique et néphrite interstitielle) dont la dose de non effet peut être évaluée à 1 mg disulfure de sélénium/kg p.c./jour.
9. A long terme, l'administration orale de doses de disulfure de sélénium de l'ordre de 15 mg/kg p.c. chez le rat et 100 mg/kg p.c. chez la souris, entraîne une augmentation significative des tumeurs hépatiques (adénomes et carcinomes hépatocellulaires) et chez la souris femelle, on observe en outre, un accroissement du nombre de tumeurs alvéolaires et bronchiolaires.

L'observation de ce potentiel cancérigène par voie orale renforce la signification biologique des essais à long terme effectués par voie dermique chez la souris, bien que dans ce cas, l'incidence de l'augmentation des tumeurs des organes cibles, ne soit pas significative.

10. Un nombre considérable d'expériences récemment faites sur les souris et les rats a montré que l'ingestion accrue de sélénium pouvait provoquer une réduction importante des tumeurs mammaires tant chimiquement induites que spontanées. En outre, il semblerait que l'administration de doses supplémentaires de sélénium soit susceptible de prolonger la période de latence des tumeurs mammaires et de réduire le nombre de tumeurs par animal atteint. Ces constatations suggèrent que le sélénium possède des propriétés anti-cancérigènes.
11. Considérant les doses provoquant l'effet cancérigène chez l'animal, le fait que le sélénium est un élément essentiel du corps humain, le système de régulation du sélénium sanguin chez l'homme, la faible absorption percutanée et considérant également que le sélénium exerce un effet anti-cancérigène, le CSC conclut que le risque cancérigène pour l'homme est négligeable et qu'il peut accepter une utilisation de disulfure de sélénium à la concentration de 1 % dans des shampoings.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE COSMETOLOGIE
CONCERNANT L'USAGE DU PEROXYDE DE BENZOYLE
DANS LES PRODUITS COSMETIQUES

(avis émis le 29 novembre 1983)

MANDAT DU COMITE

Donner son avis sur l'emploi dans les lotions, crèmes et gels pour peaux grasses du peroxyde de benzoyle, à la concentration maximale de 3 % dans le produit cosmétique fini et moyennant les avertissements ci-après à reprendre sur l'étiquetage :

- contient du peroxyde de benzoyle
- éviter tout contact avec les yeux et la bouche
- en cas d'irritation, cesser l'usage
- ne pas utiliser simultanément avec d'autres produits cosmétiques

CONCLUSION

Le Comité peut accepter l'usage du peroxyde de benzoyle dans les produits cosmétiques à la concentration maximale de 3 % dans le produit cosmétique fini moyennant les avertissements mentionnés ci-dessus. Il recommande d'y ajouter : Ne pas s'exposer au soleil immédiatement après application du produit.

HISTORIQUE

1. L'article 12 de la directive 76/768/CEE concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques modifiée la dernière fois par la directive 83/574/CEE permet provisoirement à tout Etat membre d'interdire ou de soumettre à des conditions particulières, sur son territoire, la mise sur le marché d'un produit cosmétique, s'il constate sur base d'une motivation circonstanciée que ce produit bien que conforme aux prescriptions de la directive présente un danger pour la santé.

2. Sur base de cet article, un Etat membre a interdit l'utilisation du peroxyde de benzoyle dans les produits cosmétiques compte-tenu des propriétés irritantes et sensibilisantes de cette substance.
3. En conséquence, le Comité a été invité à émettre un avis sur l'usage du peroxyde de benzoyle dans les produits cosmétiques sous les conditions envisagées.

DISCUSSION

4. La toxicité aiguë pour les rongeurs est peu élevée. La LD₅₀ par voie orale chez le rat est supérieure à 5.000 mg/kg.
5. Le peroxyde de benzoyle dosé à 5 et 10 % dans des préparations cosmétiques est irritant pour la peau du lapin. La sévérité de l'irritation dépend du temps d'exposition et de la quantité appliquée.
Aux mêmes concentrations dans des crèmes, lotions et gels cosmétiques appliqués avec et sans rinçage, il est légèrement à sévèrement irritant pour l'oeil du lapin.
6. Les résultats des essais de phototoxicité chez le cobaye sont discordants. Une crème à 5 % de peroxyde de benzoyle révèle un effet phototoxique, alors qu'une lotion à 5 % est sans effet.
7. Dans une étude de sensibilisation chez le cobaye, on observe un effet sensibilisant avec une préparation contenant 10 % de peroxyde de benzoyle et 1 % de soufre.
8. Les études de métabolisme par voie dermique, chez le rat et le singe, montrent que le peroxyde de benzoyle pénètre à travers la peau en se convertissant en acide benzoïque lequel est excrété dans les urines principalement sous forme d'acide hippurique.
9. Les études de toxicité à court terme (3 mois) par voie orale chez le rat montrent à la dose de 2 g/kg p.c. des effets notamment sur les reins, ainsi qu'une perte de poids, une faiblesse générale et une irritabilité intermittente.
10. Une étude de toxicité à court terme (13 semaines) par application dermique chez le rat de 3,2 g/kg d'une préparation à 5 % de peroxyde de benzoyle a des effets irritants pour la peau, et des effets systémiques : retard de croissance diminution du SGOT et du poids de la rate et augmentation du BUN et du poids des reins.

