

ANNÉE 2015

N° 062

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par Anouk POCHAT**

*Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2015*

**Les filtres UV dans les cosmétiques :  
une présence obligatoire ?**

**Président :**

Mme Laurence Coiffard, Professeur des universités, Laboratoire de Pharmacie industrielle et Cosmétologie

**Membres du jury :**

Directeur de thèse : Mme Céline Couteau, Maître de conférences, HDR, Laboratoire de Pharmacie industrielle et Cosmétologie

Mme Françoise PEIGNE , Maître de conférences à la retraite

# Remerciements

**A mon président de jury,**

Professeur à la faculté des sciences pharmaceutiques de Nantes

J'exprime mes profonds remerciements à Mme Coiffard, pour m'avoir fait l'honneur de  
présider mon jury de thèse.

**A mon directeur de thèse,**

Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Nantes

Je remercie Mme Couteau pour m'avoir conseillée et guidée tout au long de mon travail.

**A Madame Françoise PEIGNE,**

Docteur en Pharmacie,

Je remercie Mme Peigné d'avoir accepté d'assister à ma soutenance.

**A ma mère,**

Je te remercie de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études.

**A mon conjoint,**

Je te remercie pour ta patience, ton écoute et ton soutien.

**A mes frères,**

Je vous remercie pour vos encouragements

## **I.Introduction**

Une exposition prolongée aux UVA et aux UVB peut avoir de graves conséquences sur la santé comme, par exemple, la survenue de cancers cutanés (Aubin F., 2001).

Les filtres UV permettent d'assurer une protection dans les domaines UVA et/ou UVB. On en trouve dans les produits de protection solaire que le public utilise ponctuellement lors des expositions prolongées au soleil.

On en trouve également, et ce de plus en plus, dans tout type de produits cosmétiques (maquillage, crèmes hydratantes, shampoings...) (<http://leflacon.free.fr>).

Nous sommes donc exposés aux filtres solaires de façon quotidienne tout au long de l'année.

Cela nous amène donc à nous poser la question du bienfait ou non de l'omniprésence de ces filtres solaires.

On peut également se demander s'il est vraiment utile d'utiliser des produits en renfermant tout au long de l'année.

Nous allons tenter de répondre à toutes ces questions en détaillant l'aspect toxicologique de chacun des filtres solaires et en analysant les compositions de différents produits cosmétiques.

## II. Brefs rappels de physiologie cutanée

### II-1. Généralités

La peau (figure 1) est l'organe le plus important du corps humain en termes de poids (environ 3,5 kg) et de surface (1,80 m<sup>2</sup> chez un adulte de 75 kg). Elle constitue le revêtement du corps de l'homme et exerce donc un rôle important de protection vis-à-vis des agressions extérieures. La peau est formée de deux couches, l'une épidermique, la plus superficielle et l'autre dermique, la plus profonde.

Sous la peau se situe l'hypoderme qui est une variété de tissu conjonctif riche en cellules adipeuses.

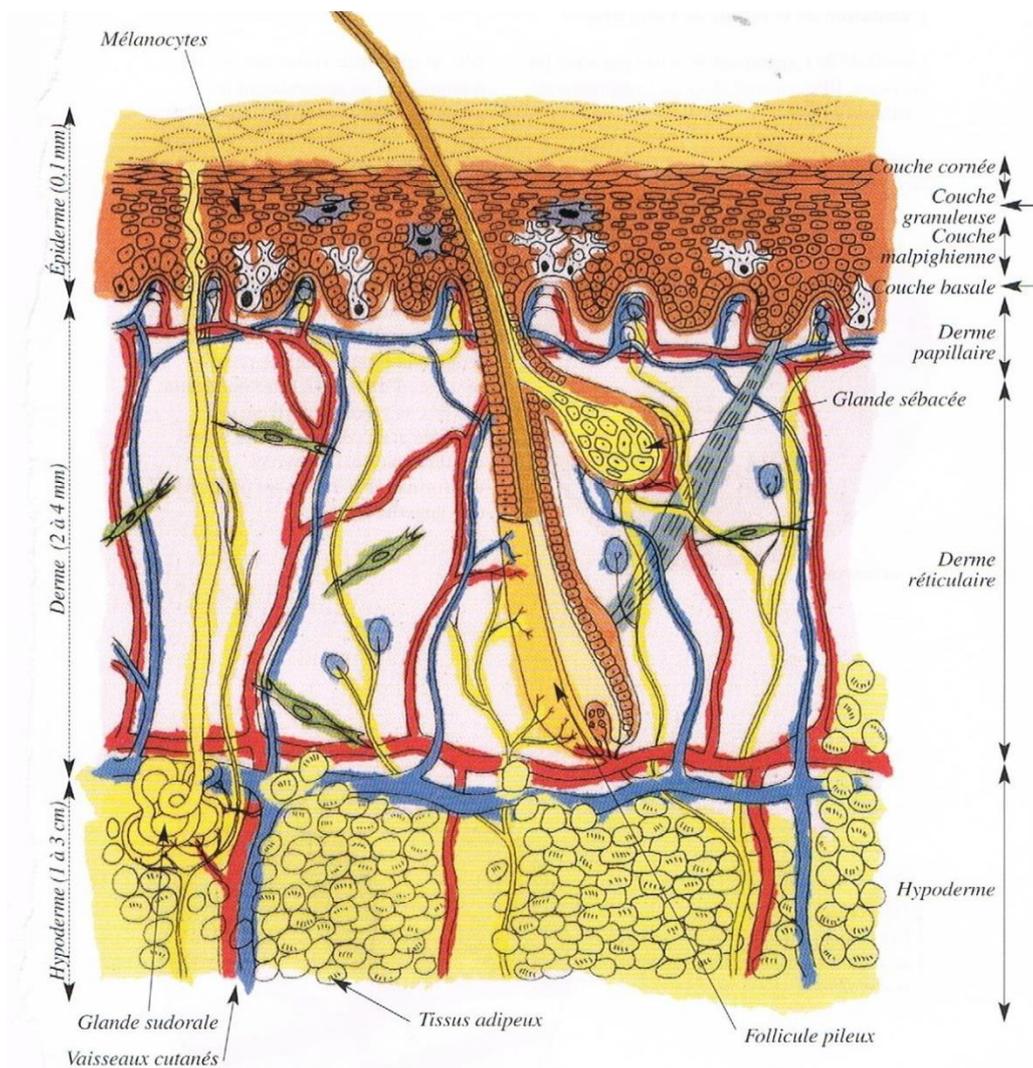


Figure 1 : La peau (Dubois J., 2007)

### II-2. L'épiderme

#### II-2-1. Généralités – les différents types de cellules

Cette couche superficielle est composée de 4 populations cellulaires différentes, les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Merkel et les cellules de Langerhans.

Son épaisseur varie selon la région du corps. Elle est maximale dans la région palmoplantaire (1 mm) et minimale au niveau des paupières.

Mais quelle que soit son épaisseur, l'épiderme assure une triple protection. Il forme d'abord une couche imperméable ce qui empêche la pénétration des substances étrangères grâce à la couche cornée qui contient des kératinocytes matures. De plus, il protège des effets néfastes du soleil grâce aux mélanocytes et forme une barrière immunologique grâce aux cellules de Langerhans, véritables boucliers contre les agresseurs.

### II-2-1-1. Les kératinocytes

Ce sont les cellules les plus nombreuses de l'épiderme (80%).

Leur rôle principal est de synthétiser la kératine qui confère à l'épiderme ses propriétés protectrices. Ces cellules sont présentes dans quatre couches superposées. Elles se différencient et subissent une évolution morphologique (kératinisation). Elles naissent dans la couche basale de l'épiderme (ou *Stratum germinatum*) puis, après s'être multipliées par mitose, elles vont migrer jusqu'à la surface de la peau pour laisser la place aux nouvelles cellules produites. Au fur et à mesure de leur migration, elles produisent de la kératine. Enfin, les cellules meurent à la fin de leur migration.

La totalité de l'épiderme se renouvelle durant une période pouvant aller de 25 à 45 jours. (Caujard R., 1980)

### II-2-1-2. Les mélanocytes

Ils sont beaucoup moins nombreux que les kératinocytes. On trouve un mélanocyte pour huit kératinocytes. Leur nombre est variable en fonction de la zone du corps. On en trouve une plus forte densité au niveau de la face ( $2000/\text{mm}^2$ ) et des régions génitales qu'au niveau du reste du corps ( $900$  à  $1700/\text{mm}^2$ ). Cette densité diminue en outre avec l'âge. On constate une perte d'environ 10% tous les 10 ans.

En revanche, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines. Ils ont une forme étoilée avec des prolongements qui s'intercalent entre les kératinocytes d'où leur nom de cellules dendritiques.

Ils ont une origine nerveuse, et se sont installés à la base de l'épiderme pendant la vie embryonnaire.

Le mélanocyte contient dans son cytoplasme des grains de mélanine assemblés sous forme de mélanosomes. Ceux-ci vont se remplir de granules pigmentaires colorés au fur et à mesure de leur maturation.

Les mélanines ainsi synthétisées sont responsables de la pigmentation des poils et de la peau après s'être dispersées dans l'épiderme. (Caujard R., 1980)

Il existe deux familles de mélanines, les eumélanines qui sont des pigments brun/noir présents en quantité majoritaire chez les sujets à peau foncée et les phaeomélanines qui sont des pigments clairs présents en quantité majoritaire chez les sujets à peau claire.

Chaque individu synthétise l'un et l'autre de ces pigments en proportion variable ce qui explique la grande diversité en termes de carnation et de couleur de cheveux.

Les mélanines permettent de protéger le noyau des cellules contre les effets néfastes des rayonnements ultra-violet en les absorbant. Elles neutralisent également les radicaux libres produits sous l'influence des rayonnements ultra-violet.

**La mélanogenèse** se déroule en plusieurs étapes successives grâce à une enzyme présente dans le mélanocyte, la tyrosinase (seuls les mélanocytes possèdent l'enzyme) et à un acide aminé, la tyrosine. C'est une réaction irréversible. Cette synthèse (figure 2) a lieu soit dans les ribosomes libres soit dans le réticulum endoplasmique granuleux.

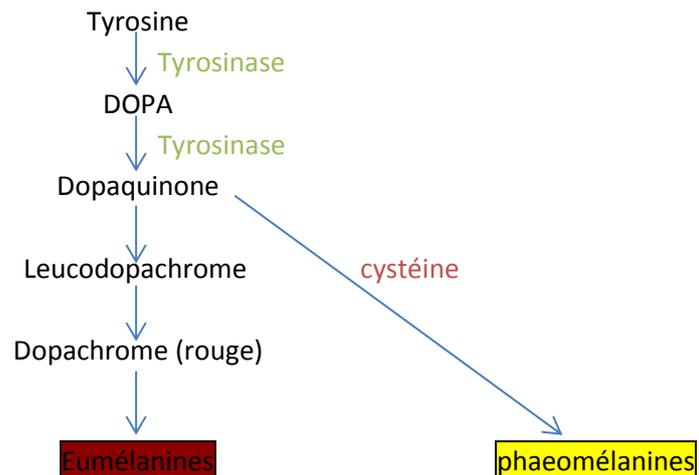


Figure 2 : Les étapes de la synthèse des mélanines

Une fois chargés en mélanine, les mélanosomes migrent vers l'extrémité des dendrites des mélanocytes. Ils vont ensuite être transférés vers les kératinocytes où ils vont libérer les mélanines.

Les kératinocytes remontent à la surface de la peau qui se pigmente.

L'exposition solaire stimule l'activité des mélanocytes afin de protéger l'ADN des cellules vivantes vis-à-vis du rayonnement ultra-violet en absorbant les photons et en dissipant l'énergie sous forme de chaleur. La mélanine a donc un rôle photoprotecteur fondamental. En effet, elle absorbe 90% des UV ayant franchi la couche cornée.

Dans un premier temps après l'exposition solaire, il y a une augmentation du degré d'oxydation de la mélanine qui est contrôlée par le système glutathion réductase. Les UV diminuent l'activité de la glutathion réductase qui a un effet éclaircissant.

Dans un deuxième temps, il y a une augmentation du nombre de mélanocytes actifs ainsi qu'une stimulation de la mélanogenèse et une activation de la phagocytose des kératinocytes.

Cependant le niveau de photoprotection atteint n'est pas égal pour tout le monde. En fonction de son phototype, chaque individu sera plus ou moins sensible aux coups de soleil ou apte au bronzage. Cette notion de phototype a été introduite en 1975 par le dermatologue Thomas Fitzpatrick qui pratiquait alors la puvathérapie.

Il commença par définir les phototypes I, II, III et IV (tableau I) en fonction de la réponse des sujets à une irradiation ultra-violette.

Phototype	Réaction de la peau non protégée au soleil	Aptitude à bronzer	Aspects physiques
I	Apparition de coup de soleil à chaque exposition	Incapacité à bronzer	– Peau pâle, taches de rousseur, – cheveux blonds ou roux, – yeux bleus
II	Coup de soleil fréquent	Difficultés à développer un bronzage	– Peau pâle, – cheveux blonds, – yeux peu colorés
III	Rares coups de soleil	Bronzage facile	– Peau mate, – cheveux châtain ou bruns, – yeux foncés
IV	Pas de coup de soleil	Bronzage rapide	– Peau très mate, – cheveux foncés, – yeux foncés

Tableau I : Les différents phototypes (Aubin F., 2001)

Par la suite, en 1988, les phototypes V et VI ont été définis pour qualifier les peaux brunes et noires (Kawada A., 2000).

Une dizaine d'années plus tard, c'est la notion de sujet mélanocompromis (phototype I et II), mélanocompétent (phototype III et IV), et mélanoprotégé (phototype V et VI) qui permet d'identifier les populations à risque en termes de cancers cutanés ([www.e-cancer.fr/.../5237-installations-debronzage-UV-etat-des-lieux](http://www.e-cancer.fr/.../5237-installations-debronzage-UV-etat-des-lieux)).

### II-2-1-3. Les macrophagocytes intraépidermiques ou cellules de Langerhans

Le nom de ces cellules vient du médecin allemand Paul Langerhans qui les découvrit en 1868. Ces cellules sont synthétisées dans la moelle osseuse puis elles vont migrer dans l'épiderme. Elles représentent environ 4% des cellules de l'épiderme et sont elles aussi des cellules dendritiques. Situées dans le *Stratum spinosum*, ces cellules interviennent dans la fonction immunitaire de la peau. Elles sont placées côte à côte et sont chargées de reconnaître les molécules étrangères qui sont présentes dans l'épiderme. Celles-ci vont ensuite être transportées jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux afin de les présenter aux lymphocytes qui vont alors aller protéger le site cutané agressé.

### II-2-1-4. Les cellules de Merkel

Elles doivent leur nom à Friedrich Merkel, médecin allemand qui les mit en évidence en 1875. Nombreuses sur les lèvres et les doigts, elles se trouvent à la jonction entre l'épiderme et le derme.

Elles sont associées à une terminaison nerveuse et constituent le récepteur essentiel du toucher sensible à la pression.

## II-2-2. Les couches de l'épiderme

On distingue 4 couches épidermiques (figure 3).

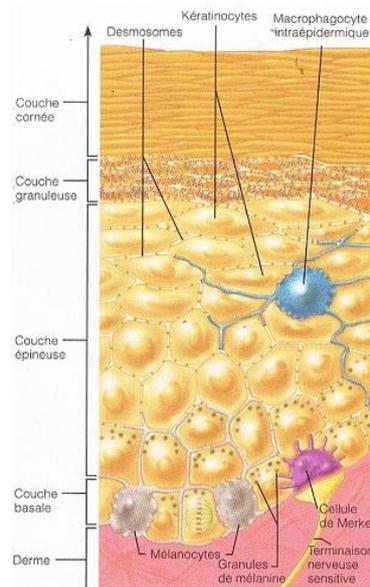


Figure 3 : Les différentes couches épidermiques (Elaine N., 2005)

### II-2-2-1. La couche basale (*Stratum basale*) ou couche germinative

Elle est fixée au derme et n'est formée que d'une unique couche de cellules cubiques reposant sur la membrane basale. On y trouve les kératinocytes les plus jeunes, en majorité, ainsi que quelques cellules de Merkel et quelques mélanocytes. Les kératinocytes les plus jeunes vont ensuite se multiplier pour donner naissance aux cellules qui occupent les couches supérieures.

### II-2-2-2. La couche épineuse (*Stratum spinosum*)

Elle contient plusieurs assises de kératinocytes de forme irrégulière appelées cellules épineuses. En effet, les cellules cubiques s'aplatissent en remontant à la surface. Au niveau du cytoplasme des kératinocytes, se trouvent des granules de mélanine. Les « ponts intercellulaires » entre chaque cellule permettent d'apporter une résistance à la couche cornée. Par ailleurs, les cellules de Langerhans sont très abondantes dans cette couche cutanée.

### II-2-2-3. La couche granuleuse (*Stratum granulosum*)

Dans cette couche, il y a 3 à 5 assises de cellules. Les kératinocytes changent d'aspect. Ils s'aplatissent davantage, les noyaux commencent à dégénérer et les organites à disparaître. De plus, il y a accumulation de granules de kératohyaline ce qui va favoriser la formation de kératine dans les couches supérieures de l'épiderme. L'une des caractéristiques majeures de la couche granuleuse est la présence de granulations contenant des structures lipidiques lamellaires compactes (granules lamellaires, ou corps d'Odland), contribuant à l'élaboration du ciment

intercornéocytaires, responsable de la fonction de barrière hydrique de la peau. L'élaboration de ce ciment et sa mise en place sont donc le résultat de la maturation des kératinocytes de la couche basale vers le *Stratum corneum*. C'est une forme de stockage des céramides sous une forme empilée compacte. L'ouverture par exocytose des corps d'Odland dans l'espace extracellulaire entraîne la formation des structures multilamellaires caractéristiques du *Stratum corneum*. Celles-ci sont responsables de la fonction de barrière hydrique de la peau. Les cellules qui sont situées au-dessus de la couche granuleuse sont amenées à mourir car elles ne sont plus vascularisées.

#### II-2-2-4. La couche claire (*Stratum lucidum*)

Il s'agit d'une fine bande translucide constituée de quelques assises de kératinocytes clairs, aplatis et morts avec des contours mal définis. On notera que cette couche n'est présente que dans la peau épaisse.

#### II-2-2-5. La couche cornée (*Stratum corneum*)

C'est la couche la plus superficielle. On peut y trouver 20 à 30 strates de cellules mortes également appelées cellules kératinisées ou cornées ou cornéocytes en fonction de la région du corps. La transformation des kératinocytes (figure 4) se poursuit jusqu'à aplatissement complet de la cellule et la disparition totale de son noyau et des organites. Seules restent dans le cytoplasme des fibres de kératine.

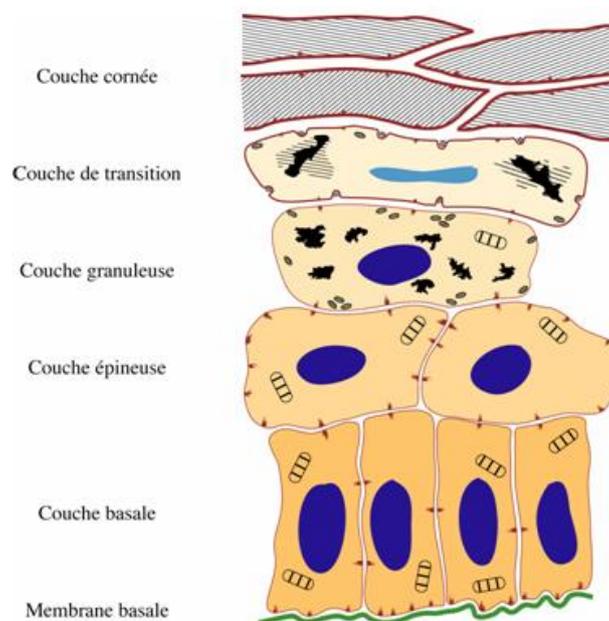


Figure 4 : Différenciation progressive des kératinocytes (<http://theses.ulaval.ca/.../html>)

Cette couche exerce un rôle protecteur très efficace. La présence de kératine, protéine fibreuse riche en acides aminés soufrés, et d'une membrane plasmique épaisse visent à diminuer le phénomène de pénétration. De plus, les glycolipides présents dans les cellules vont permettre de former une barrière imperméable. La fonction de barrière hydrique de l'épiderme semble

essentiellement liée à la présence et à l'abondance des céramides au niveau des structures extracellulaires en multifeuillets, présentes au niveau de cette couche.

La zone superficielle desquame naturellement entraînant avec elle l'élimination des micro-organismes et des agents étrangers. (Elaine N., 2005)

### II-3. Le derme

#### II-3-1. Généralités

Le derme (figure 5) est la deuxième couche constitutive de la peau.

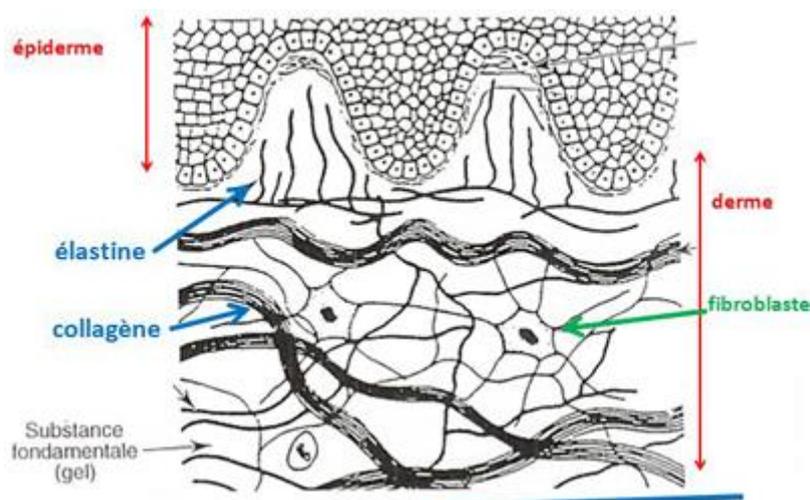


Figure 5 : Structure du derme (soins-experts.com)

Plus épais que l'épiderme (de 1 à 4 mm) et séparé de celui-ci par la membrane basale, le derme est un tissu conjonctif résistant et flexible. La séparation entre les deux est ondulée et dessine ce que l'on appelle les « papilles dermiques ».

Il contient principalement des cellules peu nombreuses appelées fibroblastes situées dans un gel, la « substance fondamentale » qu'ils synthétisent eux-mêmes. Ce gel est constitué de mucopolysaccharides (MPS) qui sont capables de retenir 1000 fois leurs poids en eau.

Le derme contient aussi des fibrocytes, des macrophagocytes et dans certaines conditions des mastocytes et des globules blancs.

Le fibroblaste est une cellule fusiforme qui est disséminée dans l'ensemble de l'organisme. Il contient un noyau ovale et un cytoplasme peu développé. Les fibroblastes sont en contact les uns avec les autres soit par leurs prolongements soit à travers la substance fondamentale dans laquelle ils baignent.

La matrice extracellulaire est constituée de collagène, d'élastine et de réticuline résultant de l'activité biosynthétique du fibroblaste. La production de ces fibres évolue avec l'âge et ralentit avec le vieillissement.

Les fibres de collagène composent l'essentiel du derme. Organisées en réseau tridimensionnel, elles forment des faisceaux qui donnent de la solidité à la peau. Les fibres d'élastine sont moins nombreuses et plus fines mais confèrent à la peau son élasticité grâce à un maillage souple.

A la différence de l'épiderme, le derme est riche en neurofibres, vaisseaux sanguins et lymphatiques qui assurent sa nutrition.

C'est aussi à ce niveau que se localisent les diverses annexes cutanées telles que les follicules pileux, les glandes sébacées et sudoripares. (Elaine N., 2005)

## II-3-2. Les différentes couches dermiques

### II-3-2-1. La zone papillaire

Il s'agit d'une mince couche de tissu conjonctif contenant de rares fibres de collagène et d'élastine entrelacées ce qui permet aux vaisseaux sanguins et aux neurofibres de se créer un passage.

Les fibres de collagène composent l'essentiel du derme. Organisées en réseau tridimensionnel, elles forment des faisceaux qui donnent de la solidité à la peau. Les fibres d'élastine sont moins nombreuses et plus fines mais confèrent à la peau son élasticité grâce à un maillage souple. Elle donne à la peau la capacité de retrouver sa forme initiale après un étirement.

Dans sa partie supérieure, se trouvent les papilles du derme qui renferment des anses capillaires, des terminaisons nerveuses libres (récepteurs de la douleur) ainsi que les récepteurs du toucher. (Elaine N., 2005)

### II-3-2-2. La zone réticulaire

C'est la couche la plus profonde. Il s'agit d'un tissu conjonctif dense irrégulier. La matrice contient d'épais faisceaux de fibres de collagène enchevêtrées. Les propriétés du collagène sont la résistance, l'élasticité, et le pouvoir d'hydratation par le biais de la fixation des molécules d'eau.

## II-4. L'hypoderme

L'hypoderme est le compartiment le plus profond et le plus épais de la peau (figure 6).

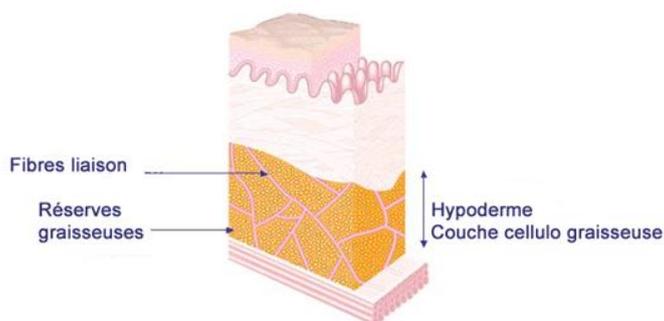


Figure 6 : Structure de l'hypoderme (urgomedical.fr)

Il ne fait pas vraiment partie de la peau mais il est en interaction fonctionnelle avec celle-ci car il permet d'assurer une fonction de protection et de relier la peau aux structures sous-jacentes.

Il est formé d'un tissu conjonctif lâche qui prolonge celui du derme par des fibres de collagène et d'élastine. Il est essentiellement constitué d'un type de cellules spécialisées dans l'accumulation

et le stockage des graisses, les adipocytes. Les adipocytes constituant l'hypoderme sont des cellules regroupées en lobules séparés par du tissu conjonctif. Celles-ci ont un rôle de réserve d'énergie car elles peuvent être remises en circulation, *via* la voie veineuse, lors d'un effort intense ou lors d'une déficience en apport énergétique, et seront transformées en énergie. L'hypoderme participe également à la thermorégulation puisque la graisse est un isolant thermique. Cette couche de cellules permet aussi l'absorption des chocs. Son épaisseur est variable, inexistant au niveau des paupières, plus épais autour de l'abdomen, des fesses ou des cuisses. (Elaine N., 2005)

### III. Brefs rappels concernant les effets du soleil sur la peau

#### III-1. Le spectre solaire

##### III-1-1. Généralités

Le spectre solaire s'étend des rayons cosmiques aux ondes radios. Selon les longueurs d'onde maximale d'absorption de chaque type de photons, leur pouvoir de pénétration au travers des différentes couches cutanées sera plus ou moins important (figure 7).

