

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 21 janvier 2025

AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'état des connaissances sur la toxicité rénale de l'acide glyoxylique présent dans les produits lissants

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 11 juin 2024 pour réaliser un état des connaissances sur la toxicité rénale de l'acide glyoxylique présent dans les produits lissants.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Depuis le 1er janvier 2024, l'Anses est en charge des missions de vigilance et d'expertise relatives aux produits cosmétiques et de tatouage, ainsi que des substances que ces produits contiennent.

Le 6 janvier 2024, l'Agence a reçu dans le cadre du dispositif de cosmétovigilance, qu'elle met en œuvre au titre de l'article L.5131-12, le signalement d'un cas d'insuffisance rénale aiguë associée à un produit lissant capillaire contenant de l'acide glyoxylique.

Compte tenu de :

- la sévérité de l'effet indésirable rapporté (insuffisances rénales aiguës récidivantes ayant conduit à plusieurs hospitalisations),

- la publication de ce cas par les médecins néphrologues ayant suivi la patiente, proposant un lien de causalité entre cet effet et l'acide glyoxylique,
- l'existence de cas similaires rapportés en Israël,

l'Anses s'est autosaisie afin de mener un état des lieux des connaissances sur la toxicité rénale de l'acide glyoxylique présent dans les produits lissants.

Depuis ce premier cas, d'autres cas d'insuffisances rénales aiguës faisant suite à l'application d'un produit lissant contenant de l'acide glyoxylique ont été rapportés à l'Anses et analysés.

Par ailleurs, l'Académie nationale de médecine a publié le 6 juin 2024 un communiqué relatif aux risques pour la santé du lissage chimique des cheveux¹.

Les produits lissants sont des produits cosmétiques, tels que définis dans l'article 2 du règlement (CE) n°1223/2009 relatif aux produits cosmétiques². L'article 3 de ce règlement stipule qu'un produit cosmétique mis à disposition sur le marché doit être sûr pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles. Ainsi, avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique, l'industrie doit veiller à ce que sa sécurité soit évaluée sur la base des informations appropriées.

Dans ce cadre réglementaire communautaire, la Commission européenne peut mandater le comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) pour émettre des avis sur la sécurité de certaines substances cosmétiques. Cette sollicitation peut découler notamment de préoccupations émergeant en matière de sécurité, et conduire à un encadrement par interdiction ou restriction des conditions d'utilisation d'une substance. Dans le cadre de son analyse des signalements ci-dessus, l'Anses a constaté que l'acide glyoxylique n'a pas été évaluée par le CSSC et ne fait l'objet d'aucune restriction d'usage.

Aussi, cette expertise vise à documenter la nécessité de conduire une évaluation des risques au niveau européen afin de garantir la sécurité des consommateurs, *via* la mise en place d'éventuelles dispositions réglementaires, telles que l'inscription de l'acide glyoxylique à l'annexe II (substances interdites) ou III (substances avec restrictions d'usage) du règlement susmentionné.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « REACH-CLP ». Les travaux ont été présentés tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques au CES « REACH-CLP » le 15 octobre 2024. Les travaux ont été adoptés à l'unanimité par le CES « REACH-CLP » réuni le 3 décembre 2024.

¹ <https://www.academie-medecine.fr/lissage-chimique-des-cheveux-et-risques-pour-la-sante/>

² « produit cosmétique », toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Des auditions des médecins ayant déclaré le premier cas d'insuffisance rénale aiguë à l'Anses ont été réalisées. De plus, les auteurs ainsi que le ministère de la santé israélien ont été contactés par email, ce dernier a transmis des éléments complémentaires sur les cas décrits dans la publication de Bnaya et al. (2023) et l'apparition de cas similaires.

3. ANALYSE

Dans le cadre de son dispositif de cosmétovigilance, l'Anses a reçu plusieurs signalements d'insuffisance rénale aiguë (IRA), susceptibles d'être liées à l'application d'un produit de lissage capillaire contenant de l'acide glyoxylique.

Le lissage des cheveux est aujourd'hui une technique utilisée dans le monde de la coiffure. Au-delà des méthodes utilisant des accessoires mécaniques de brushing ou fer à lisser, des méthodes de lissage chimique se sont développées ces dernières années pour permettre de lisser des cheveux sur une longue durée (plusieurs mois) (Barreto et al. 2021 ; Gavazzoni Dias et al., 2015). Parmi elles, le lissage dit « brésilien » consiste en une combinaison de kératine et de produits chimiques pour lisser les cheveux de façon semi-permanente. Jusqu'à son interdiction totale en 2019 dans la composition des produits cosmétiques du fait de ses propriétés cancérigènes, une des principales substances chimiques utilisées était le formaldéhyde.

C'est dans ce contexte que la recherche d'alternatives s'est tournée vers des composés carbonylés, tels que l'acide glyoxylique (Boga et al., 2014 ; Hatsbach de Paula et al., 2022, Leite et al., 2017, 2018). Quand il est présent dans ces produits, les teneurs en acide glyoxylique sont généralement comprises entre 3 et 10 % (Leite et al., 2017, Bnaya et al., 2023) bien qu'elles puissent varier de 0,1 à plus de 25 %. Par ailleurs, même si cette expertise se focalise sur l'acide glyoxylique, l'Anses note que les produits lissants peuvent également contenir d'autres dérivés carbonylés, tels que par exemple, la glyoxyloyl (carbo)cystéine, des acides animés glyoxyloylés de la kératine... (Bnaya et al. 2023, Cosing³).

Les conditions d'emploi générales (et non exhaustives) retrouvées sur différents sites internet (marques, brevet et presse féminine) indiquent que la solution de lissage est appliquée sur le cheveu préalablement lavé, mèche par mèche, pendant une durée pouvant varier entre 10 et 60 minutes. Les metteurs sur le marché recommandent d'éviter le contact avec le cuir chevelu (généralement une distance d'application recommandée de 0,5 à 1 cm). L'excédent de produit est retiré sans rinçage. Le lissage se termine en chauffant la chevelure par un brushing puis d'un fer à lisser à une température d'environ 200°C. L'application de produit à base d'acide glyoxylique et/ou d'un de ses dérivés est généralement précédée et/ou suivie de l'application d'autres produits de traitement des cheveux (shampooing pour préparer le cheveu, masque).

³ <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/34158>

La technique peut être réalisée par un coiffeur, en salon ou à domicile, ou directement par le consommateur, ces produits étant disponibles dans le commerce.

3.1. Description du premier signalement

Il s'agit d'une femme de 28 ans sans antécédents médicaux.

La patiente, âgée de 25 ans à la date du premier épisode, a présenté trois épisodes d'insuffisance rénale aiguë (IRA), faisant tous suite à la réalisation d'un lissage de cheveux dans un salon de coiffure. Le produit utilisé pour le troisième épisode était le produit « Hanene lissage coiffure l'EQUILIBRE » contenant 8% d'acide glyoxylique. Les produits utilisés lors des épisodes précédents ne sont pas connus.

Le premier épisode survenu en juin 2020 a été associé à des vomissements, de la diarrhée, de la fièvre et des douleurs lombaires. Les examens médicaux ont révélé une créatininémie augmentée à 228 $\mu\text{mol/L}$ ⁴. Une scintigraphie rénale a montré des reins symétriques avec un petit calcul non obstructif. Les analyses d'urine n'ont pas montré d'infection. La patiente a été hospitalisée et hydratée par voie intraveineuse. L'insuffisance rénale aiguë a régressé après réhydratation avec une solution de Ringer (créatininémie normale à 77 $\mu\text{mol/L}$).

En avril 2021, elle a connu un deuxième épisode avec des symptômes similaires. La créatininémie a atteint un pic à 208 $\mu\text{mol/L}$. Le traitement a consisté en une automédication par hydratation *per os* à domicile.

Le troisième épisode est survenu en juillet 2022, et était associé à des nausées, vomissements, douleurs dorsales et sueurs, apparus dans l'heure ayant suivi le soin capillaire. Les investigations ont révélé une créatininémie augmentée à 172 $\mu\text{mol/L}$ et une augmentation de la CRP⁵ à 15 mg/L. Le scanner n'a pas révélé d'obstruction rénale. Après réhydratation par voie intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium, il a été observé une diminution de la créatininémie (mais toujours au-dessus de la norme) à 151 $\mu\text{mol/L}$. La fonction rénale s'est améliorée avec une créatininémie de retour à la normale (69 $\mu\text{mol/L}$) lors de la visite de suivi en août 2022. Aucune analyse de la cristallurie ou de calcul n'a été effectuée.

Le seul événement commun aux trois épisodes d'insuffisance rénale aiguë était l'application d'un soin capillaire le jour du début des symptômes. Pour les trois épisodes, les premiers symptômes étaient une sensation de brûlure du cuir chevelu durant toute la durée de l'application, puis l'apparition d'ulcérations du cuir chevelu (avec croûtes) chez cette patiente ayant habituellement des pellicules. La douleur lombaire bilatérale apparaissait dans l'heure suivant l'application du soin capillaire, avec un pic douloureux au bout de trois heures, suivie de l'apparition de nausées et d'asthénie le jour même.

Une pathologie lithiasique génétique sous-jacente telle que l'hyperoxalurie⁶ primitive (au regard des antécédents du frère de la patiente présentant une maladie lithiasique active) a été exclue chez la patiente par une analyse de séquençage de l'exome entier (Robert et al. 2024a). Par ailleurs les dosages d'oxalurie du frère étaient normaux.

⁴ En général le taux normal chez la femme varie entre 50 et 100 $\mu\text{mol/L}$.

⁵ La protéine C-réactive (CRP) est un marqueur inflammatoire mesuré dans le sang. Son taux peut s'élever en cas d'infection. Le taux est considéré comme « normal » sous le seuil de 6 mg/L.

⁶ Sécrétion urinaire augmentée d'acide oxalique

3.2. Autres signalements reçus via le dispositif de cosmétovigilance

En août 2024, l'Anses a reçu deux nouveaux signalements d'insuffisance rénale aiguë survenue suite à l'application de produits de lissage capillaire contenant de l'acide glyoxylique.

- Le premier signalement concerne une femme de 38 ans.

Le 9 juillet 2024, un soin de lissage lui a été réalisé par un coiffeur à domicile avec le produit "Ines lissage hairstylist nano spiruline 1 anti-frizz mask" contenant 9% d'acide glyoxylique. Le produit contient également de l'acide glycolique (se dégradant en acide glyoxylique) à très faible concentration (0,00065%).

Quatre heures après l'application du produit, elle a présenté les symptômes suivants : nausées, asthénie, anorexie, myalgies, céphalées et soif. Le 10 et le 11 juillet 2024, elle présentait toujours les mêmes symptômes, s'améliorant avec la prise de paracétamol. Un médecin, consulté le 11 juillet, lui a prescrit des examens qui ont révélé une créatininémie élevée à 117 $\mu\text{mol/L}$ (contre une créatininémie de base de 58 $\mu\text{mol/L}$ mesurée en juillet 2023). Une amélioration a été observée avec l'hydratation, une supplémentation en calcium et un régime sans oxalate préconisés par le médecin, sans nécessité d'hospitalisation. Le diagnostic rapporté était une insuffisance rénale aiguë KDIGO 2 (classification par stade des lésions rénales aiguës de cause non déterminée, voir annexe 4). Le 15 juillet, une amélioration de la fonction rénale a été notée avec une diminution de la créatininémie mesurée à 93 $\mu\text{mol/L}$. Le 17 juillet, la patiente a signalé des céphalées intermittentes. Le 22 juillet, la créatininémie était normale à 88 $\mu\text{mol/L}$.

- Le deuxième signalement concerne une femme de 42 ans, sans antécédents médicaux.

Selon la déclaration faite à l'Anses, le lissage a été réalisé le 17 juillet 2024 dans un salon de coiffure avec le produit « Protéine Bio Organique Soie AmlaNano Liss Hair » contenant 20% d'acide glyoxylique. Cependant, lors de l'enquête, la gérante du salon de coiffure a déclaré en décembre 2024 à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) que le produit utilisé sur la consommatrice était en réalité le produit « Vitta gold nanoplex arginina hair smoothing protein, Crème de Lissage » contenant 12,5% d'acide glyoxylique.

Dans les heures qui ont suivi l'application du soin de lissage capillaire, elle a commencé à ressentir des douleurs lombaires. Elle a consulté le service d'accueil des urgences (SAU) pour une suspicion de colique néphrétique. La tomodensitométrie était normale. Les tests biologiques ont révélé une créatininémie normale de 97 $\mu\text{mol/L}$ et une CRP augmentée de 9,3 mg/L.