11. Plusieurs études à long terme chez le rat et la souris où le peroxyde de benzoyle est appliqué seul ne révèlent pas de pouvoir cancérigène; dans une étude par voie orale chez le rat, on observe une atrophie testiculaire à toutes les doses (28,26 mg à 2.826 mg peroxyde de benzoyle dans le régime) due à une déficience en Vit. E.
12. Dans une étude à un an par application dermique sur souris, le peroxyde de benzoyle exerce une activité promotrice de papillomes et d'épithéliomas spinocellulaires, après initiation par le 7,4-diméthylbenzanthracène à toutes les doses (1 à 40 mg peroxyde de benzoyle dans l'acétone, deux applications par semaine). Cet effet n'a pas été reproduit dans une autre lignée de souris après initiation par irradiation U.V.B. mais cette étude est peu significative; elle a été interrompue prématurément après 62 semaines.
13. Chez l'homme malgré le pourcentage élevé de sensibilisation (40 et 75 %) observé à l'occasion d'essais de maximalisation, l'expérience clinique des dermatologues montre que l'incidence des réactions allergiques chez les patients traités au peroxyde de benzoyle pour une thérapie de l'acné est inférieure à 1 %. Aux U.S.A. où le peroxyde de benzoyle classé O.T.C. est largement utilisé, l'expérience de la F.D.A. et des compagnies membres de l'E.P.A. permet de penser que le taux de sensibilisation correspondant à un usage élargi du peroxyde de benzoyle dans des produits cosmétiques devrait se situer entre 0,004 % et 0,5 %. Le peroxyde de benzoyle est sans conteste un irritant primaire (17 % de dermites d'irritation primaire en début du traitement de l'acné). Les études cliniques chez l'homme n'ont pas mis en évidence de cas de cancers de la peau (124 malades, 9 ans) ni d'effet systémique, à l'exception d'un cas de réaction systémique anaphylactique.
14. Le Comité conclut que, à l'exception de son pouvoir irritant pour la peau, le peroxyde de benzoyle a le même potentiel de sécurité que les ingrédients cosmétiques en général et qu'il peut accepter son usage à 3 % dans les produits cosmétiques moyennant les recommandations d'étiquetage prévues. Il convient d'ajouter à ces dernières de ne pas faire suivre l'application du produit d'une exposition au soleil.

Néanmoins, plusieurs membres estiment que cette substance devrait être utilisée sous contrôle médical et le Comité se réserve le droit de revoir cet avis au vu des nouvelles études cliniques entreprises en République Fédérale d'Allemagne sur la variation de seuil de sensibilité de la peau aux U.V.B. après application à court terme d'une préparation dosée à 3 % de peroxyde de benzoyle.

RAPPORT

DU COMITE SCIENTIFIQUE DE COSMETOLOGIE CONCERNANT

L'USAGE DU FLUORHYDRATE DE NICOMETHANOL DANS LES PRODUITS D'HYGIENE BUCCALE

(avis émis le 29 novembre 1983)

MANDAT DU COMITE

Donner son avis sur l'usage de fluorhydrate de nicométhanol dans les produits d'hygiène buccale à la concentration maximale dans le produit fini de 0,15 % exprimé en fluor.

CONCLUSION

Le Comité peut admettre l'usage du fluorhydrate de nicométhanol dans les produits d'hygiène buccal dans les conditions reprises au paragraphe 2.

HISTORIQUE

1. La directive 76/768/CEE, modifiée la dernière fois par la directive 83/574/CEE, autorise une série de composés fluorés dans les produits d'hygiène buccale à la concentration maximale de 0,15 % calculée en F dans le produit cosmétique fini sous certaines conditions d'emplois et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage. La Commission a été saisie d'une demande pour ajouter le fluorhydrate de nicométhanol à la liste des composés fluorés déjà admis. Selon le dossier introduit par le fabricant, il apparaît que le fluorhydrate de nicométhanol présente un certain avantage en ce qui concerne la fixation du fluor sur l'émail dentaire, tout en étant dépourvu de toxicité dans les conditions normales d'utilisation.