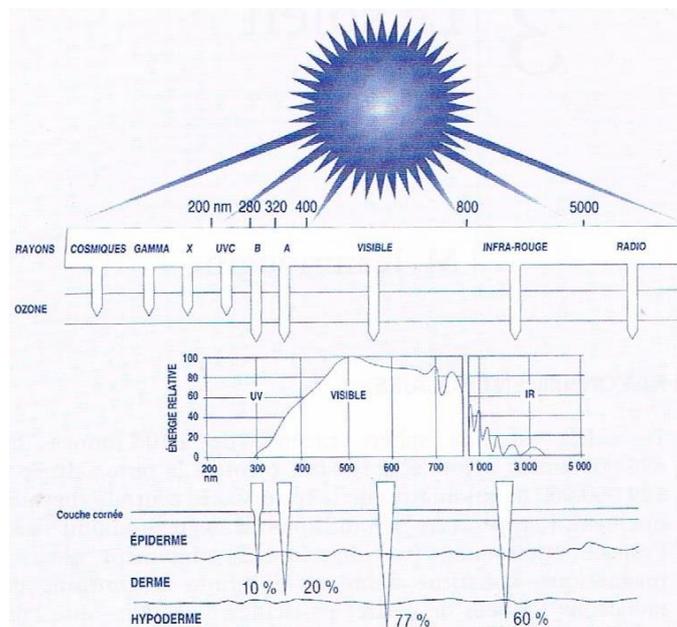


Figure 7 : Transmission de la lumière du soleil au travers de la peau (Jeanmougin M., 2002)

Le soleil produit des ondes électromagnétiques qu'il transmet dans toutes les directions. Elles sont divisées en 3 types d'ondes. Les plus énergétiques sont les radiations ionisantes, composées des rayons gamma, cosmiques et des rayons X. Puis, il y a le rayonnement optique et enfin les ondes les moins énergétiques que sont les ondes hertziennes divisées en micro-ondes, ondes radar, radio et télé.

Le rayonnement optique se divise en 3 parties. Tout d'abord, le rayonnement ultraviolet, non visible par l'œil humain, avec les UVC de 200 à 280 nm qui sont les plus dangereux mais qui sont arrêtés par la couche d'ozone de la haute atmosphère. Les UVB, de 280 à 320 nm, et les UVA, de 320 à 400 nm, parviennent à la surface de la terre et exercent plusieurs types d'effets, à court et à long termes sur notre peau. Ensuite, il y a la lumière visible perçue par l'œil humain de 400 à 800 nm et le rayonnement infrarouge de 800 à 5000 nm, absorbé par les structures liquides ce qui permet d'agiter les molécules d'eau et de produire de la chaleur.

Seule une faible partie de ces radiations va donc atteindre la surface de la terre grâce à une filtration effectuée par la couche d'ozone (15 à 35 km d'altitude). Celle-ci arrête les radiations ionisantes et le rayonnement optique de très courte longueur d'onde soit la totalité des UVC et une partie des UVB. Les UVA représentent 95% des UV qui arrivent à la surface de la terre, les UVB, 5%.

La couche d'ozone représente donc une véritable protection cutanée contre les rayons solaires les plus néfastes pour la santé humaine. Une diminution de son épaisseur peut donc avoir de graves conséquences en termes de santé publique (une diminution de 5% va augmenter la quantité des UVB de 10%). On pourra observer une augmentation de la fréquence des cancers cutanés ou de survenue de cataracte précoce ainsi qu'une altération des défenses immunitaires, dans certaines régions du globe.

### III-1-2. Les facteurs de risques photoclimatiques

La composition qualitative et quantitative du rayonnement solaire reçu par la peau varie en fonction de différents facteurs.

Selon le moment de la journée le rayonnement reçu est différent. En effet, il est maximal entre 13h et 15h l'été, alors qu'il est minimal avant 11 h et après 17h. D'autres facteurs interviennent comme la saison. Le rayonnement reçu est à son maximum début juillet. La latitude et l'altitude sont également des facteurs importants car un trajet vertical en altitude permet d'obtenir un rayonnement optimal. Le taux d'UV augmente d'environ 10% tous les 1000 mètres.

La couverture nuageuse et la pollution atmosphérique qui atténue la lumière visible (UVA plus que UVB) et atténue surtout la fraction des IR, favorise une exposition prolongée aux UV et est donc dangereuse.

Enfin la réflexion par le sol, selon le type de sol comme par exemple les surfaces claires et brillantes (neige, eau) augmentent la quantité d'UV reçue par la peau et les yeux. Les vitres arrêtent surtout les UVB. Les activités professionnelles et les loisirs à l'extérieur engendrent parfois une exposition importante aux UV.

### III-2. Les effets du soleil sur la peau

Indispensable à la vie sur terre, le soleil émet des rayonnements nocifs pour la peau : les ultraviolets et les infrarouges.

### III-2-1. A court terme

#### III-2-1-1. La synthèse de vitamine D

La production de vitamine D par l'organisme se fait grâce aux UVB. Celle-ci est nécessaire à l'absorption du calcium par le squelette. De courtes expositions au soleil, de l'ordre de 5 à 10 minutes, 2 à 3 fois par semaine lors d'une journée ensoleillée d'une petite partie du corps (avant-bras, visage) suffisent à la synthèse d'une quantité suffisante de vitamine D.

#### III-2-1-2. La pigmentation immédiate ou phénomène de Meirowski

Quelques minutes après une exposition au soleil, et tout spécialement aux UVA, de façon transitoire, se produit une photo-oxydation des précurseurs de la mélanine. Ce phénomène, appelé hâle du soir, ne protège pas des « coups de soleil ».

#### III-2-1-3. Le bronzage ou pigmentation retardée

Quelques jours après l'exposition solaire le bronzage apparaît. Il est d'intensité maximale au bout de trois semaines, Son intensité dépend fortement des capacités génétiques de chaque individu à synthétiser de la mélanine. Il s'accompagne d'un épaissement de l'épiderme permettant une certaine protection naturelle vis-à-vis d'expositions ultérieures aux UV mais disparaît en quelques semaines en laissant une peau sèche, rugueuse et desquamant facilement (ou ayant tendance à la desquamation).

#### III-2-1-4. Le « coup de soleil »

Quelques heures après une exposition solaire intense, la peau est rouge, brûlante et dans les cas les plus graves des bulles apparaissent. Cette brûlure est douloureuse.

La guérison est visible quand la peau pèle de façon plus ou moins importante afin d'éliminer les kératinocytes morts.

Les UVB sont les plus dangereux mais les UVA sont en quantité plus importante donc ils participent également au processus. Ils entraînent la production de radicaux libres et de médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines qui vont modifier la morphologie des kératinocytes au sein de l'épiderme. Leur noyau est alors hyperchromatique et leur cytoplasme éosinophile et vacuolaire.

#### III-2-1-5. Les risques oculaires

Quelques heures après une exposition solaire, en particulier à cause des UVA qui peuvent traverser la paupière, une photokératite, une inflammation de la cornée ou une photoconjonctivite peuvent apparaître ainsi qu'une cécité transitoire. Celle-ci est en effet réversible en quelques jours.

### III-2-1-6. Les phénomènes de photosensibilisation

C'est la conséquence d'une réaction entre un groupement chromophore présent dans la peau et la lumière. Celle-ci entraîne l'apparition de photodermatoses dues à une sensibilité exagérée et/ou anormale à la lumière.

On distinguera la phototoxicité et la photoallergie.

La phototoxicité (fréquente) se traduit par un effet à type de « super coup de soleil » : elle est due à une substance phototoxique comme les furanocoumarines présentes dans certains végétaux, à certains ingrédients des parfums ou à des principes actifs médicamenteux.

La photoallergie (rare) se traduit de différentes façons. Par exemple, sous forme d'eczéma ou d'urticaire. C'est une réaction mettant en jeu le système immunitaire de l'individu contre un antigène formé sous l'action des radiations lumineuses.

Notons que la lucite est une photodermatose liée à l'exposition solaire.

### III-2-2. A long terme

#### III-2-2-1. Le vieillissement photo-induit ou héliodermie

On distinguera deux modes de vieillissement se traduisant par des effets cutanés différents (tableau II).

Vieillissement photo-induit	Vieillissement intrinsèque
Maintien d'une population importante de fibroblastes altérés : fibres élastiques de mauvaise qualité (épaissies, en amas)	Diminution globale de l'activité et du nombre de cellules dermiques (fibroblastes) qui synthétisent les fibres de collagène, perte de l'élasticité naturelle
Peau plus épaisse (cou) ou plus fine (avant-bras, mains), ridules précoces dues à la perte d'élasticité puis rides très creusées	Peau fine, ridée
Modification de la couleur de la peau et apparition de taches pigmentées	Peu de dyschromie et de taches pigmentées
Augmentation du nombre de glandes sébacées (visage)	
Présence de mastocytes : inflammation chronique	
Augmentation du risque de cancers cutanés	

Tableau II : Vieillissement photoinduit *versus* vieillissement génétique ou héréditaire (Jeanmougin M., 2002)

Les UVA dégradent le collagène et induisent la production de radicaux libres dans les cellules de la peau ce qui provoque un vieillissement cutané prématuré avec l'apparition de taches, un amincissement de la peau et l'apparition de rides précoces.

Le vieillissement photo-induit se traduit par des rides profondes. Les rides sont dues à une modification du tissu élastique de la matrice extracellulaire et à une altération de la jonction dermo-épidermique. L'exemple le plus typique est celui de la nuque rhomboïdale (figure 8) observée chez les sujets travaillant en extérieur.



Figure 8 : Nuque rhomboïdale (Jeanmougin M., 2002)

En outre, l'augmentation du nombre de glandes sébacées se traduit par l'apparition de kystes et comédons (figure 9).



Figure 9 : Elastoidose à kystes et comédons (Jeanmougin M., 2002)

Le derme subit quelques modifications dues aux UVB. La zone réticulaire du derme devient anormal ce qui crée une hyperplasie des fibres élastiques qui sont courbes, plus épaisses, en amas et quelques fibres se trouvent endommagées. L'hyperplasie des fibres élastiques est due au fait qu'elles sont recouvertes de lysozyme qui protège les fibres de la dégradation par les élastases. Les fibres de collagènes sont également modifiées. Ce phénomène est à l'origine des rides.

### III-2-2-2. Les risques oculaires

Après des expositions répétées au soleil, le développement d'une kératite chronique ou de ptérygions est possible. En effet le soleil fait vieillir le cristallin de façon précoce en l'opacifiant (cataracte). On remarque également que la presbytie est plus précoce dans les pays où les radiations solaires sont plus fortes. De plus, la rétine est également altérée (lumière visible ou IR). On pourra observer une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou un traumatisme rétinien.

Plus rarement on observe des cancers oculaires.

Les UVA sont particulièrement dangereux pour les yeux des enfants dont le cristallin est très transparent jusqu'à l'âge de 7 ans ce qui peut induire des microlésions de la rétine.

Il y a donc nécessité de porter des lunettes de protection.

### III-2-2-3. La photocarcinogénèse

#### III-2-2-3-1. Généralités

Le soleil est, depuis 1992, classé cancérigène pour l'homme par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer). En juillet 2009, le CIRC a classé les UVA et les UVB du spectre solaire comme cancérigène de groupe 1.

Rappelons que cette classification comporte 4 groupes (tableau III).

Groupe1	Cancérigène pour l'homme	113 agents
Groupe 2 a	Probablement cancérigène pour l'homme	66
Groupe 2 b	Possiblement cancérigènes pour l'homme	285
Groupe 3	Inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme	505
Groupe 4	Probablement pas cancérigène pour l'homme	1

Tableau III : Classification des facteurs de risque liés au développement de cancers (IARC : monographie)

Les UVA sont plus pénétrants que les UVB et vont donc provoquer des lésions plus profondes car les UVB ne dépassent pas l'épiderme alors que les UVA atteignent le derme. UVB et UVA agissent chacun à leur façon. Les UVB, en pénétrant dans la peau, agissent par un mécanisme direct en provoquant des mutations au niveau des gènes des cellules et les UVA agissent, quant à eux, principalement par un mécanisme indirect en induisant la libération de radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires et les noyaux.

Le potentiel génotoxique des UVA a longtemps été sous-estimé. La formation des dommages à l'ADN par les UVA est 1000 à 10 000 fois inférieure à celle produite par les UVB mais les UVA sont capables d'atteindre des couches plus profondes de l'épiderme et la réparation des dommages à l'ADN induits par les UVA apparaît moins efficace ce qui suggère un rôle important des UVA dans la photocarcinogénèse cutanée.

En effet au niveau de l'épiderme, une exposition répétée entraîne un épaissement cutané et a un effet génotoxique en entraînant des oxydations sur la molécule d'ADN (coupure simple et double brin).

#### III-2-2-3-2. Les carcinomes épithéliaux

Les carcinomes représentent 90% des cancers cutanés. Ils surviennent généralement après 50 ans sur des zones découvertes du corps (visage, cou, épaules, avant-bras, dos des mains...).

#### III-2-2-3-3. Les carcinomes baso-cellulaires

Les carcinomes baso-cellulaires sont les plus fréquents (70 % des cancers cutanés) et sont aussi les moins graves. Ils sont à mettre en lien avec une exposition solaire intense et répétée. Leur développement, à partir de la couche basale de l'épiderme, reste local. Ces carcinomes ne donnent pas lieu à métastases et leur ablation complète assure donc la guérison du patient. Leur traitement doit néanmoins être précoce car ces tumeurs peuvent s'étendre en surface, ce qui

peut alors rendre l'exérèse difficile, et entraîner des séquelles esthétiques ou fonctionnelles (INCA : institut national du cancer).

#### III-2-2-3-4. Les carcinomes épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes sont plus rares (20 %) mais plus agressifs que les carcinomes basocellulaires. Ils se développent parfois sur des lésions dites pré-cancéreuses appelées kératoses actiniques. Ils peuvent aussi apparaître sur des cicatrices de brûlure ou sur des plaies chroniques. Ils se développent à partir des couches supérieures de l'épiderme et ont la capacité d'envahir les ganglions lymphatiques et de se disséminer dans d'autres organes (métastases). D'où, là encore, la nécessité de détecter ces carcinomes précocement. Ils existe un lien de causalité avec une exposition répétée au soleil.

Ces carcinomes ne sont habituellement pas recensés par les registres des cancers (INCA).

#### Mécanisme :

Les UV ont un effet immunosuppresseur ce qui favorise le développement de clones cellulaires néoplasiques. Les kératinocytes vont alors produire des médiateurs chimiques et notamment de l'interleukine 10.

Les UV provoquent une altération irréversible de certains gènes. Les cellules modifiées peuvent alors se multiplier et se convertir en cellules malignes.

La multiplication cellulaire dépend du fonctionnement génétique. Les oncogènes favorisent la multiplication des cellules. Les gènes suppresseurs diminuent la multiplication cellulaire (= P53 et P16). Ces deux gènes ont une action conjointe. Dans le cas d'un cancer, les gènes suppresseurs peuvent être inhibés et les oncogènes stimulés. Les UVB agissent surtout sur le gène P53 qui permet normalement une réparation de la cellule quand l'ADN est altéré (figure 10).

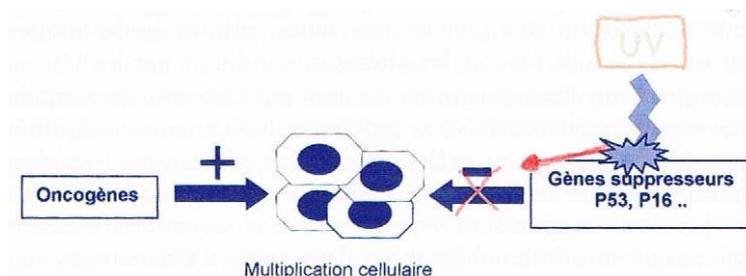


Figure 10 : Oncogènes et gènes suppresseurs

#### III-2-2-3-5. Les mélanomes

Les mélanomes représentent 10 % des cancers cutanés. Le mélanome peut apparaître sur peau saine (70 à 80 % des cas) ou résulter de la transformation maligne d'un nævus. Il se développe à partir d'un mélanocyte qui se transforme et se multiplie de façon anarchique (figure 11).



Figure 11 : Mélanome asymétrique (<http://www.reseau-melanome-ouest.com/.../dangereux.html>)

Ce sont des cancers de très bon pronostic lorsqu'ils sont détectés à un stade précoce et qu'il n'y a pas de métastase. Le traitement repose alors sur une exérèse chirurgicale. Un diagnostic tardif réduit en revanche considérablement les chances de guérison, car le mélanome peut s'étendre rapidement aux relais ganglionnaires et à d'autres parties du corps par la dissémination de métastases. Des traitements complémentaires (curage ganglionnaire, immunothérapie, radiothérapie, chimiothérapie, exérèse de métastases) peuvent alors être indiqués.

Le mécanisme n'est pas encore bien connu. Le soleil joue certainement un rôle mais il n'est pas seul responsable car les mélanomes apparaissent également au niveau de zones non exposées. Les UVA sont plus impliqués que les UVB dans la survenue de mélanome.

Il y a des facteurs de risque prédisposant comme la survenue de « coups de soleil » dans l'enfance ou l'appartenance à un phototype clair.

Lors d'expositions solaires excessives, les agressions provoquées par les UV engendrent donc des altérations des cellules de la peau. Celles-ci disposent de mécanismes d'adaptation qui leur permettent de réparer les dommages qu'elles subissent. Mais cette capacité naturelle de réparation n'est pas inépuisable : en cas d'expositions brutales et répétées, la peau ne parvient plus à se défendre contre les dégâts causés. Ainsi, lorsque les cellules endommagées ne sont plus réparées correctement, des mutations peuvent se produire et entraîner la transformation cancéreuse de la cellule. On parle de capital solaire épuisé.

Les cancers cutanés représentent la première localisation de cancer en termes d'incidence. Les carcinomes cutanés (baso-cellulaires et épidermoïdes) sont les plus fréquents avec une incidence de 65 000 nouveaux cas par an.

A l'inverse, les mélanomes sont plus rares mais pourraient être responsable d'environ 1620 décès en 2011. Selon l'OMS, les carcinomes cutanés seraient 15 à 20 fois plus fréquents que les mélanomes et 70% d'entre eux sont des carcinomes baso-cellulaires d'évolution lente et à malignité locale.

Malgré une prise en charge de plus en plus précoce du mélanome, il reste un des cancers les plus graves avec environ 9780 nouveaux cas estimés en France en 2011. En France, le mélanome représente 2,7% des cas de cancers et 0,9% des décès dus à un cancer (institut national du cancer).

Entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cas de mélanome de la peau a plus que triplé tandis que le nombre de décès par mélanome a plus que doublé (figure 12)

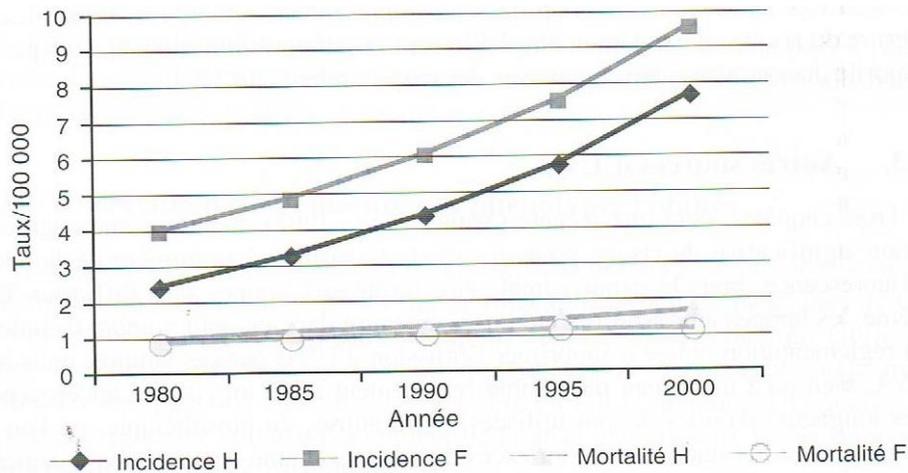


Figure 12 : Incidence du taux de mélanomes entre les années 1980 et 2000 (Fervers B., 1998)

Les facteurs de risque du mélanome sont nombreux. Certaines personnes sont plus sensibles que d'autres aux rayons UV. Les individus à peau claire (phototypes I et II), doivent être particulièrement vigilants car ils ne bronzent pas ou très peu et brûlent (coup de soleil) lors des expositions au soleil.

Jusqu'à la puberté, la peau des enfants est fine et le système pigmentaire immature ce qui rend les enfants vulnérables aux expositions solaires. Les bébés de moins d'un an ne doivent jamais être exposés au soleil. En plus de la sensibilité de la peau aux UV, le risque de cancers cutanés dépend d'autres facteurs de risques individuels comme des antécédents personnels ou familiaux de cancer cutané (surtout chez les parents de 1<sup>er</sup> degré), un état d'immunosuppression, des expositions solaires de fortes intensité durant l'enfance, la présence de nombreux grains de beauté (en particulier s'ils sont supérieurs à 50, asymétriques et ayant un diamètre de plus de 5 mm).

#### IV - Les produits de protection solaire

##### IV-1. Un statut de cosmétique

Les produits de protection solaire ont un statut de cosmétique en Europe. Ils doivent donc suivre les exigences du règlement applicable au 11 juillet 2013.

Selon le règlement n°1223/2009, un produit cosmétique est « 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'article 3 du chapitre II relatif à la sécurité précise qu'un produit cosmétique mis à disposition sur le marché est sûr pour la santé humaine dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles, compte tenu de la présentation du produit, de son étiquetage, des instructions

éventuelles concernant son utilisation et son élimination ainsi que toute autre indication ou information émanant du fabricant ou de son mandataire ou de tout autre responsable de la mise sur le marché communautaire de ces produits.

Un produit de protection solaire est un produit cosmétique. Il est défini comme étant toute préparation (exemple : crème, huile, gel, lait, ...) destinée à être mise en contact avec la peau humaine dans le but exclusif ou principal de la protéger du rayonnement ultraviolet en absorbant et/ou en réfléchissant ce rayonnement.

Le règlement liste en annexe VI les filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques.

## IV-2. Aspects réglementaires concernant les produits de protection solaire

### IV-2-1. Généralités

La mise sur le marché des produits cosmétiques et donc celle des produits de protection solaire, est encadrée par les dispositions du code de la santé publique. Ces dispositions s'inscrivent dans le cadre réglementaire communautaire prévu par la Directive 76/768/CEE modifiée. Cela signifie que les dispositions qui leur sont applicables résultent de décisions prises à l'échelon européen et sont identiques dans toute l'Union européenne quel que soit le pays.

L'annexe VI du règlement 1223/2009 fixe la liste des filtres ultraviolets qui peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques, dans les limites et conditions fixées pour chacun d'eux. Les filtres ultraviolets sont des substances qui, contenues dans les produits de protection solaire, sont destinées spécifiquement à absorber et/ou réfléchir certaines longueurs d'ondes en vue de réduire l'exposition cutanée à ces radiations.

Les règles actuelles concernant les produits cosmétiques et, par conséquent, les produits de protection solaire, sont nombreuses.

Les produits cosmétiques ne font pas l'objet d'une autorisation préalable de mise sur le marché. De ce fait le fabricant ou le responsable de la mise sur le marché doit s'assurer de la sécurité de son produit et constituer un dossier technique répondant aux exigences législatives et réglementaires, tenu à disposition des autorités de contrôle nationales. Il s'agit du DIP (Dossier d'information sur le produit).

La réglementation prévoit une liste de substances interdites, une liste de substances à usage restreint, et des listes de colorants, de conservateurs et de filtres solaires autorisés. Ces listes sont révisées par les instances européennes, en lien avec les autorités compétentes de chaque état membre. Elles sont ensuite rendues opposables dans tous les pays de l'Union Européenne. En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du médicament (ANSM) et la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) qui s'assurent de leur respect par les industriels.

Enfin, les produits de protection solaire font l'objet d'une recommandation de la commission européenne destinée aux états membres (Recommandation de la commission du 22 septembre

2006) relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité en vue de donner des orientations sur certaines caractéristiques de ces produits, sur les allégations quant à leur efficacité, leur efficacité minimale pour assurer un niveau élevé de protection contre les rayonnements UVB et UVA, un étiquetage simple et compréhensible afin de faciliter le choix par l'utilisateur du produit approprié.

L'étiquetage d'un produit de protection solaire fournit de nombreuses informations utiles pour le consommateur.

Comme tout produit cosmétique, l'emballage d'un produit de protection solaire mis sur le marché doit comporter de manière lisible, clairement compréhensible et indélébile, dans la(les) langue(s) nationale(s) ou officielle(s) de l'état membre concerné, certaines mentions.

**Tout d'abord, le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable**, ces mentions peuvent être abrégées dans la mesure où l'abréviation permet d'identifier cette personne et son adresse. Si plusieurs adresses sont indiquées, celle où la personne responsable tient à disposition le dossier d'information sur le produit est mise en évidence. Le pays d'origine est spécifié pour les produits cosmétiques importés.

**Le contenu nominal au moment du conditionnement, indiqué en poids ou en volume**, sauf pour les emballages contenant moins de cinq grammes ou moins de cinq millilitres, les échantillons gratuits et les unidoses. Cette mention n'est pas nécessaire lorsque le nombre de pièces est facile à déterminer de l'extérieur ou si le produit n'est habituellement commercialisé qu'à l'unité.

**La date jusqu'à laquelle le produit cosmétique, conservé dans des conditions appropriées, continue à remplir sa fonction initiale et reste notamment conforme à l'article 3**, la date elle-même ou l'indication de l'endroit où elle figure sur l'emballage est précédée de la mention «à utiliser de préférence avant fin». La date de durabilité minimale est clairement mentionnée et se compose, dans l'ordre, soit du mois et de l'année, soit du jour, du mois et de l'année. En cas de besoin, ces mentions sont complétées par l'indication des conditions qui doivent être remplies pour assurer la durabilité indiquée. L'indication de la date de durabilité minimale n'est pas obligatoire pour les produits cosmétiques dont la durabilité minimale excède trente mois. Ces produits portent l'indication de la durée pendant laquelle le produit est sûr après son ouverture (figure 13) et peut être utilisé sans dommages pour le consommateur.

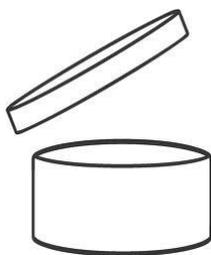


Figure 13 : Logo concernant la PAO

**Les précautions particulières d'emploi** ainsi que d'éventuelles indications concernant des précautions particulières à observer pour les produits cosmétiques à usage professionnel.

**Le numéro de lot de fabrication** ou la référence permettant l'identification du produit cosmétique. En cas d'impossibilité pratique due aux dimensions réduites des produits cosmétiques, une telle mention ne doit figurer que sur l'emballage.

**La fonction du produit cosmétique**, sauf si cela ressort clairement de sa présentation.

**La liste des ingrédients** peut figurer uniquement sur l'emballage. La liste est précédée du terme «ingrédients».

Les compositions parfumantes et aromatiques et leurs matières premières sont mentionnées par les termes «parfum» ou «aroma».

La liste des ingrédients est établie dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale au moment de leur incorporation dans le produit cosmétique sur l'emballage ou, en cas d'impossibilité pratique, sur une notice, une bande ou une carte jointe ou attachée au produit. Dans ce dernier cas, le consommateur est renvoyé soit par une indication abrégée, soit par le symbole. Les ingrédients dont la concentration est inférieure à 1 % peuvent être mentionnés dans le désordre après ceux dont la concentration est supérieure à 1 %.

Tout ingrédient présent sous la forme d'un nanomatériau doit être clairement indiqué dans la liste des ingrédients. Le nom de l'ingrédient est suivi du mot «nano» entre crochets.

Les colorants autres que ceux destinés à colorer les cheveux ou le système pileux du visage, à l'exception des cils, peuvent être mentionnés dans le désordre après les autres ingrédients cosmétiques.

Pour les produits cosmétiques de maquillage commercialisés en plusieurs nuances de couleurs, tous les colorants utilisés dans la gamme, à l'exception de ceux destinés à colorer les cheveux ou le système pileux du visage, à l'exception des cils, peuvent être mentionnés, à condition d'y ajouter les mots «peut contenir» ou le symbole «+/-». La nomenclature CI (Colour Index) est utilisée, le cas échéant. (Journal Officiel de l'union européenne)

#### IV-2-2. La catégorie de protection solaire

Selon la recommandation européenne, l'efficacité du produit de protection solaire doit être indiquée sur l'étiquetage par une référence à des catégories : faible protection, protection moyenne, haute protection, très haute protection (tableau IV).