Le 19 juillet, ayant toujours des symptômes (lombalgies, malaise, nausées), elle est réadressée par son médecin traitant au SAU. Le bilan biologique a révélé une créatininémie élevée de 180 $\mu\text{mol/L}$ et une CRP de 47,7 mg/L. Elle a été hospitalisée et a reçu un traitement antibiotique par ceftriaxone en prophylaxie pendant 72 heures et une hydratation.

Le 24 juillet, 5 jours après, elle est sortie d'hospitalisation avec une créatininémie toujours au-dessus de la norme, à 122 $\mu\text{mol/L}$. Le 31 juillet, le bilan a révélé une évolution favorable avec

une créatininémie normale à 90 µmol/L. Le diagnostic posé était une insuffisance rénale aiguë d'étiologie non spécifiée.

- Enfin, il peut être ajouté que depuis octobre, plusieurs cas d'IRA dont certains identifiant des cristaux d'oxalate à la biopsie rénale, faisant suite à l'application d'un produit lissant ont été signalés à l'Anses. Aucune information n'est cependant disponible à ce jour quant aux produits de lissage utilisés. Dans l'attente d'éléments complémentaires, ceux-ci sont toujours en cours d'instruction et l'imputabilité n'a donc pas encore pu être déterminée.

Parmi ceux-ci, un cas a été rapporté par un néphrologue en octobre 2024. Il s'agissait d'une femme de 28 ans, sans antécédents médicaux, présentant une IRA sévère diagnostiquée à la suite d'un lissage capillaire effectué par un coiffeur. La patiente a consulté les urgences pour des douleurs abdominales. Une biopsie rénale a été réalisée, mettant en évidence des dépôts d'oxalate de calcium.

3.3. Imputabilité

Concernant les trois premiers cas décrits pour lesquels l'instruction des signalements a pu être menée à son terme, et en accord avec la méthodologie en vigueur pour définir l'imputabilité des effets indésirables liés aux produits cosmétiques (SUE Reporting Guidelines⁷), **l'Anses a conclu à une imputabilité vraisemblable** au vu (i) d'une chronologie jugée compatible entre l'exposition et l'apparition des symptômes et (ii) d'une symptomatologie (nature et localisation) évocatrice de l'utilisation du produit cosmétique et (iii) de l'absence d'une réexposition au produit⁸ et d'examens complémentaires (analyse de la cristallurie ou biopsie rénale) (Tableau d'évaluation de l'imputabilité en annexe 5).

Ces trois cas ont été transmis par l'Anses au système européen d'information et de communication pour la surveillance du marché des produits non alimentaires (ICSMS ; « information and communication system for market surveillance »⁹), conformément au règlement (CE) n°1223/2009 relatif aux produits cosmétiques. Il s'agit d'une plateforme de communication globale pour la surveillance du marché des produits non alimentaires et pour la reconnaissance mutuelle des biens. L'ICSMS est également un mécanisme de renseignement permettant un échange fiable d'informations entre les autorités.

Les autres cas étant toujours en cours d'instruction, l'imputabilité n'a pas pu être déterminée.

3.4. Usages de l'acide glyoxylique (CAS n°298-12-4, EC n°206-058-5)

L'acide glyoxylique est une substance enregistrée¹⁰ au titre du règlement REACH (Règlement (CE) n° 1907/2006) concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances

⁷ https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/cosmetics/market-surveillance_en

⁸ A noter que le 1^{er} cas décrit (femme de 28 ans) mentionne 3 épisodes d'IRA à 3 produits différents cependant pour 2 d'entre-eux la composition n'était pas connue

⁹ <https://webgate.ec.europa.eu/single-market-compliance-space/market-surveillance> ; « vraisemblable » est le deuxième niveau, après « très vraisemblable » sur un échelle de 5 niveaux

¹⁰ L'analyse approfondie du dossier d'enregistrement ne faisant pas l'objet de cette expertise, la complétude de ce dernier au regard des requis définis dans le règlement REACH n'a pas été vérifiée.

chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances. Elle est fabriquée et/ou importée dans l'espace économique européen à hauteur de 10 000 à 100 000 tonnes par an¹¹.

D'après la base de données CosIng de la Commission européenne relatif aux ingrédients cosmétiques mis sur le marché en Europe, l'acide glyoxylique est un ingrédient cosmétique utilisé en tant qu'antistatique, tampon, ainsi que pour l'ondulation et le défrisage des cheveux.

Cette substance n'a pas fait l'objet d'une évaluation par le comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs (CSSC) et ne fait pas l'objet de dispositions spécifiques dans le cadre du règlement cosmétique.

La recherche bibliographique ne rapporte pas la présence d'acide glyoxylique dans des cosmétiques autres que les produits lissants, même si cela ne peut être complètement exclu de par ses fonctions rapportées dans la base de données CosIng.

La substance est également utilisée pour la fabrication industrielle de produits de nettoyage, mais aussi de produits d'ameublement, en raison de ses propriétés d'inhibiteur de corrosion, de régulateur de pH et anti-calcaire. Dans ce contexte, l'acide glyoxylique est utilisé comme intermédiaire pour la synthèse d'autres substances mais aussi pour la fabrication des produits de tannage, de teinture ou d'imprégnation du cuir, ainsi que des produits métalliques (BAuA, 2017).

3.5. Etat des connaissances sur la toxicité rénale de l'acide glyoxylique

L'objectif de cet état des connaissances est de conclure sur la toxicité rénale de l'acide glyoxylique en se basant sur les connaissances disponibles dans la littérature scientifique et en évaluant la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre l'utilisation de cette substance et l'apparition de l'effet indésirable.

Cet état des connaissances se base d'une part sur des données issues de la littérature, extraites selon la méthodologie exposée en annexe 2 et d'autre part sur les données présentées dans le dossier réglementaire disponible au titre de la réglementation REACh (ECHA, 2024a¹²).

3.5.1. Cas cliniques rapportés dans la littérature

L'existence d'autres cas cliniques similaires qui auraient été rapportés dans la littérature scientifique a été recherchée, en France comme à l'étranger. Les résultats de cette recherche sont rapportés ci-dessous.

- Dans une étude rétrospective réalisée en Israël, Bnaya *et al.*, 2023 ont décrit 26 cas d'IRA sévères faisant suite à l'utilisation de produits de lissage capillaire. Ils ont été identifiés rétrospectivement à partir de 14 centres médicaux, entre 2019 et 2022.

Les patientes étaient âgées de 13 à 58 ans. Elles ont présenté des symptômes cliniques (douleurs abdominales, lombaires, nausées, vomissements...) pendant l'application du produit

¹¹ <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.005.508>

¹² <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/registered-substances/-/disreg/substance/100.005.508>

ou dans les 3 heures suivant cette application. Des éruptions cutanées du cuir chevelu ont également été rapportées chez 10 patientes, soit 38% des cas.

Une biopsie rénale a été réalisée chez 7 d'entre elles. Six ont montré des dépôts de cristaux d'oxalate de calcium, et une des microcalcifications dans les cellules tubulaires, confirmant le diagnostic de néphropathie aiguë à oxalate comme cause principale de l'IRA. La fonction rénale est revenue à la normale spontanément chez toutes les patientes pour lesquelles l'évolution était connue.

Pour l'ensemble des patientes, la causalité entre l'exposition au produit de lissage et l'apparition de l'IRA a été jugée probable par les auteurs. Onze patientes ont été exposées à des produits de lissage à base de kératine contenant des « dérivés de l'acide glycolique ». Par dérivés d'acide glycolique, les auteurs font référence à l'acide glyoxylique, la carbocystéine glyoxyloyl et les acides aminés glyoxyloyl kératine¹³. Pour les autres patientes, le type de produit lissant n'était pas connu. Les auteurs précisent néanmoins que la majorité des produits lissants disponibles sur le marché israélien contiennent des dérivés de l'acide glycolique. Une analyse par le ministère de la santé israélien a montré des teneurs en acide glyoxylique comprises entre 0,56 et 17,9% dans ce type de produits. Dans un des cas cliniques, la composition du produit était connue et ne contenait pas d'acide glyoxylique mais de la carbocystéine glyoxyloyl (Greenberg et al. 2022 inclus dans Bnaya et al. 2023). Ceci montre que la substance à l'origine d'IRA pourrait donc ne pas être exclusivement l'acide glyoxylique mais également d'autres substances apparentées partageant des caractéristiques physico-chimiques comparables. Dans le cas précis de la carbocystéine glyoxyloyl, cette substance est susceptible de donner par hydrolyse de l'acide glyoxylique. Cette réaction est favorisée en milieu aqueux, acide et par des températures élevées, trois conditions remplies lors de la réalisation de lissages brésiliens.

Dans le cadre de cette expertise, l'Anses a pris contact avec le ministère de la santé israélien. En effet, suite à cette publication, le ministère a décidé d'interdire en 2022 dans le pays les produits de lissage capillaire contenant de l'acide glyoxylique mais pas ceux contenant des dérivés. Le ministère a expliqué cette décision par une absorption cutanée accrue de l'acide glyoxylique lors de l'application de produits de lissage capillaire, probablement due au pH acide des produits et aux conditions d'usage nécessitant une phase de chauffage.

Lors de ces échanges, le ministère a également indiqué que 14 nouveaux cas d'IRA ont été identifiés dans le pays entre septembre 2022 et septembre 2024¹⁴. Les patientes, dont l'insuffisance rénale a été objectivée par la mesure de la créatinine, étaient âgées de 15 à 37 ans. Aucune information n'est disponible concernant la réalisation ou non d'une biopsie. Les produits incriminés dans ces nouveaux cas, lorsque ceux-ci étaient connus et/ou que des tests en laboratoire avaient été réalisés, présentaient des teneurs en acide glyoxylique s'élevant jusqu'à 25,35% et des pH acides (inférieurs à 1).

- En 2024, en Suisse, Huber et al. (2024) ont rapporté le cas d'une IRA chez une femme de 42 ans apparue à la suite de l'application d'un produit de lissage capillaire. La biopsie rénale a révélé de nombreux dépôts d'oxalate de calcium, pareillement aux cas précédemment décrits pour lesquels une biopsie avait été réalisée. Aucune information n'est cependant disponible quant au produit utilisé et il ne peut donc pas être formellement confirmé la présence d'acide glyoxylique dans la composition. Il est à

¹³ Glyoxylic acid, glyoxyloyl carbocysteine, and glyoxyloyl keratin amino acids

¹⁴ Ministère de la santé, Israël, correspondance par courriel, 30 octobre 2024

noter, concernant ce cas clinique, qu'au regard du profil métabolique urinaire sur 24 heures, ainsi que de la forme des cristaux d'oxalate observés dans la biopsie, les auteurs excluent une origine alimentaire ou une hyperoxalurie persistante.

- Enfin, une publication de 2019 rapporte deux cas d'IRA chez des jeunes filles de 10 et 17 ans en Égypte suite à l'utilisation de produits de lissage capillaire ne contenant pas de formaldéhyde (Ahmed et al, 2019). Cependant, cette publication n'a pas eu pour objet de discuter d'un éventuel rôle de l'acide glyoxylique dans la survenue de ces réactions car elle se focalise sur celui potentiel du formaldéhyde. L'examen physique a permis de constater une érosion du cuir chevelu. Des biopsies rénales ont été réalisées dans les deux cas, dont les résultats ne sont pas fournis par les auteurs. La composition exhaustive des produits incriminés n'est pas non plus fournie par les auteurs, et les ingrédients mentionnés dans la publication n'incluent ni l'acide glyoxylique ni des dérivés.

Un tableau récapitulatif de tous les cas identifiés est disponible en annexe 3. En résumé, 46 cas d'IRA consécutifs à l'application de produits de lissage capillaire ont été recensés dans la littérature ou *via* le dispositif de cosmétovigilance¹⁵. La composition des produits est rarement rapportée. Néanmoins, comme précisé plus haut, selon plusieurs auteurs, les produits lissants de type « lissage brésilien », sans formaldéhyde, contiennent communément de l'acide glyoxylique (Bnaya et al. 2023, Boga et al. 2014).

3.5.2. Données de toxicocinétique

Il n'existe pas d'étude expérimentale dédiée à l'exploration des propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisation ou d'élimination (ADME) pour l'acide glyoxylique.