2. En conséquence, le comité est invité à émettre un avis sur l'usage du fluorhydrate de nicométhanol dans les produits cosmétiques dans les conditions ci-après

Substance	RESTRICTIONS			Conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
	Champ d'application et/ou usage	Concentration maximale autorisée dans le produit cosmétique fini	Autres limitations et exigences	
Fluorhydrate de nicométhanol	Produits d'hygiène buccale	0,15 % calculé en F. En cas de mélange avec d'autres composés fluorés autorisés, la concentration maximale en F reste fixée à 0,15 %		contient du fluorhydrate de nicométhanol

DISCUSSION

3. Le fluorhydrate de nicométhanol est plus toxique par voie i.p. que par voie orale chez le rat et la souris. La LD₅₀ par voie orale est de l'ordre de 500 mg/kg pour le rat et la souris; exprimée en ions fluor (soit ± 75 mg/kg) elle est comparable à celle du fluorure d'étain et légèrement supérieure à celle du fluorure de sodium. Le produit est émétique pour le chien. La toxicité aiguë du transporteur organique du fluor, l'alcool nicotinique est nettement inférieure à celle du fluor puisqu'elle se situe à plus de 5 g/kg par voie orale et de 2 g/kg par voie i.p., pour la souris.

4. En solution aqueuse à 6,8 % le fluorhydrate de nicométhanol n'est pas irritant pour l'oeil du lapin et il est bien toléré par la muqueuse de la poche jugale du hamster. On n'observe aucun saignement de la muqueuse digestive de la souris après ingestion orale à la dose de 68 mg/kg p.c./jour.
5. Un test de maximisation selon Magnusson et Kligman mené à la fois par voie intradermique et par voie épicutanée à de faibles dilutions correspondant aux concentrations maximales non irritantes (0,04 % par voie i.d., et 0,2 % par voie e.c.) ne révèle pas de pouvoir sensibilisant.
6. L'étude de toxicité à 60 jours par voie orale chez le chien n'a pas été menée avec une dose (34 mg/kg p.c./jour) suffisamment élevée pour qu'un effet quelconque puisse être observé par les examens macroscopiques, histologiques et biochimiques habituels et ne permet pas par conséquent de déterminer la dose de non effet.
7. Une étude à "long terme" par voie orale sur le rat, à 10.2, 34 et 102 mg/kg p.c./jour, interrompue après 7 mois d'expérimentation, montre l'apparition des signes classiques de fluorose au niveau de la dentition et des os longs et plats, à partir de 34 mg/kg p.c./jour et un léger ralentissement de croissance à la dose la plus élevée. (Le Comité regrette que l'étude n'ait pas été poursuivie de manière à déterminer expérimentalement un éventuel risque cancérigène.)
8. Une étude de mutagénicité menée sur bactéries (*Salmonella typhimurium*) dans un test de Ames avec et sans addition d'enzymes hépatiques s'est révélée négative, mais un test de micronucleus utilisant des souris traitées par voie orale, n'a pas été concluant le protocole utilisé étant inadéquat. Le Comité n'est pas en mesure d'évaluer le potentiel mutagène de ce composé sur base de ces données.
9. A des doses de l'ordre de 150 à 300 mg/jour, l'alcool nicotinique manifeste une activité pharmacologique vasodilatatrice et hypolipémiante. Son métabolisme est bien connu; son principal métabolite l'acide nicotinique auquel est dû l'effet hypolipémiant, se transforme in vivo en amide nicotinique (Vit PP).

10. Des effets secondaires indésirables (rougeurs, étourdissements et troubles de la fonction hépatique) ont été rapportés après absorption du nicométhanol et de l'acide nicotinique, à des doses élevées.

11. En conclusion, le Comité juge que la qualité de certaines études figurant au dossier ne paraît pas tout à fait satisfaisante.

Cependant, il observe :

- . que la toxicité chronique à haute dose du fluorhydrate de nicométhanol est celle de l'ion fluor;
- . que, bien que les études à long terme n'aient pas été poursuivies, rien, dans les informations disponibles ne permet de présumer d'un éventuel risque cancérigène;
- . que l'activité pharmacologique et les effets indésirables rapportés par l'alcool nicotinique ne se manifestent pas dans des conditions normales d'usage, à moins que les doses soient au minimum 120 fois (G. Zbinden) supérieures à celles qui pourraient être ingérées lors de l'utilisation normale du dentifrice;
- . et que le métabolite ultime du nicométhanol est une vitamine normalement contenue dans tous les aliments, en particulier dans la viande et les céréales.