CATEGORIE DE PROTECTION INDIQUEE SUR L'ETIQUETTE	FACTEUR DE PROTECTION SOLAIRE (SPF)	FACTEUR DE PROTECTION UVA MINIMAL RECOMMANDE	LONGUEUR D'ONDE CRITIQUE MINIMALE RECOMMANDEE
Faible protection	6 10	Correspondant au 1/3 du SPF indiqué sur l'étiquetage	370 nm
Protection moyenne	15 20 25		
Haute protection	30 35		
Très haute protection	50+		

Tableau IV : Les différentes catégories de produit de protection solaire (ANSM)

Chaque catégorie est définie par un facteur de protection solaire (SPF : *Sun Protection Factor*). Elle est au minimum de 6.

Le facteur de protection solaire ou SPF (*Sun Protection Factor*) indique le niveau de protection du produit vis-à-vis des dommages induits par les UVB, principalement le coup de soleil.

Ce facteur est exprimé sous forme d'un indice numérique (ex : 10, 20, 30, 50+, ...).

Le SPF ne garantit pas une protection contre les autres effets néfastes des UV.

La catégorie de protection devrait être, selon la recommandation européenne, indiquée sur l'étiquetage au moins aussi lisiblement que le SPF.

La mesure des SPF ne tient souvent pas compte de certains facteurs comme la transpiration, les frottements, le contact avec l'eau et les activités physiques des utilisateurs.

La rémanence est importante car elle représente leur capacité à conserver leur efficacité dans les conditions normales d'utilisation et ceci pendant un temps suffisamment long.

De plus, une protection minimale contre les UVA dont le coefficient correspond au moins au 1/3 du SPF est nécessaire et peut être indiqué sur l'étiquetage à l'aide d'un logo (figure 14).

Parallèlement, un test spécifique est mis en œuvre afin de vérifier que la longueur d'onde critique est au moins égale à 370 nm. Ceci permet de garantir que la protection anti-UVA s'étend aux UVA longs.



Figure 14 : Logo UVA apposé sur les produits de protection solaire

(<https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/recommendations.html...>)

#### IV-2-3. Les précautions d'emploi et les instructions d'utilisation spécifiques

Les produits de protection solaire devraient comporter, selon la recommandation européenne des conseils sur les précautions à prendre vis-à-vis des expositions solaires en complément de ceux mentionnés pour leur utilisation :

Par exemple :

- « Ne restez pas trop longtemps au soleil, même si vous utilisez un produit de protection solaire » ;
- « N'exposez pas les bébés et les jeunes enfants directement au soleil » ;
- « La surexposition au soleil est une menace sérieuse pour la santé », ....

De plus, des instructions d'utilisation permettant d'obtenir en pratique l'efficacité de protection solaire revendiquée sont également nécessaires :

Par exemple :

- « Appliquez le produit de protection solaire avant de vous exposer au soleil » ;
- « Renouvelez l'application et particulièrement après avoir transpiré, avoir nagé ou vous être essuyé », ....

Des mentions concernant la quantité de produit nécessaire à appliquer pour obtenir l'efficacité revendiquée et les risques encourus en cas de réduction de cette quantité sont importantes. Les produits de protection solaire devraient porter ces instructions d'utilisation afin d'assurer l'application d'une quantité suffisante pour obtenir l'efficacité revendiquée en indiquant, par exemple, la quantité nécessaire au moyen de pictogrammes, d'illustrations ou de dispositifs de mesure et une explication des risques encourus en cas d'application d'une quantité réduite.

Par exemple : « Attention : en réduisant la quantité appliquée, vous diminuez très nettement le niveau de protection », ....

Certaines mentions telles que « écran total » ou bien « ce produit assure une protection à 100% », ne devraient pas figurer sur l'emballage des produits de protection solaire. Ces mentions sont interdites.

En effet, aucun produit de protection solaire ne permet actuellement de garantir une protection intégrale contre l'ensemble des UV. (Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs (ANSM))

La réglementation prévoit que : « les états membres sont obligés de prendre toute disposition utile pour que, dans l'étiquetage, la présentation à la vente et la publication concernant les produits cosmétiques, le texte, les dénominations, marques, images ou autres signes figuratifs ou non ne soient pas utilisés pour attribuer à ces produits des caractéristiques qu'ils ne possèdent pas ».

Deux comités jouent un rôle en terme réglementation.

Le comité scientifique des produits cosmétiques et des produits non alimentaires (SCCNFP) est composé d'experts indépendants et étudie les questions scientifiques et techniques concernant la

santé du consommateur (substances utilisées pour la préparation des produits finis, composition, utilisation, type d'emballage).

Le comité d'adaptation au progrès technique (CAPT), composé de représentants des états membres et de la commission, adopte les textes proposés par la commission (après avis SCCNFP) par vote.

En effet, les filtres UV font, avant leur mise sur le marché, l'objet d'une évaluation de leur sécurité et de leur efficacité. Cette évaluation est effectuée au niveau européen par le SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for consumers, devenu en 2004 le Scientific Committee on Consumers Products, SCCP).

Il n'y a pas d'évaluation spécifique concernant les filtres UV hormis les tests de phototoxicité, photosensibilisation. (Rapports d'évaluation des risques liés à l'exposition des UV-ANSM)

#### IV-3. Les filtres UV autorisés

Il existe deux grandes catégories de filtres : les agents minéraux et les agents organiques. Les premiers regroupent le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc (l'oxyde de zinc ne fait pas partie de la liste des filtres autorisés), qui agissent en réfléchissant les rayonnements. Les seconds sont des molécules complexes à base de carbone, qui agissent en absorbant l'énergie des rayonnements UV. ([http://www.skin-science.fr/\\_int/\\_fr/topic/...\\_SUN\\_CAPITAL\\_AND\\_PHOTOPROTECTION](http://www.skin-science.fr/_int/_fr/topic/..._SUN_CAPITAL_AND_PHOTOPROTECTION))

L'annexe VI du règlement 1223/2009 établit une liste de 27 filtres (tableau V) que peuvent contenir les produits de protection solaire et fixe les concentrations maximales autorisées et les conditions d'emploi pour chacun d'entre eux. Parmi ces 27 filtres, certains sont peu utilisés.

La liste des filtres les plus fréquemment retrouvés dans les produits actuellement sur le marché, présentée par les industriels, permet d'observer une quasi absence de couverture des UVA longs par ces filtres.

EEC n° de ref	Nom INCI	C <sub>max</sub>
2	Camphor benzalkonium methosulfate	6
3	Homosalate	10
4	Benzophenone-3	10
6	Phenylbenzimidazole sulfonic acid	8 (forme acide)
7	Terephthalidene dicamphor sulfonic acid	10 (forme acide)
8	Butylmethoxydibenzoylmethane	5
9	Benzylidene camphor sulfonic acid	6 (forme acide)
10	Octocrylene	10
11	Polyacrylamido methylbenzylidene camphor	6
12	Ethylhexylmethoxycinnamate	10
13	PEG-25 PABA	10
14	Isoamyl p-methoxycinnamate	10
15	Ethylhexyltriazone	5
16	Drometrizole trisiloxane	15
17	Diethylhexylbutamidotrazone	10
18	4-methylbenzylidene camphor	4
20	Ethylhexyl salicylate	5
21	Ethylhexyl dimethyl PABA	8
22	Benzophenone 4 (forme acide) Benzophenone 5 (forme salifiée)	5 (forme acide)
23	Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol	10
24	Disodium phenyl dibenzylimidazole tetrasulfonate	10
25	Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine	10
26	Polysilicone-15	10
27	Titanium dioxyde	25
28	Diethylaminohydroxybenzoylhexylbenzoate	10
29	Tris-biphenyl triazine	

avec EEC : European Economic Community ; INCI : International nomenclature for cosmetic ingredients ; C<sub>max</sub> : concentration maximale autorisée

*Tableau V : Les filtres UV autorisés (Cours Mme Couteau C.)*

#### IV-4. Toxicologie des filtres solaires

##### IV-4-1. Généralités

Les effets toxiques sont habituellement mesurés en termes d'exposition aiguë, subaiguë, subchronique ou chronique.

Les études réalisées durant maximum 2 semaines (14 jours) sont appelées études de toxicité aiguë. Les études de toxicité subaiguë durent un maximum de 4 semaines (28 jours) et les études de toxicité subchronique un maximum de 13 semaines (90 jours).

Les études de toxicité chronique durent plus de 4 mois.

#### IV-4-2. Les filtres minéraux

##### IV-4-2-1. Le dioxyde de titane

Le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) est un pigment blanc, très largement utilisé. Environ 4 millions de tonnes de ce pigment sont consommées chaque année dans le monde entier. TiO<sub>2</sub> peut être utilisé dans les peintures, enduits, plastiques, papiers, encres, médicaments, produits pharmaceutiques.

Il existe deux formes. Une forme pigmentaire, utilisée par exemple dans les fonds de teints, et une forme nanoparticulaire. Ce sont les nanoparticules (NPs) de TiO<sub>2</sub> qui sont utilisées dans les produits de protection solaire.

Pour une dose d'emploi de 25%, la forme pigmentaire permet d'obtenir un SPF de 5 alors que la forme nanoparticulaire la plus efficace permet d'obtenir un SPF de 40 (Couteau C., 2013)

La forme pigmentaire (la taille de particules est de 200 nm) n'est donc pas très efficace dans le domaine de la protection UV contrairement à la forme nanoparticulaire dont la taille des particules est voisine de 15 à 30 nm c'est à dire 1/20ème de l'épaisseur d'un cheveu humain (EWG, 2013). L'enrobage est souvent utilisé et permet de faciliter la mise en forme galénique en évitant l'agglomération des particules et en empêchant la libération des ERO (Espèces Réactives de l'Oxygène).

Les formes anatase et rutile sont deux structures cristallines du TiO<sub>2</sub>, Les propriétés d'absorption des rayons UV ne sont effectives qu'avec les formes anatase et rutile, la forme anatase étant chimiquement plus réactives. La forme rutile contient des particules de taille supérieure (30 nm) à la forme anatase qui possède, quant à elle, une structure nanoparticulaire (5 nm).

La forme anatase génère des espèces réactives de l'oxygène (ERO) lorsqu'elle est irradiée par la lumière UV. Il a été dit que le TiO<sub>2</sub> anatase possède un potentiel toxique plus marqué que le TiO<sub>2</sub> rutile. L'Industrie cosmétique s'attache à utiliser principalement la forme rutile du TiO<sub>2</sub> ou des mélanges d'anatase/rutile (Ansm : rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques, 2011).

##### IV-4-2-1-1. L'absorption cutanée

La taille des NPs leur confère un potentiel de pénétration cutanée engendrant leur distribution possible dans les organes cibles *via* la circulation sanguine.

Un grand nombre d'étude *in vitro* et *in vivo* a été faite sur la pénétration cutanée des nanoparticules de TiO<sub>2</sub> au travers de la peau animale et humaine. Ces études montrent une présence du TiO<sub>2</sub> limitée aux couches supérieures de la peau (*Stratum corneum* et *Infundibulum* pilosébacé). Néanmoins, ces études ont été réalisées sur des laps de temps courts (72 heures maximum) pour la plupart.

De plus, certaines études n'utilisent pas de protocoles standardisés et validés par le comité

scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSC) ou l'organisation de coopération et de développement économique (OCDE)

Une étude réalisée récemment par la FDA (Food and drug administration) reste pertinente et est donc retenue par l'ANSM pour l'analyse de la pénétration cutanée des nanoparticules de dioxyde de titane.

C'est une étude *in vivo* menée sur le porc nain. C'est une espèce qui constitue un modèle approprié car sa peau présente de nombreuses similitudes avec celle de l'homme en matière de perméabilité et de structures cutanées. Les résultats obtenus peuvent donc être facilement extrapolés à l'homme.

Les nanoparticules étudiées sont du même type que celles retrouvées dans les produits cosmétiques.

Cette étude est menée sur une longue période par rapport aux autres car les applications sont répétées 4 fois par jour, 5 jours par semaine pendant 22 jours.

*Sadrieh et al.* concluent à une forte présence de nanoparticules de dioxyde de titane (enrobée et non enrobées) ainsi que de particules de dioxyde de titane submicroniques (300 à 500 nm) dans le *Stratum corneum* et à la présence de quelques particules isolées dans le derme des animaux traités avec les trois types de particules. Cette étude révèle également une quantité statistiquement significative de dioxyde de titane dans le ganglion inguinal gauche du groupe traité par les nanoparticules non enrobées et dans le ganglion inguinal droit pour le groupe traité par des particules submicroniques.

On ne peut donc pas conclure à une absence d'absorption systémique chez le porc nain car il y a des particules de dioxyde de titane dans les ganglions inguinaux.

Toutefois, il faut rappeler que les nanoparticules utilisées dans les produits cosmétiques sont en général enrobées.

Il est à noter que cette étude a été réalisée sur peau saine et non lésée. Il est probable que toute lésion de la peau quelle qu'en soit la cause puisse favoriser l'absorption des nanoparticules.

D'autres études montrent aussi que des éléments mécaniques comme le frottement par exemple peuvent favoriser la pénétration cutanée et les particules peuvent se retrouver dans les couches profondes de l'épiderme et dans le derme.

Par ailleurs, les cosmétiques ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation. Or, l'érythème solaire est une condition raisonnablement prévisible, lors de l'application de tels produits. L'application sur une peau lésée doit donc être évitée en absence de données (Ansm : rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques, 2011).

D'autres études ont été réalisées *in vitro*. Les caractéristiques et résultats de ces études sont présentées Tableau VI.

Auteur (s)	Tissus utilisés	Résultats	Remarques
<b><i>Pflücker et al.</i></b>	Peau de porc excisée	Particules présentes dans les parties les plus externes de la couche cornée et dans la partie haute du follicule pileux	

<b>Gamer et al.</b>	Peau de porc	Particules présentes dans le <i>Stratum corneum</i>	
<b>Lekki et al.</b>	Peau de porc et peau humaine  Temps d'application : 30 min à 48 h	Utilisation de gels contenant 5% de TiO <sub>2</sub> : présence dans les couches les plus externes du <i>Stratum corneum</i> et dans certains follicules pileux	Absence de pénétration transcutanée via le follicule pileux car absence de TiO <sub>2</sub> dans les tissus avoisinants
<b>Wu et al.</b>	Oreilles de porc isolées  Temps d'application : 24h	Les NPs de TiO <sub>2</sub> (de différentes tailles) ne peuvent pas pénétrer dans la peau	
<b>Senzui et al.</b>	Peau de porc saine et lésée  Temps d'application : 24h	A la concentration de 2 µl/cm <sup>2</sup> , absence de pénétration au niveau du derme et de l'épiderme mais présence dans le <i>Stratum corneum</i>	
<b>Mavon et al.</b>	Peau humaine  Temps d'application : 5h	Accumulation dans les couches supérieures du <i>Stratum corneum</i> suite à l'application du TiO <sub>2</sub> sur 10 cm <sup>2</sup> de peau à raison de 2 mg/cm <sup>2</sup>	

Tableau VI : Etude de la pénétration du TiO<sub>2</sub> dans la peau par méthode *in vitro*

En outre, un certain nombre de résultats ont été obtenus par des méthodes *in vivo* (Tableau VI).

Auteur (s)	Espèces	Résultats	Remarques
<b>Menzel et al.</b>	Porc  Temps d'application : 8, 24, 48h	Sous occlusion application d'une formule contenant 4,5 ; 5 ; 18 et 40% de TiO <sub>2</sub> sur 1cm <sup>2</sup> de peau : forte concentration dans le <i>Stratum corneum</i> et faible quantité dans le <i>Stratum granulosum</i>	
<b>Wu et al, 2009</b>	Oreilles de porcs  Temps d'application : 30 jours	les NPs de TiO <sub>2</sub> (4 et 60 nm; 24 mg d'une préparation contenant 5 % de TiO <sub>2</sub> sur une superficie de 3 cm <sup>2</sup> ) pouvaient pénétrer à travers la couche cornée et se trouver dans la couche profonde de l'épiderme	

<b>Wu et al, 2009</b>	Souris sans poils  Temps d'application : 60 jours	les NPs de TiO <sub>2</sub> (400 µg/cm <sup>2</sup> ) ont pénétré dans la peau et atteint les différents tissus. Induction de lésions pathologiques diverses dans plusieurs organes importants. On a pu trouver des NPs de TiO <sub>2</sub> (21 nm) dans le cerveau de souris sans induction de changements pathologiques	
<b>Warheit et al.</b>	Lapin et essai sur les ganglions lymphatiques de la souris  Temps d'application : 3 jours consécutifs	Les NPs de TiO <sub>2</sub> ne sont pas sensibilisant pour la peau, ni irritant	

Tableau VII : Etude de la pénétration du TiO<sub>2</sub> dans la peau par méthode *in vivo*

On remarquera que dans l'étude menée par Menzel et al l'une des préparations contient 40% de TiO<sub>2</sub> ce qui paraît difficilement crédible d'un point de vue galénique. Il est bon de rappeler que la dose limite d'emploi dans les cosmétiques est de 25%. Il n'y a donc pas d'utilité à tester des concentrations supérieures.

Il convient de noter que la plupart des études ont indiqué que les NPs de TiO<sub>2</sub> ne pénètrent pas dans les tissus vivants (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637140>)

#### IV-4-2-1-2. L'absorption pulmonaire

L'inhalation par le consommateur est possible au cours de l'application d'un spray contenant des NPs de TiO<sub>2</sub> (figure 15). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637140/>)

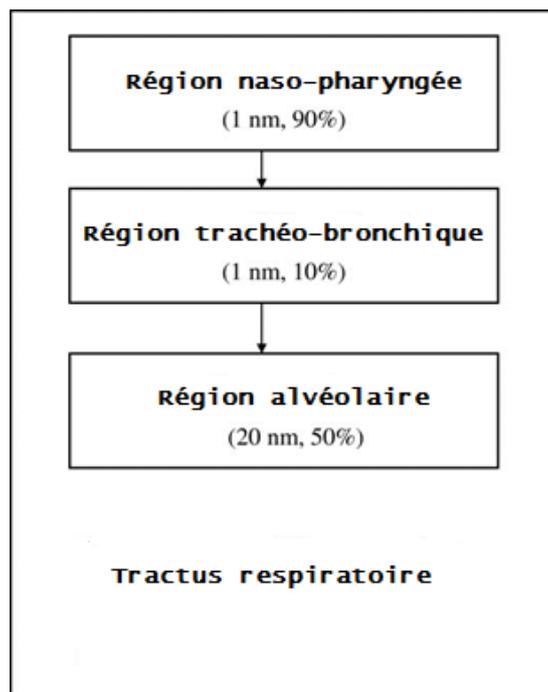


Figure 15 : Distribution des particules de  $\text{TiO}_2$  au niveau du tractus respiratoire en fonction de leur taille (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637140/>)

L'inhalation est une voie non négligeable pour les NPs de  $\text{TiO}_2$ , en particulier en milieu professionnel. De nombreuses études ont utilisé la voie pulmonaire comme voie d'exposition pour déterminer la toxicité du  $\text{TiO}_2$ .

Les données humaines liées à l'absorption par inhalation des NPs  $\text{TiO}_2$  ne sont actuellement pas disponibles. Cependant, il y a des données quantitatives provenant d'études sur les rongeurs.

Certaines études montrent qu'à des charges pulmonaires suffisantes chez les rats et les souris, les NPs de  $\text{TiO}_2$  peuvent causer une inflammation pulmonaire (tableau VIII).

Auteur (s)	Espèces	résultats	Remarques
<b>Muhlfeld et al.</b>	Rats mâles adultes	Une petite fraction de NPs de $\text{TiO}_2$ (20 nm; 1 et 24h) sont transportés dans la lumière des voies respiratoires des rats puis passent dans le tissu interstitiel et par la suite sont libérés dans la circulation systémique	
<b>Ma-Hock et al.</b>	Rats exposés à des aérosols contenant 2, 10 ou 50 $\text{mg}/\text{m}^3$ de NPs de $\text{TiO}_2$ , 6 heures	L'inflammation pulmonaire a été associée à une augmentation dose-	Les autopsies ont été effectuées 3 à 16 jours après l'exposition ou immédiatement après la

	par jour pendant 5 jours	dépendante du fluide cellulaire, du fluide de lavage broncho-alvéolaire, des neutrophiles, de la teneur totale en protéines, de l'activité enzymatique et des niveaux d'un certain nombre de médiateurs cellulaires. Aucun signe d'effets systémiques n'a été trouvé	dernière exposition
<b>Grassian et al.</b>	Souris exposées aux NPs de TiO <sub>2</sub> (2 à 5 nm; 8,88 mg/m <sup>3</sup> ) 4 h/jour pendant 10 jours	Nombre plus élevé de cellules et de macrophages alvéolaires chez les souris traités par rapport aux témoins	
<b>Bermudez et al.</b>	Comparaison des réactions pulmonaires chez le hamster, la souris et les rats femelles exposés à des aérosols contenant 5, 2.0 ou 10 mg/m <sup>3</sup> de NPs de TiO <sub>2</sub> (21 nm) 6 h/jour, 5 jours/semaine, pendant 13 semaines	Les rats ont déclaré une réponse inflammatoire plus sévère que les souris et, développé par la suite, des modifications épithéliales et fibroprolifératives progressives. La clairance chez les hamsters ne semble pas être affectée à aucune des doses administrées	Etude subchronique
<b>Oberdorster et al.</b>	Rats exposés aux particules de TiO <sub>2</sub> (20 à 250 nm) pendant 12 semaines	Lésions pulmonaires, inflammation. Les effets pulmonaires dus aux NPs sont supérieurs par rapport aux fines particules ce qui peut s'expliquer par leur plus grande surface	
<b>Baskerville et al.</b>	Porcs ou rats exposés à de fines particules de TiO <sub>2</sub>	Pathologie pulmonaire qui a augmentée l'incidence des pneumonies, des	Etudes d'inhalation pulmonaire chronique. Certaines études sur les NPs de TiO <sub>2</sub> montrent

		métaplasies, des réactions pulmonaires, une prolifération accrue des cellules pulmonaires, des défauts en fonction des macrophages, une métaplasie épithéliale alvéolaire fibroprolifératives progressive des lésions et une accumulation de macrophages dans les septums interalvéolaires	des effets similaires
--	--	--	-----------------------

Tableau VIII : Etudes chez les rongeurs montrant une inflammation pulmonaire *due au TiO<sub>2</sub>*

On connaît une relation entre les maladies cardiovasculaires et les nanoparticules. Une exposition peut entraîner des changements importants dans les paramètres cardiovasculaires, tels que la fréquence cardiaque, la variabilité de fréquence cardiaque, la pression artérielle et coagulabilité sanguine (tableau IX).

Auteur (s)	Espèces	résultats	Remarques
<b>Nurkiewicz et al., 2008</b>	Rats exposés à des nanoparticules ou à de fines particules de TiO <sub>2</sub> (21 nm ou 1 µm ; 1,5 ou 20 mg/m <sup>3</sup> ) pendant 24 h	Dysfonctionnement des artérioles, se traduisant par une absence de réponse aux dilatateurs	
<b>Nurkiewicz et al., 2011</b>	Rats exposés à de fines particules de TiO <sub>2</sub> (710 nm et nanoparticules 100 nm ; inhalation 1,5-16 mg/m <sub>3</sub> ) pendant 4 à 12 h	Effets vasculaires périphériques sont dus à l'activation des mécanismes inflammatoires et/ou neurogènes	Il est à noter que le dysfonctionnement microvasculaire a été signalé à de faibles doses pulmonaires

Tableau IX : Influence sur les paramètres cardio-vasculaires *du TiO<sub>2</sub>*

En conclusion, les NPs de TiO<sub>2</sub> présentent une toxicité modérée, induisant une réponse inflammatoire pulmonaire et une prolifération accrue des cellules pulmonaires à des doses relativement élevées. Les NPs de TiO<sub>2</sub> vont induire des effets inflammatoires pulmonaires supérieurs par rapport aux fines particules de TiO<sub>2</sub>. Les études de toxicité chronique se concentrent également sur le système respiratoire. Cependant, avec l'augmentation de la consommation de l'utilisation de crèmes solaires qui contiennent des NPs de TiO<sub>2</sub>, davantage d'études d'exposition chronique pour application topique devraient être réalisées.

Quelles que soient les conditions des études de toxicité, la toxicité pulmonaire semble être une conclusion commune. Le nombre d'études sur la toxicité pulmonaire l'emporte également sur des

études réalisées avec d'autres voies d'exposition, en particulier en ce qui concerne les expositions environnementales et professionnelles.

#### IV-4-2-1-3. L'absorption par voie orale

Une exposition orale peut avoir lieu par l'intermédiaire de produits alimentaires qui contiennent des NPs de TiO<sub>2</sub> en additifs. L'absorption orale d'une crème solaire est un mésusage. Quelques études ont été réalisées (tableau X)

Auteur (s)	Espèces	Résultats	Remarques
<b>Wang et al.</b>	Souris exposées à une administration orale unique de particules de TiO <sub>2</sub> (25, 80 et 155 nm, 5 g/kg)	Les souris femelles montrent des coefficients hépatiques élevés pour des granulométries de 25 à 80 nm. Les modifications des paramètres biochimiques sériques (alanine aminotransférase (ALT), aspartate aminotransférase (AST), LDH et azote uréique sanguin (BUN)) ont indiqué que des lésions rénales et hépatiques ont été induites après exposition. Même s'il y a des changements significatifs de lactate déshydrogénase (LDH) chez les animaux traités par des NPs de TiO <sub>2</sub> (25 et 80 nm), indiquant la présence de dommages myocardiques, les résultats pour les pathologies cardiaques, pulmonaires et testiculaires (ovariennes) n'ont montré aucun changement anormal	Ces études d'exposition par voie orale ont montré des changements biochimiques, mais la toxicité systémique n'a pas été démontrée
<b>Warheit et al.</b>	Lapins exposés à des NPs de TiO <sub>2</sub> (129,4 nm ; 175, 550, 1750 ou 5 000 mg/kg ; 80/20 anatase/rutile) toutes les 48 h pendant 14 jours	Très faible toxicité et rougeur de la conjonctive à court terme de façon réversible	

<b>Chanté et al.</b>	Souris exposées aux NPs de TiO <sub>2</sub> (5 à 6 nm) Administration intra-gastrique (2,5, 5 et 10 mg/kg) tous les jours pendant 90 jours	Blessures chroniques au niveau de la rate. Les globules, plaquettes, hémoglobine, immunoglobuline et lymphocytes (par exemple, CD3, CD4, CD8, lymphocytes B et cellules tueuses naturelles) de souris ont été diminuées. Augmentation significative des niveaux de NF-κB, MMIF, TNF-α et il-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 IL-1β, protéine de la réaction croisée,...	Une exposition prolongée à de faibles doses de NPs de TiO <sub>2</sub> peut entraîner une altération de la rate, résultant de l'altération inflammatoire, de l'expression de cytokines apoptotiques et d'une réduction de la capacité immunitaire
----------------------	---	---	---

Tableau X : Etudes concernant les effets de l'absorption orale du TiO<sub>2</sub>

#### IV-4-2-1-4. Génotoxicité

De nombreuses études montrent des résultats positifs en présence de NPs de TiO<sub>2</sub> avec des mécanismes d'action possibles qui impliqueraient la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) capables d'endommager l'ADN en présence et en absence de rayonnement. De plus les NPs de TiO<sub>2</sub> présentent des propriétés photocatalytiques susceptibles de générer des ERO après exposition aux rayonnements UV qui seraient également impliquées dans la génotoxicité des NPs des TiO<sub>2</sub>. (ansm : rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques).