Cependant, en l'absence de telles études, la capacité d'absorption cutanée peut être estimée en considérant certaines propriétés physico-chimiques de la substance telles que (ECHA, 2024b) :

- **le poids moléculaire** : un poids moléculaire inférieur à 100 g/mol favorise l'absorption cutanée.
- **la solubilité dans l'eau et le log P (ou logKow)¹⁶** : pour des solubilités supérieures à 10 000 mg/L et un log P (ou logKow) inférieur à 0, la substance peut être trop hydrophile pour traverser le stratum corneum¹⁷.

Le poids moléculaire de l'acide glyoxylique (74,04 g/mol) est donc en faveur d'une absorption cutanée contrairement à sa solubilité dans l'eau (1000 g/L) et son log P (-0,07 pour la forme hydratée).

¹⁵ Concernant les cas issus de la cosmétovigilance en France : seuls ceux pour lesquels l'imputabilité a été conclue à date de ce présent avis ont été considérés

¹⁶ Coefficient de partage (n-octanol/eau)

¹⁷ Couche cornée : Ensemble des couches les plus superficielles de l'épiderme composé de kératinocytes anucléés et aplatis, desséchés, entièrement kératinisés, qui perdent ensuite leur cohésion et s'exfolient (Dictionnaire médical de l'Académie Nationale de Médecine <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=stratum%20corneum#:~:text=Ensemble%20des%20couches%20les%20plus,selon%20les%20zones%20du%20t%C3%A9gument.>).

Concernant, le métabolisme de l'acide glyoxylique, celui-ci a été particulièrement investigué dans le cadre de l'étude des hyperoxaluries. L'acide glyoxylique ou glyoxylate est en effet une substance endogène, impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques. Il peut être généré à partir de nombreux précurseurs, dans différents compartiments cellulaires, incluant la mitochondrie, les peroxysomes et le cytosol (Garelfs et al., 2024).

Les différentes voies métaboliques sont représentées en Figure 1.

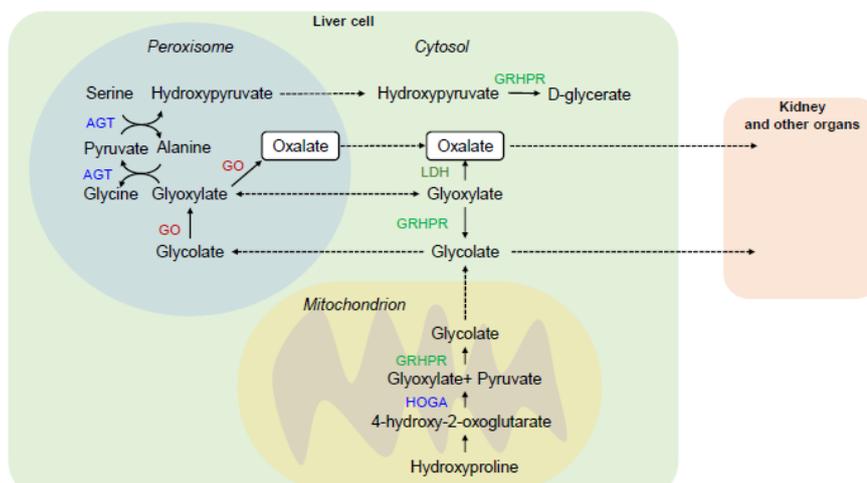


Figure 1 : Illustration simplifiée du métabolisme du glyoxylate (ou acide glyoxylique) chez l'humain (Demoulin et al. 2022)

AGT : alanine-glyoxalate-aminotransférase ; GO : glycolate oxydase ; GRHPR : glyoxylate-réductase/hydroxyypyruvate-réductase ; HOGA : 4-hydroxy-2-oxo-glutarate-aldolase

En conditions physiologiques, les principales voies métaboliques de cette substance consistent en sa conversion en glycolate par la glyoxylate réductase (GRHPR) ou en glycine par l'alanine:glyoxylate aminotransférase (AGT). Ces deux enzymes sont nécessaires pour éviter la formation d'oxalate à partir du glyoxylate. En effet, la conversion en oxalate, qui peut être retrouvée notamment lors d'excès en acide glyoxylique, est sous le contrôle soit de la glycolate oxydase (GO) peroxysomale soit de la lactate déshydrogénase cytoplasmique (LDH) (Schnedler et al., 2011, Demoulin et al. 2021). Le foie est à l'origine de 60 à 80% de la synthèse de l'oxalate plasmatique. Mais cette réaction peut se faire dans la plupart des tissus, dont les reins, la LDH étant présente dans la majorité des tissus et organes (Gibbs et al. 1977 ; Behnam et al., 2006). La principale voie d'excrétion de l'oxalate est le rein où il est éliminé *via* la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire.

En cas d'excès d'acide glyoxylique et/ou d'incapacité enzymatique à contrer la formation d'oxalate, **celui-ci va s'accumuler dans l'organisme. Dans le rein, en présence de calcium, l'oxalate va précipiter dans le parenchyme sous la forme de cristaux d'oxalate de calcium**, très peu solubles dans les urines. **Cette accumulation peut être à l'origine d'une altération de la fonction rénale** (Demoulin et al. 2022).

3.5.3. Données de toxicité chez l'animal

Dans le cadre de cette expertise, l'identification et l'analyse des données s'est majoritairement focalisée sur la toxicité rénale de l'acide glyoxylique.

3.5.3.1. Données de toxicité locale

La capacité de l'acide glyoxylique à induire une sensibilisation cutanée a été démontrée notamment dans un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques réalisée en 2008 en accord avec la ligne directrice 429 de l'OCDE¹⁸. Cette étude a été conduite chez des rates Balb/c exposées à de l'acide glyoxylique dilué à 50% dans l'acétone, à des concentrations comprises entre 1,25 et 40%. Une irritation cutanée a été observée à la plus forte concentration. La valeur d'EC3, dose seuil induisant une prolifération de lymphocytes 3 fois supérieure au témoin négatif, était de 5,05% (soit supérieur au seuil de 2% pour classer) (ECHA 2018 & 2024a¹²). Ainsi, la substance a la classification harmonisée suivante : Sensibilisation cutanée, catégorie 1B (H317), « peut provoquer une allergie cutanée » selon le règlement CLP n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges.

D'après une étude d'irritation cutanée réalisée en 1984 sur 6 lapins mâles New Zealand, conformément à la ligne directrice 404 de l'OCDE, l'application de 0,5 mL d'acide glyoxylique (dilué à 50% en solution aqueuse) pendant 4 heures n'a pas induit d'irritation, mis à part un très léger érythème (difficilement perceptible) chez un animal (ECHA, 2018 & 2024a¹²).

Enfin, la substance est actuellement classée de façon harmonisée comme substance provoquant des lésions oculaires graves (Eye Dam.1 – H318).

3.5.3.1. Données de toxicité systémique

- Données par voie cutanée

L'application cutanée d'acide glyoxylique (dilué à 50% en solution aqueuse) à une dose de 2000 mg/kg pc pendant 24 heures chez le rat Sprague Dawley ne rapporte pas d'anomalie lors de l'examen macroscopique (il n'est pas précisé si les reins ont été investigués) dans une étude réalisée en 2004 selon la ligne directrice de l'OCDE 402. Aucune analyse microscopique n'a été rapportée (ECHA, 2024a¹²).

Les médecins néphrologues ayant déclaré le premier cas clinique (décrit en section 3.1.1 du présent avis) ont réalisé une étude de toxicité sur rongeurs afin d'objectiver le rôle de la crème de lissage capillaire utilisée, et plus particulièrement de l'acide glyoxylique, dans la survenue de l'IRA (Robert et al. 2024a et b). Quatre groupes de souris femelles C57BL/6J ont été exposés comme suit :

- produit lissant utilisé par la patiente c'est-à-dire « Hanene lissage coiffure l'EQUILIBRE »,
- crème à base de vaseline contenant 10% d'acide glyoxylique,

¹⁸ Organisation de coopération et de développement économiques

- crème à base de vaseline contenant 10% d'acide glycolique (le produit incriminé ne contient pas d'acide glycolique. Cependant, les auteurs ont inclus ce groupe en considérant notamment que cette substance est présente dans de nombreux cosmétiques et qu'au regard de son métabolisme elle pourrait également induire la formation d'oxalate dans le foie),
- crème contrôle à base de vaseline.

Les produits ont été appliqués sur le haut du dos à la dose d'un gramme, deux fois à 6 heures d'intervalle. Pour obtenir une application uniforme, un massage de trois minutes a été réalisé sous une brève anesthésie avec de l'isofurane. Les animaux ont été isolés afin d'éviter une potentielle ingestion de produit par les congénères. Les animaux ont été sacrifiés 28 heures après la première application.

Deux expériences ont été réalisées, la première avec 5 souris par groupe consistant en l'analyse de la fonction rénale et la deuxième avec 6 souris par groupe consistant en l'évaluation de l'excrétion du glycolate, de l'oxalate et de la créatinine.

Les auteurs ont observé dans les groupes exposés au produit lissant et à la crème contenant 10% d'acide glyoxylique, en comparaison au groupe témoin :

- une augmentation statistiquement significative de l'oxalate et du glycolate dans les urines,
- la présence de cristaux d'oxalate de calcium monohydraté dans les urines dont la forme ressemblait pour certains à celle décrite dans les cas d'intoxication à l'éthylène glycol,
- une augmentation statistiquement significative du taux de créatinine et d'urée plasmatiques,
- une nécrose tubulaire et des dépôts de cristaux d'oxalate de calcium dans les reins,
- une rougeur modérée de la peau chez certaines souris.

Ces observations sont comparables à ce qui a été observé dans les cas cliniques décrits en sections 3.1 et 3.2.

A contrario, dans le groupe exposé à la crème contenant de l'acide glycolique, les résultats étaient normaux à part une légère, bien que statistiquement significative, augmentation de l'excrétion d'oxalate et du glycolate urinaire. Les auteurs proposent plusieurs hypothèses pour expliquer les différences entre les groupes exposés à l'acide glyoxylique ou glycolique, qui pourtant se métabolisent tous les deux en oxalate :

- une différence d'absorption cutanée entre ces deux substances. Cependant, l'Anses note que celle-ci n'est à ce jour documentée pour aucune de ces substances,
- le fait que l'acide glycolique doit tout d'abord être métabolisé en acide glyoxylique avant de former de l'oxalate alors que l'acide glyoxylique est métabolisé directement en oxalate par la LDH (Figure 1). Cette hypothèse suggérerait qu'une quantité supérieure d'acide glycolique serait nécessaire pour la survenue des effets rénaux.

Sur la base de cette étude, les auteurs concluent que ces résultats fournissent la preuve du lien causal entre l'acide glyoxylique et l'apparition d'une néphropathie induite par des dépôts d'oxalate de calcium suite à l'application de produits de lissage capillaire en contenant.

Aucune étude de toxicité répétée par voie cutanée n'est disponible avec la substance, que ce soit dans la littérature ou dans le dossier d'enregistrement disponible sur le site de l'ECHA.

- Données par voie orale

Une étude de toxicité aiguë réalisée chez des rates Wistar à des doses comprises entre 1250 et 5000 mg/kg pc/j d'acide glyoxylique (dilué à 50% en solution aqueuse) a été réalisée en 1975. La dose létale induisant 50% de mortalité a été calculée à 2528 mg/kg pc/j. Les animaux morts ont présenté des intestins pâles à la nécropsie. Aucune anomalie n'a été rapportée chez les animaux vivants mais il n'est pas précisé si les reins avaient été investigués (ECHA, 2024a¹²).

Une seule étude de toxicité répétée est disponible avec l'acide glyoxylique.

Il s'agit d'une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement réalisée en 2005 selon la ligne directrice 422 de l'OCDE. Dans cette étude, l'acide glyoxylique (dilué à 50% en solution aqueuse) a été administré à des rats Crj:CD (SD) dans l'alimentation pendant une durée d'environ 5 semaines¹⁹, aux doses de 0, 1000, 6000 ou 18000 ppm (soit environ 70, 200 et 600 mg/kg/j respectivement chez les mâles et 80, 240 et 730 mg/kg/j chez les femelles).

D'après le résumé disponible sur le site de l'ECHA, il n'est pas rapporté d'effet rénal. Cependant, aucune analyse urinaire n'a été réalisée et il n'est pas spécifié si une analyse histopathologique des reins a bien été réalisée. Une NOAEL²⁰ de 6000 ppm (soit 200 mg/kg pc/j) est proposée par l'industrie sur la base d'une diminution statistiquement significative du gain de poids corporel observé chez les mâles.

Enfin, il est à noter que pour remplir ses obligations au regard des exigences en matière d'information définies dans le règlement REACH concernant les données de toxicité répétée, l'industrie propose également une lecture croisée avec le glyoxal dans son dossier d'enregistrement. Aucun effet rénal n'a été rapporté avec cette substance.