12. Par conséquent, le Comité estime que le fluorhydrate de nicométhanol ne présente pas de danger pour l'usage dans les produits d'hygiène buccale à la concentration demandée, et il peut recommander de l'ajouter à la liste des composés fluorés déjà admis.

Comité Scientifique de Cosmétologie
Avis complémentaire concernant l'usage du 1,1,1-trichloroéthane
(methylchloroforme) dans les produits cosmétiques

(avis émis le 22 mai 1984)

En vertu du point 7 de son avis émis le 25 septembre 1979 ⁽¹⁾, Le Comité a examiné les informations nouvelles portées à sa connaissance.

1. Les stabilisants du 1,1,1-trichloroéthane (TCE) sont des mélanges, généralement protégés par des brevets, de compositions très différentes parmi lesquels on trouve des substances cancérigènes comme l'épichlorhydrine et le 1,4 dioxane.
Dans la plupart des études de toxicité disponibles à ce jour, on ignore le degré de pureté du 1,1,1-trichloroéthane et la nature des stabilisants employés.
2. Des dosages effectués pendant 3 semaines, sur les F 11, F 12, dichlorométhane, isobutane et propane dans un salon de coiffure, indiquent que les concentrations maximales de chacun de ces propulseurs dans l'air du salon ne dépassent pas 50 ppm en volume et sont donc largement inférieures aux TLV établies pour chacun d'eux.
Le 1,1,1-trichloroéthane, non repris dans cette étude mais dont les propriétés physico-chimiques sont relativement proches de celles du dichlorométhane, peut être assimilé à ce dernier.
3. Dans les études de toxicité chronique par inhalation on n'observe aucun effet pour le rat, la souris et le chien, continuellement exposés à 250 et 1.000 ppm de 1,1,1-trichloroéthane.
4. Dans un essai de mutagénicité in vitro selon Ames, avec activation métabolique, on n'observe pas d'effet mutagène alors qu'un autre essai mené selon le même protocole indique une légère activité mutagénique avec et sans

(1) Rapport EUR 7297

activation métabolique. On ignore la pureté des 1,1,1-trichloroéthanés utilisés pour ces essais et on peut supposer que le stabilisant est responsable du résultat positif obtenu dans le deuxième essai.

Un test léthal dominant sur souris par administration dans l'eau de boisson donne un résultat négatif jusqu'à une concentration de 100 mg/kg.

5. Dans 3 essais de transformation morphologique menés à court terme, in vitro, sur cellules d'embryon de rat, sur SA 7 adenovirus et sur cellules d'embryon de hamster syrien, on observe une augmentation des transformations des cellules, dépendant de la dose dans les deux derniers essais.

Bien que l'information du fabricant indique dans ces deux cas la présence de 1,4 dioxane à la concentration de 3 %, l'analyse chimique n'a pas pu mettre ce composé en évidence, et c'est le 2 méthyl-2 butanol non cancérigène qui a été identifié.

6. Une étude de cancérogénicité par inhalation, malheureusement trop courte (12 mois), chez le rat, à des concentrations de 875 et 1.750 ppm, n'indique pas d'augmentation de l'incidence des tumeurs chez les animaux observés pendant une période de 30 mois après la fin de l'exposition.

7. Dans des études de cancérogénicité par voie orale, menées par le NCI, les doses administrées par gavage étaient respectivement de 3.000 et 6.000 mg/kg/jour pour les souris, et 750 et 1.500 mg/kg/jour pour les rats. Le taux de survie est très faible (3 %) tant pour les rats que pour les souris.

Chez 49 souris mâles, on observe à la dose la plus élevée 3 adénomes hépatocellulaires et un carcinome hépatocellulaire et aucune tumeur chez les animaux du groupe contrôle. Chez les rats on n'observe pas d'augmentation des tumeurs.

Il faut remarquer que le 1,1,1-trichloroéthane utilisé contenant 3 % de 1,4 dioxane, le groupe des souris traitées à la dose la plus élevée, absorbait quotidiennement 120 à 180 mg de 1,4 dioxane.

En raison du faible taux de survie, le NCI répète une étude de cancérogénicité par voie orale sur le rat et la souris, avec du 1,1,1-trichloroéthane pur - dont les résultats ne sont pas encore disponibles.