Une étude de *yoyo et al.* montre que l'inhalation de NPs de TiO<sub>2</sub> provoque une inflammation pulmonaire, qui est très diminuée chez les souris déficientes en IL-1R et IL-1α. On en conclut que l'inflammation provoquée par les NPs de TiO<sub>2</sub> *in vivo* a été conduite par IL-1α. Les NPs de TiO<sub>2</sub> ont également augmenté la phosphorylation de la protéine p38 et de la troponine 1 dans le muscle cardiaque chez des rats exposés par inhalation. Ces études d'inhalation montrent que les NPs de TiO<sub>2</sub> peuvent affecter l'expression de certains gènes dans le cœur et les poumons. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637140/>)

Les NPs utilisées dans les cosmétiques sont généralement enrobées dans des substances organiques ou inorganiques et peuvent également être dopées, afin de diminuer les effets des ERO. Des systèmes antioxydants peuvent également être ajoutés à la formule.

Une étude a montré une réactivité plus importante pour le mélange anatase/rutile par rapport aux formes cristallines anatase et rutiles utilisées seules (*Van der Meulen et al.*, 2007)

Il est difficile d'extrapoler les résultats obtenus car les études sont réalisées avec différents types de NPs qui n'entrent pas dans la formulation des produits cosmétiques commercialisés. Il n'y a pas, par exemple, d'enrobage ou de dopage des NPs et cela peut donc influencer sur la réponse.

Ces disparités dans les résultats sont peut-être dues aux différences dans les caractéristiques physico-chimiques des NPs de TiO<sub>2</sub> utilisés, ou des paramètres d'exposition. L'utilisation de différents types de cellules, paramètres d'exposition, de structure cristalline, de dispersion de particules et de tailles de NPs peuvent être une explication

L'étude récente de *Landsiedel et al.* utilise des NPs correspondant aux NPs commercialisés dans les produits cosmétiques. Le résultat est négatif pour ces particules.

La génotoxicité des NPs du TiO<sub>2</sub> reste donc controversée. De nombreuses études *in vivo* et *in vitro* ont été menées pour étudier la génotoxicité NPs du TiO<sub>2</sub>, mais les résultats sont contradictoires. Certaines études indiquent que les NPs de TiO<sub>2</sub> sont génotoxiques, tandis que les autres donnent des résultats négatifs.

Il n'est pas possible de conclure de manière péremptoire quant au potentiel génotoxique des NPs utilisées dans les produits cosmétiques enrobées et/ou dopées. (ansm : rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques)

#### IV-4-2-1-5. Toxicité pour la reproduction et le développementale

Bien que la preuve expérimentale montre qu'une fois absorbée, les particules de TiO<sub>2</sub> peuvent être capables de se déplacer à travers le placenta dans les tissus fœtaux, il n'a pas encore été établi que l'exposition humaine aux particules de TiO<sub>2</sub> provoque une toxicité sur la reproduction et le développement. L'exposition d'autres espèces, comme le poisson zèbre et l'embryon d'ormeau, a montré que le TiO<sub>2</sub> pouvait altérer la reproduction, inhiber l'éclosion et causer des malformations. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637140/>)

Chez les mammifères, peu de données sont disponibles pour définir la toxicité sur le développement ou sur la reproduction.

Les résultats de quelques études sont présentés tableau XI.

Auteur (s)	Espèces	Résultats	Remarques
<b>Takeda et al.</b>	Souris exposés à des NPs de TiO <sub>2</sub> (25 et 70 nm; 16 mg/kg)	L'exposition sous-cutanée prénatale aux jours 3, 7, 10 et 14 peut endommager les systèmes génitaux et les nerfs crâniens chez les descendants	

<b>Shimizu et al.</b>	Injection sous-cutanée chez des souris gravides	Dans le tissu cérébral des fœtus mâles (le 16e jour embryonnaire) et des nouveau-nés (jours 2, 7, 14 et 21), on note une altération de l'expression des gènes associés au développement du cerveau, la mort cellulaire, une réponse au stress oxydant et une activité mitochondriale du cerveau au cours de la période périnatale	Même si l'exposition sous-cutanée n'est peut-être pas réaliste, cette étude montre que le système nerveux fœtal est particulièrement sensible à l'exposition maternelle aux NPs de TiO <sub>2</sub> pendant la gestation
<b>Komatsu et al.</b>	Les testicules de souris, plus précisément sur les cellules de Leydig	Le TiO <sub>2</sub> s'est trouvé être plus cytotoxique pour les cellules de Leydig que l'échappement des moteurs diesel et de noir de carbone. Les NPs de TiO <sub>2</sub> étaient absorbées par les cellules de Leydig et affectent la viabilité, la prolifération et l'expression génique	

Tableau XI : Etudes concernant la toxicité du TiO<sub>2</sub> pour la reproduction et le développement

En résumé, les études *in vivo* et *in vitro* suggèrent que l'exposition aux NPs de TiO<sub>2</sub> peut exercer une certaine toxicité en ce qui concerne la reproduction et le développement. D'autres études sont nécessaires pour clarifier les mécanismes qui sous-tendent ces résultats de toxicité.

#### IV-4-2-1-6. Cancérogénicité

Le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le dioxyde de titane dans la catégorie 2B c'est-à-dire comme potentiellement cancérigène pour l'homme.

Les mécanismes de la cancérogenèse ne sont pas bien compris. Facteurs génétiques et non génétiques induites par les NPs de TiO<sub>2</sub> dans les cellules peuvent prédisposer à la cancérogénicité. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637140/>)

Les études sont limitées. Les études sur les effets toxicologiques à long terme sont réalisées chez l'animal en particulier par voie respiratoire. Ces études montrent une toxicité pulmonaire chez le rat se manifestant par la saturation de la clairance pulmonaire accompagnée d'une inflammation pulmonaire chronique, de la production d'ERO, d'une diminution des mécanismes de défense (antioxydants), d'une altération des cellules, d'une prolifération cellulaire et d'une fibrose. (ansm : rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques)

Des études expérimentales chez l'animal montrent que de hautes concentrations en fines particules de TiO<sub>2</sub> (< 2.5 µm ; 250 mg/m<sup>3</sup>; 2 ans) et en NPs de TiO<sub>2</sub> (< 100 nm; 10 mg/m<sup>3</sup>; 2 ans) peuvent engendrer des cancers des voies respiratoires chez les rats exposés.

D'autres études expérimentales basées sur l'inhalation pulmonaire chronique ont montré que les NPs de TiO<sub>2</sub> peuvent causer des adénomes bronchoalvéolaires, des carcinomes kystiques à fortes doses ainsi que des adénomes bronchiolaire.

Les résultats de quelques études sont présentés tableau XII.

Auteur (s)	Espèces	Résultats	Remarques
<b>Heinrich et al.</b>	Rats exposés à une concentration d'environ 10 mg/m <sup>3</sup> pendant 2 ans suivi d'une période de 6 mois de repos	NPs de TiO <sub>2</sub> (15 – 40 nm) tumorigènes	Les NPs de TiO <sub>2</sub> semblent avoir plus de potentiel cancérigène chez le rat que les fines particules de TiO <sub>2</sub> sur une base égale de doses massives
<b>Xu et al.</b>	Des rats transgéniques proto-oncogènes C-Ha-ras (Hras128), qui sont sensibles à la carcinogenèse de peau et leurs frères et sœurs sauvages exposés à des radiations UV-B sur le dos, rasés deux fois par semaine pendant 10 semaines. La zone rasée est ensuite recouverte de TiO <sub>2</sub> à raison de 100 mg/ml	Les NPs de TiO <sub>2</sub> ne provoquent pas de cancers cutanés, à cause peut être de son incapacité à pénétrer à travers l'épiderme et atteindre les structures sous-jacentes de la peau	

Tableau XII : Etudes concernant la cancérigénicité du TiO<sub>2</sub>

Newman *et al.* ont également suggéré que les NPs de TiO<sub>2</sub> n'étaient pas cancérigènes, parce qu'elles ne pénétraient pas dans le tissu cutané vivant. Cependant, les auteurs ont souligné que d'autres études sur l'évaluation de l'innocuité des NPs de TiO<sub>2</sub> dans les produits de protection solaire doivent être faites pour simuler les conditions réelles, en particulier sur la peau brûlée par le soleil et sous exposition aux UV. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637140/>)

Ces effets ne peuvent pas être extrapolés à l'homme car ces études utilisent principalement l'instillation intra-trachéale qui ne reflète pas l'exposition par voie aérienne mimant l'utilisation de « spray » aérosol. De plus, les NPs utilisées ne sont pas les mêmes que celles utilisées dans les produits cosmétiques du commerce. (ansm : rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques)

### IV-4-3. Les filtres organiques

#### IV-4-3-1. Les dérivés du PABA

L'acide para-aminobenzoïque (figure 16), connu sous le nom de PABA, est un filtre d'origine synthétique. Il est maintenant interdit d'utilisation cosmétique par une Directive européenne du 18 décembre 2008 (2008-123-CE).

(<http://www.observatoireDESCOSMETIQUES.com/actualite/ingredient-du-mois/le-paba-acide-para-aminobenzoique-98.html>)

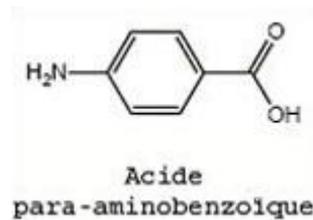


Figure 16 : structure du PABA (<http://www.observatoireDESCOSMETIQUES.com/pro/actualite/ingredient-du-mois/le-paba-acide-para-aminobenzoique-98>)

Les deux dérivés du PABA utilisés sont le PEG-25-PABA et l'ethylhexyl dimethyl PABA (= octyldimethyl PABA). Les premières préparations contenaient de l'acide p-aminobenzoïque (PABA) ou des esters du PABA qui avaient l'avantage d'être pratiquement insolubles dans l'eau et qui possédaient une bonne adhérence sur la peau. Les dermatologues se sont aperçus très vite que le PABA était un agent sensibilisant pouvant induire des maladies auto-immunes et surtout qu'il pouvait se décomposer en une nitrosamine cancérigène. (Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP : Protection solaire : les nouveaux écrans De Michel De Méo, L Decome, AS Sabatier, C Botta, JC Hubaud, A Botta)

L'octyldiméthyl -PABA a fait l'objet d'études. Le test *in vitro* sur les cellules MCF-7, lignée cellulaire d'une tumeur mammaire dépendant des œstrogènes, montre une prolifération dose-dépendante des cellules. Mais il faut souligner que l'effet est bien moindre qu'avec le 17  $\beta$ -estradiol. Le test *in vivo* sur des rats immatures nourris pendant 4 jours par de l'alimentation en poudre riche en octyldiméthyl-PABA montre une faible augmentation de la masse utérine de façon dose dépendante. On considère donc qu'il est inoffensif. (*In vitro and in vivo* estrogenicity of UV screens)

Ce sont des dérivés stables et présentant une résistance à l'eau satisfaisante. Ils peuvent en revanche tacher les vêtements et une application uniforme est difficile.

#### IV-4-3-2. Les cinnamates

Ce sont des filtres efficaces, qui ne tachent pas. Ils sont inodores, liposolubles et bien tolérés. Du fait de leur spectre étroit, ils sont souvent associés à d'autres filtres afin d'assurer une couverture satisfaisante. Il y a une perte de 20% de leur efficacité après exposition aux UV par un phénomène d'isomérisation.

#### IV-4-3-2-1. L'isoamylparamethoxycinnamate

L'isoamylparamethoxycinnamate est un filtre UV-B couramment utilisé dans les produits de protection solaire (figure 17). On le trouve également dans les produits de soin et de maquillage. Il peut apparaître sous différents noms, y compris: *l'acide 4-méthoxycinnamique, isoamyle ester A13-05552 Amiloxate Isopentyl p-méthoxycinnamate...* Ceci n'est pas une liste complète. (<https://dermwisconsin.com/blog/tag/isoamyl-p-methoxycinnamate/>)

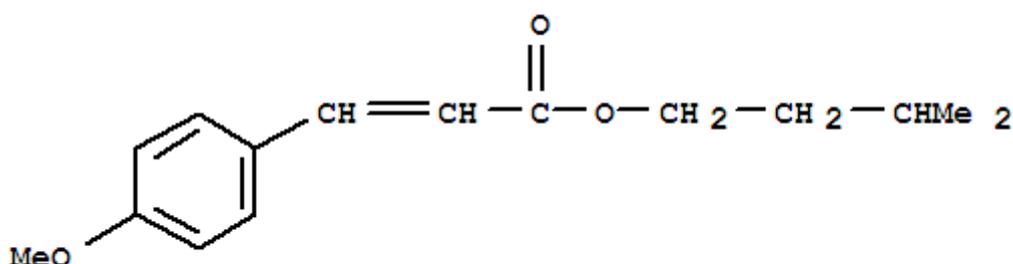


Figure 17 : Structure de l'isoamylparamethoxycinnamate (IMC) (<http://www.lookchem.com/Isopentyl-4-methoxycinnamate/>)

Il y a une différence de structure avec l'OMC. Le poids moléculaire de l'IMC est supérieure à l'OMC ce qui l'empêche de pénétrer dans la couche externe de la peau. Cela signifie qu'il ne peut pas venir en contact avec les cellules vivantes de la peau et par conséquent, il n'a pas été considéré comme ayant des effets photo-toxiques lorsqu'il est utilisé sur la peau. (<http://www.greenpeople.co.uk/blog/faq/difference-octyl-methoxycinnamate-isoamyl-p-methoxycinnamate/>)

Les filtres utilisés dans le domaine de la protection solaire, ont la capacité de convertir un rayonnement UV en un rayonnement infrarouge moins préjudiciable.

La sécurité et l'efficacité de l'isoamylparamethoxycinnamate n'a pas encore été évalué par la FDA pour une utilisation dans les produits de protection solaire, il ne peut donc pas être utilisé dans ces produits. Pour les produits commercialisés aux Etats-Unis, l'isoamylparamethoxycinnamate peut être utilisé pour protéger le produit contre une détérioration en absorbant, réfléchissant ou diffusant la lumière UV.

Le Comité scientifique européen a quant à lui mené une évaluation sur la sécurité de l'isoamylparamethoxycinnamate. Il a conclu que l'utilisation de cet ingrédient dans les produits cosmétiques comme filtre UV à une concentration maximale de 10% ne posait pas de danger pour la santé.

La CSC européenne a conclu qu'il n'était pas irritant ou allergène. Il n'est pas non plus génotoxique ou toxique pour la reproduction. (<http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient/isoamyl-p-methoxycinnamate>)

Les tests de toxicologie effectués par la commission sont résumés tableau XIII.

Critère d'évaluation	Résultat
Evaluation de la toxicité aiguë (par voie cutanée, par voie orale, intraveineuse, ou intrapéritonéale)	Toxicité orale faible et toxicité cutanée faible
Evaluation de l'irritation et de la corrosivité	Résultats favorables ; également testé chez l'homme sans effets nocifs

Évaluation de la toxicité chronique / subchronique	Toxicité par administration répétée et application par voie cutanée : pas d'effets locaux ou systémiques
Évaluation de toxicité sur la reproduction	Aucun signe embryotoxique ou tératogène aux doses raisonnables
Évaluation de la génotoxicité / cancérogénicité	Aucune preuve du potentiel mutagène ou photomutagène
Évaluation de l'allergénicité / sensibilisation	Pas d'effet chez l'homme
Absorption percutanée	Dans la fourchette normale, conduisant à une « marge de sécurité » appropriée

Tableau XIII : Fiche de synthèse sur l'examen de la Commission (ref XXIV / 1641/97.)  
([http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/opinions/sccnfp\\_opinions\\_97\\_04/sccp\\_out06\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out06_en.htm))

Un cas de dermatite de contact photoallergique à l'isoamylparaméthoxycinnamate a été rapporté. Une femme de 34 ans a réalisé à un test d'allergologie après 2 épisodes de dermatite durant les deux mois précédents. Les effets chimiques se sont traduits par une éruption eczémateuse symétrique sur le visage, le cou, la V-zone de la partie supérieure du thorax, le dos des mains, les avants-bras et les jambes après application de la crème solaire et exposition au soleil. Elle n'avait aucuns antécédents personnels ou familiaux d'atopie. Elle a été traitée avec succès par de la prednisone *per os* et de l'hydrocortisone par voie topique pendant 3 semaines. Les patch-tests ont été effectués. La méthode utilisée est celle du Protocole européen. Les réactions étaient positives seulement avec l'isoamylparaméthoxycinnamate et le produit de protection solaire apporté par la patiente (tableau XIV). Son produit solaire contenait de l'isoamylparaméthoxycinnamate. Les zones contrôles non irradiés et irradiés ont donné des résultats négatifs. (JIACI : Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology)

Agent	D2 Pre-irradiation	D2 Postirradiation	D4 Postirradiation
Isoamylparaméthoxycinnamate	–	–	+++
Protection solaire du patient	–	–	+++

Tableau XIV : Résultats du patch-test avec l'IMC (<http://www.jiaci.org/issues/vol19issue5/10-15.pdf>)

#### IV-4-3-2-2. L'Octylméthoxycinnamate

L'OMC (figure 18) est un filtre ultra-violet, absorbant uniquement les rayonnements UVB (*Wong et al., 2011*). On trouve un grand nombre d'études concernant ce filtre de la famille des cinnamates.

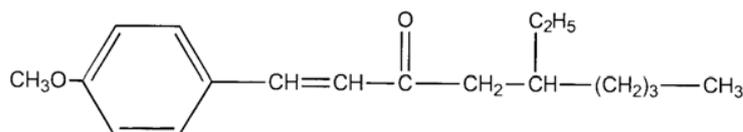


Figure 18 : structure de l'octylméthoxycinnamate  
([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/)).pdf)

#### IV-4-3-2-2-1. La toxicocinétique

32 volontaires caucasiens ont été intégrés dans une étude (Janjua et al., 2004) : 15 hommes (âge : 23-29 ans, moyenne 26 ans) et 17 femmes ménopausées (âge : 54-86 ans, moyenne 65 ans).

Chaque matin, un échantillon urinaire a été prélevé. Immédiatement après un premier prélèvement sanguin, une crème de base ne contenant pas de filtre UV a été appliquée sur tout le corps des volontaires et ceci quotidiennement, pendant 4 jours. Le même protocole a été réalisé la deuxième semaine mais cette fois avec un produit de protection solaire contenant 10 % d'OMC. Une quantité de 2 mg/cm<sup>2</sup> de crème a été appliquée.

Les résultats rapportent un taux plasmatique de 10 ng/mL d'OMC retrouvé chez les volontaires femmes et 20 ng/mL chez les volontaires hommes, 3 à 4 heures après l'application. Chez les femmes, les concentrations plasmatiques en OMC étaient les mêmes 24 comme 96 heures après la première application, indiquant une absence d'accumulation durant la semaine de traitement. Chez les hommes, les concentrations plasmatiques en OMC étaient significativement supérieures après 96 heures *versus* 24 heures.

Au niveau des taux urinaires en OMC, un taux de 5 ng/mL a été retrouvé chez les femmes et 8 ng/mL chez les hommes. Aucun changement des taux urinaires en OMC n'a été constaté 24 comme 96 heures après la première application, pour les deux sexes.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les taux hormonaux (FSH, LH et SHBG) ni chez les femmes et ni chez les hommes, entre les échantillons prélevés lors de la « semaine contrôle » *versus* la « semaine traitement ». Rappelons que la SHBG est une protéine qui joue un rôle dans le transport des stéroïdes (notamment testostérone et oestradiol) et la réduction/régulation des effets des androgènes.

En conclusion, on peut dire qu'une fraction de l'OMC est absorbée par la peau et éliminée par les urines.

Les auteurs concluent que l'OMC ne semble pas modifier les taux hormonaux chez l'homme jeune et la femme ménopausée.

([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/...pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf))

La toxicité à dose répétée a été étudiée dans d'autres essais. Les résultats de ces études sont exposés tableau XV.

Espèces	Voie et doses	Résultats	Remarques
4 groupes composés de 12 rats mâles et 12 rats femelles	Par voie orale (dans l'aliment) avec de l'OMC aux doses de 200, 450 et 1000 mg/kg pc. /j.  Durée : 13 semaines	Pas de mortalité dose-dépendante. Une augmentation du poids des reins des animaux traités à la plus forte dose a été notée ; ceci sont réversibles 5 semaines après l'arrêt du traitement. Cette augmentation serait due, d'après les auteurs, à une réponse physiologique en raison d'une augmentation du taux d'élimination.  Une diminution du glycogène du foie ainsi qu'une augmentation du taux de fer dans les cellules de Kupffer ont été notées pour les animaux traités à	Aucune précision n'est donnée sur le nombre d'animaux morts pendant l'étude

		la plus forte dose. Deux de ces animaux ont montré une nécrose centrilobulaire minime du foie associée à une infiltration. Par ailleurs, ces observations ont également été constatées pour 2 des animaux du groupe contrôle. De ce fait, ces observations ont été attribuées à la présence d'une infection, sans pour autant justifier ni l'identification, ni la présence du microorganisme potentiellement responsable	
4 groupes de 10 rats mâles et 10 rats femelles	Par voie cutanée avec application d'une huile minérale additionnée d'OMC. Les doses testées étaient de 55,5 ; 277 et 555 mg/kg pc /j. appliquées sur la peau rasée, 5 jours par semaine  Durée : 13 semaines	Aucune mortalité n'a été constatée durant l'étude. Tous les animaux ont présenté une desquamation au site d'application qui a été attribuée au véhicule par les auteurs. Une augmentation du poids des animaux du groupe traité à la plus faible dose par rapport aux autres groupes, a été constatée. Une augmentation du taux de phosphatases alcalines a été notée pour le groupe traité à la plus forte dose mais de manière non significative. Enfin, une augmentation du poids relatif du foie du groupe traité à la plus forte dose a été notée mais aucune anomalie microscopique du foie n'a été observée	La plus forte dose correspond à une dose 135 fois plus élevée que la quantité moyenne journalière à laquelle pourrait être exposée un consommateur

Tableau XV : Etudes de toxicité répétée concernant l'OMC  
([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/...pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf))

#### IV-4-3-2-2-2. L'irritation cutanée et oculaire

Des études sur l'irritation cutanée ont été effectuées chez l'animal mais également chez l'homme. Les résultats sont présentés tableau XVI.

Espèces	Durée	Voie et doses	Résultats
20 cochons d'Inde	16 jours	L'OMC non dilué a été appliqué, 2 fois par jour	Aucun signe d'irritation n'a été constaté
Chez l'homme, sur la peau de 60 individus dont 20 présentaient une peau qualifiée de « sensible »		L'OMC non dilué a été appliqué sous occlusion durant 24 heures	Les observations, 24 et 48 heures après retrait du patch d'occlusion, n'ont pas mis en évidence quelque réaction cutanée que ce soit

51 hommes et femmes		même étude que ci-dessus	aucune irritation n'a été notée
Deux groupes de 53 et 54 individus		Deux tests de Draize par application répétée sous occlusion d'une solution (véhicule non précisé) à 2 % d'OMC et d'autres traités par de l'OMC à 7,5 % dans de la vaseline	Aucune irritation oculaire n'a été observée dans les deux tests
Sur le dos de 12 hommes et 46 femmes, âgés de 18 à 63 ans	Application durant 24 heures, sous occlusion, 3 fois par semaine durant 3 semaines. Deux semaines après le traitement, une autre application de la solution sous occlusion sur un autre site du dos durant 24 heures	Solution d'OMC diluée à 10 % dans du diméthylphtalate	Le site d'application a été observé immédiatement puis 24 et 48 heures après avoir ôté le patch. Aucun effet indésirable n'a été observé

Tableau XVI : Etudes du caractère irritant de l'OMC  
([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/...pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf))

Le CSSC conclut que l'OMC est faiblement irritant.

#### IV-4-3-2-2-3. La sensibilisation

Des études chez l'homme et l'animal ont été effectuées et sont synthétisées tableau XVII.

Espèces	Durée	Voie et doses	Résultats
20 cochons d'Inde	2 fois par jour pendant 16 jours puis après 3 jours de suite sans traitement, une nouvelle application quotidienne a été réalisée pendant 3 jours	L'OMC non diluée. La dose n'est pas précisée	Aucune réaction de sensibilisation n'a été observée

2 groupes, constitués de 4 cochons d'Inde par groupe	5 jours	Le premier groupe a été exposé quotidiennement à 0,05 mL d'OMC non dilué par injection. L'autre groupe a été traité par une application d'une solution d'OMC dilué dans 50 % d'acétone, sur une zone de 2 cm <sup>2</sup> rasée, au niveau des flancs	Aucune réaction de sensibilisation n'a été notée
Chez l'Homme, sur 53 individus		Test de Draize par application répétée sous occlusion réalisé après traitement avec une solution d'OMC à 2 %	Aucune réaction de sensibilisation n'a été rapportée. C'est plutôt un effet irritant qui est démontré
Sur 54 individus	Pendant 48 heures. Au total, 11 applications sous occlusion durant 48 heures ont été effectuées. Quatorze jours après le traitement, une nouvelle application unique a été réalisée	formule contenant 7,5 % d'OMC dans de la vaseline	Aucun effet indésirable n'a été noté

Tableau XVII : Etudes sur la sensibilisation de l'OMC

Enfin, le CSSC rapporte que dans une série de tests où l'OMC a été étudié sous occlusion, les réponses allergiques étaient très rares.

Le faible nombre de cas d'allergies rapportés dans la littérature laisse penser que les allergies et photoallergies aux filtres UV surviennent rarement. Des photopatch-tests ont été effectués et les résultats sont présentés dans le tableau XVIII.

Auteur (s)	Patients	Résultats	Remarques
<b>Leonard et al. (2005)</b>	2067 patients	Photopatch - tests positifs pour les photoallergènes testés, pour un ou plusieurs tests, chez 856 patients. Dans 8 cas, l'OMC donne un résultat positif au photopatch - test, avec dans 1 seul cas, une positivité avec le patch test simple et une aggravation en présence d'UV. L'autre filtre, l'isoamyl pméthocinnamate est positif à 6 reprises	Les filtres UV entraînant le plus fréquemment des photoallergies sont les benzophénones avec 62 cas dont 54 avec la benzophénone-3 puis les dibenzoylméthanés avec 61 cas

<b>Rodriguez et al. (2006)</b>	82 patients	82 patients testés positifs avec le photopatch test. L'OMC n'entraîne pas de réaction allergique sans irradiation. 8 cas = OMC	Le filtre UV le plus souvent impliqué est la benzophénone-3 (22 patients), suivi par l'OMC (8 patients). La photoallergie aux autres filtres UV testés est beaucoup plus rare. L'isoamyl-p-méthoxycinnamate et l'octocrylène n'ont pas été testés
<b>Bryden et al. (2006)</b>	1155 patients britanniques	130 ont présenté une réaction photoallergique (8 cas à l'OMC), le plus souvent aux filtres UV. Dans 5 cas, il y a eu une réaction de contact sans photoaggravation pour l'isoamyl p-méthoxycinnamate et dans 4 cas avec l'OMC	Les réactions les plus fréquentes concernent la benzophénone 3 (27 patients), le butylmethoxydibenzoylméthane (22 patients), l'isoamyl p-méthoxycinnamate (14 patients) puis l'OMC (8 patients). L'octocrylène n'a pas été testé
<b>Pigatto et al. (2008)</b>	1082 patients	234 patients ont développé une réaction positive à au moins une substance, soit 21,6 % des patients testés. 95 patients ont une réaction positive à un filtre UV avec par ordre de fréquence : octocrylène (23 patients), benzophénone 10 (16 patients), benzophénone 3 (15 patients), OMC (13 patients), le butylmethoxydibenzoylméthane (9 patients) puis l'isoamyl-p-méthoxycinnamate (4 patients)	Les réactions à l'OMC sont de type strictement photoallergiques dans 11 cas et allergiques de contact avec photoaggravation dans 2 cas
<b>Scalfi et al. (2009)</b>	182 patients	L'OMC donne des résultats positifs de photoallergie chez seulement 3 patients (avec également allergie de contact simple), derrière la benzophénone 4 (8 patients) et la 2-hydroxy-4-méthoxybenzène (5 patients)	L'isoamyl p-hydroxycinnamate et l'octocrylène n'ont pas été testés

Tableau XVIII : Etudes concernant le pouvoir allergisant de l'OMC  
([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/...pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf))

L'OMC semble être une substance faiblement irritante et faiblement sensibilisante chez l'animal. Les investigations chez l'homme ont montré que ce composé semble être rarement responsable de réactions allergiques. Concernant les données de sensibilisation relatives à l'OMC, disponibles dans la littérature scientifique, il en ressort que les cinnamates ne sont pas les filtres les plus photosensibilisants. Les benzophénones, en particulier la benzophénone 3 est la plus souvent responsable de photoallergie, de même que récemment l'octocrylène. Les cinnamates en tant que filtre UV, dont l'OMC, sont responsables parfois d'allergie de contact simple photoaggravée mais plus souvent de photoallergie de contact uniquement. Il ne semble pas y avoir d'allergie croisée avec les autres cinnamates.