3.5.4. Éléments de preuves complémentaires

3.5.4.1. Données mécanistiques issues de la recherche scientifique

Afin de comprendre les mécanismes cellulaires conduisant à la formation de cristaux d'oxalate et/ou d'identifier des molécules pouvant limiter la formation de ces cristaux, de nombreuses publications ont cherché à développer des modèles expérimentaux de néphropathie à dépôts d'oxalate. Parmi les modèles existants, certains consistent à injecter en intrapéritonéal, chez des souris principalement, de l'acide glyoxylique pendant plusieurs jours (entre 5 et 15 jours). Les doses sont généralement comprises entre 60 et 100 mg/kg pc/j. Selon certains auteurs, l'acide glyoxylique pourrait être un des précurseurs d'oxalate les plus efficaces pour induire une néphropathie à dépôts d'oxalate parmi ceux ayant été testés (Okada et al. 2007, Oh et

¹⁹ Exposition pendant 14 jours avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement, de gestation et ce jusqu'au 4^{ème} jour de lactation

²⁰ NOAEL (no observed adverse effect level) — Dose la plus élevée à laquelle aucun effet toxique ou indésirable n'a été observé.

al., 2011). Ces travaux confirment qu'une exposition systémique à l'acide glyoxylique (ici *via* l'injection répétée en intrapéritonéal) induit la formation de cristaux d'oxalate chez le rongeur et des lésions rénales associées à leur présence (Ming et al. 2022 ; Ding et al. 2021).

3.5.4.2. Analogie avec la néphrotoxicité de l'éthylène glycol

L'éthylène glycol est une substance connue pour induire une néphropathie à dépôt de cristaux d'oxalate suite à une exposition chez l'Homme, dans le cas d'intoxication notamment, comme chez le rongeur (Fowles et al. 2017, Environnement santé Canada, 2000). L'acide glyoxylique fait partie des métabolites intermédiaires de la dégradation de l'éthylène glycol en acide oxalique (Figure 2). Cet élément pourrait donc également appuyer le rôle de l'acide glyoxylique dans les IRA observées suite à la réalisation de lissages brésiliens, s'agissant du même effet.

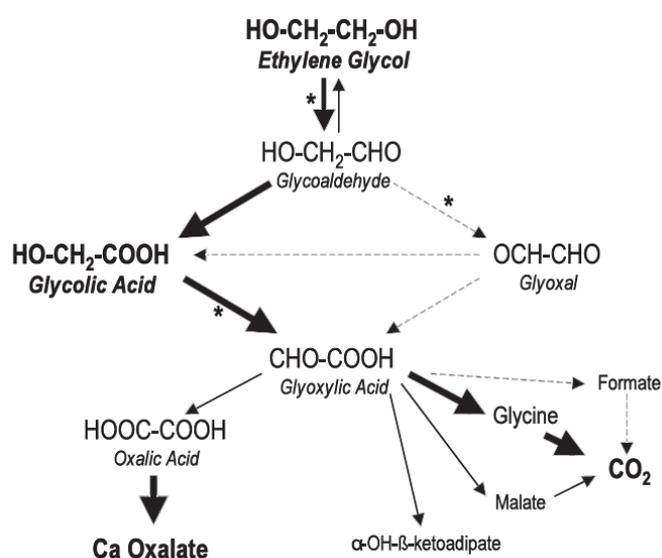


Figure 2 : Métabolisme de l'éthylène glycol (Corley et al., 2011)²¹

3.5.4.3. Facteurs favorisant les IRA à oxalate

3.5.4.3.1. Les hyperoxaluries

Il existe deux types d'hyperoxalurie induisant des néphropathies, celles dites « primitives » et celles dites « secondaires ».

- les hyperoxaluries primitives

Ces hyperoxaluries sont le résultat d'un déficit dans les enzymes hépatiques, telles que l'AGT et la GRHPR (Salido et al. 2012 ; Garrelfs et al., 2024). Ces voies enzymatiques, impliquées dans le métabolisme de l'acide glyoxylique, représentent un système de protection de l'organisme contre l'accumulation d'oxalate.

²¹ Les étapes du métabolisme de l'éthylène glycol considérées comme lentes sont signalées par un « * », tandis que les principales voies conduisant à des produits d'excrétion connus sont signalées par des flèches en gras. Les voies dont la contribution au métabolisme *in vitro* est douteuse sont désignées par des flèches en pointillés.

L'hyperoxalurie primitive de type 1, qui résulte d'un déficit d'AGT fonctionnelle d'origine génétique, est la forme la plus sévère et celle retrouvée chez la grande majorité des malades (70-80%). Elle reste néanmoins une maladie rare avec une prévalence de 1 à 3 cas pour 1 million de personnes (Bao et al. 2023).

Parmi les cas identifiés dans le cadre de cette expertise, il est clairement mentionné qu'un trouble génétique lié au métabolisme de l'oxalate a été exclu par analyse de l'exome dans le cas de la patiente suivie et décrite par Robert et al. 2024. Pour les autres cas, une telle pathologie n'est pas rapportée dans la description des antécédents médicaux.

- les hyperoxaluries secondaires

Ces types d'hyperoxaluries sont plus fréquentes que les hyperoxaluries primitives et peuvent être associées à différentes causes connues comme par exemple (Bao et al. 2023, Demoulin et al., 2022) :

- une augmentation de l'apport alimentaire en oxalate ou de précurseurs d'oxalate : environ 20 à 40 % de l'oxalate présent dans le plasma provient de l'alimentation. Les sources alimentaires comprennent principalement les épinards, la rhubarbe, les champignons de type Chaga, le thé noir, les fruits à coque (cacahuètes, noix de cajou et amandes) ou encore la carambole. L'acide ascorbique (vitamine C) est lui un précurseur d'oxalate ;
- une augmentation de l'absorption intestinale d'oxalate : la malabsorption des graisses due à diverses causes (troubles pancréatiques, pontage gastrique de Roux-en-Y réalisé dans le cadre de chirurgie de l'obésité, maladie de l'intestin court, maladie de Crohn, prise d'un médicament inhibiteur des lipases gastro-intestinales (orlistat)) entraîne une stéatorrhée, une fixation du calcium par les acides gras dans la lumière intestinale, une augmentation de l'absorption intestinale de l'oxalate libre et une plus grande perméabilité iléale et colique à l'oxalate. L'insuffisance pancréatique exocrine, caractérisée par un déficit de production d'enzymes pancréatiques, peut aussi induire une mauvaise digestion des aliments et se manifester cliniquement par une stéatorrhée ;
- une diminution de la dégradation intestinale de l'oxalate par les bactéries, dans le cas de prise d'antibiotiques par exemple ou dans les situations d'obésité ;
- d'autres facteurs tels qu'une déshydratation, la prise de diurétiques ou encore une inflammation peuvent augmenter la concentration urinaire en oxalate. Il a également été noté que les concentrations plasmatiques d'acide glyoxylique sont plus élevées chez les personnes diabétiques ;
- une intoxication chimique (ex. éthylène glycol).

Concernant le premier point, seuls Huber et al. 2024 excluent clairement une origine alimentaire dans l'apparition de l'IRA. Cette information n'est pas mentionnée dans les autres cas. Concernant les autres facteurs, de telles pathologies ou conditions ne sont pas mentionnées dans les antécédents des patientes, qui représentent pourtant potentiellement des facteurs aggravants.

3.5.4.3.2. Facteurs favorisant l'exposition systémique à l'acide glyoxylique

Comme indiqué précédemment, aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature concernant l'absorption cutanée de l'acide glyoxylique.

Cependant, de nombreux facteurs extrinsèques influencent l'absorption cutanée des substances présentes dans l'environnement, parmi lesquels (OMS, 2006 ; EFSA, 2017) :

- **le site d'exposition** : l'absorption cutanée est augmentée au niveau des zones du corps où la peau est fine et/ou la pilosité importante ;
- **l'état de la peau** : l'absorption cutanée est augmentée dans le cas de peaux lésées ou irritées ;
- **la température et l'hydratation de la peau** : ces deux paramètres, liés, influencent l'absorption cutanée. Notamment, une élévation de la température augmente l'absorption en favorisant la transpiration (et donc l'hydratation) et en augmentant le flux sanguin dans l'hypoderme (à l'inverse, une diminution de la température induira une vasoconstriction qui aura pour effet une diminution de l'absorption cutanée). L'occlusion (gants, plis de la peau...) augmente également l'hydratation de la peau et favorise l'absorption cutanée ;
- **le milieu** : les paramètres du milieu (état physique, pH, ...), dans lequel est présente la substance, influencent l'absorption cutanée (par exemple, plus le pH est bas, meilleure est l'absorption).

Enfin, **la durée, la fréquence, la concentration et la surface d'exposition** influencent quant à elles la quantité absorbée.

Ces différents éléments connus, il peut être soulevé plusieurs points concernant l'exposition à l'acide glyoxylique :

- Concernant l'« **état de la peau** », ce facteur est notamment impacté par le caractère irritant et sensibilisant des ingrédients / produit appliqué(s). En effet, si une substance est un irritant cutané ou un corrosif, le dommage cutané va favoriser l'absorption cutanée. De même, si une substance est identifiée en tant que sensibilisant cutané, cela suggère qu'une certaine absorption doit avoir lieu (ECHA, 2024b).
 - L'acide glyoxylique a une classification harmonisée selon le règlement CLP comme substance provoquant des lésions oculaires graves (Eye Dam.1 – H318) et comme sensibilisant cutané (Skin Sens. 1B – H317).
 - De manière générale, les produits lissants peuvent être associés à divers effets indésirables sur le cuir chevelu et les cheveux : desquamation, brûlure, inflammation du cuir chevelu, eczéma, dommages capillaires, perte de cheveux (Hatsbach de Paula, 2022).
 - Des effets similaires ont été rapportés dans le cas particulier des produits lissants visés dans cette expertise :
 - lorsque l'information sur l'état du cuir chevelu était documentée dans les cas cliniques répertoriés, plusieurs utilisatrices ayant développé une IRA présentaient une irritation locale ;
 - une rougeur cutanée était également observée dans des études expérimentales réalisées chez des souris exposées à l'acide glyoxylique (Anderson, 2008 ; Robert et al. (2024)).

- Concernant le « **site d'exposition** » :
 - l'absorption à travers le cuir chevelu est probablement meilleure que dans la plupart des autres zones du revêtement cutané, de par la richesse en follicules pileux.
- Concernant le facteur « **température et hydratation** » :
 - le produit de lissage est appliqué sur le cheveu mouillé. La procédure prévoit ensuite deux phases de chauffe des cheveux avec un sèche-cheveux puis un fer à lisser à environ 200 °C après l'application du produit lissant. En plus de favoriser les conditions d'absorption, la chauffe peut abîmer le revêtement du cheveu ainsi que le cuir chevelu. Par ailleurs, l'utilisation d'un fer à lisser s'accompagne souvent de l'émission de fumées pouvant contenir des substances chimiques qui peuvent alors être inhalées.
- Concernant la « **durée d'exposition** » :
 - d'après la procédure de lissage, le produit est appliqué pendant 10 à 60 minutes et n'est pas suivi de rinçage.
- Concernant le facteur « **milieu** » :
 - comme indiqué précédemment, les produits lissant contenant de l'acide glyoxylique présentent des pH acides, inférieurs à 4, et plus généralement entre 1 et 3. Bnaya et al. (2023) rapportent également des pH inférieurs à 1 pour certains produits. Ce pH acide pourrait également, en lui-même, favoriser des irritations du cuir chevelu.

En résumé, ces différents points témoignent donc des conditions favorables à l'absorption cutanée de l'acide glyoxylique offertes par la procédure de lissage.

3.5.4.4. Hypothèse alternative : cas du formaldéhyde

Une hypothèse alternative avancée dans certaines publications serait que l'IRA pourrait être causée, au moins partiellement, par une exposition au formaldéhyde lors de l'application des produits lissants (Bnaya et al. 2023 ; Abu-Amer et al. 2022).

Comme indiqué plus haut, le formaldéhyde est interdit en tant qu'ingrédient cosmétique en Europe (annexe II du règlement cosmétique). Cependant, des teneurs en formaldéhyde ont été détectées dans certains produits de lissage revendiquant une composition « sans formaldéhyde » (Maneli et al. 2014 ; Ahmed et al. 2019 ; Bnaya et al. 2023 ; FDA²²). A titre d'exemple, Maneli et al. 2014 ont rapporté des teneurs en formaldéhyde entre 0,96 et 1,4% dans 6 des 7 produits de lissage brésilien à base de kératine analysés en 2012 en Afrique du Sud.