8. Sur base des études de carcinogénicité disponibles, l'IARC conclut que les résultats ne sont pas actuellement suffisants pour évaluer le potentiel cancérigène du 1,1,1-trichloroéthane.
9. Chez l'homme, l'immersion pendant 30 min. dans un bain contenant du 1,1,1-trichloroéthane, montre qu'il pénètre à travers la peau, entre dans le flux sanguin et est excrété en majeure partie par la voie respiratoire. Chez les travailleurs exposés au 1,1,1-trichloroéthane dans l'air des ateliers on observe une grande concentration (50 à 70 %) dans l'air alvéolaire 30 minutes après l'exposition, et une petite quantité seulement est métabolisée en trichloréthanol (2 %) et en acide trichloracétique (0,5 %) excrétés dans l'urine. La demi-vie du 1,1,1-trichloroéthane calculée sur base de l'élimination de ces deux métabolites est estimée à 8,7 heures.
10. Chez l'homme, la première apparition d'une dépression fonctionnelle du SNC se manifeste à 500 ppm, dose à laquelle on observe un effet sédatif; l'effet anesthésique apparaît à partir de 1.000 ppm. Une exposition à des doses de 5.000 à 20.000 ppm provoque perte de la coordination et anesthésie. La mort soudaine par fibrillation ventriculaire et par arrêt respiratoire peut se produire aux concentrations anesthésiques. Dans des cas d'empoisonnements aigus on observe un effet hépatotoxique.
11. Dans une étude à grande échelle, sur des travailleurs exposés au 1,1,1-trichloroéthane pendant 6 ans, on n'a pas observé d'indication de cardiotoxicité ou d'hépatotoxicité chronique. Aucune donnée n'est disponible sur le plan de la carcinogénicité.
12. Le Comité décide d'attendre le résultat des nouvelles études de cancérogénicité entreprises par le NCI, avant d'émettre un avis définitif pour le 1,1,1-trichloroéthane.

Entretemps, il espère obtenir une information plus étendue sur la pureté du 1,1,1-trichloroéthane et sur la nature des stabilisants employés, puisqu'il semble que l'industrie tente de remplacer les stabilisants reconnus toxiques, par des substances connues, moins toxiques, ou par des substances nouvelles peu connues sur le plan de la toxicité.

Rapport du Comité Scientifique de Cosmétologie
concernant certains complexes de zirconium utilisés
dans les antitranspirants

(avis émis le 22 mai 1984)

MANDAT DU COMITE

Donner son avis sur l'usage comme antitranspirants d'hydroxychlorures d'aluminium et de zirconium hydratés et de leur complexe avec la glycine à la concentration maximale dans le produit cosmétique fini de 20 % exprimé en hydroxychlorure anhydre et 5,4 % exprimé en zirconium.

CONCLUSIONS

Le Comité peut accepter l'usage comme antitranspirants de complexes de zirconium dans les conditions et restrictions figurant au paragraphe 1 en prévoyant, toutefois, sur l'étiquetage l'avertissement : ne pas appliquer sur la peau irritée.

HISTORIQUE

1. Conformément à l'article 5 de la directive 76/768/CEE relative au rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques, modifiée la dernière fois par la directive 83/574/CEE, les Etats membres doivent admettre, jusqu'au 31 décembre 1985, la mise sur le marché des produits cosmétiques contenant des hydroxychlorures d'aluminium et de zirconium hydratés et de la glycine dans les limites et conditions suivantes :

Substances	RESTRICTIONS		
	Champ d'application et/ou usage	Concentration maximale autorisée dans le produit cosmétique fini	Autres limitations et exigences
Hydroxychlorures d'aluminium et de zirconium hydratés $Al_x Zr(OH)_y Cl_z$ et leur complexe avec la glycine	Antitranspirants	20 % d'hydroxychlorure d'aluminium et de zirconium anhydre 5,4 % exprimé en zirconium	1. Le rapport entre les nombres d'atomes d'aluminium et de zirconium doit être compris entre 2 et 10. 2. Le rapport entre les nombres d'atomes (Al+Zr) et de chlore doit être compris entre 0,9 et 2,1. 3. Interdit dans les générateurs d'aérosols (sprays).

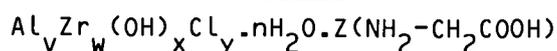
2. A l'expiration de ce délai, ces substances sont :

- soit définitivement admises (annexe III);
- soit définitivement interdites (annexe II);
- soit maintenues pendant un délai déterminé à l'annexe IV;
- soit supprimées de toutes annexes.

3. En conséquence, le Comité est invité à émettre un avis sur l'usage de certains hydroxychlorures d'aluminium et de zirconium hydratés et de leur complexe avec la glycine dans les limites et conditions précitées.