#### IV-4-3-2-2-4. Le développement du fœtus et effet tératogène

Des tests chez l'animal ont été effectués (tableau XIX)

Espèces	Durée	Voie et doses	Résultats	Remarques
Chez le lapin, 4 groupes de 20 femelles accouplées	NR	Traitées par gavage par de l'OMC aux doses de 80, 200 et 500 mg/kg pc. /j durant la période d'organogenèse	Excepté une légère réduction du poids des mères et des fœtus du groupe traité à la plus forte dose, aucune anomalie n'a été observée	
Chez le rat, 4 groupes de 36 femelles par groupe, accouplées	du 6ème au 14ème jour de la gestation	traitées par voie orale aux doses de 250, 500 et 1000 mg/kg pc. /j.	Chaque groupe d'animaux a mis bas les petits et les a élevé. Le pourcentage de perte de fœtus était plus important dans le groupe traité à la plus forte dose. Aucune anomalie des fœtus n'a été observée	Les auteurs précisent cependant que ce taux de perte correspond aux témoins historiques du laboratoire pour cette souche de rat et qu'il n'est pas dû à un effet toxique de la substance testée

Tableau XIX : Etudes sur le développement et sur l'effet tératogène de l'OMC ([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/...pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf))

#### IV-4-3-2-2-5. La génotoxicité

Quelques tests ont été menés pour évaluer le pouvoir génotoxique de l'OMC (tableau XX).

Type de test effectué	Résultat
Test de mutagenèse sur <i>S. cerevisiae</i>	Négatif
Test de mutagenèse sur V79	Légère augmentation des colonies mutantes, dose-dépendante
Test sur lymphocytes humains	Négatif
Test sur cellules murines Balb/c 3T3	Négatif
Test UDS (synthèse non programmée de l'ADN)	Négatif
Test de mutagenèse sur drosophile	Négatif

Test de micronoyaux (souris)	Négatif
------------------------------	---------

Tableau XX : Résumé des études explorant le potentiel génotoxique de l'OMC (SCC, 1996)

Au vu des résultats, le CSSC a considéré que l'OMC ne présentait pas de potentiel génotoxique.

#### IV-4-3-2-2-6. La photogénotoxicité

Un test de photomutagenèse a été réalisé sur *S. cerevisiae*. L'OMC a été dissous dans du DMSO et des doses de 0,5 à 625 µg/mL ont été testées. La chlorpromazine a été utilisée en tant que témoin positif. Les résultats montrent que l'OMC n'est pas photomutagène, que les rayonnements UVA et UVB sont mutagènes et que l'OMC protège des effets mutagènes des rayonnements UVA et UVB.

#### IV-4-3-2-2-7. La toxicité pour la reproduction

L'étude de *Schneider et al.* explore la toxicité pour la reproduction de l'OMC sur deux générations de rats.

Quatre groupes de 25 femelles et 25 mâles ont été constitués et traités par de l'OMC incorporé à leur nourriture aux doses de 150, 450 et 1000 mg/kg pc. /j.

Les parents F0 ont été traités avant l'accouplement, durant 73 jours puis jusqu'au sevrage des petits F1.

Dans la génération F1, 25 mâles et 25 femelles par groupe de dose ont été sélectionnés et traités de la même manière que la génération F0, jusqu'au sevrage de la génération F2.

Les auteurs concluent que seule la diminution du gain de poids des petits à la plus forte dose peut être considérée comme pertinente. Ainsi, les auteurs concluent que cette diminution de gain de poids ralentit la maturation des organes sexuels avec pour conséquence un retard général du développement des petits F1, et que la substance n'entraîne pas un effet spécifique.

#### IV-4-3-2-2-8. L'effet perturbateur endocrinien (PE)

L'OMC est classé perturbateur endocrinien de catégorie 1 dans le rapport DHI1 (Danish Hydrolic Institute water and environment : [http://ec.europa.eu/environment/.../final\\_report\\_2007.pdf](http://ec.europa.eu/environment/.../final_report_2007.pdf)) en raison des études effectuées chez le rat, mettant en évidence une augmentation du poids de l'utérus des femelles, de manière dose-dépendante (*Schlumpf et al.*, 2001) et chez le poisson, montrant une augmentation de la vitellogénine 2 plasmatique et une augmentation de l'expression de l'ARNm des récepteurs oestrogéniques alpha du foie (*Inui et al.*, 2003). La vitellogénine est une protéine synthétisée dans le foie des poissons, des crustacés, etc. et dont la synthèse est contrôlée par les oestrogènes. Une fois synthétisée, elle circule dans le plasma pour atteindre les ovaires où elle est stockée dans le cytoplasme des ovocytes. La vitellogénine est actuellement utilisée comme biomarqueur d'exposition et d'effet aux perturbateurs endocriniens.

Ainsi, le CSSC a analysé les travaux de *Schlumpf et al.* (2001), ces derniers ayant évalué les effets oestrogéniques de l'OMC à l'aide de deux tests :

- *in vitro* par le test de prolifération cellulaire de la lignée tumorale MCF-7 (test de *screening*) ;
- *in vivo* par le test utéro-trophique sur rat femelle immature.

Comme le souligne le CSSC (SCCNFP, 2001), le test *in vitro* correspond à un test de *screening* et ne permet pas de conclure de manière définitive sur les effets perturbateurs endocriniens d'une

substance *in vivo*. En effet, dans cette étude, le filtre UV évalué (le 4-méthylbenzylidène camphor) comme ayant l'activité PE la plus élevée *in vitro* s'est révélé comme ayant une faible activité PE *in vivo*. Par ailleurs, seules des données *in vivo* via les concentrations plasmatiques peuvent permettre d'extrapoler les effets observés *in vitro* aux effets potentiels.

Par rapport à cette étude *in vivo*, le CSSC (SCCNFP, 2001) précise que l'étude de Schlumpf *et al.* (2001) comporte de nombreux biais et par ailleurs ne suit pas les BPL. Les biais identifiés par le CSSC que l'on peut retenir sont les suivantes :

- la souche de rat utilisée (Long-Evans) est inhabituelle et son choix n'est pas expliqué ;
- l'exposition des rats jusqu'au 26ème jour après la naissance n'est pas adaptée puisque cette période est trop proche du début de la puberté ;
- la différence entre le potentiel PE de l'éthynyl oestradiol et celui de l'OMC est de l'ordre d'environ 1 million d'unité ce qui permet de relativiser l'effet perturbateur endocrinien évoqué;
- le test utéro-trophique est un essai de dépistage *in vivo* à court terme, qui renseigne sur un seul mécanisme endocrinien, à savoir le potentiel d'induction d'effets oestrogéniques.

D'autres études *in vitro* visant à vérifier le pouvoir PE de l'OMC sont analysées tableau XXI

Auteur (s)	But de l'étude	Protocole	Résultats
<b>Ma et al. (2003)</b>	L'interaction potentielle de l'OMC avec les récepteurs androgènes a été évaluée	Des cellules MDA-kb2 exprimant des récepteurs androgéniques et des récepteurs des glucocorticoïdes, ont été exposées à de l'OMC en l'absence et en présence de 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone (DHT), substance agoniste androgénique	Les résultats montrent que l'OMC n'entraîne pas d'activité agoniste des récepteurs androgéniques en l'absence de DHT. Par ailleurs, l'OMC n'inhibe pas l'activation des récepteurs androgéniques par le DHT
<b>Schreurs et al. (2005)</b>	Ces travaux étudient le potentiel d'interaction de l'OMC avec les récepteurs androgéniques, à la progestérone et oestrogéniques	Afin de mesurer l'activité antioestrogénique de l'OMC, les cellules ont été incubées avec l'OMC ou du 17 $\beta$ -oestradiol. Concernant l'activité antiprogestatique, de l'ORG2058 a été utilisé comme témoin agoniste des récepteurs à la progestérone et du RU486 comme témoin antagoniste des récepteurs à la progestérone	Une faible activité oestrogénique est observée sur le récepteur hER $\alpha$ , néanmoins aucune activité sur le récepteur hER $\beta$ n'est notée. Aucune activité antioestrogénique n'est observée. L'OMC ne possède pas d'activité androgénique et ne réprime pas l'activité de la DHT. L'OMC ne possède pas d'activité sur les récepteurs à la progestérone
<b>Morohoshi et al. (2005)</b>	Le potentiel de liaison de l'OMC au récepteur hER $\alpha$ a été évalué dans cette	L'OMC est dilué dans du DMSO	Les résultats montrent que l'OMC n'a pas d'activité oestrogénique dans ces deux tests. Les auteurs comparent

	étude. Par ailleurs, l'activité agoniste/antagoniste oestrogénique de l'OMC a également été étudiée sur un modèle de levure ( <i>S. cerevisiae</i> ) exprimant les récepteurs hER $\alpha$ avec le gène de la $\beta$ -galactosidase		leurs résultats à ceux de Schreurs <i>et al.</i> (2005) qui rapportent une faible activité oestrogénique de l'OMC. Ainsi, les auteurs supposent que la différence entre les résultats obtenus provient de la différence des concentrations utilisées. En effet, Morohoshi <i>et al.</i> (2005) ont utilisé des concentrations d'OMC respectivement de 37,5 $\mu$ M et de 10 $\mu$ M pour le premier et le deuxième test, alors que Schreurs <i>et al.</i> (2005) ont utilisé une concentration de 100 $\mu$ M
<b>Kunz <i>et al.</i> (2006)</b>	Dans ces travaux l'OMC a été étudié sur un modèle de levure ( <i>S. cerevisiae</i> ) exprimant les récepteurs hER $\alpha$ avec le gène de la $\beta$ -galactosidase. Par ailleurs, un autre test, toujours avec un modèle de levure ( <i>S. cerevisiae</i> ), a été réalisé afin de mesurer l'activité androgénique sur les récepteurs androgènes (AR)	NR	Les résultats de ce test montrent une absence d'activité oestrogénique de l'OMC. Néanmoins, l'OMC inhibe l'activité oestrogénique de l'E2 à forte concentration. Les résultats montrent une légère activité androgénique de l'OMC avec une concentration efficace 50 de $1.10^{-2}$ M versus $2.10^{-9}$ M pour le DHT. Ainsi, Kunz <i>et al.</i> (2006) montrent une faible activité androgénique de l'OMC, activité non rapportée dans les précédentes études

Tableau XXI : Etudes *in vitro* concernant l'effet perturbateur endocrinien de l'OMC ([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/...pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf))

Des études *in vivo* sont également effectuées (tableau XXII)

Auteur (s)	But de l'étude	Protocole	Résultats
<b>Schmutzler <i>et al.</i> (2004)</b>	Ces travaux étudient l'activité de l'OMC sur les hormones thyroïdiennes, chez des rats femelles ovariectomisées. Sur le foie, les reins et le coeur	Pendant 12 semaines par voie orale, l'OMC est incorporé à l'alimentation. Trois groupes, comportant 8 à 11 animaux chacun, ont été constitués. Un groupe a été traité par de l'OMC à la dose de 2,5 g/kg d'aliment et le deuxième par de l'OMC à la dose de 12,5 g/kg d'aliment. Le troisième	Dans le foie, l'OMC induit une légère stimulation de l'activité de cette enzyme malique chez tous les animaux traités mais de manière non significative. Par ailleurs, l'OMC associé au soja stimule également l'activité de l'enzyme malique mais cette fois, de manière significative. Dans le coeur, aucune différence

	<p>des animaux, les auteurs déterminent l'impact de l'OMC sur l'enzyme malique connue pour constituer un marqueur de l'activité thyroïdienne</p>	<p>groupe a été traité à la même dose que le deuxième groupe avec une présence de soja dans l'alimentation, contenant un flavonoïde (la génistéine) connu pour modifier les fonctions thyroïdiennes. Les doses ingérées par les animaux correspondaient respectivement à 54, 285 et 266 mg/animal/jour (soit environ 180, 950, 886 mg/kg pc. /j.) pour le premier, deuxième et troisième groupe</p>	<p>d'activité de l'enzyme malique n'est notée pour les deux groupes traités par de l'OMC et de l'OMC associé au soja. Enfin, dans le rein, l'activité de l'enzyme malique est augmentée pour les deux groupes traités par de l'OMC seul. Les auteurs étudient ensuite l'activité de la 5'deiodinase hépatique, connue pour être stimulée par les hormones thyroïdiennes T3. L'activité de cette enzyme a été significativement réduite pour tous les groupes traités par de l'OMC, y compris ceux traités par de l'OMC + soja. Enfin, les animaux traités par de l'OMC seul ne présentent pas de modification des taux sériques en TSH ni en T3. Pour les taux sériques en T4, seuls les animaux traités à la plus faible dose, présentent une diminution significative de ces taux <i>versus</i> le groupe contrôle. Les animaux traités par de l'OMC + soja présentent une diminution significative des taux sériques en T4 et une augmentation significative en TSH <i>versus</i> le groupe contrôle. Par conséquent, des effets de perturbation de l'axe thyroïdien sont observés dans cette étude</p>
<p><b>Klammer et al. (2007)</b></p>	<p>Les auteurs s'intéressent ici aux effets de l'OMC sur l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique (HPG). L'exploration de l'axe HPG a consisté en l'analyse de plusieurs paramètres</p>	<p>Des rats femelles ont été ovariectomisées à l'âge de 12 semaines. Plusieurs groupes d'animaux ont été constitués et traités quotidiennement pendant 5 jours de la façon suivante par de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'E2 à une dose de 600 µg/kg pc./j. ou ;</li> <li>- l'OMC aux doses de 10, 33, 100, 333 ou 1000 mg/kg pc./j.</li> </ul>	<p>Les résultats rapportés montrent une diminution significative des taux sériques de T3 pour le groupe traité à la plus forte dose, de T4 et de TSH pour les groupes traités à 333 et à 1000 mg/kg pc./j. <i>versus</i> le groupe témoin. L'expression de la TRH dans l'hypothalamus et d'un facteur-clé de la fonction thyroïdienne, reste inchangée. Une augmentation significative de l'expression du récepteur à</p>

			<p>la TSH pour le groupe traité à la plus forte dose est observée ainsi qu'une diminution significative de l'activité de la 5'-deiodinase dans le foie pour les groupes traités à 333 et à 1000 mg/kg pc. /j.</p> <p>Aucun changement n'est observé pour le groupe traité par l'E2 pour ces paramètres</p>
<p><b>Axelstad et al. (2011)</b></p>	<p>Le but de cette étude est d'évaluer l'effet perturbateur endocrinien de l'OMC sur les systèmes de développement prénatal et d'autre part sur les hormones thyroïdiennes. Cette étude a également pour objectif de rechercher de quelle manière les modifications des taux en hormones thyroïdiennes induites par l'OMC peuvent impacter sur le développement neurologique des petits</p>	<p>Des rats femelles gestantes de 3 jours (J3) ont été utilisées. Ainsi, quatre groupes (18 animaux par groupe) ont été constitués, dont un contrôle. Au jour 7 de la gestation (J7) jusqu'au 17ème jour après la mise bas, les animaux ont été traités par de l'OMC dilué dans de l'huile de maïs à des doses de 0 (véhicule), 500, 750 et 1000 mg/kg pc. /j. Seuls certains petits (1 ou 2 mâles et 1 ou 2 femelles par portée) ont été préservés jusqu'au 28ème jour après la naissance afin d'être observés durant la puberté et l'âge adulte ; les autres petits ont été sacrifiés</p>	<p>+ gestation et croissance post-natale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le gain de poids des mères a été significativement réduit pendant la gestation pour tous les groupes traités <i>versus</i> le groupe contrôle néanmoins, une augmentation du gain de poids a été observée chez tous les groupe traités durant l'allaitement rééquilibrant ainsi les poids au moment du sevrage des petits ;</li> <li>- le poids des petits de tous les groupes traités a été significativement réduit <i>versus</i> les petits du groupe contrôle dès la naissance, les femelles des groupes traités ont néanmoins présenté une absence de différence de poids par rapport au groupe contrôle dès le 50ème jour après la naissance et ce, jusqu'à la fin de l'étude ;</li> </ul> <p>+ taux hormonaux des mères et des petits :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une diminution significative des taux en T4 a été observée chez les mères au 15ème jour de gestation et les petits au 15ème jour après la naissance et ce, pour tous les groupes traités <i>versus</i> le groupe contrôle ;</li> <li>- au 28ème jour après la naissance, les femelles de tous les groupes traités ont montré une diminution significative des</li> </ul>

			<p>taux de progestérone <i>versus</i> le groupe contrôle tandis qu'une diminution significative des taux en oestradiol n'a été notée qu'aux deux plus fortes doses ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les mâles, une diminution statistiquement significative au 16ème jour après la naissance a été notée pour tous les groupes traités, néanmoins, les taux en testostérone étaient normaux à la fin de l'étude.</li> </ul> <p>+ poids des organes, histopathologie et expression des gènes chez les petits :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une augmentation du poids relatif de la thyroïde a été notée pour les groupes traités aux deux plus fortes doses, l'histopathologie au 16ème jour après la naissance n'a révélé aucun effet de l'OMC sur la thyroïde ;</li> <li>- une diminution significative du poids relatif de la prostate accompagnée de changements histopathologiques (de manière dose-dépendante) du groupe traité à la plus forte dose a été notée ;</li> <li>- une augmentation du poids relatif du foie des animaux traités aux deux plus fortes doses a été constatée alors que le poids relatif ni des surrénales, ni des épидидymes, ni des ovaires, n'a été affecté par le traitement par de l'OMC</li> </ul> <p>+ autres paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les femelles ont montré une diminution de l'activité motrice aux deux plus fortes doses <i>versus</i> le groupe contrôle ;</li> </ul> <p>o taux hormonaux, poids des organes et qualité spermatique des petits à l'âge adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les poids corporels des mâles étaient plus faibles dans tous les groupes traités <i>versus</i> le groupe</li> </ul>
--	--	--	---

			<p>contrôle mais pour rappel, cette diminution a été observée dès la naissance ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le poids de la prostate pour le groupe traité à la plus forte dose était significativement diminué, accompagné de changements histopathologiques;</li> <li>- une diminution du nombre de spermatozoïdes a été notée pour les groupes traités <i>versus</i> le groupe contrôle sans que les paramètres de mobilité ne soient affectés.</li> </ul> <p>Par conséquent, des effets sur la thyroïde, les hormones et organes reproducteurs, après traitement par de l'OMC, sont observés</p>
--	--	--	---

Tableau XXII : Etudes *in vivo* sur l'effet perturbateur endocrinien de l'OMC ([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/...pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf))

Concernant le potentiel perturbateur endocrinien de l'OMC, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* sont présentes dans la littérature scientifique.

Au vu des résultats des études *in vitro*, l'OMC présente des résultats négatifs de perturbation endocrinienne. Quelques études montrent de faibles activités oestrogénique, androgénique et antidrogénique mais à de fortes concentrations en OMC.

Les études *in vitro*, issues de la littérature scientifique montrent de faibles activités oestrogénique, androgénique et antidrogénique de l'OMC à fortes doses.

*In vivo*, des effets sur les organes reproducteurs sont observés dans une étude, après exposition à de

fortes doses d'OMC, de 750 jusqu'à 1000 mg/kg pc./j (Axelstad *et al.*, 2011). Par ailleurs, un test utéro-trophique s'est révélé positif à 1000 mg/kg pc./j (Klammer *et al.*, 2005). Les autres études issues de la littérature scientifique s'intéressent principalement aux effets thyroïdiens sans toutefois pouvoir mettre en exergue un mécanisme d'action et en expliquer l'impact pour la santé humaine.

L'étude de Schneider *et al.* (2005), sur deux générations, est l'étude pertinente retenue dans cette évaluation.

Le CSSC conclut à une faible toxicité aiguë de l'OMC.

Par conséquent, sur la base des données disponibles, l'utilisation de l'OMC dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 10 %, ne semble pas présenter un risque pour la santé des consommateurs dans les conditions prévisibles d'utilisation.

#### IV-4-3-3. Les salicylates (esters de l'acide salicylique)

Ce sont des filtres non allergisants qui possèdent un spectre d'action étroit. Ils n'absorbent que dans le domaine UVB.

#### IV-4-3-3-1. L'Homosalate

L'homosalate est un ester formé à partir d'acide salicylique et du 3,3,5-triméthylcyclohexanol, un dérivé du cyclohexanol (figure 19) .

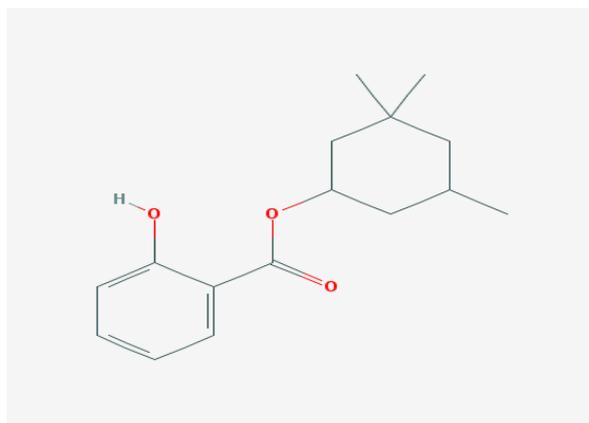


Figure 19 : Structure de l'homosalate  
(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=8362>)

Contenu dans 45% des produits de protection solaire aux États-Unis, c'est un filtre organique très apprécié outre-atlantique. La longueur d'onde maximale d'absorption se situe aux environs de 310 nm. La partie hydrophobe, le cyclohexanol, l'empêche de se dissoudre dans l'eau. (<http://en.wikipedia.org/wiki/Homosalate>)

##### IV-4-3-3-1-1. La toxicité orale aiguë

L'homosalate a été administré par gavage à 3 rats mâles et 2 rats femelles à des doses de 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 ml / kg de poids corporel. Il y a eu une période d'observation de 14 jours. Les résultats montrent qu'il n'y a pas eu de mortalité à toutes les doses. Tous les animaux ont pris du poids. Les résultats sont détaillés tableau XXIII.

0,5 ml/kg	1,0 ml/kg	2,0 ml/kg	4,0 ml/kg	8,0 ml/kg
Aucun signe clinique			1/5 selles molles	1/5 diarrhée, était froid, émacié et montrait une incontinence urinaire

Tableau XXIII : Etude de toxicité orale aiguë concernant l'homosalate

##### IV-4-3-3-1-2. La toxicité dermique aiguë

Quelques études sur la toxicité dermique aiguë sont présentées tableau XXIV.

Auteurs	Protocole	Observation	Conclusion
<b>Draize et al. (1959)</b>	0,1 ml d'une crème solaire contenant 12% d'HMS est placé dans le sac conjonctival de l'œil droit de 3 lapins mâles. Œil gauche non traité = œil témoin. Les yeux de chaque animal ont été examinés après 1, 24, 48 et 72 heures	Aucun effet sur la cornée. Le produit de protection solaire contenant 12% d'HMS conduit à une légère irritation des yeux, dans les conditions de l'étude. L'exposition à la crème solaire a entraîné une inflammation de l'iris chez 2 lapins sur 3 mais disparu complètement en 24 heures. Une conjonctivite a été enregistré chez tous les lapins, améliorée par la suite. A 72 heures aucune réaction conjonctivale n'a été notée	On considéré que l'HMS ne présente aucun risque à l'égard de l'œil ou de la peau pour le consommateur utilisant des produits de protection solaire et d'autres produits cosmétiques contenant de l'HMS dans les conditions d'utilisation prévues
NR : test d'allergénicité	HMS pur pendant cinq périodes de 48 heures sous un pansement occlusif, à chaque fois sur le même site chez 25 volontaires en bonne santé. Après une période de 10 jours de repos, un patch de provocation a été appliqué à un site différent pendant 48 heures dans des conditions occlusives	Les sites de provocation ont été lus et notées après retrait du patch et 24 heures après. Les 25 bénévoles n'ont révélé aucun signe d'irritation ou de sensibilisation de la peau	L'HMS n'a montré aucun signe de sensibilisation dans les conditions du test
NR	Patch-test répété effectué avec trois produits de protection solaire différents contenant 10% ou 15% d'HMS chez 236 volontaires, hommes et femmes. Au cours de la phase d'induction, environ 0,2 g de la substance a été appliquée sur la peau de la partie gauche du dos de chaque volontaire. Le patch adhésif a été couvert de façon semi-occlusive et est resté sur la peau pendant 24 heures. Par la suite, les patches ont été retirés. L'enlèvement du patch a été suivi par une période de repos de 24 heures pour les journées de semaine ou 48 heures pour le week-end. Le dernier patch induction a été suivi par une période de repos de deux semaines.	Au cours de la phase d'induction chacun des volontaires a montré un érythème transitoire et négligeable après l'application de crème solaire à SPF-30 ou 45	Avec aucun des produits de protection solaire testés contenant 10% ou 15% d'HMS, il y a un potentiel d'irritation ou de sensibilisation chez les sujets humains volontaires masculins et féminins

	Après la période de repos, un patch adhésif a été appliqué avec 0,2 g de produit test et fixé de façon semi-occlusive sur le côté droit arrière de chaque bénévole pendant 24 heures		
NR	Test d'irritation cumulative avec un total de 16 produits cosmétiques différents, y compris plusieurs produits de protection solaire contenant 10% ou 15% HMS chez des volontaires masculins et féminins. Les substances tests appliquées de façon occlusive sur le même site du dos avec une fréquence de 3 fois / semaine pendant 6 applications au sein d'une période de 14 jours	Cas isolés de réactions minimes de la peau enregistrés de manière transitoire avec quelques PPS	Les PPS n'engendrent pas d'effet irritant à long terme

Tableau XXIV : Etudes concernant la toxicité aigüe dermique de l'homosalate ([http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_097.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_097.pdf))

Pour être complet, il convient également de mentionner que, bien que l'homosalate soit largement utilisé et a une longue histoire d'utilisation dans les crèmes solaires et autres produits cosmétiques, il n'y a que des cas isolés signalés concernant la sensibilisation de la peau ou des réactions photo-allergiques.

Bien que peu d'information sur le potentiel de sensibilisation cutanée soit disponible, les données existantes obtenues chez des cobayes et des souris ne font état d'aucun potentiel sensibilisant de l'homosalate. En outre, de récentes études cliniques réalisées chez l'homme avec des produits cosmétiques contenant jusqu'à 15% d'homosalate n'ont révélé aucune sensibilisation potentielle de la peau. Par conséquent, on considère que l'homosalate ne risque pas de provoquer de sensibilisation pour le consommateur utilisant des produits de protection solaire.

#### IV-4-3-3-1-3. La phototoxicité / phénomène de photoallergie

Le caractère photosensibilisant de l'HMS a été évalué en utilisant un test de *Harber et al.* (1982, 1987) sur des porcs albinos mâles et femelles. Cette étude spécifique a étudié non seulement la photo-allergie, mais aussi la phototoxicité et une sensibilisation de la peau.

Une étude sur l'irritation primaire a été effectuée dans un premier temps pour déterminer le niveau d'irritation sur la peau, en présence ou en l'absence d'irradiation UV-A. Quatre concentrations (2/animal) ont été testées en faisant des applications sur le site gauche et droit de la région lombaire. Les patchs ont été placés sous occlusion pendant 2 heures. Par la suite, les

substances ont été enlevés et il y a eu une exposition aux UV-A (10 J / cm<sup>2</sup>). Les sites d'application ont été notés 3 h et 48 h après l'irradiation.