Par ailleurs, de par sa structure chimique (présence d'un groupement aldéhyde), l'acide glyoxylique serait susceptible de libérer du formaldéhyde lorsqu'il est soumis à une forte température, comme cela est le cas lors d'un lissage à base de kératine. Du reste, du formaldéhyde a été retrouvé lors de mesures dans l'air des salons de coiffure malgré l'utilisation de produits sans formaldéhyde (Peteffi et al. 2016).

²² <https://www.health.ny.gov/environmental/chemicals/formaldehyde/docs/consumer.pdf>

La toxicité rénale du formaldéhyde est très peu étayée dans la littérature. Certains auteurs rapportent néanmoins que l'inhalation de formaldéhyde chez des rats serait responsable d'atteintes rénales associées à des processus d'inflammations et de dommages oxydatifs (Kum et al. 2007 ; Zararsiz et al. 2007, Ramos et al. 2017). Cependant, dans le cas présent, les biopsies réalisées sur certaines patientes et les examens microscopiques chez les souris traitées par un produit à base d'acide glyoxylique font **état de dépôts de cristaux de calcium d'oxalate dans les reins**. Dans l'état actuel des connaissances, ces observations ne sont donc pas en faveur du formaldéhyde comme agent causal des insuffisances rénales aiguës observées suite à la réalisation de lissages brésiliens (Bnaya et al. 2023 ; Robert et al. 2024b).

3.6. Analyse et conclusions du CES

A la date de l'expertise, dans le cadre de son dispositif de cosmétovigilance, l'Anses a finalisé l'instruction depuis le début de l'année de trois signalements d'effets indésirables graves, en l'occurrence des insuffisances rénales aiguës (IRA), après l'application de produits lissants contenant de l'acide glyoxylique. La sévérité des effets a conduit à une hospitalisation pour deux des trois patientes. L'évolution a été favorable dans tous les cas après hydratation. Le score d'imputabilité a été déterminé comme vraisemblable pour chacun de ces signalements. D'autres signalements d'effets indésirables faisant suite à l'utilisation de produits lissants ont depuis été reçus mais sont toujours en cours d'instruction.

Après investigation, des signalements ont également été rapportés dans la littérature et observés dans d'autres pays, portant le nombre de cas identifiés à 46²³. Il s'agit de femmes, âgées entre 13 et 58 ans, sans antécédents médicaux. Elles ont présenté des symptômes cliniques, relativement aspécifiques, tels que des nausées, vomissements, douleurs pouvant être accompagnés d'éruption cutanée au niveau du cuir chevelu. L'insuffisance rénale aiguë a été objectivée par une augmentation de la créatininémie. Une biopsie rénale a été réalisée pour certaines d'entre elles et a montré des dépôts d'oxalate de calcium. Dans la plupart des cas, la composition du produit utilisé n'était pas connue. Néanmoins, lorsque des données étaient disponibles, l'acide glyoxylique ou des dérivés de l'acide glyoxylique étaient retrouvés dans le produit. Il faut également mentionner que ces substances sont largement retrouvées dans les produits lissants à base de kératine sur le marché.

Compte tenu notamment :

- de la symptomatologie des cas cliniques ;
- de la chronologie d'apparition des symptômes (ceux-ci apparaissant très vite lors ou après l'application du produit lissant) ;
- du caractère récidivant de l'IRA observée dans le premier cas français après chaque réalisation d'un lissage capillaire ;
- de la composition des produits de lissage capillaire pouvant contenir de l'acide glyoxylique à des teneurs pouvant s'élever jusqu'à 25% ;
- du métabolisme de cette substance et du mécanisme physiopathologique associé aux hyperoxaluries ;

²³ Pour les cas issus de la cosmétovigilance en France : seuls ceux pour lesquels l'imputabilité a été conclue à date de ce présent avis ont été considérés

- des données de toxicité rénale disponibles sur la substance et sur des substances se dégradant en acide glyoxylique (ex. éthylène glycol) ;

Le rôle de l'acide glyoxylique dans le déclenchement d'une IRA est considéré comme fortement probable. De plus, la formulation du produit et les conditions liées à la procédure de lissage sont des paramètres importants à prendre en compte dans l'apparition de cet effet indésirable. Le pH acide et le caractère irritant voire corrosif de ces produits associés aux facteurs tels que le site d'application, la température et la durée d'exposition sont des conditions favorables à l'absorption cutanée de l'acide glyoxylique.

A ce jour, cette substance ne fait pas l'objet de dispositions spécifiques dans le cadre du règlement cosmétique (et en particulier selon les annexes II et III²⁴) et son utilisation n'est donc ni encadrée ni limitée. Le processus visant à interdire ou restreindre l'utilisation d'une substance dans des produits cosmétiques se fait au niveau européen, et non au niveau national, la clause de sauvegarde s'appliquant aux produits cosmétiques et non aux substances (article 27 du règlement cosmétique²⁵). En cas de préoccupation sanitaire, la Commission européenne peut mandater le comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) pour émettre des avis sur la sécurité de certaines substances cosmétiques. Sur la base de cet avis, la Commission peut alors modifier les annexes du règlement cosmétique. **Dans ce contexte, le CES recommande qu'une évaluation des risques soit réalisée par le CSSC pour limiter voire interdire l'utilisation de cette substance dans les produits de soins capillaires. Il s'agira aussi d'identifier d'autres produits potentiellement concernés.**

En attendant cette évaluation des risques et ses conclusions, le CES recommande de ne pas utiliser de produits lissants capillaires contenant de l'acide glyoxylique. Le CES note que les instructions et conditions d'utilisation de ces produits ne garantissent pas la sécurité des consommateurs au regard de la toxicité rénale de l'acide glyoxylique.

Par ailleurs, le CES recommande également qu'une attention particulière soit portée à l'exposition aux produits lissants capillaires contenant des substances pouvant se dégrader en acide glyoxylique. Il peut s'agir d'autres dérivés carbonyles, tels que par exemple, la glyoxyloyl (carbo)cystéine, des acides animés glyoxyloylés de la kératine etc.

Enfin, le CES souhaite alerter sur le fait que ces produits seraient susceptibles de libérer du formaldéhyde, substance cancérigène, lors de la phase de chauffe des cheveux.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) s'est autosaisie pour réaliser un état des connaissances ciblé sur la toxicité rénale de l'acide glyoxylique après l'analyse d'un premier signalement à la cosmétovigilance d'un cas d'insuffisance rénale aiguë consécutive à l'application de produits lissants capillaires

²⁴ Annexe II : substances interdites ; Annexe III : substances faisant l'objet de restrictions

²⁵ Article 27 : clause de sauvegarde : *Dans le cas de produits conformes aux exigences visées à l'article 25, paragraphe 1, lorsqu'une autorité compétente constate ou a des motifs raisonnables de craindre qu'un ou plusieurs produits cosmétiques mis à disposition sur le marché présentent ou pourraient présenter un risque grave pour la santé humaine, elle prend toutes les mesures provisoires appropriées pour assurer que le ou les produits concernés sont retirés, rappelés ou que leur disponibilité est restreinte d'une autre manière [...].*

contenant cette substance. Cette décision était fondée sur les résultats de l'analyse du cas²⁶, ainsi que l'existence de cas similaires rapportés à l'étranger et d'une publication proposant un lien de causalité entre cet effet et l'acide glyoxylique apporté par le produit.

L'acide glyoxylique est une substance présente naturellement dans l'organisme mais peut aussi provenir de différentes sources exogènes (apports alimentaires notamment). Cependant, en conditions physiologiques, il existe des mécanismes d'élimination permettant de réguler son niveau. Pour autant, dans des situations spécifiques (apports alimentaires en excès, pathologies particulières, exposition à des produits chimiques...) ceux-ci peuvent se révéler insuffisants et générer une accumulation de cristaux d'oxalate, à l'origine d'une altération de la fonction rénale.

L'Anses endosse les conclusions du CES REACH-CLP, à savoir que l'ensemble des informations analysées à date, tant l'analyse des cas que de la littérature scientifique, permettent de conclure que le rôle causal de l'acide glyoxylique est considéré comme fortement probable dans le déclenchement des insuffisances rénales aiguës. L'Anses endosse également les recommandations émises par le CES REACH-CLP, et retient tout particulièrement les points suivants :

En premier lieu, l'Anses **recommande de réaliser une évaluation des risques afin de déterminer si l'utilisation de cette substance dans les produits de soins capillaires doit faire l'objet d'une restriction voire une interdiction dans le cadre du règlement cosmétique** (n°1223/2009). Pour ce faire, l'Anses recommande aux autorités compétentes françaises de porter au niveau européen ce besoin d'évaluation, associé à des préoccupations sanitaires clairement identifiées dans le présent avis ce qui, en pratique, devrait conduire à une saisine du CSSC par la Commission européenne.

L'Anses souligne l'importance que l'instance d'évaluation mandatée puisse disposer de données toxicologiques fiables et pertinentes. Dans la présente expertise, les données animales ont permis d'étayer le rôle causal de l'acide glyoxylique dans les effets observés dans l'espèce humaine. De plus, l'Anses préconise que l'évaluation des risques recommandée examine de façon plus globale la problématique des substances cosmétiques (présentes dans les produits capillaires et autres produits cosmétiques) pouvant se métaboliser en acide glyoxylique voire en oxalate et ainsi contribuer à une surexposition des consommateurs (glyoxyloyl (carbo)cystéine, des acides animés glyoxyloylés de la kératine, glyoxal, sels d'oxalate etc...).

En second lieu, et dans l'attente des résultats de cette expertise, l'Anses **souligne et reprend la recommandation des experts de ne pas utiliser de produits lissants capillaires contenant de l'acide glyoxylique**. Elle rappelle qu'elle a d'ores et déjà porté cette recommandation, à la lumière de l'analyse des cas de cosmétovigilance, conjointement avec la Direction générale de la santé, la Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes le 16 octobre 2024²⁷. Cette communication rejoint et renforce celle de l'Académie nationale de médecine datant du 6 juin 2024 relative aux risques liés à l'utilisation de produit de lissage capillaire contenant de l'acide glyoxylique.

L'Anses souligne de plus que, si ces communications ont contribué à la déclaration de nouveaux cas, compte tenu de la mise en évidence d'un lien possible entre une IRA et la

²⁶ L'effet indésirable a été coté comme « sévère » et le niveau d'imputabilité établi comme « vraisemblable »

²⁷ <https://www.anses.fr/fr/system/files/press-2024-08.pdf>

réalisation d'un lissage brésilien, le nombre de cas identifié reste vraisemblablement sous-estimé. Aussi, elle incite, en cas de symptômes, tels que des douleurs abdominales ou lombaires, des nausées et/ou des vomissements se manifestant dans les heures suivant voire pendant l'exposition à un produit contenant de l'acide glyoxylique, de consulter rapidement un médecin ou d'appeler un centre antipoison, en indiquant l'utilisation d'un produit lissant. Cette préconisation concerne aussi bien les utilisateurs/utilisatrices que les professionnels de la coiffure qui procèdent à des lissages. En effet, même si à ce jour aucun cas rapporté ne concerne ces professionnels, une vigilance accrue doit être apportée à l'apparition de ces symptômes dans le cadre professionnel.

De plus, l'Anses rappelle qu'il est de la responsabilité des metteurs en marché de s'assurer que les produits cosmétiques qu'ils conçoivent et commercialisent sont sûrs pour la santé humaine. Si les travaux de cosmétovigilance menés n'ont pas conduit à identifier un produit particulier, ils n'ont pas non plus conduit à l'adéquation des recommandations d'application pour éviter toute situation à risque. Aussi, et également sans attendre le résultat des travaux d'expertise européens et la poursuite de l'analyse des signalements reçus, l'Agence recommande que les metteurs en marché de produits cosmétiques contenant de l'acide glyoxylique réexaminent la pertinence de leur démonstration de sécurité des produits (art.10 du règlement) et l'adéquation des précautions d'emploi contribuant à la sécurité d'usage des produits.