DISCUSSION

4. Formule chimique et structure



Complexes

Formules empiriques

tri $Al_{3.3}, Zr(OH)_{11.6}, Cl_{2.6}, nH_2O, z(NH_2-CH_2-COOH)$

tetra $Al_{3.6}, Zr(OH)_{11.6}, Cl_{3.2}, nH_2O, z(NH_2-CH_2-COOH)$

penta $Al_{6.5}, Zr(OH)_{17.2}, Cl_{4.2}, nH_2O, z(NH_2-CH_2-COOH)$

octo $Al_{7.7}, Zr(OH)_{19.8}, Cl_{7.3}, nH_2O, z(NH_2-CH_2-COOH)$

5. La LD₅₀ est de 400 à 700 mg/kg par voie dermique pour le lapin et de 2.420 à 6.930 mg/kg par voie orale pour le rat.
6. Etudié à plusieurs concentrations (9,7 - 15,9 - 22,5 %), ZAG est considéré comme non irritant pour l'oeil du lapin bien que certaines études montrent une légère irritation réversible.
7. Dans une série d'études sur la peau intacte et abrasée du lapin, avec et sans occlusion, à des concentrations de 9,7 - 22,5 - 35 et 50 %, ZAG s'est révélé non irritant à légèrement irritant.
8. Dans une étude à 28 jours par application sur la peau du lapin d'une solution à 34,7 % de ZAG à raison de 2 ml/kg, on n'observe pas de différence notable avec le groupe de contrôle en ce qui concerne le poids corporel, les signes cliniques, l'hématologie, l'anatomopathologie macroscopique et microscopique.

Dans une étude à 91 jours par application sur la peau intacte du lapin d'une solution à 34,7 % de ZAG à raison de 2 ml/kg, on observe un érythème léger de la peau; on observe également des changements histologiques, hématologiques, une réduction du poids du foie, une augmentation du poids des surrénales et des ovaires, sans signification statistique et considérés dès lors sans signification biologique.

On observe les mêmes effets dans des études parallèles menées sur des produits finis contenant respectivement 19,9 % et 20 % de ZAG.

L'évaluation histopathologique montre une légère acanthose pratiquement sans inflammation papillaire dermique, seul changement considéré comme signifiant.

9. ZAG n'induit pas de mutations léthales dominantes lorsqu'il est administré oralement à des souris à des doses de 40, 400 et 4.000 mg/kg pendant 5 jours.
10. Il n'a pas révélé d'effets tératogènes par administration dermique à des lapins du 7ème au 18ème jour de gestation à des doses max. de 2.000 mg/kg/jour, d'une solution à 31,5 % de ZAG.

11. L'information disponible à partir de plusieurs études menées sur ZAG, le chlorhydrate de Zr, le chlorhydrate d'Al, et le lactate de NaZr, indique que, dans des conditions extrêmes d'expérimentation, ZAG peut induire des réactions d'hypersensibilité retardée, de nature limitée et temporaire.

L'injection intradermique de 0,1 ml d'une solution saline contenant 0,05 mg de ZAG chez le cobaye, et de 0,1 ml d'une solution saline contenant 0,1 mg de ZAG chez le lapin, provoque des réactions granulomateuses histiocytaires et géantocellulaires.

12. Un grand nombre d'essais sur peau humaine par l'application de préparations complexes variées, et de préparations antiperspirantes contenant des doses variant de 15,4 à 20 % de ZAG, ont provoqué chez quelques sujets, quelques très légères réactions érythémateuses et une légère sécheresse de la peau. On n'a observé aucune réaction de sensibilisation.

13. Les données indiquent que le ZAG testé "per se" et dans des préparations antiperspirantes n'induit pas de réponses granulomateuses ou d'hypersensibilité retardée chez des sujets préalablement sensibilisés à l'oxyde de Zr ou au lactate de NaZr.

14. Aux U.S.A., les produits antiperspirants à base de ZAG, sont sur le marché depuis plus de vingt ans, le niveau des réactions adverses (irritation de la peau) rapportées est bas (2,4 réactions/10⁶ unités de vente - Année 1977 - 1978). Bien que 70 cas de réactions granulomateuses provoquées par le lactate de NaZr, aient été rapportées et que des granulomes aient été induits, par l'application d'un onguent contenant de l'oxyde de zirconium sur la peau enflammée d'une femme, aucune réaction de ce type n'a été observée par l'usage du ZAG.