Dans une autre étude, l'induction a été réalisée trois fois par semaine pendant 2 semaines pour un total de 6 inductions sur la peau épilée dans la région de la nuque. Au premier temps d'exposition, les animaux ont reçu 4 injections intradermiques. Les patches ont été placés sous occlusion pendant 2 heures, suivi par l'enlèvement du pansement occlusif et irradiation (10 J / cm<sup>2</sup>).

L'homosalate n'est ni photoallergisant ni phototoxique et non irritant dans les conditions testées chez les cobayes mâles et femelles.

Le potentiel photoallergique de l'homosalate a été étudié en utilisant des souris femelles. Cette étude a été également conçue pour rechercher la sensibilisation de contact et le potentiel phototoxique de l'HMS.

6 à 8 animaux par groupe ont reçu par voie intrapéritonéale du cyclophosphamide (200 mg / kg de poids corporel). Le dos de chaque souris a été écriété. Les animaux ont reçu des traitements aux jours 0, 1 et 2 de 50 µl d'HMS ou d'un véhicule dans la zone de peau rasée. Par la suite, les souris ont été placées dans les boîtes d'irradiation.

L'homosalate a démontré n'avoir aucun effet photoallergique, aucun potentiel de contact allergique ou phototoxique dans les conditions de l'expérience.

#### IV-4-3-3-1-4. La génotoxicité

La substance d'essai a été testé comme mutagène dans le test de mutation inverse sur des bactéries.

Salmonella typhimurium (TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537) a été exposée à la substance à tester (dissous dans du DMSO) à des concentrations allant de 3 à 5000 pg / plaque. À des fins de contrôle le solvant (DMSO) et des témoins positifs (azoture de sodium, le 4-nitro-o-phénylène-diamine, méthyl méthane sulfonate, 2-aminoanthracène) étaient également étudiés. La toxicité bactériologique sous la forme d'une croissance réduite a été observée ainsi que sous la forme d'une réduction du nombre de mutants. La sensibilité et la validité du système de test utilisé ont été démontrées par l'induction attendue d'un nombre significativement plus élevé de mutants avec le contrôle positif.

L'homosalate n'a pas induit de mutations de gènes par des changements de paires de bases dans le génome des souches bactériennes utilisées. On en déduit le caractère non mutagène de l'HMS sur cette bactérie.

L'homosalate a également été évalué pour sa capacité à provoquer des aberrations chromosomiques sur une lignée cellulaire de hamster chinois *in vitro* en l'absence et en présence de lumière artificiel dans deux expériences indépendantes. Les cultures de cellules ont été exposées à la substance pendant 4, 18 ou 28 h.

Dans les deux expériences, en l'absence et en présence d'irradiation, aucune augmentation du nombre de cellules avec des aberrations chromosomique n'a été observée après le traitement. La cytotoxicité, indiqué par le nombre de cellules nettement réduites et / ou des indices mitotiques d'environ 50% en dessous du témoin, a été observée.

L'homosalate n'induit pas d'aberrations chromosomiques en absence ou en présence de lumière solaire artificielle et a été ainsi démontré son caractère non clastogène.

L'homosalate est considéré comme sans risque génotoxique / mutagène pour l'homme.

L'HMS est une molécule tout à fait sûre en matière de santé humaine.

#### IV-4-3-3-1-5. L'effet perturbateur endocrinien

On a également testé le pouvoir perturbateur endocrinien de l'HMS (tableau XXV).

But du test	Protocole	Résultat	Conclusion
Etude du potentiel d'interaction avec le récepteur à l'oestrogène (ER) dans un test de liaison au récepteur humain recombinant avec de l'ER- $\alpha$ comme sous-type de récepteur et de l'œstradiol radiomarqué comme ligand	L'œstradiol (0,03 -100 nM) a une affinité ER forte et la génistéine (10 -10000 nM) a une faible affinité ER. Ils ont été utilisés comme témoins positifs. Des aliquots (50 ul) contenant le complexe ligand-ER ont été mélangés avec 200 ul du cocktail de scintillation et la radioactivité a été comptée pendant 10 min	Aucune affinité de l'homosalate pour le récepteur à l'oestrogène (ER), à la concentration maximum de 100 000 nM, n'a été observée. La quantité d'œstradiol radiomarqué en présence d'HMS a été comparable à celle du témoin	L'homosalate ne montre pas d'affinité pour le récepteur humain à l'oestrogène recombinant à la concentration de 100 000 Nm
Etude du potentiel oestrogénique dans l'essai utéro-trophique de rats immatures	6 jeunes rats femelles ont reçu l'HMS dissout dans l'huile de maïs à des doses de 200 et 1000 mg / kg pc par injections sous-cutanées, une fois par jour sur trois jours consécutifs. L'éthinylestradiol a été choisi comme substance de contrôle positif et chacun des 6 rats étaient traités par voie sous-cutanée avec une injection de 0,3 et 1,0 $\mu$ g / kg de poids corporel	Aucune mortalité et aucun effet sur l'état de santé général. Le poids corporel et la consommation alimentaire était comparable à celle des groupes témoins. Aucun effet sur le poids de l'utérus après traitement par l'homosalate à 200 et 1000 mg / kg de poids corporel	L'injection sous-cutanée répétée d'homosalate à des doses allant jusqu'à 1000 mg / kg de poids corporel pour des rats femelles sur trois jours consécutifs n'a pas révélé de potentiel oestrogénique dans l'essai utéro-trophique
<i>Schlumpf et al.</i> ont étudié le potentiel oestrogénique de l'homosalate entre autres	Les cellules MCF-7 ont été exposées à des concentrations de la gamme entre $1 \times 10^{-7}$ et $5 \times 10^{-5}$ M, tandis que les rats immatures ont reçu	<i>In vitro</i> , une prolifération des cellules MCF-7 a été noté, interprété par les auteurs comme un résultat positif. En	Le CSSC a conclu qu'un certain nombre de lacunes techniques importantes dans l'étude de <i>Schlumpf et al.</i> ont été détectées

filtres solaires <i>in vitro</i> utilisant des cellules MCF-7 de cancer du sein humain et <i>in vivo</i> dans le test utérotrophique sur des rats immatures	des doses alimentaires de 491 et 892 mg / kg de poids corporel pendant les jours postnataux 21 - 25	revanche, <i>in vivo</i> aucun effet oestrogénique de l'homosalate n'a été noté	
Etude sur la variation hormonale chez l'homme	Chez l'homme, 32 volontaires, à qui on applique une crème de base (témoin) une fois par jour pendant 4 jours puis une crème solaire avec 10% d'HMS une fois par jour pendant 4 jours avec 2mg/cm <sup>2</sup>	Aucune variation du taux des hormones sexuelles	

Tableau XXV : Etudes sur l'effet perturbateur endocrinien de l'homosalate  
([http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_097.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_097.pdf))

Les tests sur les cellules MCF-7, qui sont une lignée cellulaire issue d'une tumeur mammaire dépendant des œstrogènes, montre qu'il y a une prolifération dose-dépendante des cellules MCF-7 en présence d'HMS.

La mesure de la prolifération cellulaire s'est effectuée après 6 jours d'incubation des cellules. Après traitement des cellules, la densité optique est mesurée par spectrophotométrie. La densité optique est alors convertie en nombres de cellules (figure 20)

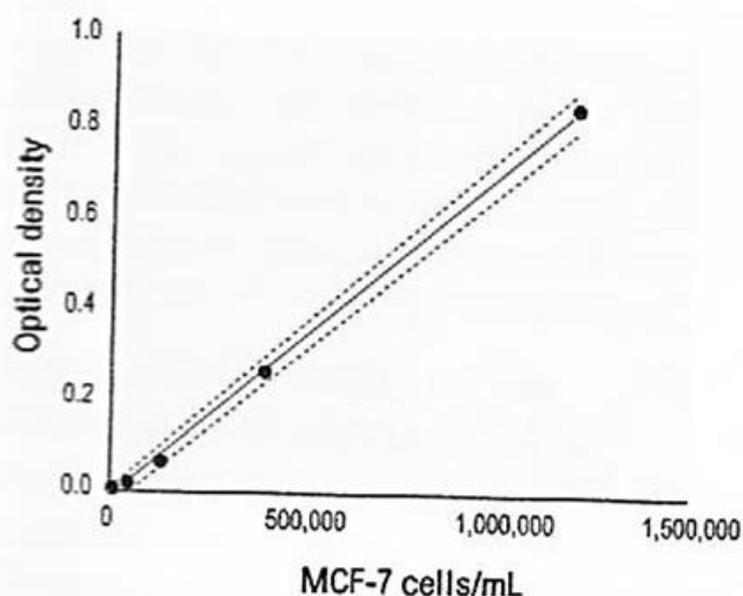


Figure 20 : courbe linéaire de densité optique en fonction de la densité des cellules de MCF-7  
(Schlumpf et al., 2001)

Un autre essai sur les cellules MCF-7 qui ont été incubées pendant 72 heures avec des filtres solaires à différentes concentrations montre qu'il y a eu une induction de la protéine pS2 régulée par les œstrogènes.

De plus, l'homosalate a été testé pour sa capacité à interagir avec le récepteur des androgènes (AR) dans un essai. La dihydrotestostérone (0,1 à 300 nM) avec une forte affinité au AR et l'androstènedione (30-100000 nM) avec une faible affinité au AR ont été utilisés comme témoins positifs.

Des aliquots (50 pi) contenant le AR-ligand complexe ont été mélangés avec 200 pi du cocktail de scintillation et la radioactivité a été comptée pendant 10 min dans le lecteur.

L'HMS a montré une faible affinité pour le récepteur des androgènes (AR). La sensibilité du test a été montrée par les contrôles positifs de la dihydrotestostérone et de l'androstènedione qui ont déplacé le méthyltriènone radiomarqué du récepteur androgénique.

On démontre donc, une nouvelle fois, que l'homosalate ne présente qu'une faible affinité pour le récepteur androgénique chez le rat.

La lignée cellulaire de carcinome du sein humain MDA-KB2 a été utilisée pour cribler plusieurs filtres UV y compris l'homosalate.

Celle-ci exprime les récepteurs aux glucocorticoïdes et aux androgènes en quantité importante.

Les récepteurs aux œstrogènes alphas et à la progestérone sont absents. Les récepteurs aux œstrogènes betas sont exprimés seulement à des concentrations basses.

Dans cet essai *in vitro* spécifique, l'homosalate a antagonisé la dihydrotestostérone. Cette étude nous montre donc que l'homosalate possède une activité anti-androgénique *in vitro*.

Les cellules sont transférées avec un plasmide luciférase conduit par un promoteur viral de tumeur mammaire de souris qui peut être activé par les récepteurs aux androgènes et aux glucocorticoïdes. Les composants agissant sur les récepteurs aux androgènes ou aux glucocorticoïdes peuvent donc induire l'expression de la luciférase.

Tout d'abord, les cellules MDA-kb2 ont été exposées à des composés androgéniques connus comme la 5 alpha dihydrotestostérone (DHT) ou l'androstènedione. Les cinq androgènes ont augmenté l'activité luciférase des cellules MDA-kb2. La dexaméthasone augmente également l'activité luciférase des cellules.

On constate que l'HMS réduit l'activation des récepteurs aux androgènes par la DHT dans les cellules. (Schlumpf et al., 2003)

Sur la base de l'information fournie, le CSPC est d'avis que l'utilisation de l'homosalate à une concentration maximale de 10% dans un produit de protection solaire ne pose pas de risque pour la santé du consommateur. L'utilisation de l'homosalate dans d'autres types de produits cosmétiques à des concentrations allant jusqu'à 10,0% ne pose pas de risque pour la santé du consommateur.

([http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_097.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_097.pdf))

#### IV-4-3-3-2. L'octylsalicylate

L'octylsalicylate ou l'éthylhexylsalicylate (figure 21) est un filtre avec un coefficient d'absorption faible et nécessitant une forte concentration pour avoir une bonne réponse.

Il est toutefois très stable et bien toléré. Il entre dans la fabrication de produits solaires avec un facteur de protection solaire (FPS) faible. On peut également l'associer à d'autres filtres dans des produits offrant un FPS plus élevé.

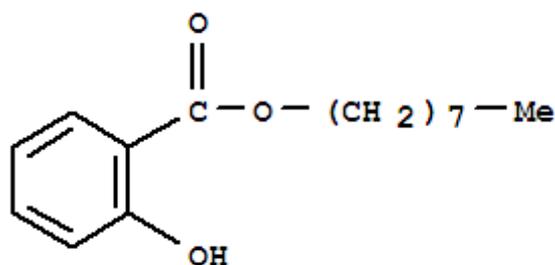


Figure 21 : Structure de l'octylsalicylate  
(<http://www.lookchem.com/Octyl-salicylate/>)

La marge de sécurité quant à sa tolérance a été jugée très élevée par la commission européenne qui s'est basée sur quelques tests (tableau XXVI)

Type de tests	Résultats
Évaluation toxicité aiguë (par voie orale)	Faible
Evaluation de la toxicité sub-chronique (par voie cutanée et par voie orale)	Faible toxicité avec un haut niveau sans effet
Test d'irritation et corrosivité	Négatif Une exposition répétée chez l'homme, au cours de deux expériences distinctes, ne montre aucun effet indésirable
Test de photo-toxicité et d'allergie	Absence de phototoxicité chez l'homme
Tests concernant les effets mutagènes, clastogènes, photo-mutagènes et photo-clastogènes	En utilisant des systèmes de tests sur des bactéries et des cultures de tissus, tests négatifs
Tests pour l'absorption percutanée	Au cours de six expériences, en utilisant de la peau humaine, très faible absorption

Tableau XXVI : Fiche de synthèse sur l'examen de la Commission  
([http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/opinions/sccnfp\\_opinions\\_97\\_04/sccp\\_0ut26\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_0ut26_en.htm))

L'éthylhexylsalicylate est autorisé par la FDA pour une utilisation comme ingrédient actif dans les produits solaires. Il est autorisé dans l'Union Européenne et peut être utilisé à hauteur de 5%.  
(<http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient/ethylhexyl-salicylate>)

#### IV-4-3-4. Les dérivés du benzylidène-camphre

##### IV-4-3-4-1. Le MEXORYL SO® = Camphor Benzalkonium Methosulfate

On retrouve de nombreux essais sur le Mexoryl SO® détaillés tableau XXVII.

But du test	Protocole	Résultats	Remarque, conclusion
<b>Toxicité aiguë par voie orale</b>	Rats albinos (5 mâles, 5 femelles) avec une solution à 30% de Mexoryl SO® à la dose de 600 mg/kg pendant 14 jours	Aucun décès ni de signes cliniques	
<b>Toxicité aiguë par voie cutanée,</b>	Même protocole	Aucune mortalité chez les animaux ni de signes cliniques. Toutefois un érythème et/ou un œdème ont été observés du 2 <sup>ème</sup> au 9 <sup>ème</sup> jour de l'essai sur le site d'application chez la majorité des femelles. Une desquamation de la peau sur le site d'application a également été observée chez une femelle au 4 <sup>ème</sup> et 5 <sup>ème</sup> jour. Tous les animaux ont été guéris au 10 <sup>ème</sup> jour de l'essai. Une diminution du poids ou du gain du poids corporel a été observée chez les femelles au 1 <sup>er</sup> et 3 <sup>ème</sup> jour ou du 3 <sup>ème</sup> au 8 <sup>ème</sup> jour, bien que le changement de poids chez les mâles étaient dans la gamme attendue	
<b>L'irritation cutanée</b>	Lapins albinos (3 mâles) consistant à appliquer 0,5 ml d'une solution à 30% de Mexoryl SO®, recouvert d'une gaze pendant 4 heures, a été menée pendant 14 jours.	Observation faite à 1, 24, 48 et 72h puis 14 jours après. Un léger érythème a été observé une heure après la fin de l'essai. La même étude pendant 72 heures n'a montré aucune réaction	
<b>L'irritation pour les muqueuses</b>	Lapins albinos (3 mâles) avec l'application au niveau oculaire de 0.1 ml de la même solution à 30% de Mexoryl SO®	Irritation importante des yeux de tous les animaux : rougeurs, rejet et chemosis du bulbe, des conjonctives palpébrales et une congestion de l'iris. Cette réaction s'est accentuée 24 heures après le début de l'expérience et a disparu 72 heures après. D'autres expériences ont été faites chez les lapins albinos avec cette même solution pendant 72 heures et ont montré également une irritation pour les yeux (rougeurs, opacité cornéenne,...)	Le Mexoryl SO® est donc irritant pour les yeux

<p><b>La sensibilité cutanée</b></p>	<p>Cochons (15 mâles, 15 femelles). Au jour 1 : 6 injections intra-dermiques, à 1% de Mexoryl SO® dans la région scapulaire          Au jour 7 : substance non irritante donc une substance à base de 10% de lauryl sulfate de sodium a été appliquée sur le site d'administration pour induire une irritation locale</p> <p>Au jour 8 : soit le solvant soit le Mexoryl SO® à une concentration de 50% est appliqué sur le site de l'injection intra-dermique précédente et maintenu en place pendant 48h sous conditions occlusives          Au jour 22 : tous les animaux sont stimulés par une application cutanée de Mexoryl SO® à une concentration de 100 et 50%, respectivement sur le flanc postérieur droit et gauche. Le traitement est maintenu sous conditions occlusives pendant 24 heures et la réaction cutanée est évaluée 24 à 48 heures après le retrait du pansement</p>	<p>Les résultats ne font état d'aucun décès, de signes cliniques (pas de changement de poids corporel) liés aux injections de Mexoryl SO®. Il n'y a pas eu de réactions cutanées (excepté une sécheresse cutanée chez 1/20<sup>ème</sup> des animaux traités 48h après lecture) après la stimulation cutanée</p>	<p>Le Mexoryl SO® n'est donc pas irritant</p>
<p><b>La toxicité orale sub chronique</b></p>	<p>Rats (68 rats de chaque sexe), pendant 90 jours</p>	<p>3 morts dans le groupe principal à qui on a administré du Mexoryl SO® à des doses élevées (1000mg/kg/j) et 3 morts parmi les différents groupes annexes ( de 0 à 300mg/kg/j). Les décès ne sont pas considérés comme relatifs au traitement. Le seul signe clinique observé relatif au traitement a été une salivation excessive immédiatement après le traitement chez des animaux à qui on donnait 300 mg/kg/j et de manière encore plus importante chez ceux qui avait les doses les plus élevées (1000 mg/kg/j) pendant</p>	<p>En conclusion, les administrations répétées pendant 90 jours à des doses élevées de 1000 mg/kg/j ont été</p>

		<p>les semaines 5 et 6.</p> <p>Aucun effets ophtalmiques ni d'effet sur le poids des animaux quel que soit le sexe et la dose. La consommation de nourriture n'a pas été modifiée par le traitement quel que soit la dose.</p> <p>Au niveau hématologique, une légère augmentation des réticulocytes a été observée chez les femelles à la dose de 1000 mg/kg/j mais non significative.</p> <p>Plusieurs animaux traités à des concentrations de 300 et 1000 mg/kg/j ont montré une décoloration du tractus digestif. Une examination histopathologique montre une érosion gastrique et/ou de la muqueuse duodénale surtout chez les animaux traités à 1000 mg/kg/j.</p>	bien tolérées.
<b>Mutagénicité</b>	Test <i>in vitro</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	Pas d'augmentation significative du nombre de mutants	Le Mexoryl SO® n'est donc pas mutagène

<p><b>Génotoxicité</b></p>	<p>Etude <i>in vitro</i> sur la culture de lymphocytes humains de deux volontaires, un homme et une femme. Les cultures sont exposées à différentes concentrations de Mexoryl SO®. Les cellules sont récoltées 20 heures après le début de l'expérience et sont bloquées au stade métaphase.</p> <p>Expérience <i>in vivo</i> chez 76 rats (38 mâles et 38 femelles), par voie orale. Cinq groupes de 5 mâles et 5 femelles ont reçus une administration orale unique à des doses de 500, 1000 et 2000 mg/kg. Deux groupes de 5 mâles et 5 femelles reçoivent le solvant (eau stérile) dans les mêmes conditions. Ce groupe représente le témoin négatif. Un groupe de 5 mâles et 5 femelles reçoivent le témoin positif qu'est le cyclophosphamide par voie orale à la dose de 15 mg/kg. Leur moelle osseuse est ensuite analysée et pour chaque animal le nombre d'érythrocytes polychromatiques polynucléés est calculé</p>	<p>Aucune augmentation significative des cellules ni aucunes aberrations chromosomiques</p> <p>Ni signes cliniques ni mortalité chez les animaux traités à la dose de 500 et 1000 mg/kg. A la dose de 2000 mg/kg, un mâle sur cinq est mort ainsi que 2 femelles sur cinq, 24 heures après le début du traitement. Il n'y a aucun signe clinique chez les animaux survivants</p>	<p>Le Mexoryl SO® n'induit pas de dommage sur les chromosomes ou sur le cycle de la mitose après une administration unique à des doses de 500, 1000 et 2000 mg/kg</p>
<p><b>Toxicité pour la reproduction</b></p>	<p>Essai sur des utérus de rats. Différents groupes ont été constitué : un qui reçoit le témoin positif : l'éthinylestradiol (EE) à 0,3 µg/kg, l'autre reçoit le Mexoryl SO® à 10, 30 ou 100 mg/kg/j et un autre groupe reçoit de l'eau</p>	<p>Le poids de l'animal n'a pas été modifié, il n'y a eu aucun signes cliniques, ni de décès pendant l'expérience. Une légère diminution du poids de l'utérus est notée pour le groupe ayant pris la dose de 100 mg/kg/j de Mexoryl SO®. Dans le groupe recevant l'EE, le poids de l'utérus a été significativement augmenté par rapport aux autres groupes</p>	<p>On considère le Mexoryl SO® comme non toxique pour la</p>

	<p>purifiée. Au 4<sup>ème</sup> jour de traitement, les animaux sont pesés et sacrifiés. L'utérus est pesé immédiatement après le sacrifice.</p> <p>Une examination complète de l'animal est alors effectuée en <i>post-mortem</i> principalement du système de reproduction</p>		<p>reproduction car la diminution du poids de l'utérus est minime et non dose-dépendant</p>
<b>Tératogénicité</b>	<p>100 rates à qui on donne une dose quotidienne par voie orale de 0 à 1000 mg/kg/j de Mexoryl SO<sup>®</sup> a été effectuée du 6<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de la gestation</p>	<p>Pas de mortalité ou de signes cliniques dus au traitement. Le gain de poids est le même pour le groupe traité et le groupe témoin. La consommation de nourriture pendant les 3 premiers jours de traitement a été légèrement diminuée pour le groupe recevant la plus haute dose (1000 mg/kg/j) par rapport au groupe témoin.</p> <p>Toutes les femelles ont mis au monde un fœtus viable à terme. Dans le groupe témoin et le groupe traité à 300 mg/kg/jour, il y a eu une malformation (méningocèle ou testicules déplacées respectivement). Les autres anomalies sont rares et plus élevées dans le groupe recevant la plus haute dose par rapport au groupe témoin mais non significatives et non dose-dépendantes</p>	<p>Toutefois ces légères anomalies n'indiquent pas d'effets indésirables tératogènes du Mexoryl SO<sup>®</sup></p>
<b>Phototoxicité</b>	<p>Essai <i>in vitro</i> sur des cellules traitées des concentrations de 8 à 1000 µg/ml et exposées ensuite à des UVA</p> <p>Expérience <i>in vivo</i> sur des cochons traités par voie cutanée et irradiés par des UVA et des UVB, pendant 22 jours</p>	<p>Pas d'irritation ou de sensibilisation à la lumière</p> <p>Ni signes cliniques ni morts</p>	<p>Le Mexoryl SO<sup>®</sup> est considéré comme non phototoxique</p>

<b>Mutagénicité</b>	Expérience sur des cultures d' <i>Escherichia coli</i>	Un témoin positif est le 8-MOP (8-méthoxy-psoralène) et un solvant, l'éthanol est utilisé comme témoin négatif. Le 8-MOP en présence de radiations, montre une importante augmentation du nombre de mutant comparativement au témoin négatif. En présence de Mexoryl SO®, il n'y a pas d'augmentation du nombre de mutants	le Mexoryl SO® n'est pas mutagène en présence de lumière UV
	Expérience sur des cellules d'hamsters chinois avec les mêmes témoins	Pas d'aberrations chromosomiques en présence ou en absence de lumière UV alors que le 8-MOP augmente de façon importante le nombre d'aberrations chromosomiques	

Tableau XXVII : Toxicologie du Mexoryl SO® (avis du SCCP)

En conclusion, le SCCP, considère que le Mexoryl SO® utilisé comme filtre solaire est sans danger pour le consommateur à la concentration de 6% dans les produits de protection solaire. A cause de sa marge de sécurité limite, son utilisation dans d'autres cosmétiques n'est pas recommandée. (Opinion du SCCP)

#### IV-4-3-4-2. Terephthalidene dicamphor sulfonic acid = Mexoryl SX®

Le Mexoryl SX® (nom commercial) (figure 22) ou le terephthalidene dicamphor sulfonic acid (INCI) est un composé organique qui est ajouté à de nombreux produits de protection solaire pour filtrer les rayons UVA.

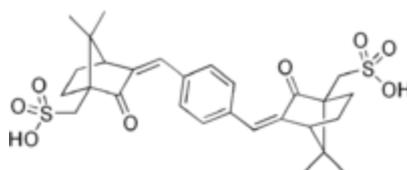


Figure 22 : Structure du Mexoryl SX® (<http://en.wikipedia.org/wiki/Ecamsule>)

Il protège contre les rayons UV de longueur d'onde comprise entre 290 et 400 nm, avec un maximum d'absorption à 345 nm. C'est un filtre photostable, compatible avec de nombreux ingrédients.

([http://www.mypersonaltrainer.it/Cosmesi/Ingrediente/Terephthalidene\\_Dicamphor\\_Sulfonic\\_Acid.html](http://www.mypersonaltrainer.it/Cosmesi/Ingrediente/Terephthalidene_Dicamphor_Sulfonic_Acid.html))

Pendant très longtemps, les produits de protection solaire n'ont protégé la peau que des effets des UVB, car on ignorait les effets néfastes des UVA. Les efforts de la recherche de L'Oréal, dans le domaine de la photoprotection, se sont concentrés sur la recherche de molécules absorbant dans le domaine UVA et UVB et sur le développement de formules stables à la lumière.

Ces recherches ont abouti principalement à la synthèse de 2 filtres.

Ainsi le Mexoryl SX<sup>®</sup>, un filtre UVA hydrosoluble et photostable, a été breveté en 1982. Les premiers produits solaires contenant du Mexoryl SX<sup>®</sup> furent lancés en 1992. C'est aujourd'hui encore le seul filtre spécifiquement UVA du marché à réunir toutes ces propriétés.

Puis le Mexoryl XL<sup>®</sup> (dometrizole trisiloxane), également photostable, assurant une protection équilibrée dans le domaine UVA et UVB et présentant un caractère lipophile, fut breveté en 1988. Aujourd'hui, le Mexoryl XL<sup>®</sup> a été lancé dans différents produits solaires du groupe L'Oréal. Le Mexoryl XL<sup>®</sup> possède deux pics d'absorption, l'un dans l'UVB, l'autre dans l'UVA, également efficace, photostable et toléré, et qui représente un complément idéal au Mexoryl SX<sup>®</sup>.