Enfin, dans le cadre de la stratégie de l'Union européenne pour la durabilité dans le domaine des produits chimiques visant à mieux protéger la santé humaine et l'environnement, une révision ciblée du règlement cosmétique avait été envisagée pour 2022²⁸. Cette révision n'a, à ce jour, pas abouti. En revanche, la Commission européenne²⁹ prépare l'évaluation complète du règlement cosmétique, visant notamment à évaluer la pertinence du règlement au regard de ses objectifs, à savoir 1) de protéger la santé des consommateurs en faisant en sorte que tous les produits cosmétiques répondent à des exigences strictes en matière de sécurité avant leur mise sur le marché et 2) de garantir le fonctionnement du marché intérieur des produits cosmétiques. L'Anses estime, à la lumière de cette expertise et des travaux de vigilance qui l'ont précédé, que l'exemple de l'acide glyoxylique appelle à compléter les dispositions réglementaires existantes, tout particulièrement en cas de préoccupation sanitaire sur une substance utilisée dans différents produits cosmétiques, pour faciliter et accélérer l'évaluation européenne par la soumission d'un dossier d'évaluation des risques émanant d'un État-membre auprès du CSSC ou de l'instance qui pourrait lui succéder.

Pr Benoit VALLET

²⁸ https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13197-Strategie-de-IUE-pour-la-durabilite-dans-le-domaine-des-produits-chimiques-Reglement-sur-les-produits-cosmetiques-revision-_fr

²⁹ https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/14433-Reglement-sur-les-produits-cosmetiques-Evaluation_fr

MOTS-CLÉS

Cosmétiques, acide glyoxylique, produit lissant capillaire, insuffisance rénale aiguë

Cosmetics, glyoxylic acid, hair straightening product, acute kidney injury

BIBLIOGRAPHIE

- Abu-Amer, Nabil, Natalie Silberstein, Margarita Kunin, Sharon Mini, et Pazit Beckerman. 2022. « Acute Kidney Injury Following Exposure to Formaldehyde-Free Hair-Straightening Products ». *Case Reports in Nephrology and Dialysis* 12(2): 112-16. <https://doi.org/10.1159/000525567>.
- Ahmed, Heba Mostafa, Shimaa Hassan El-Attat, et Wesam Ismail. 2019. « Acute Kidney Injury Following Usage of Formaldehyde-Free Hair Straightening Products ». *Iranian Journal of Kidney Disease* 13(2):129-131. PMID: 30988250.
- Anderson, Stacey E., Jason E. Ham, et Albert E. Munson. 2008. « Irritancy and Sensitization Potential of Glyoxylic Acid ». *Journal of Immunotoxicology* 5(2): 93-98. <https://doi.org/10.1080/15476910802085681>.
- Bao, Daorina, Yu Wang, et Ming-hui Zhao. 2023. « Oxalate Nephropathy and the Mechanism of Oxalate-Induced Kidney Injury ». *Kidney Diseases* 9(6): 459-68. <https://doi.org/10.1159/000533295>.
- Barreto, Taynara, Flavia Weffort, Simone Frattini, Giselle Pinto, Patricia Damasco, et Daniel Melo. 2021. « Straight to the Point: What Do We Know So Far on Hair Straightening? » *Skin Appendage Disorders* 7(4): 265-71. <https://doi.org/10.1159/000514367>.
- BAuA. 2017. CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Glyoxylic acid...%.
- Behnam, Joseph T., Emma L. Williams, Susanne Brink, Gill Rumsby, et Christopher J. Danpure. 2006. « Reconstruction of Human Hepatocyte Glyoxylate Metabolic Pathways in Stably Transformed Chinese-Hamster Ovary Cells ». *Biochemical Journal* 394(2): 409-16. <https://doi.org/10.1042/BJ20051397>.
- Bnaya, Alon, Nabil Abu-Amer, Pazit Beckerman, Alexander Volkov, Keren Cohen-Hagai, Meidad Greenberg, Sydney Ben-chetrit, et al. 2023. « Acute Kidney Injury and Hair-Straightening Products: A Case Series ». *American Journal of Kidney Diseases* 82(1): 43-52.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.11.016>.
- Boga, C., P. Taddei, G. Micheletti, F. Ascari, B. Ballarin, M. Morigi, et S. Galli. 2014. « Formaldehyde Replacement with Glyoxylic Acid in Semipermanent Hair Straightening: A New and Multidisciplinary Investigation ». *International Journal of Cosmetic Science* 36(5): 459-70. <https://doi.org/10.1111/ics.12148>.
- Corley, R.A., S.A. Saghir, M.J. Bartels, S.C. Hansen, J. Creim, K.E. McMartin, et W.M. Snellings. 2011. « Extension of a PBPK Model for Ethylene Glycol and Glycolic Acid to Include the Competitive Formation and Clearance of Metabolites Associated with Kidney Toxicity in Rats and Humans ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 250 (3): 229-44. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.10.011>.
- Demoulin, Nathalie, Selda Aydin, Valentine Gillion, Johann Morelle, et Michel Jadoul. 2022. « Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review ». *American Journal of Kidney Diseases* 79 (5): 717-27. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.018>.
- Ding, Tao, Tingting Zhao, Yinhui Li, Zhixiao Liu, Jiarong Ding, Boyao Ji, Yue Wang, et Zhiyong Guo. 2021. « Vitexin Exerts Protective Effects against Calcium Oxalate Crystal-Induced Kidney Pyroptosis in Vivo and in Vitro ». *Phytomedicine* 86 (juin):153562. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153562>.
- ECHA (European Chemicals Agency). 2024b. *Guidance on Information Requirements and*

- Chemical Safety Assessment: Chapter R.7c: Endpoint Specific Guidance*. LU: Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2823/95811>.
- ECHA (European Chemicals Agency). 2018. Committee for Risk Assessment RAC opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of glyoxylic acid...%. CLH-O-0000001412-86-204/F
- EFSA. Buist, Harrie, Peter Craig, Ian Dewhurst, Susanne Hougaard Bennekou, Carsten Kneuer, Kyriaki Machera, Christina Pieper, et al. 2017 « Guidance on Dermal Absorption ». *EFSA Journal*.
- Fowles, Jeff, Marcy Banton, Joanna Klapacz, et Hua Shen. 2017. « A Toxicological Review of the Ethylene Glycol Series: Commonalities and Differences in Toxicity and Modes of Action ». *Toxicology Letters* 278 (août):66-83. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.06.009>.
- Garrelfs, Sander F., Serhii Chorny, Heleen te Brinke, Jos Ruiter, Jaap Groothoff, et Ronald J. A. Wanders. 2024. « Glyoxylate Reductase: Definitive Identification in Human Liver Mitochondria, Its Importance for the Compartment-specific Detoxification of Glyoxylate ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 47(2): 280-88. <https://doi.org/10.1002/jimd.12711>.
- Gavazzoni Dias, Maria Fernanda Reis. 2015. « Hair Cosmetics: An Overview ». *International Journal of Trichology* 7(1): 2. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.153450>.
- Gibbs, Dorothy A., Sunna Hauschildt, et R.W.E. Watts. 1977. « Glyoxylate Oxidation in Rat Liver and Kidney ». *The Journal of Biochemistry* 82(1): 221-30. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ibchem.a131673>.
- Greenberg, Meidad, Alon Bnaya, et Keren Cohen-Hagai. 2022. « Not Always “Straight Ahead” – A Surprising Cause of Acute Kidney Injury ». *European Journal of Internal Medicine* 106 (décembre):124-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.017>.
- Hatsbach de Paula, Joane Nathache, Flávia Machado Alves Basílio, et Fabiane Andrade Mulinari-Brenner. 2022. « Effects of Chemical Straighteners on the Hair Shaft and Scalp ». *Anais Brasileiros de Dermatologia* 97(2): 193-203. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.02.010>.
- Huber, Aurélie, Christine Deffert, Solange Moll, Sophie de Seigneux, et Lena Berchtold. 2024. « Acute Kidney Injury and Hair-Straightening Products ». *Kidney International Reports* 9 (8): 2571-73. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.06.010>.
- « Kidney Injury and Hair-Straightening Products Containing Glyoxylic Acid ». 2024a. *N Engl J Med*.
- Kum, Cavit, Selim Sekkin, Funda Kiral, et Ferda Akar. 2007. « Effects of Xylene and Formaldehyde Inhalations on Renal Oxidative Stress and Some Serum Biochemical Parameters in Rats ». *Toxicology and Industrial Health* 23 (2): 115-20. <https://doi.org/10.1177/0748233707078218>.
- Leite, M. G. A., et P. M. B. G. Maia Campos. 2017. « Mechanical Characterization of Curly Hair: Influence of the Use of Nonconventional Hair Straightening Treatments ». *Skin Research and Technology* 23 (4): 539-44. <https://doi.org/10.1111/srt.12368>.
- Leite, Marcella Gabarra Almeida, Wanessa Almeida Ciancaglio Garbossa, et Patricia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos. 2018. « Hair Straighteners: An Approach Based on Science and Consumer Profile ». *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 54 (3). <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000317339>.
- Maneli, Mbulelo H., Peter Smith, et Nonhlanhla P. Khumalo. 2014. « Elevated Formaldehyde Concentration in “Brazilian Keratin Type” Hair-Straightening Products: A Cross-Sectional Study ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(2): 276-80. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.023>.
- Ming, Shaoxiong, Jia Tian, Ke Ma, Chengbin Pei, Ling Li, Zeyu Wang, Ziyu Fang, et al. 2022. « Oxalate-Induced Apoptosis through ERS-ROS–NF-κB Signalling Pathway in Renal

- Tubular Epithelial Cell ». *Molecular Medicine* 28(1): 88. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00494-5>.
- Oh, Seung Young, Jong Kyou Kwon, Seo Yeon Lee, Moon Soo Ha, Yong Wook Kwon, et Young Tae Moon. 2011. « A Comparative Study of Experimental Rat Models of Renal Calcium Oxalate Stone Formation ». *Journal of Endourology* 25(6): 1057-61. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0386>.
- Okada, Atsushi, Shintaro Nomura, Yuji Higashibata, Masahito Hirose, Bing Gao, Mugi Yoshimura, Yasunori Itoh, Takahiro Yasui, Keiichi Tozawa, et Kenjiro Kohri. 2007. « Successful Formation of Calcium Oxalate Crystal Deposition in Mouse Kidney by Intraabdominal Glyoxylate Injection ». *Urological Research* 35(2): 89-99. <https://doi.org/10.1007/s00240-007-0082-8>.
- Petteffi, Giovana Piva, Marina Venzon Antunes, Caroline Carrer, Eduarda Trevizani Valandro, Sílvia Santos, Jéssica Glaeser, Larissa Mattos, Luciano Basso da Silva, et Rafael Linden. 2016. « Environmental and Biological Monitoring of Occupational Formaldehyde Exposure Resulting from the Use of Products for Hair Straightening ». *Environmental Science and Pollution Research* 23(1): 908-17. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5343-4>.
- Ramos, Camila de Oliveira, Clarissa Rodrigues Nardeli, Keila Karine Duarte Campos, Karina Braga Pena, Dafne Fernandes Machado, Ana Carla Balthar Bandeira, Guilherme de Paula Costa, André Talvani, et Frank Silva Bezerra. 2017. « The Exposure to Formaldehyde Causes Renal Dysfunction, Inflammation and Redox Imbalance in Rats ». *Experimental and Toxicologic Pathology* 69 (6): 367-72. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.02.008>.
- Robert T, Tang E, Kervadec J, Zaworski J, Daudon M, Letavernier E. 2024a. « Kidney Injury and Hair-Straightening Products Containing Glyoxylic Acid ». *The New England Journal of Medicine* 390(12):1147-1149. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2400528>
- Robert T, Tang E, Kervadec J, Desmons A, Hautem JY, Zaworski J, Daudon M, Letavernier E. 2024b. « Hair-straightening cosmetics containing glyoxylic acid induce crystalline nephropathy ». *Kidney International* 106(6):1117-1123. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.07.032>.
- Salido, Eduardo, Angel L. Pey, Rosa Rodriguez, et Victor Lorenzo. 2012a. « Primary Hyperoxalurias: Disorders of Glyoxylate Detoxification ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1822 (9): 1453-64. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.004>.
- Schnedler, Nina, Gerhard Burckhardt, et Birgitta C. Burckhardt. 2011. « Glyoxylate Is a Substrate of the Sulfate-Oxalate Exchanger, Sat-1, and Increases Its Expression in HepG2 Cells ». *Journal of Hepatology* 54(3): 513-20. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.036>.
- Uyama, Makoto, Shinya Okabe, Takumi Kurashima, Rie Kurinobu, Miwa Takechi, Ryo Yoshiba, Rina Miyoshi, et al. 2023. « Promotion of Glyoxylic Acid Penetration into Human Hair by Glycolic Acid ». *International Journal of Cosmetic Science* 45 (2): 246-54. <https://doi.org/10.1111/ics.12838>.
- Zararsiz, I, M Sarsilmaz, U Tas, I Kus, S Meydan, et E Ozan. 2007. « Protective Effect of Melatonin against Formaldehyde-Induced Kidney Damage in Rats ». *Toxicology and Industrial Health* 23 (10): 573-79. <https://doi.org/10.1177/0748233708089022>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'état des connaissances sur la toxicité rénale de l'acide glyoxylique présent dans les produits lissants. (saisine 2024-AUTO-0079). Maisons-Alfort : Anses, 43 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS (S'IL Y A LIEU)

Mme Laëtitia KOPPE-GUICHARD – MCU-PH (CH Lyon Sud, Hospices civils de Lyon) – Spécialité : néphrologie, nutrition, régime pauvre en protéines, probiotiques, prébiotiques, maladie rénale chronique, néphroprotection

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants (Laboratoire de Fougères – Anses) – Compétences : génotoxicité, toxicologie, valeurs toxicologiques de référence, hépatotoxicité, métabolisme.