15. En conséquence, le Comité estime pouvoir accepter l'usage comme antitranspirants de complexes zirconium/aluminium/glycine, dans les conditions et restrictions prévues au paragraphe 1, les données disponibles et les observations sur l'homme offrant suffisamment de garantie de sécurité. Il recommande, toutefois, de prévoir l'avertissement suivant : ne pas appliquer sur la peau irritée.

AVIS COMPLEMENTAIRE DU COMITE SCIENTIFIQUE DE COSMETOLOGIE
CONCERNANT L'USAGE DU PEROXYDE DE BENZOYLE

(Avis émis le 17.12.1984)

En complément du point 14 de son avis émis le 29 novembre 1983, le Comité a examiné les résultats des études cliniques entreprises en République Fédérale d'Allemagne sur la variation du seuil de sensibilité de la peau aux U.V.B. après application à court terme d'une préparation dosée à 3 % de peroxyde de benzoyle.

DISCUSSION

- Ces études ont montré clairement que le pouvoir irritant du peroxyde de benzoyle n'était pas augmenté par l'exposition aux U.V.B. à 310 nm, mais qu'il dépendait par contre de la nature du véhicule.
Un cas de photoallergie a été induit au cours des essais.
- Le Comité reste d'avis qu'il peut accepter l'usage du peroxyde de benzoyle dans les lotions, crèmes et gels pour peaux grasses à la concentration maximale de 3 % dans le produit fini, moyennant les avertissements suivants :
 - contient du peroxyde de benzoyle
 - éviter tout contact avec les yeux et la bouche
 - cesser l'usage, si une irritation apparaît
 - ne pas utiliser sur la surface traitée simultanément avec d'autres produits cosmétiques.
- Le Comité ne soutient pas l'extension de l'usage du peroxyde de benzoyle à tous les produits destinés à l'amélioration des peaux à comédons en raison de l'influence du véhicule sur la tolérance cutanée, et il attire l'attention sur le fait que l'alcool favorise le pouvoir irritant des préparations.

Communautés européennes — Commission

EUR 10305 — Rapports du comité scientifique de cosmétologie
(quatrième série)

Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés européennes

1986 — VI, 24 p. — 21,0 × 29,7 cm

Série «environnement et qualité de la vie»

DA, DE, EN, FR, IT, NL

ISBN 92-825-5984-X

N° de catalogue : CD-NO-85-028-FR-C

Prix publics au Luxembourg, TVA exclue

Écu 4,49 BFR 200 FF 31

Ce recueil contient une quatrième série de rapports du comité scientifique de cosmétologie concernant :

- l'usage de l'hydroquinone comme agent d'éclaircissement de la peau;
- l'usage du nitrate d'argent dans les produits cosmétiques pour la coloration des cils et des sourcils;
- l'usage du disulfure de sélénium dans les shampooings;
- l'usage du peroxyde de benzoyle dans les produits cosmétiques;
- l'usage du fluorhydrate de nicométhanol dans les produits d'hygiène buccale;
- l'avis complémentaire concernant l'usage du 1,1,1-trichloroéthane (méthylchloroforme) dans les produits cosmétiques;
- certains complexes de zirconium utilisés dans les antitranspirants;
- l'avis complémentaire concernant l'usage du peroxyde de benzoyle.

**Salg og abonnement · Verkauf und Abonnement · Πωλήσεις και συνδρομές · Sales and subscriptions
 Venta y abonos · Vente et abonnements · Vendita e abbonamenti
 Verkoop en abonnementen · Venda e assinaturas**

BELGIQUE/BELGIË

Moniteur belge/Belgisch Staatsblad
 Rue de Louvain 40-42/Leuvensestraat 40-42
 1000 Bruxelles/1000 Brussel
 Tél. 512 00 26
 CCP/Postrekening 000-2005502-27

Sous-dépôts/Agentschappen:

**Librairie européenne/
 Europese Boekhandel**
 Rue de la Loi 244/Wetstraat 244
 1040 Bruxelles/1040 Brussel

CREDOC

Rue de la Montagne 34/Bergstraat 34
 Bte 11/Bus 11
 1000 Bruxelles/1000 Brussel

DANMARK

Schultz EF-publikationer

Møntergade 19
 1116 København K
 Tlf: (01) 14 11 95
 Girokonto 200 11 95

BR DEUTSCHLAND

Verlag Bundesanzeiger

Breite Straße
 Postfach 01 80 06
 5000 Köln 1
 Tel. (02 21) 20 29-0
 Fernschreiber:
 ANZEIGER BONN 8 882 595
 Telecopierer:
 20 29 278

GREECE

G.C. Eleftheroudakis SA

International Bookstore
 4 Nikis Street
 105 63 Athens
 Tel. 322 22 55
 Telex 219410 ELEF

Sub-agent for Northern Greece:

Molho's Bookstore

The Business Bookshop
 10 Tsimiski Street
 Thessaloniki
 Tel. 275 271
 Telex 412885 LIMO

ESPAÑA

Boletín Oficial del Estado

Trafalgar 27
 E-28010 Madrid
 Tel. (91) 76 06 11

Mundi-Prensa Libros, S.A.