([http://www.skincare.fr/int/\\_fr/topic/topic\\_sousrub.aspx?tc=SKIN\\_SCIENCE\\_ROOT%5ETHE\\_SUN\\_BE\\_CAUTIOUS%5ESUN\\_CAPITAL\\_AND\\_PHOTOPROTECTION&cur=SUN\\_CAPITAL\\_AND\\_PHOTOPROTECTIONx](http://www.skincare.fr/int/_fr/topic/topic_sousrub.aspx?tc=SKIN_SCIENCE_ROOT%5ETHE_SUN_BE_CAUTIOUS%5ESUN_CAPITAL_AND_PHOTOPROTECTION&cur=SUN_CAPITAL_AND_PHOTOPROTECTIONx))

Exposé aux UV, le Mexoryl SX<sup>®</sup> subit une photoisomérisation réversible, suivie par une photo-excitation. L'UV absorbée est ensuite libérée sous forme d'énergie thermique, sans pénétrer dans la peau. (<http://en.wikipedia.org/wiki/Ecamsule>)

Aux États-Unis, les produits de protection solaire sont des médicaments en vente libre. Plusieurs produits de protection solaire contenant de l'acide terephthalylidène dicamphor sulfonique (Mexoryl SX<sup>®</sup>) ont été approuvés par la FDA.

La Commission européenne a évalué l'innocuité de l'acide terephthalylidène dicamphor sulfonique. Sur la base de leur examen, ils ont conclu que l'utilisation de cet ingrédient dans les produits cosmétiques en tant que filtre UV à une concentration maximale de 10% ne poserait pas un danger pour la santé. Ils ont également conclu que cette molécule pourrait être utilisée en association avec d'autres filtres.

La commission s'est basée sur 28 études réalisées sur plus de 2500 participants, âgés de 6 mois à plus de 65 ans.

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques étaient rares et sans gravité. Les effets secondaires les plus fréquents chez les patients étaient de l'acné, des dermatites, une peau sèche, de l'eczéma, des rougeurs anormales, des démangeaisons, de l'inconfort de la peau et les coups de soleil, preuve d'une inefficacité.

(<http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient/terephthalylidene-dicamphor-sulfonic-acid>)

Les essais sur animaux et sur cultures cellulaires indiquent l'absence d'effets mutagènes et cancérogènes. Cependant, les études de sécurité à long terme chez les humains font défaut. Ce filtre n'a provoqué que rarement une irritation de la peau ou une dermatite.

Le Mexoryl SX<sup>®</sup> est acide. Dans les produits commerciaux, on le neutralise par des bases organiques telles que la mono-, di- ou triéthanolamine. Les éthanolamines provoquent parfois une dermatite de contact. S'il y a développement d'une réaction à un produit solaire, le coupable pourrait être la base de neutralisation plutôt que le Mexoryl SX<sup>®</sup> lui-même.

([http://www.smartskin.com/skinprotection/sunblocks/sunblock\\_ecamsule.html](http://www.smartskin.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_ecamsule.html))

La toxicité aigüe du Mexoryl SX<sup>®</sup> a été évaluée à travers des tests sur des animaux (tableau XXVII).

Test	espèces	résultat
Toxicité orale aiguë : une dose unique	Rats : 5 mâles et 5 femelles	Pas de signes cliniques, pas de mortalité, gain de poids normal. LD50 > 1 835 mg / kg
Toxicité dermique aiguë : exposition de 24h sous pansement occlusif puis rinçage	Rats: 10 mâles et femelles	Pas de signes cliniques ni d mortalité Pas d'irritation cutanée. LD50 > 1 637 mg / kg
Irritation cutanée : exposition pendant 4h sous patch occlusif puis observation pendant 72h après retrait du patch	Peau de lapin : 3 mâles et femelles	Non irritant
Irritation oculaire : observation pendant 7 jours après administration de 0,1 mL de solution dans un œil de chaque lapin	Lapin : 6 mâles	Corrosif/irritant léger : effet peut-être dû aux sels de triethanolamine
Sensibilisation cutanée : application cutanée pendant 48h sous patch occlusif. Puis après 14 jours, application d'une solution contenant la même substance	Cobaye : 20 mâles et femelles	Non sensibilisant

Tableau XXVII : Essais concernant la toxicité aiguë du Mexoryl SX®

La toxicité à doses répétées a également été évaluée chez des rats (10 mâles et 10 femelles par groupe de dose) à qui on a administrés *per os* des doses de 100, 300 et 1 000 mg/kg/jour pendant 90 jours. Il n'y a eu aucun signe clinique. Il y avait des variations du poids de la thyroïde chez les animaux mâles nourris par le Mexoryl SX®, cependant il y a des doutes sur la validité de cette observation car les animaux témoins se sont avérés avoir un poids de thyroïde exceptionnellement bas.

On a détecté une phosphorémie chez les mâles traités à des doses élevées à la semaine 4 ainsi qu'une diminution des taux d'albumine et de globuline chez les femelles traitées à des doses élevées à la semaine 13.

Les résultats concluent donc à une absence d'effet dose-dépendant à 300 mg/kg/jour, mais certains effets dose-dépendants au niveau chimique/hématologique à 1 000 mg/kg/ jour.

La génotoxicité du Mexoryl SX® a également été étudiée (tableau XXVIII).

Test	Espèce	Résultat
Essai de mutation reverse	Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 and Escherichia coli WP2uvrA	Pas de bactéries mutées, les contrôles ont donné une réponse appropriée
Essai du micro-noyau sur des cellules de moelle osseuse (2000mg/kg)	Deux groupes de souris de 5 mâles et 5 femelles	Après une administration orale unique, il n'y a pas de dommages observés

Tableau XXVIII : Essais concernant la génotoxicité du Mexoryl SX®  
([http://www.nicnas.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/9164/NA399FR.PDF](http://www.nicnas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0020/9164/NA399FR.PDF))

#### IV-4-3-4-3. Methylbenzylidene camphor = 4-MBC

Le 4-Methylbenzylidene camphre (4-MBC) est un composé organique dérivé du camphre (figure 23) qui est utilisé dans le domaine cosmétique pour sa capacité à protéger la peau des UV, spécifiquement du rayonnement UVB.

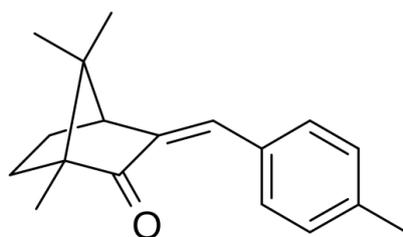


Figure 23 : structure du 4-MBC ([http://en.wikipedia.org/wiki/4-Methylbenzylidene\\_camphor](http://en.wikipedia.org/wiki/4-Methylbenzylidene_camphor))

Il n'est pas approuvé par la FDA aux Etats-Unis. ([http://en.wikipedia.org/wiki/4-Methylbenzylidene\\_camphor](http://en.wikipedia.org/wiki/4-Methylbenzylidene_camphor))

Il peut être utilisé en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 4 %.

Plusieurs avis du Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs (CSCC) ont été rendus entre 1996 et 2008. De plus, suite à la publication de Schlumpf et al. (2001) incriminant le 4-MBC en tant que perturbateur endocrinien en raison d'effets oestrogéniques observés lors de tests *in vitro* et *in vivo* (test utéro-trophique), le CSCC a rendu un avis en 2001 indiquant qu'au vu des connaissances scientifiques actuelles, ce filtre UV ne présentait pas d'effet oestrogénique pouvant altérer la santé humaine.

Toutefois dans son avis adopté le 25 mai 2004 (SCCNFP/0779/04), le CSCC a conclu que l'utilisation du 4-MBC dans les produits de protection solaire était préoccupante indépendamment des effets oestrogéniques précités. En effet, des changements ont été observés dans des études de toxicité à dose répétée chez le rat, notamment au niveau du profil hormonal thyroïdien et de la morphologie de la thyroïde.

L'évaluation par le CSCC des nouvelles données fournies en 2005 a permis de conclure que l'utilisation sans risque du 4-MBC à la concentration maximale de 4 % ne pouvait être établie (SCCP/1042/06).

L'objet du dernier avis du CSSC adopté le 24 juin 2008 (SCCP/1184/08) a donc été de déterminer s'il pouvait être établi que l'utilisation du 4-MBC en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques à la concentration maximale de 4 % ne présentait pas de risque pour le consommateur.

IV-4-3-4-3-1. Avis du CSSC de 1998 (ref. XXIV/1377/96, rev. 1/98)

Cet avis présente plusieurs études dont seule l'étude de toxicité subchronique (90 jours) sera rapportée avec détails dans le rapport du CSSC. Cette étude, réalisée chez le rat est, d'après le CSSC, conforme aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Elle a été en réalité divisée en deux parties (tableau XXIX).

	première partie de l'étude	deuxième partie de l'étude
Nombre d'animaux	20 rats mâles et 20 rats femelles par groupe	même nombre d'animaux par groupe que dans la première partie
Dose et voie d'administration	4-MBC incorporé dans l'alimentation à des doses de : 0, 50, 125 et 312 mg/kg pc. /j.	4-MBC incorporé dans l'alimentation à des doses de 0 et 25 mg/kg pc./j.
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Diminution du poids des femelles traitées par rapport aux témoins</li> <li>-Augmentation du taux d'hémoglobine chez les animaux traités aux deux plus fortes doses (augmentation également notée chez le groupe traité à la plus faible dose mais cette dernière n'est pas significative)</li> <li>-Augmentation du taux de triglycérides chez les mâles traités aux deux plus fortes doses</li> <li>-Taux de cholestérol augmenté mais seulement chez les femelles</li> <li>-Les mâles traités à la plus forte dose ont montré une élévation des taux en T3 (triiodothyronine), T4 (thyroxine) et TSH (thyroestimuline)</li> <li>-Les femelles traitées à la plus forte dose ont présenté une augmentation des taux de T3 à toutes les doses et des taux de T4 aux deux plus fortes doses. Les taux en TSH ont augmenté pour toutes les femelles traitées et ce, quelle que soit la dose</li> <li>- Hypertrophie de l'épithélium des glandes thyroïdiennes associée à une augmentation de l'activité des cellules sécrétoires chez tous les animaux traités</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Augmentation des taux en T4 a été observée chez les femelles traitées sans que cela ne soit observé chez les mâles</li> <li>-Absence de modifications histologiques au niveau de la thyroïde</li> </ul>

Tableau XXIX : Etude de toxicité subchronique chez le rat

Parmi les études présentées dans cet avis, figure une étude de tératogénicité chez le rat. Dans cette dernière, une diminution du poids des fœtus issus des mères traitées à la plus forte dose

(100 mg/kg pc./j.) est observée. Par ailleurs, des retards d'ossification des fœtus sont également rapportés à 30 et 100 mg/kg pc./j.

Le CSSC a donc conclu que l'utilisation du 4-MBC dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 4 %, peut être considérée comme sûre pour la santé des consommateurs.

#### IV-4-3-4-3-2. Avis du CSSC de 2001

Des études *in vitro* et *in vivo* sont décrites dans la publication de *Schlumpf et al.* (2001).

Dans cette publication, le potentiel oestrogénique des filtres UV, dont le 4-MBC, est évalué à l'aide de deux tests *in vitro* et de deux tests *in vivo*. Un test de prolifération cellulaire sur la lignée tumorale humaine MCF-7 où les résultats mettent en exergue une activité agoniste partielle du 4-MBC, 1000 fois plus faible que le composé de référence, le 17 $\beta$ -estradiol. Par ailleurs, le mécanisme de cet effet agoniste passerait par les récepteurs du 17 $\beta$ -estradiol étant donné l'abolition totale de cet effet lorsqu'un antagoniste de ces récepteurs (ICI 182,870) est ajouté.

Le deuxième test *in vitro* utilisé par cette équipe correspond à un test évaluant l'expression de la protéine pS2, protéine régulée par la concentration en œstrogènes. Les résultats montrent que parmi les filtres UV testés, le 4-MBC présente le plus fort taux d'induction de l'expression de la protéine pS2, soit jusqu'à 43,9 % de la réponse induite par la substance de référence, le 17 $\beta$ -estradiol.

Afin d'évaluer le potentiel oestrogénique *in vivo* du 4-MBC, les auteurs ont réalisé un test utéro-trophique chez le rat femelle immature (Long Evans) traitée par voie orale dans l'aliment. Une augmentation significative du poids de l'utérus a été observée à partir de 119 mg/kg pc./j. Il est important de noter que le protocole utilisé par *Schlumpf et al.* (2001) n'est pas conforme à la ligne directrice OCDE relatives au test utéro-trophique (OCDE 440). En effet, ces lignes directrices OCDE 440 ont été publiées en 2007 soit ultérieurement à la date de publication de l'article de *Schlumpf et al.* (2001). Le tableau XXX présente la comparaison entre le protocole utilisé dans l'étude de *Schlumpf et al.* (2001) et celui recommandé par l'OCDE dans le cas de la réalisation de tests utéro-trophiques (OCDE 440).

	Protocole utilisé dans l'étude de Schlumpf et al. (2001)	Protocole recommandé dans la ligne directrice OCDE 440
Administration	Orale (dans l'aliment) 4-MBC repris dans l'éthanol mélangé à l'aliment (garanti sans phytoestrogène) puis évaporation du solvant	Gavage ou injection sous-cutanée Maximum 5 ml/kg
Nombre d'animaux	4-19/dose	Au moins 6/dose
Espèce	Rat Sprague Dawley	Sprague Dawley & Wistar
Durée du traitement	4 jours	3 jours
Âges des animaux	21-25ème jour post-naissance (PN)	Traitement jusqu'au 25ème jour PN maximum
Doses	8 (dont un témoin positif, l'éthynilestradiol, et un témoin négatif)	Au moins deux doses et un contrôle témoin Une dose unique tolérée si étude préliminaire réalisée (pour

		déterminer la dose maximale tolérable, DMT)
Sacrifice	Immédiatement après le dernier traitement	24 h après le dernier traitement

Tableau XXX : Comparaison entre le protocole utilisé dans l'étude de Schlumpf et al. (2001) et celui recommandé par l'OCDE dans le cas de la réalisation de tests utérotophiques (OCDE 440)

Enfin, un test utérotophique chez le rat femelle immature (de souche « hairless », OFA hr/hr) après application topique a été réalisé par Schlumpf et al. (2001). Les conditions de ce test se rapprochent de celles décrites précédemment pour le test utérotophique par voie orale. Des quantités de 137,5 ; 275 et 412,5 mg/kg pc./j. équivalentes à une concentration en 4-MBC dans une émulsion de 2,5 ; 5 et 7,5 % respectivement, ont été appliquées deux fois par jour à 3 ou 4 heures d'intervalle pendant 6 jours. Les animaux ont été immergés dans un bain d'huile d'olive contenant ou non le 4-MBC pendant 15 secondes suivie d'une deuxième application sur le dos à l'aide d'un pinceau. La quantité appliquée a été estimée par pesée de l'animal avant et après application. Les résultats de cette étude montrent une augmentation significative (1,5 fois versus le témoin) du poids de l'utérus chez les groupes traités aux doses de 2,5 et 5 %. L'effet n'est pas proportionnel à la dose puisqu'une courbe « en cloche » est constatée sans pour autant être expliquée par les auteurs. Une saturation de l'absorption à la plus forte dose pourrait expliquer ce phénomène. La première dose sans effet indésirable observable est équivalente à 2,5 % (soit 17,5 mg/kg pc./j en dose interne)

Le CSSC a donné ses conclusions relatives à l'article de *Schlumpf et al.* (2001).

Concernant les études *in vitro* (e-screen assay ; lignée MCF-7), le CSSC conclut que le 4-MBC présente une activité oestrogénique significative mais 1 million de fois plus faible que le composé de référence (17 $\beta$ -estradiol).

Par ailleurs, les tests *in vitro* ne sont pas suffisants à eux seuls pour conclure sur une activité oestrogénique d'un composé.

Concernant les études *in vivo* (test utérotophique), elles ne sont pas conformes aux BPL et des déviations majeures par rapport aux lignes directrices OCDE ont été constatées. De plus, l'activité du 4-MBC est observée pour des doses environ 300 fois supérieures au composé de référence (éthinyloestradiol).

Enfin, le CSSC indique que : « le test utérotophique a une fonction limitée dans l'identification des produits estrogéno-mimétiques et qu'il nécessite un traitement aigu à fortes doses ».

Dans deux tests utérotophiques réalisés par l'industrie (par gavage et par injection sous-cutanée), chez des rats femelles immatures Sprague Dawley (lignes directrices OCDE et BPL respectées), seule une baisse du poids moyen des animaux traités a été observée. Aucun effet sur l'augmentation du poids de l'utérus n'a en revanche été constaté. Néanmoins, le nombre d'animaux par groupe n'est pas spécifié et les données brutes sont absentes.

Ainsi, d'après le CSSC, le 4-MBC ne présente donc pas d'effet oestrogénique pouvant présenter un risque pour la santé des consommateurs. Le CSSC a conclu que l'article de Schlumpf et al. (2001) présentait de nombreux biais méthodologiques et scientifiques.

D'autres essais sont répertoriés dans la littérature scientifique entre 2001 et 2003 concernant le potentiel perturbateur endocrinien du 4-MBC.

Une étude de *Tinwell et al.* (2001) sur la confirmation de l'activité du 4-MBC sur l'utérus chez le rat a été réalisée. Les auteurs ont étudié le potentiel estrogénique du 4-MBC (et d'autres composés) en utilisant les tests suivants : liaison aux récepteurs aux estrogènes *in vitro* ; transactivation des récepteurs aux estrogènes sur modèle de levure ; prolifération cellulaire sur lignée MCF-7 (e-screen assay) ; test utérothrophique chez le rat femelle immature.

Le test de liaison aux récepteurs estrogéniques montre un résultat ambigu sur la capacité du 4-MBC à déplacer le ligand naturel (17 $\beta$ -estradiol) de ses récepteurs (maximum 20 %). Les auteurs précisent que les limites de solubilité du 4-MBC n'ont pas permis d'envisager des concentrations plus élevées. Le test de transactivation des récepteurs aux estrogènes sur modèle de levure montre également un résultat équivoque puisqu'un effet légèrement au-dessus du bruit de fond et rapidement en saturation de l'activité transcriptionnelle du gène rapporteur (luciférase) est observé. Les auteurs expliquent le phénomène par une élimination du composé à l'extérieur de la levure. Il s'agirait peut-être d'une limite dans l'absorption du composé à travers la paroi cellulaire des levures, connue pour être moins perméable que les cellules de mammifères. Cette perméabilité moindre constitue d'ailleurs une des limites de ce modèle. Le troisième test *in vitro* montre un effet sur la prolifération des cellules MCF-7 à partir de 10  $\mu$ M de 4-MBC. Enfin, le test utérothrophique chez le rat femelle immature a été réalisé selon un protocole non conforme à la ligne directrice de l'OCDE relative au test utérothrophique (OCDE 440). En effet, comme dans le cas de la publication de Schlumpf et al. (2001) précitée, cette ligne directrice OCDE 440 a été publiée en 2007 soit ultérieurement à la date de publication de l'article de Tinwell et al. (2001).

Les auteurs observent une augmentation significative du poids de l'utérus chez tous les groupes traités par le 4-MBC aussi bien par gavage avec un effet-dose (1,5 à 2 fois le témoin), que par injection sous-cutanée sans effet-dose (1,3 fois le témoin). Des signes de toxicité sont observés à la plus forte dose (baisse du poids corporel).

Un autre essai de Ma et al. (2003) étudie le développement d'un test cellulaire de transactivation des récepteurs aux androgènes pour évaluer le potentiel perturbateur endocrinien des filtres UV, y compris le 4-MBC. Lorsque les cellules (lignée MDA-kb2) sont exposées au mélange comprenant le produit de référence androgénique et le produit à étudier, l'effet anti-androgénique de ce dernier se visualise par une diminution de l'expression du gène rapporteur induit par le produit de référence seul. Les résultats montrent que le 4-MBC ne présente pas d'activité anti-androgénique.

#### IV-4-3-4-3-3. Avis du CSSC de 2004 (SCCNFP/0779/04)

Dans cet avis de 2004 (SCCNFP/0779/04), sont analysées par le CSSC des données relatives aux effets du 4-MBC sur la glande thyroïdienne. Ces données ont été versées par l'Industrie. Ainsi, le CSSC a été saisi par la Commission européenne afin de fournir une nouvelle évaluation du risque lié à l'utilisation du 4-MBC dans les produits cosmétiques.

#### IV-4-3-4-3-3-1. Toxicité sub-aigüe et subchroniques

Le tableau XXXI résume les études réalisées ayant pour but de démontrer les effets du 4-MBC sur la fonction thyroïdienne.

Effets thyroïdiens chez l'animal			
Espèces	Doses	Durée et voie d'administration	Conclusion
Rat (Wi-AF/Han) (n=10/sexe/dose)	0 ; 30 ; 300 mg/kg pc./j. dans de l'huile de cacahuète	17 jours ; gavage	Principaux effets observés chez les rats traités à 300 mg/kg pc. /j. : augmentation significative du taux de TSH ; augmentation significative du poids de la thyroïde pour les deux sexes ; baisse significative de la taille de la prostate aux deux doses testées de 30 et 300 mg/kg pc./j.
Rat (n=10/sexe/dose) même protocole expérimental que dans l'étude précédente	Dose unique : 1000 mg/kg pc./j Un groupe contrôle positif pour la thyroïde, traité par 20 mg/kg pc./j. de propylthiouracil (substance hypothyroïdienne), a été intégré au protocole de l'étude	28 jours; gavage Le protocole n'est pas conforme à une ligne directrice internationale, de type OCDE	Hausse du taux en T3 et baisse du taux en T4 ; baisse de la thyroxine ; augmentation du poids des glandes surrénales ; hausse du poids de la thyroïde ; baisse du poids de la prostate Confirmation des effets sur la thyroïde
Chien Beagle (environ 9 mois) (n=1/sexe)	Doses quotidiennes croissantes de 4-MBC de J1 à J4 puis une dose fixe jusqu'à J14 : 20 mg/kg pc./j. J1 100 mg/kg pc./j. J2 500 mg/kg pc./j. J3 2500 mg/kg pc./j. J4 500 mg/kg pc./j. J5-J14	14 jours ; aliment	Hausse des taux en T3 et en T4 Biais méthodologiques D'après les auteurs, il n'existe pas d'effet associé au traitement. Le chien mâle a fait l'objet d'une faible augmentation de l'activité thyroïdienne
Chien Beagle (n=2/sexe)	0 mg/kg pc./j. J1 20 mg/kg pc./j. J4 100 mg/kg pc./j. J8 500 mg/kg pc./j. J11-21	21 jours ; gavage	Tendance à l'augmentation des hormones thyroïdiennes T3, T4 et TSH avant et après traitement Biais méthodologiques Selon les auteurs, il n'existe pas d'effet associé au traitement. Les données de cette étude ne sont pas assez précises pour conclure.

Rat (Wi-AF/Han) (20/sexe/dose)	La moitié est en récupération pendant 1 mois après le traitement à des doses de : 0 ; 50 ; 125 ; 312 mg/kg pc./j. Un groupe témoin positif traité avec le propylthiouracil (à une dose de 20 mg/kg pc./j inclus au protocole)	13 semaines ; aliment	Hausse du taux de T3 avec un effet dose-dépendant à toutes les doses. Augmentation non significative de la T4 à la dose la plus élevée. Hypertrophie et hyperplasie thyroïdienne significative à toutes les doses chez la plupart des animaux versus le groupe témoin. Incertitude sur l'identification du groupe (avec ou sans récupération)
Rat (20/sexe/dose)	La moitié est en récupération pendant 1 mois après le traitement à une dose unique de : 25 mg/kg pc./j.	13 semaines ; Nourriture	Hausse non significative du taux de T4 mais sans effet biologique selon les auteurs

Tableau XXXI : Résumé des résultats des études investiguant les effets thyroïdiens chez l'animal  
(d'après SCCNFP/0779/04)

#### IV-4-3-4-3-3-2. Etudes d'embryotoxicité/tératogénèse

Le tableau XXXII résume les études montrant les tests d'embryotoxicité sur l'animal.

Effets embryotoxiques et tératogènes chez l'animal			
Espèces	Doses	Durée et voie d'administration	Conclusion
Lapin (souche non spécifiée) (n=3/dose)	0 ; 25 ; 50 ; 100 mg/kg pc./j. dans de l'huile d'arachide	6ème-10ème jour de gestation ; gavage	Aucun effet tératogène ni aucune toxicité fœtale bien que le nombre de petits soit anormalement faible d'après le CSSC
Rats femelles Wistar (n=25/dose)	0 ; 10 ; 30 ; 100 mg/kg pc./j. dans de l'huile d'arachide	6ème-16ème jour de gestation; gavage dans huile de tournesol	Baisse du poids corporel à la forte dose des mères et des fœtus Troubles de l'ossification du sternum, observés chez les fœtus femelles des mères traitées à 30 et 100 mg/kg pc./j, alors qu'un retard d'ossification des extrémités a été observé chez les fœtus mâles issus des mères traitées à la plus forte dose (Les auteurs ont conclu que ces observations étaient liées à

			la souffrance maternelle sans explication plus détaillée)
Œuf de poule (n=20/dose)	0 ; 0,1 ; 0,5 ; 1 ; 5 ; 10 mg/œuf (véhicule non précisé)	1 dose J1 d'incubation et 1 dose J5 d'incubation	Aucun effet n'a été observé sur le développement des embryons

Tableau XXXII : Résumé des résultats des études investiguant les effets embryotoxiques et tératogènes chez l'animal (d'après SCCNFP/0779/04)

#### IV-4-3-4-3-3. Etudes de reprotoxicité

Le tableau XXXIII résume une étude du SCCP sur la reprotoxicité chez le rat.

Etude de reprotoxicité	
Espèce	rats femelles Wistar (n=10/dose)
Doses	0 ; 12,5 ; 25 et 50 mg/kg pc./j
Durée et voie d'administration	28 jours avant l'accouplement puis au cours de la gestation et de la lactation
Conclusion	Aucune anomalie significative concernant les fonctions reproductives des femelles F0 c'est-à-dire les femelles gestantes (poids des organes, dosages hormonaux ou données de fertilité) Diminution significative de la FSH rapportée chez les mâles de la génération F1 à partir de 25 mg/kg pc./j. (les auteurs expliquent cette baisse par une variation due à la période de la puberté, plutôt qu'à une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire)

Tableau XXXIII : Résumé des résultats des études concernant la toxicité pour la reproduction

#### IV-4-3-4-3-3-4. Effets thyroïdiens et hypophysaires chez l'Homme après application topique

Le tableau XXXIV résume les effets thyroïdiens et hypophysaires chez l'Homme.

Effets thyroïdiens et hypophysaires chez l'Homme			
	Doses	Durée, voie d'administration et paramètres évalués	Conclusion
Etude 1 (n=2 hommes et 2 femmes)	150 mg T=0 150 mg T=3 h sur 1000 cm <sup>2</sup>	Application cutanée répétée 2 fois toutes les 3 heures puis rinçage Dosage de la TSH, T3 et T4 avant l'application (T=0) puis à 3, 4, 6, 12, 24 et 48 heures	Augmentation du taux de TSH chez les femmes Augmentation du taux de T3 chez une des 2 femmes et augmentation du taux de T4 chez l'autre femme (Nombreuses incertitudes subsistent quant au protocole de cette étude (temps des prélèvements, choix de la formulation galénique, technique de dosage).