Sylvaine RONGA-PEZERET – Médecin toxicologie, évaluateur de risques sanitaires (EDF - Service des Etudes Médicales) – Compétences : médecine, toxicologie, évaluation de risques.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*cinquième mandature, du 1^{er} septembre 2024 au 31 août 2028*)

Président

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université Le Havre - Normandie.

Vice-présidents

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS.

Mme Sylvie ROSSET – Professeur des Universités (Université Picardie Jules Verne) – Compétences : chimie analytique et évaluation des risques.

Membres

Mme Isabelle BILLAULT – Maître de conférences (Université Paris-Saclay) – Compétences : chimie organique, chimie analytique, propriétés physico-chimiques des substances.

M. Fabien BRETTE – Chargé de recherche (Inserm, Université de Montpellier, CNRS) – Compétences : physiologie cardiovasculaire, modèles *in vitro* et *in vivo*, écotoxicologie, environnement.

M. Christophe CALVAYRAC – Maître de conférences (Université de Perpignan Via Domitia) – Compétences : chimie analytique, devenir environnemental, dégradation biotique et abiotique, microbiologie, écologie microbienne.

M. Sébastien ELIS – Directeur de recherche (INRAE, Centre Val de Loire, Nouzilly) – Compétences : biologie de la reproduction (ovaires, ovocytes, métabolisme lipidique, bisphénols, reproduction femelle, PFAS).

M. Benjamin EVEN – Maître de conférences (Université Paris Est - Créteil UPEC) – Compétences : vieillissement, toxicologie, signalisation cellulaire et moléculaire.

M. Pascal FROMENT – Directeur de recherche (INRAE, Centre Val de Loire, Nouzilly) – Compétences : biologie de la reproduction (gonades, fonction testiculaire, perturbateurs endocriniens, modèle aviaire, rongeur, humain).

Mme Aurore GELY-PERNOT – Maître de conférences (EHESP-IRSET, Rennes) – Compétences : biologie de la reproduction, pesticides, toxicologie, santé environnement, perturbateurs endocriniens.

Mme Laure GEOFFROY – Ecotoxicologue (INERIS) – Compétences : environnement, écotoxicologie, nanomatériaux, perturbateurs endocriniens.

Mme Aurélie GOUTTE – Maître de conférences (Ecole Pratique des Hautes Etudes - UMR METIS - EPHE - Université de la Sorbonne Paris 5) – Compétences : pesticides, résidus pharmaceutiques, phtalates, perturbations endocriniennes, poissons, transferts des substances ressources.

Mme Catherine GROSDÉMANGE-BILLIARD – Professeur de chimie (Université de Strasbourg) – Compétences : chimie organique et analytique, analyse de méthode, antimicrobiens, nanomatériaux.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants (Laboratoire de Fougères – Anses) – Compétences : génotoxicité, toxicologie, valeurs toxicologiques de référence, hépatotoxicité, métabolisme.

M. Nicolas LOISEAU – Directeur de recherche (INRAE) – Compétences : chimie, toxicologie, hépatotoxicologie, QSAR, pharmacologie.

M. Jean-François MASFARAUD - Maître de conférences (Université de Lorraine, CNRS) – Compétences : écotoxicologie/toxicologie, étude de risques, contaminants, appréciation dangers.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités (Université Le Havre – Normandie) – Compétences : écotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie, perturbateurs endocriniens.

M. Thierry ORSIERE – Ingénieur de recherche HDR (Université Aix Marseille) – Compétences : toxicologie génétique.

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS - Compétences : toxicologie, réglementation, santé et sécurité au travail, évaluation des risques.

Mme Cécile QUANTIN – Professeure d'université (Université Paris Sud) – Compétences : contamination des sols, traçage isotopique, métaux, HAP, géochimie environnementale

Mme Sophie ROBERT – Expert assistance conseil en risques chimiques et toxicologiques en santé au travail (INRS, Paris) – Compétences : réglementation produits chimiques et biocides, prévention risques chimiques professionnels, sécurité des travailleurs, études de filière.

Sylvaine RONGA-PEZERET – Médecin toxicologie, évaluateur de risques sanitaires (EDF - Service des Etudes Médicales) – Compétences : médecine, toxicologie, évaluation de risques.

Mme Sylvie ROSSET – Professeur des Universités (Université Picardie Jules Verne) – Compétences : chimie analytique et évaluation des risques.

M. Bernard SALLES – Professeur émérite de l'Université de Toulouse - Compétences : toxicologie, environnement et santé, cancérogénèse, NAMs

Mme Pascale TALAMOND - Ingénieure (IRD, ISE-M, Université de Montpellier II) – Compétences : chimie de la biologie, chimie de l'environnement, caractérisation chimique, biomarqueurs des activités anthropiques.

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie émérite de l'Université de Lorraine, chercheur toxicologue écotoxicologue - Compétences : toxicologie, santé publique, santé environnement, évaluation des risques sanitaires.

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire (INRAE) - Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Pauline GUILLOU – Coordinatrice d'expertises scientifiques produits cosmétiques et de tatouage, UEVRRiSC

Contribution scientifique

Mme Sandrine CHARLES – Cheffe de projet Produits cosmétiques et de tatouage, URCP

Mme Pauline GUILLOU – Coordinatrice d'expertises scientifiques produits cosmétiques et de tatouage, UEVRRiSC

Mme Cécile MICHEL – Cheffe d'unité, URCP

Mme Elodie LONTSI – Chef de projet cosmétovigilance et tatouvigilance, DAVS

Mme Sarah AOUAD – Chargée d'étude, DAVS

Mme Juliette BLOCH – Directrice, DAVS

Secrétariat administratif

Mme Agnès BRION – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Hôpital Tenon - APHP

Professeur Emmanuel LETAVERNIER – Néphrologue – Service d'Explorations fonctionnelles multidisciplinaires – Hôpital Tenon – AP-HP

Hôpital de la Conception – AP-HM

Professeur Thomas ROBERT – Néphrologue - Centre de Néphrologie et transplantation rénale de l'hôpital de la Conception – Hôpital de la Conception – AP-HM

ANNEXE 2 : METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Une recherche bibliographique a été réalisée pour répondre spécifiquement aux questions suivantes :

1. Dans quelles catégories de produits cosmétiques l'acide glyoxylique est-il présent ?
2. Des insuffisances rénales sont-elles rapportées suite à l'exposition à des produits de lissage ?
3. Est-ce que l'acide glyoxylique peut induire des insuffisances rénales ?

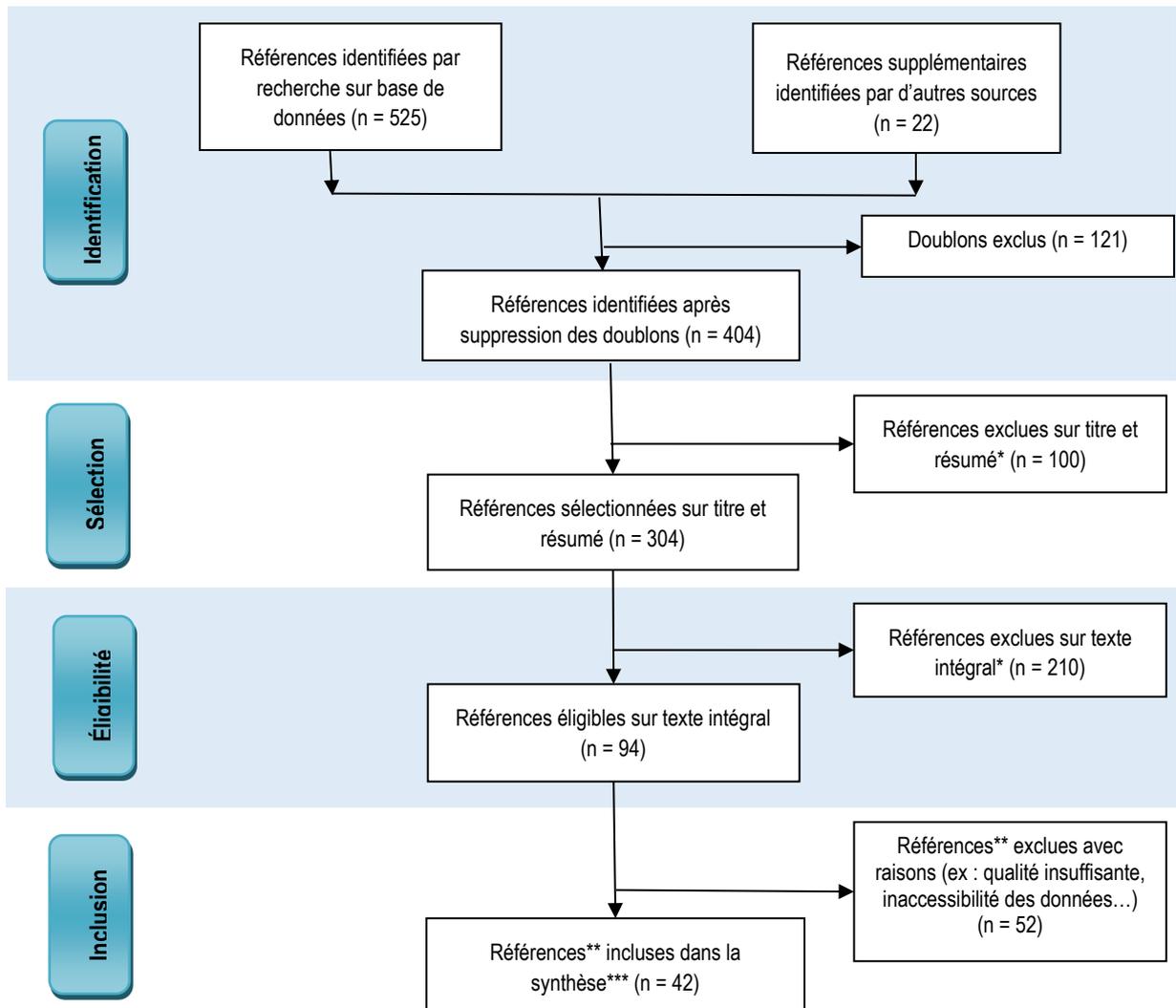
La requête a été réalisée sur deux bases de données : Pubmed (recherche sur « Title/Abstract ») et Scopus (recherche sur « TITLE-ABS-KEY ») entre février et mai 2024, sans limite de date. Une mise à jour a été réalisée en novembre 2024.

Question	Mots clés	Nombre de publications identifiées au total
1	« glyoxylic acid » AND cosmetic*	23
2	« hair straightening » AND kidney	18
3	« glyoxylic acid » AND kidney	484

Au total avec les deux requêtes, et après dédoublement, 382 publications ont été identifiées. Vingt-deux publications supplémentaires ont été retenues à partir d'autres sources.

La sélection de chaque référence bibliographique sur la base du titre et du résumé a été faite en ne gardant que les études mentionnant l'acide glyoxylique, les études de toxicité rénale, les données sur le métabolisme ainsi que les cas cliniques. Trois cent quatre publications ont été jugées pertinentes sur la base du titre et du résumé.

L'évaluation du texte intégral a conduit à 94 références éligibles. Au final, sur la base de cette recherche bibliographique, 42 publications ont été retenues dans le rapport.