Castelló 37
 E-28001 Madrid
 Tel. (91) 431 33 99 (Libros)
 431 32 22 (Abonos)
 435 36 37 (Dirección)
 Télex 49370-MPLI-E

FRANCE

**Service de vente en France des publications
 des Communautés européennes**

Journal officiel
 26, rue Desaix
 75732 Paris Cedex 15
 Tél. (1) 45 78 61 39

IRELAND

Government Publications Sales Office

Sun Alliance House
 Molesworth Street
 Dublin 2
 Tel. 71 03 09

or by post

Stationery Office

St Martin's House
 Waterloo Road
 Dublin 4
 Tel. 68 90 66

ITALIA

Licosa Spa

Via Lamarmora, 45
 Casella postale 552
 50 121 Firenze
 Tel. 57 97 51
 Telex 570466 LICOSA I
 CCP 343 509

Subagenti:

Libreria scientifica Lucio de Biasio - AEIOU

Via Meravigli, 16
 20 123 Milano
 Tel. 80 76 79

Libreria Tassi

Via A. Farnese, 28
 00 192 Roma
 Tel. 31 05 90

Libreria giuridica

Via 12 Ottobre, 172/R
 16 121 Genova
 Tel. 59 56 93

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

**Office des publications officielles
 des Communautés européennes**

2, rue Mercier
 L-2985 Luxembourg
 Tél. 49 92 81
 Téléx PUBOF LU 1324 b
 CCP 19190-81
 CC bancaire BIL 8-109/6003/200

Messageries Paul Kraus

11, rue Christophe Plantin
 L-2339 Luxembourg
 Tél. 48 21 31
 Téléx 2515
 CCP 49242-63

NEDERLAND

Staatsdrukkerij- en uitgeverijbedrijf

Christoffel Plantijnstraat
 Postbus 20014
 2500 EA 's-Gravenhage
 Tel. (070) 78 99 11

PORTUGAL

Imprensa Nacional

Av. Francisco Manuel de Melo, 5
 P-1000 Lisboa
 Tel. 65 39 96

Grupo Bertrand, SARL

Distribuidora de Livros Bertrand Lda.
 Rua das Terras dos Vales, 4-A
 Apart. 37
 P-2701 Amadora CODEX
 Tel. 493 90 50 - 494 87 88
 Telex 15798 BERDIS

UNITED KINGDOM

HM Stationery Office

HMSO Publications Centre
 51 Nine Elms Lane
 London SW8 5DR
 Tel. (01) 211 56 56

Sub-agent:

Alan Armstrong & Associates Ltd

72 Park Road
 London NW1 4SH
 Tel. (01) 723 39 02
 Telex 297635 AAALTD G

SCHWEIZ/SUISSE/SVIZZERA

Librairie Payot

6, rue Grenus
 1211 Genève
 Tél. 31 89 50
 CCP 12-236

UNITED STATES OF AMERICA

**European Community Information
 Service**

2100 M Street, NW
 Suite 707
 Washington, DC 20037
 Tel. (202) 862 9500

CANADA

Renouf Publishing Co., Ltd

61 Sparks Street
 Ottawa
 Ontario K1P 5R1
 Tel. Toll Free 1 (800) 267 4164
 Ottawa Region (613) 238 8985-6
 Telex 053-4936

JAPAN

Kinokuniya Company Ltd

17-7 Shinjuku 3-Chome
 Shinjuku-ku
 Tokyo 160-91
 Tel. (03) 354 0131

Journal Department

PO Box 55 Chitose
 Tokyo 156
 Tel. (03) 439 0124

AVIS AU LECTEUR

Tous les rapports scientifiques et techniques publiés par la Commission des Communautés européennes sont signalés dans le périodique mensuel «**euro abstracts**». Pour souscrire un abonnement (1 an : BFR 3 000), prière d'écrire à l'adresse ci-dessous.

Prix publics au Luxembourg, TVA exclue
Écu 49 BFR 200 FF 31



OFFICE DES PUBLICATIONS OFFICIELLES
DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

L — 2985 Luxembourg

ISBN 92-825-5984-X