* si utile, préciser les raisons d'exclusions ou encore le nombre de références exclues par raison d'exclusion

** si pertinent selon les besoins de la méthode d'expertise, rapporter le nombre d'études à la place du nombre de références

*** expliciter s'il s'agit d'une synthèse qualitative ou quantitative ou éventuellement deux synthèses séparées.

Figure 3 : Diagramme de flux³⁰

³⁰ D'après Gedda M. (2015). Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie* 15(157):39-44. [doi:10.1016/j.kine.2014.11.004](https://doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.004)

ANNEXE 3 : CAS D'INSUFFISANCE RENALE AIGUË APPARAISSANT APRES L'UTILISATION D'UN PRODUIT DE LISSAGE CAPILLAIRE

	Référence	Pays	Sexe, âge (années)	Antécédents	Symptômes	Délai entre l'application du produit lissant et le début des symptômes	Biopsie rénale	Produit lissant utilisé
1	Huber et al. 2024	Suisse	F, 42	Aucun	Asthénie, nausée, vomissement, douleur sur le flanc	Non précisé	Nombreux dépôts d'oxalate de calcium	Inconnu
2	Robert et al. 2024 Dispositif de cosmétovigilance	France	F, 26	Aucun	Vomissement, diarrhée, fièvre, douleur dorsale, brûlure et ulcérations du cuir chevelu	1-3 heures	Non réalisée	Hanene lissage coiffure l'EQUILIBRE contenant 8% d'acide glyoxylique
3	Dispositif de cosmétovigilance (2024) Cas non publiés	France	F, 38	Aucun	Nausées, asthénie, anorexie, myalgies, céphalées, soif	4 heures	Non réalisée	Ines lissage hairstylist nano spiruline 1 anti-frizz mask contenant 9% d'acide glyoxylique et 0,00065% d'acide glycolique
4			F, 42	Aucun	Douleurs lombaires,	Dans les heures suivant l'application	Non réalisée	Protéine Bio Organique Soie

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2024-AUTO-0079 »

					malaise, nausées			AmlaNano Liss Hair contenant 20% d'acide glyoxylique
5	Bnaya et al. 2023	Israël	F, 24	Aucun	Douleurs abdominales, nausée	Le délai d'apparition entre l'exposition et les symptômes dans la publication était compris entre 1 et 3 heures selon les cas.	Non réalisée	Inconnu
6			F, 22	Aucun	Douleurs abdominales, nausée, vomissement, éruption du cuir chevelu		Non réalisée	Produit à base de kératine ³¹
7			F, 30	Lithiases rénales	Nausée, vomissement, douleurs au flanc, éruption du cuir chevelu		Non réalisée	Produit à base de kératine
8			F, 29	Aucun	Nausée, vomissement, éruption du cuir chevelu		Non réalisée	Inconnu
9			F, 21	Epilepsie	Douleurs abdominales, vomissement, migraine, éruption du cuir chevelu		3 cristaux d'oxalate dans les tubules	Inconnu

³¹ Selon les auteurs : produits sans formaldéhyde, connu pour contenir des dérivés de l'acide glycolique

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2024-AUTO-0079 »

10		F, 58	Aucun	Nausée, douleur au flanc, syncope		2,9 cristaux d'oxalate par glomérule	Produit à base de kératine
11		F, 14	Aucun	Nausée, douleur au flanc, migraine		Non réalisée	Inconnu
12		F, 31	Fumeuse	Douleur abdominale, vomissement, diarrhée		Non réalisée	Inconnu
13		F, 29	Lithiases rénales	Vomissement, éruption du cuir chevelu		Non réalisée	Inconnu
14		F, 52	Psoriasis, lithiases rénales	Douleur abdominale et au flanc, nausée, vomissement		Non réalisée	Inconnu
15		F, 24	Aucun	Douleur abdominale, nausée, fièvre		Non réalisée	Produit à base de kératine
16		F, 33	Aucun	Nausée, vomissement, frisson		Non réalisée	Produit à base de kératine
17		F, 17	Aucun	Douleur abdominale, nausée, vomissement,		Non réalisée	Produit à base de kératine

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2024-AUTO-0079 »

				fièvre, éruption du cuir chevelu			
18		F, 24	Aucun	Douleur abdominale, nausée, vomissement, éruption du cuir chevelu		Non réalisée	Inconnu
19		F, 36	Aucun	Nausée, vomissement, éruption du cuir chevelu		Non réalisée	Inconnu
20		F, 21	Aucun	Douleur abdominale, nausée, vomissement		Non réalisée	Inconnu
21		F, 19	Aucun	Nausée, douleur au flanc, migraine		1,18 cristaux d'oxalate par glomérule	Inconnu
22		F, 44	Etat d'hypercoagulabilité	Vomissement, douleur au flanc		Non réalisée	Inconnu
23		F, 50	Aucun	Nausée, vomissement		Non réalisée	Inconnu
24		F, 21	Aucun	Nausée, vomissement, douleur au flanc, éruption du cuir chevelu		Non réalisée	Produit à base de kératine

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2024-AUTO-0079 »

25		F, 28	Dermatite atopique, reflux gastroœsophagien	Nausée, vomissement, douleur au flanc, éruption du cuir chevelu		Non réalisée	Produit à base de kératine
26		F, 32	Aucun	Douleur abdominale, nausée, vomissement		2,2 cristaux d'oxalate par glomérule	Produit à base de kératine
27		F, 30	Aucun	Douleur au flanc		Non réalisée	Inconnu
28	Bnaya et al. 2023 ; Abu-Amer et al. 2022	F, 41	Hypothyroïdisme, gastrectomie	Nausée, vomissement		1,3 cristaux d'oxalate par glomérule	Produit à base de kératine incluant les ingrédients suivant : glyoxyloyl carbocysteine, glyoxyloyl keratin amino acid, propylene glycol glycerin, phenoxyethanol, ethylhexylglycerin disodium et autres collagènes, tensioactifs et parfums.
29	Bnaya et al. 2023 ; Mitler et al., 2021	F, 13	Aucun	Douleur abdominale, vomissement, nausée		Microcalcifications dans l'épithélium tubulaire	Inconnu

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2024-AUTO-0079 »

30	Bnaya et al. 2023 ; Greenberg et al. 2022	Israël	F, 16	Psoriasis	Douleur abdominale, nausée, vomissement	« immédiatement »	8,1 cristaux d'oxalate par glomérule	Produit à base de kératine
31	Ahmed et al. 2019	Egypte	F, 10	Aucun	Vomissement, érythème et inflammation du cuir chevelu tachycardie, dyspnée, hypertension	1 semaine	Oui Néphrite tubulo-interstitielle Pas d'information sur la présence ou non de cristaux	Produit « sans formaldéhyde » incluant les ingrédients suivants: Bis-cerearyl Amodimethicone, Cyclopentasiloxane, Behentrimonium Methosulfate, Di sodium EDTA, kératine, collagène, parfums et toniques)
32			F, 17	Aucun	Vomissement, éruption du cuir chevelu	Non précisé		
33	Echanges avec le ministère de la santé israéliens Cas non publiés rapportés entre septembre 2022 et septembre 2024	Israël	F, 28	Pas d'information	Douleurs à l'estomac et dans le bas du dos, plaies sur le cuir chevelu	Non précisé	Non précisé	Nom du produit non précisé mais selon le ministère de la santé israélien, l'acide glyoxylique est mentionné sur l'étiquette du produit
34			F, 16	Pas d'information	Eruption du cuir chevelu, douleur à l'estomac	1 heure	Non précisé	Nom du produit non précisé mais contenant un dérivé de l'acide glyoxylique selon le ministère de la santé israélien

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2024-AUTO-0079 »

35			F, 26	Pas d'information	Pas d'information	Non précisé	Non précisé	<p>Nom du produit non précisé mais l'acide glyoxylique est mentionné sur l'étiquette du produit selon le ministère de la santé israélien.</p> <p>Le produit a par ailleurs été testé par un laboratoire et contient 0,156 ppm d'acide glyoxylique et 1 ppm de formaldéhyde, le pH est de 0,92.</p>
36			F, 37		Faiblesse, nausée, picotements au bout des doigts, malaise	Pendant la procédure de lissage et après	Non précisé	<p>Nom du produit non précisé mais un dérivé de l'acide glyoxylique est mentionné sur l'étiquette du produit selon le ministère de la santé israélien.</p> <p>Les produits ont par ailleurs été testés par un laboratoire et contient</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1100 ppm d'acide glyoxylique et 6060,5 ppm de formaldéhyde, le pH est de 0,95

								- 1280 ppm d'acide glyoxylique et < 1 ppm de formaldéhyde, le pH est de 0,97
37			F, 24	Pas d'information	Douleurs, nausées, excréments du cuir chevelu	Non précisé	Non précisé	Produit inconnu, non enregistré
38			F, 23	Pas d'information	Douleur au niveau de la taille et du bas du dos, vomissement	Non précisé	Non précisé	Nom du produit non précisé mais contenant un dérivé de l'acide glyoxylique selon le ministère de la santé israélien. Le produit a par ailleurs été testé par un laboratoire et contient 18,46% d'acide glyoxylique et < 1 ppm de formaldéhyde, le pH est de 0,85.
39			F, 26	Pas d'information	Pellicules	Non précisé	Non précisé	Nom du produit non précisé mais contient de l'ammonium thioglycolate selon le ministère de la santé israélien
40			F, 30	Pas d'information	Douleur au niveau de	Non précisé	Non précisé	Nom du produit non précisé mais

					l'estomac et nausées			contenant un 43dérivé de l'acide glyoxylique selon le ministère de la santé israélien.
41			F, 21	Pas d'information	Vomissement pendant la procédure de lissage et le jour suivant et douleur à l'estomac	Pendant la procédure de lissage et le jour suivant	Non précisé	Nom du produit non précisé mais contenant un dérivé de l'acide glyoxylique selon le ministère de la santé israélien. Le produit a par ailleurs été testé par un laboratoire et contient 23,715% d'acide glyoxylique et < 1 ppm de formaldéhyde, le pH est de 0,94.
42			F, 15	Pas d'information	Mal de tête, douleur à l'estomac et vomissement	2 heures	Non précisé	Nom du produit non précisé mais contenant un dérivé de l'acide glyoxylique selon le ministère de la santé israélien. Le produit a par ailleurs été testé par un laboratoire et contient 16,83% d'acide glyoxylique et < 1 ppm de

								formaldéhyde, le pH est de 1,18.
43			Pas d'information	Pas d'information	Pas d'information	Pas d'information	Non précisé	Nom du produit non précisé mais contenant un dérivé de l'acide glyoxylique selon le ministère de la santé israélien. Le produit a par ailleurs été testé par un laboratoire et contient 25,35% d'acide glyoxylique et < 1116 ppm de formaldéhyde, le pH est de 0,82.
44			F, 15	Pas d'information	Douleur à l'estomac, nausée	Pas d'information	Non précisé	Nom du produit non précisé mais contenant un dérivé de l'acide glyoxylique selon le ministère de la santé israélien.
45			F, 28	Pas d'information	Vomissement et douleurs dorsales	Pas d'information	Non précisé	Nom du produit non précisé mais contenant un dérivé de l'acide glyoxylique selon le ministère de la santé israélien.
46			F, 37	Pas d'information	Douleur à l'estomac, vomissement	Pas d'information	Non précisé	Nom du produit non précisé mais contenant un dérivé

								<p>de l'acide glyoxylique selon le ministère de la santé israélien.</p> <p>Le produit a par ailleurs été testé par un laboratoire et contient 18,7% d'acide glyoxylique et < 1 ppm de formaldéhyde, le pH est de 1,07.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

ANNEXE 4 : CLASSIFICATION PAR STADES DES LESIONS RENALES AIGUËS

Stade	Critères de classification par stades des lésions rénales aiguës (KDIGO 2012)	
	Hausse de la créatinine sérique	Diminution de la quantité d'urine produite
1	≥ 0,3 mg/dL (26,52 µmol/L) ou 1,5–1,9 fois la valeur initiale	< 0,5 mL/kg/h pendant 6-12 h
2	2-2,9 fois la ligne de base	< 0,5 mL/kg/h pendant ≥ 12 h
3	≥ 4,0 mg/dL (353,60 µmol/L) ou ≥ 3 fois la valeur initiale	< 0,3 mL/kg/h pendant ≥ 24 heures ou anurie pendant ≥ 12 h

* Données d'après KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2:1-138, 2012.

ANNEXE 5 : TABLEAU D'ÉVALUATION DE L'IMPUTABILITE

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 survenue des symptômes						
Compatible	Très Vraisemblable	Vraisemblable	Possible	Vraisemblable	Possible	Douteux
Peu compatible ou Inconnu	Vraisemblable	Possible	Douteux	Possible	Douteux	Douteux
Incompatible	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu

R : réexposition (R (+, positive) : la symptomatologie initiale récidive avec la même intensité ou de façon plus intense lorsque l'utilisateur est réexposé au produit ; R (?) : lorsque qu'il n'y a pas eu de réexposition au produit ou si 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)

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