			L'augmentation des taux hormonaux en T3, T4 et TSH chez les femmes volontaires de cette étude confirment les résultats rapportés dans les études chez l'animal
Etude 2 (n=5 hommes et 4 femmes)	2 x 0,25 mg Sur 1200 cm <sup>2</sup>	Une fois par semaine application topique d'une pommade dosée à 5 % en 4-MBC pendant une semaine puis d'une crème sans 4-MBC pendant les deux semaines suivantes. 24 heures après le début du traitement, il a été administré de la TRH) aux volontaires afin de stimuler la sécrétion de TSH. Le protocole expérimental n'est pas expliqué de manière exhaustive	Diminution de la synthèse de TRH, hormone hypophysaire impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdienne via la TSH. Après 4 heures, une augmentation du taux de TSH chez tous les sujets a été observée mais ce dernier est revenu à la normale après 48 heures. Baisse significative de taux de T3 et de T4 après 48 heures (insuffisante pour entraîner un effet biologique selon les auteurs)
Etude 2 (n=24 hommes et 24 femmes)	2 x 150 mg 1200 cm <sup>2</sup> total	Application cutanée 2 fois par jour pendant 14 jours TSH, T3, T4 et la TBG	Aucun effet observé mais il est important de noter que le premier prélèvement a été réalisé avant l'application puis le second juste après l'application alors que les prélèvements suivants semblent avoir été réalisés au plus tôt 4 jours après la fin des 14 jours de l'étude

Tableau XXXIV : Résumé des résultats des études explorant les effets thyroïdiens et hypophysaires chez l'Homme (d'après SCCNFP/0779/04)

#### IV-4-3-4-3-3-5 Conclusion du CSSC

Au regard de l'ensemble des résultats rapportés, il semble que le 4-MBC perturbe les fonctions thyroïdiennes chez le rat. Ces résultats ne sont pas observés chez le chien (les fonctions thyroïdiennes seraient altérées uniquement à fortes doses). Cependant, des biais méthodologiques (nombre d'animaux, temps d'exposition) sont observés dans ces mêmes étude. Les études réalisées chez l'Homme ne mettent pas en évidence un effet thyroïdien d'après les auteurs ; cependant, la faible surface utilisée (maximum 1200 cm<sup>2</sup> versus 17 500 cm<sup>2</sup> dans le cas d'un produit de protection solaire appliqué sur le corps entier) ne représente pas des conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation.

Une perturbation thyroïdienne peut être suspectée chez l'Homme même s'il existe une grande différence d'activité thyroïdienne entre l'espèce humaine et le rat. Toutefois, il n'est pas possible

d'exclure la présence d'effets thyroïdiens chez l'Homme sans en avoir montré le mécanisme d'action impliqué dans les effets observés chez le rat.

Les études de tératogénicité chez le rat mettent en évidence des troubles de l'ossification du sternum à partir de la dose de 30 mg/kg pc./j. tandis qu'une autre étude chez le lapin, cette fois, ne révèle pas de tels effets.

D'autres études sont présentes dans la littérature scientifique entre 2004 et 2005 concernant le potentiel perturbateur endocrinien du 4-MBC.

Une première étude de *Schlumpf et al.* (2004a) fait état de l'étude du potentiel estrogénique du 4-MBC (et d'autres substances) à l'aide de deux tests *in vitro* et d'un test *in vivo*. Ces derniers correspondent à des tests : de prolifération cellulaire sur la lignée tumorale humaine MCF-7, estrogénodépendante (screen assay) ; d'affinité ligand récepteur (ER $\alpha$  ou ER $\beta$ ) (Ligand binding assay) ; utérotrophique chez le rat femelle immature.

Le test *in vitro* de prolifération cellulaire montre que le 4-MBC induit une hyperprolifération cellulaire. Le test *in vitro* d'interaction ligand-récepteur montre que le 4-MBC se lie préférentiellement aux récepteurs estrogéniques ER $\beta$ .

Enfin en ce qui concerne le test utérotrophique chez le rat femelle immature, comme vu précédemment pour les publications de Schlumpf et al. (2001) et Tinwell et al. (2001), le protocole utilisé dans cette publication n'est pas conforme à la ligne directrice 440 étant donnée qu'elle est parue ultérieurement à la publication du présent article (Schlumpf et al., 2004a).

Les résultats montrent que le 4-MBC dans les conditions expérimentales décrites par les auteurs induit une augmentation significative du poids de l'utérus chez les animaux traités à la dose unique de 300 mg/kg pc./j. Le choix de la dose est justifié par une étude précédente qui a montré que la dose maximale tolérable était de 1000 mg/kg pc./j. Les auteurs ont donc choisi la dose de 300 mg/kg pc./j.

Une deuxième étude de Schlumpf et al. (2004b) récapitule des résultats précédemment publiés sur l'effet oestrogénique de plusieurs filtres UV parmi lesquels figure le 4-MBC. Par ailleurs, les auteurs publient les résultats d'une étude démontrant l'effet de ces filtres UV, dont le 4-MBC, sur le développement pré- et post-natal. Des groupes de mâles et femelles rats Long Evans de génération parentale (F0) ont été traités per os pendant 10 semaines à plusieurs doses de 4-MBC (0,7 ; 7 ; 24 ; 47 et 70 mg/kg pc./j.). Puis, après accouplement, les femelles ont été traitées pendant toute la gestation et la lactation tandis que la génération F1 a reçu le traitement jusqu'à l'âge adulte. Le choix des doses est basé sur les études décrites précédemment par Schlumpf et al. (2001 ; 2004). A la dose de 70 mg/kg pc./j., une baisse de la natalité a conduit à l'arrêt du traitement des animaux à cette dose. La méthodologie décrite est très succincte tandis qu'aucune référence à des lignes directrices n'est spécifiée.

Les effets suivants ont été observés : baisse dose-dépendante du poids corporel des femelles gravides ; diminution de la taille de la portée et du taux de survie à deux semaines à 24 et 47 mg/kg pc./j ; augmentation du poids de la thyroïde pour les groupes traités à 24 et 47 mg/kg pc./j pour les générations F0 et F1 avec un effet plus prononcé pour F1 ; retard de puberté chez les mâles pour tous les groupes traités dès la plus faible dose ; augmentation du poids de l'utérus et des ovaires pour la génération F1. La première dose avec effet est celle de 7 mg/kg pc./j. en ce qui concerne des perturbations endocriniennes (poids de l'utérus).

Enfin, une troisième étude de Durrer et al. (2005) concerne la toxicité sur une génération chez le rat. Ils ont aussi analysé l'expression de gènes cibles codant pour des récepteurs tels que les récepteurs estrogéniques ER $\alpha$ , ER $\beta$ , PR (récepteur à la progestérone), AR (récepteurs androgéniques) et IGF-1 (insuline growth factor). Le protocole expérimental est le même que celui décrit dans la publication précédente (Schlumpf et al., 2004b) et il s'agit de la même équipe de recherche. Les résultats montrent une augmentation du poids de l'utérus chez les animaux traités à la dose de 24 mg/kg pc./j. Cependant, les résultats présentés dans cette publication portent à confusion. En effet, il semblerait que cette étude in vivo corresponde à l'étude décrite dans l'article précédent de Schlumpf et al. (2004b).

La deuxième partie de cette publication expose le calcul du taux d'expression de certains gènes cibles impliqués dans les voies endocriniennes. Le taux d'ARNm est ainsi perturbé lorsque les animaux sont traités avec le 4-MBC. Ces résultats confirment le potentiel perturbateur endocrinien du 4-MBC mais ne sont pas suffisants à eux seuls pour pouvoir statuer sur le caractère perturbateur endocrinien de cette même substance.

#### IV-4-3-4-3-4. Avis du CSSC de 2006 (SCCP/1042/06)

Les données suivantes ont été données par l'industrie cosmétique (tableau XXXV)

Espèces	Formulation étudiée	Traitement	Voie d'exposition	Doses	Résultats
Toxicité aigüe chez le rat Wistar	Produit de protection solaire	Application unique	Cutanée	0, 400 et 2000 mg/kg pc./j.	L'exposition systémique aux composés parents et aux métabolites est dose-dépendante. Etude conforme à la ligne directrice OCDE 402.
Toxicocinétique chez 3 volontaires femmes et 3 hommes	Produit de protection solaire	Application unique	Cutanée	22 mg/kg pc./j.	De faibles taux plasmatiques ont été rapportés permettant de suggérer une faible absorption du 4-MBC
Toxicocinétique chez le rat Sprague Dawley (3 mâles et 3 femelles)	4-MBC dans de l'huile de maïs	Traitement unique	Orale	25 et 250 mg/kg pc./j.	Augmentation dose-dépendante de la concentration plasmatique du 4-MBC chez les mâles et les femelles. Métabolisé rapidement par le foie du rat, aboutissant à de faibles taux plasmatiques.
Toxicité répétée chez Rat	Produit de protection solaire	Dose répétée pendant	Cutanée	0, 100, 400 et 2000 mg/kg pc./j.	Il a fallu sacrifier tous les animaux traités à la plus forte dose au 15ème jour de traitement en

Wistar (19 mâles et 19 femelles par groupe sauf pour les groupes contrôle et forte dose constitués de 24 mâles et 24 femelles)		90 jours			raison de réactions cutanées sévères. A cette dose, les animaux ont une perte de poids significative dès le 8ème jour de traitement (les auteurs indiquent que les anomalies constatées ne sont pas à relier au traitement). A la dose de 400 mg/kg pc./j., les auteurs constatent (sans donner davantage d'information) une légère diminution de T4 et TSH chez les mâles et une légère augmentation de T3 chez les femelles considérée comme mineure. Etude semble être conforme aux lignes directrices 411 de l'OCDE
--	--	----------	--	--	--

Tableau XXXV : Résumé des études soumises par l'Industrie dans l'avis du CSSC de 2006 (d'après  
SCCP/1042/06)

Le raisonnement de l'Industrie est basé sur une forte métabolisation du 4-MBC par voie orale suggérant la présence des effets systémiques thyroïdiens rapportés par voie orale comme étant probablement liés aux métabolites du 4-MBC.

L'Industrie indique que par voie cutanée le 4-MBC n'est pas autant métabolisé que par voie orale, il est ainsi fort peu probable que les effets systémiques thyroïdiens observés par voie orale soient observés par voie cutanée et que par conséquent l'utilisation du 4-MBC est considérée comme sûre pour la santé des consommateurs. Ce raisonnement n'est pas acceptable car l'Industrie cosmétique compare des études réalisées dans des conditions très différentes.

L'Industrie cosmétique conclut que le rat constitue un modèle adéquat pour extrapoler les résultats après application topique à l'Homme. Ainsi, l'Industrie considère que le métabolisme et la cinétique chez le rat et chez l'Homme sont équivalents.

Le CSSC précise qu'effectivement le 4-MBC est métabolisé par voie cutanée de manière identique chez l'Homme et chez le rat et ce, de manière qualitative. Mais quantitativement, il existe une différence. La toxicocinétique du 4-MBC et de ses métabolites ne dépend pas uniquement de l'espèce mais également de la voie d'exposition et de la quantité appliquée.

La conclusion du CSSC est qu'il n'est pas certain que l'usage d'un produit de protection solaire contenant 4 % de 4-MBC ne présente pas un risque pour la santé des consommateurs.

Cet avis du CSSC (SCCP/1042/06) n'apporte pas de nouvelles données mais pose plutôt de nouvelles questions. Par ailleurs, il semble que la pénétration cutanée du 4-MBC soit avérée.

D'autres études sont présentes dans la littérature scientifique entre 2006 et 2007 concernant le potentiel perturbateur endocrinien du 4-MBC.

Une étude de *Seidlova-Wuttke et al.* (2006a) compare les effets de l'oestradiol (E2) avec l'OMC et le 4-MBC sur plusieurs paramètres utérins, vaginaux et osseux (tableau XXXVI).

Une autre étude de *Seidlova-Wuttke et al.* (2006b) compare les effets de l'oestradiol avec l'OMC et le 4-MBC mais cette fois sur le tissu adipeux, les lipides et les hormones pituitaires (tableau XXXVI).

But de l'étude	Durée et voie d'administration	Protocole	Conclusion
Effets <i>in vivo</i> au 4-MBC (et OMC) sur les paramètres vaginaux, osseux et utérin de rats femelles Sprague-Dawley ovariectomisées et analyse de l'expression de plusieurs gènes marqueurs d'un effet perturbateur endocrinien	Exposition chronique (3 mois) par du 4-MBC incorporé dans l'alimentation	Cinq groupes (11 animaux/groupe) : un groupe contrôle non traité, non ovariectomisé ; un groupe ovariectomisé et non traité ; deux groupes traités, à des doses de 57,5 et 250 mg pour 20 g d'aliment ; un groupe traité par de l'estradiol 17 $\beta$ (E2), témoin positif, avec une dose de 0,6 mg pour 20 g d'aliment	Conforme à aucune ligne directrice de l'OCDE. Le 4-MBC perturbe l'épaisseur des tissus utérins (épithélium ; endomètre ; myomètre) aux deux doses testées tandis que le poids de l'utérus augmente uniquement à la plus forte dose. L'épaisseur du vagin est aussi augmentée, cette fois-ci aux deux doses. Le 4-MBC aurait également un effet protecteur contre l'ostéoporose provoquée par l'ovariectomie. Cette étude ne précise pas les doses journalières par unité de poids corporel que les animaux ont ingérées.
Les marqueurs d'exposition sont dans cette étude des marqueurs métaboliques (lipides, triglycérides) et les hormones hypophysaires. Deux doses journalières de 50 et 250 mg pour 20 g de nourriture sont administrées aux animaux.		Idem	Aucune toxicité n'a été observée à la plus forte dose. Après 3 mois de traitement au 4-MBC, le poids utérin est légèrement augmenté tandis que les taux de LH et TSH augmentent significativement. L'hormone T4 est quant à elle diminuée tandis que la T3 augmente légèrement. Par ailleurs, une perturbation des quantités des triglycérides est également observée, associée à une baisse du poids corporel par rapport aux animaux témoins ovariectomisés non traités. effet significatif du 4-MBC sur les hormones hypophysaires et thyroïdiennes

Tableau XXXVI : Etudes concernant l'effet perturbateur endocrinien du 4-MBC de *Seidlova-Wuttke et al.*

Une autre étude de Maerkel et al. (2007) s'intéressant aux développement de rats exposés au 4-MBC comme perturbateur endocrinien et de Durrer et al. (2007) s'intéressant à la sensibilité oestrogénique après une exposition au 4-MBC sont décrits tableau XXXVII.

	Etude de Maerkel et al.	Etude de Durrer et al.
Espèce	Rat	Rat
Protocole	Le même que Schlumpf et al. (2004)	Le même que Schlumpf et al. (2004)
Résultat	Augmentation du poids de la thyroïde et du taux de T3 chez les animaux de la génération F1 traités et ce, à toutes les doses mais de manière plus prononcée pour les animaux traités à des doses de 24 et 47 mg/kg pc./j.	Retard dans la puberté chez les mâles uniquement (mis en évidence par la séparation du prépuce) à partir de 7 mg/kg pc./j. (facteur non étudié à la dose de 0,7 mg/kg pc./j.). Le poids corporel à la puberté est inchangé chez les mâles tandis qu'il diminue chez les femelles. Par ailleurs, plusieurs effets sont observés chez la génération F1 traités : diminution du poids relatif de la prostate ; augmentation du poids des testicules ; diminution du poids de l'épididyme à la plus forte dose
Remarque	proche des lignes directrices OCDE 415	proche des lignes directrices OCDE 415

Tableau XXXVII : Etudes sur le potentiel endocrinien du 4-MBC réalisées en 2007

#### IV-4-3-4-3-5. Avis du CSSC de 2008 (SCCP/1184/08)

En 2004, le CSSC a demandé des données supplémentaires concernant d'autres conditions d'exposition au 4-MBC dans un usage cosmétique, comme la voie orale dans le cas d'un usage de rouge à lèvres. Il a aussi demandé des données sur l'absorption cutanée conformes aux lignes directrices existantes en incluant les facteurs pouvant interférer sur les résultats. Ces données ont été fournies ultérieurement par l'Industrie. Ainsi, l'Industrie cosmétique a transmis de nouvelles données en 2007. Sur les différentes conditions d'exposition, l'Industrie indique que le 4-MBC n'est plus utilisé dans les rouges à lèvres et peut être utilisé pour protéger les formulations (<0,5 %) et dans les produits d'hygiène et de soins mais à des concentrations moindres par rapport à l'utilisation du 4-MBC en tant que filtre UV pour protéger la peau (pour rappel 4 %).

Toutefois, l'Afssaps rappelle que l'utilisation de produit de protection solaire, au cours de l'exposition solaire, n'empêche pas d'utiliser d'autres crèmes le matin et/ou le soir avant et après l'exposition solaire.

Quelques études réalisées chez le rat et chez l'homme sont résumées tableau XXXVIII.

	Espèces	Doses et voie d'administration	Résultats
Etude de tératogénèse	Rats	Gavage à des doses de 0, 10, 30 et 100 mg/kg pc./j.	A la forte dose, le poids des fœtus est significativement plus faible que dans les autres groupes. Le degré d'ossification du sternum est plus faible à la dose intermédiaire et à la forte dose ; l'ossification des extrémités est retardée chez les mâles à la forte dose
Etude de toxicocinétique	Homme	Administration unique cutanée d'un produit solaire contenant du 4-MBC	L'étude fournie par l'Industrie inclut uniquement 6 personnes (3 femmes et 3 hommes), âgées de 20 à 34 ans donc non acceptable
Etude de toxicocinétique	Homme	Administration répétée cutanée d'un produit contenant du 4-MBC	Modifications des hormones thyroïdiennes Aucune information n'est fournie sur le nombre de participants à l'étude ni sur le dosage des hormones

Tableau XXXVIII : Résultats d'études transmises par l'Industrie cosmétique sur le 4-MBC

D'autres études sont présentes dans la littérature scientifique entre 2008 et 2009 concernant le potentiel perturbateur endocrinien du 4-MBC.

Une étude de Hofkamp et al. (2008) dont le protocole est proche de celui recommandé par la ligne directrice OCDE 415 porte notamment sur l'effet du 4-MBC sur le développement de la prostate chez le fœtus rat.

Les résultats mettent en évidence une perturbation de la croissance in utero de la prostate à la plus forte dose (7 mg/kg pc./j.). Par ailleurs, il est à noter que ces modifications diffèrent selon les régions corporelles (ventrales, dorso-crânienne, dorso-caudale, latérales et dorso-latérale).

Une autre étude de Faass et al. (2009) évalue l'effet du 4-MBC sur le comportement sexuel du rat, le cycle menstruel et l'expression de gènes cibles tels que ceux codant pour les récepteurs oestrogéniques ER $\alpha$ , ER $\beta$ , le SRC-1 (Steroid receptor coactivator-1) et le récepteur à la progestérone dans différentes régions du cerveau après un traitement per os pré- et post-natal. Cette étude qui est aussi réalisée sur la génération F1 peut être associée aux lignes directrices OCDE 415.

Dans cet article, seul le comportement sexuel a réellement été évalué. En effet, les résultats sur le cycle menstruel et sur l'expression de gènes cibles sont issus d'études antérieures mais non publiées. Pour étudier l'effet du 4-MBC sur le comportement sexuel, des femelles traitées ou non sont accouplées à des mâles non traités. Selon les caractères décrits ci-dessous, le traitement des femelles perturbe leur comportement sexuel : capacité des femelles à attirer les mâles (sauts ; oreilles agitées) ; nombre d'accouplements réalisés par le mâle ; nombre de position d'« acceptations » à l'accouplement par la femelle (lordoses) indépendant du nombre d'accouplements réels.

Concernant le cycle menstruel, le traitement des femelles au 4-MBC ne perturbe pas ce paramètre tandis que l'expression des gènes cibles est, quant à elle, perturbée.

#### IV-4-3-4-3-6 : Analyses des études sur l'effet perturbateur endocrinien du 4-MBC

Concernant l'analyse critique de la littérature effectuée par l'Afssaps Il est recensé 13 publications portant sur l'effet perturbateur endocrinien du 4-MBC depuis 2001. Dans la plupart des publications, le protocole expérimental utilisé n'est pas détaillé et ne permet donc pas de juger de la qualité scientifique et par là même de la validité pour une utilisation dans l'évaluation du risque. Néanmoins, d'une manière générale les études semblent acceptables pour se forger une opinion sur le profil toxicologique. Parmi l'ensemble de ces études, 11 sont issues du même laboratoire (Institut de Pharmacologie et de Toxicologie, Suisse). Les auteurs ajoutent et mêlent des données entre les articles sans préciser si le travail présenté dans chaque publication est issu d'une nouvelle étude *in vivo* ou non.

Le tableau XXXIX récapitule l'ensemble des études de cette revue de la littérature.

Etude	Date	Marqueur
Schlumpf et al.	2001	Utérotrophique
Tinwell et al.	2001	Utérotrophique
Schlumpf et al.	2004	Utérotrophique
*Schlumpf et al.	2004	Utérotrophique
*Durrer et al.	2005	Utérotrophique
Seidlova-Wuttke. et al.	2006	Exposition chronique
Seidlova-Wuttke et al.	2006	Exposition chronique
*Maerkel et al.	2007	Toxicité sur une génération (poids de la thyroïde en F1)
Durrer et al.	2007	Toxicité sur une génération (poids de la prostate en F1)
Hofkamp et al.	2008	Toxicité sur une génération (poids de la prostate en F1)
Faass et al.	2009	Toxicité sur une génération (comportement sexuel)

\*même étude

Tableau XXXIX : Récapitulatif des études majeures réalisées avec du 4-MBC et présentées dans l'analyse des études issues de la littérature scientifique

Il conviendrait qu'une nouvelle étude de multigénération menée selon les lignes directrices de l'OCDE soit réalisée afin de s'assurer de l'absence du risque pour le consommateur dans les conditions d'utilisation.

(Saisine ansm :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/33fee8386bec681ef88e0f2c0a898280.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/33fee8386bec681ef88e0f2c0a898280.pdf))

#### IV-4-3-4-4. Drometrizole trisiloxane = Mexoryl XL®

Le Drometrizole Trisiloxane (figure 24) peut être utilisé comme filtre UV dans les cosmétiques et produits de soins à une concentration maximale de 15%.

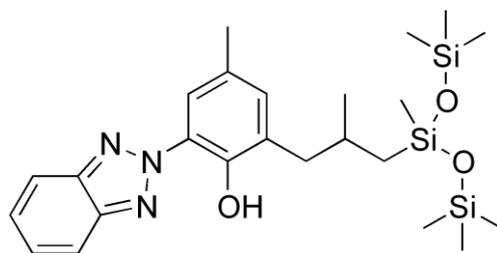


Figure 24 : Structure du Drometrizole trisiloxane  
([http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drometrizole\\_trisiloxane.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drometrizole_trisiloxane.png))

Le Mexoryl XL® avec deux pics d'absorption, l'un dans l'UVB, l'autre dans l'UVA, est un filtre efficace, photostable et bien toléré. Il représente un complément idéal au Mexoryl SX®.  
([http://www.skin-science.fr...SUN\\_CAPITAL\\_AND\\_PHOTOPROTECTION&cur=SUN\\_CAPITAL\\_AND\\_PHOTOPROTECTION](http://www.skin-science.fr...SUN_CAPITAL_AND_PHOTOPROTECTION&cur=SUN_CAPITAL_AND_PHOTOPROTECTION))  
N)  
Les données concernant ce filtre UV sont peu nombreuses (tableau XXXX).

Tests	Résultats
Evaluation de la toxicité aiguë	Par voie orale, faible toxicité
Evaluation de l'irritation et corrosivité	Résultats favorables
Evaluation de la toxicité chronique / subchronique	Toxicité à dose répétée (90j) administration orale : faible toxicité
Evaluation de la toxicité sur la reproduction	Aucun signe embryotoxique ou tératogène
Evaluation de la génotoxicité / cancérogénicité	Aucune preuve de potentiel mutagène ou photo-mutagène
Evaluation sur l'allergénicité / sensibilisation	Aucune preuve d'allergénicité, ni de photoallergénicité
Absorption percutanée	Très faible, conduisant à une "marge de sécurité" importante

Tableau XXXX : Données sur la toxicité du Drometrizole trisiloxane  
(<http://cosmeticsinfo.org/ingredient/drometrizole-trisiloxane-0>)

#### IV-4-3-4-5. Benzylidene camphor sulfonic acid = Mexoryl SL®

Le Mexoryl SL® (figure 25) peut être utilisé comme filtre UV dans les cosmétiques et produits de soins à une concentration maximale de 6% (exprimée en acide).

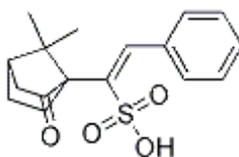


Figure 25 : Structure du Benzylidene camphor sulfonic acid  
([http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB0959458.htm](http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0959458.htm))

Aucune opinion du SCCP n'est disponible.

#### IV-4-3-4-6. Polyacrylamido methylbenzylidene camphor = Mexoryl SW®

La Commission européenne a procédé à une évaluation de la sécurité des Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor. Sur la base de leur examen, la commission a conclu que l'utilisation de cet

ingrédient dans les produits cosmétiques en tant que filtre UV à une concentration maximale de 6% ne poserait pas de problème en terme d'innocuité.

(<http://cosmeticsinfo.org/ingredient/polyacrylamidomethyl-benzylidene-camphor>)

Aucune opinion du SCCP n'est disponible.

#### IV-4-3-5. Les dérivés du benzimidazole

Il s'agit de l'acide phenylbenzimidazole sulfonique (Ensulizole) (figure 26) qui peut être utilisé à une concentration maximale de 8%. C'est un filtre solaire protégeant surtout des UVB.

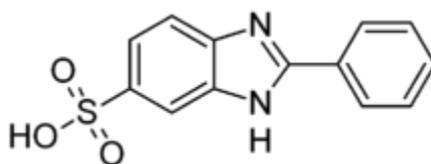


Figure 26 : structure de l'ensulizole ([http://en.wikipedia.org/wiki/Phenylbenzimidazole\\_sulfonic\\_acid](http://en.wikipedia.org/wiki/Phenylbenzimidazole_sulfonic_acid))

Parce que l'acide phenylbenzimidazole sulfonique est soluble dans l'eau, il a la particularité d'avoir une texture plus légère. En tant que tel, il est souvent utilisé dans les crèmes solaires ou hydratantes dont l'objectif esthétique est une finition non grasse.

([http://en.wikipedia.org/wiki/Phenylbenzimidazole\\_sulfonic\\_acid](http://en.wikipedia.org/wiki/Phenylbenzimidazole_sulfonic_acid))

Ce filtre UV également appelé ensulizole, est approuvé par la FDA. On le retrouve souvent dans les formulations cosmétiques car il absorbe fortement aux longueurs d'onde UVB et présente une bonne solubilité dans l'eau.

##### IV-4-3-5-1. La toxicité aiguë de l'ensulizole

Quelques études sur l'animal ont été réalisées afin d'analyser la toxicité aiguë de l'ensulizole (tableau XXXXI).

Voies d'administration	Espèces	Résultats
Voie orale aux doses de 1000, 1280 et 1600 mg/kg pendant 14 j	Rats Wistar : 5 mâles et 5 femelles par dosage (30 animaux au total)	Immédiatement après administration : hypokinésie, démarche chancelante, respiration lente. A la plus forte dose, 25 min après l'administration, poils hérissés et dyspnée (3 sur 10 sont morts). Aucunes anomalies aux autres doses ni le second jour pour les survivants à la dose la plus élevée
Voie orale Dose max à 6600 mg/kg	Rats mâles Wistar : par groupe de 5	Absence de signes de toxicité

Voie orale à la dose de 1600 mg/kg	Rats Wistar : 5 mâles et 5 femelles (10 animaux au total)	Immédiatement après administration : hypokinésie, démarche chancelante, respiration lente. 15 min après ils ont les poils hérissés puis plus rien au bout de 30 min. Aucune anomalie 24 h après le début de l'étude
Voie orale avec une dose de 6600 mg/kg max pendant 14j	Souris mâles par groupe de 5	Absence de signe de toxicité
Voie orale 8 doses entre 640 et 5000mg/kg	Souris mâles : 10 par dose	Aucun signe de toxicité 1 mort dose-dépendante et non due à la substance
Voie cutanée (sel sodique) 3000mg/kg pendant 24h	Rats Wistar : 5 mâles et 5 femelles	Aucune anomalie
Voie cutanée (sel triethanolamine) 3000mg/kg pendant 24h	Rats Wistar : 5 mâles et 5 femelles	1 mort non substance dépendant Aucune anomalie

Tableau XXXXI : Etudes sur la toxicité aigue de l'ensulizole  
([http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_079.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_079.pdf))

#### IV-4-3-5-2. Irritation cutanée et muqueuses

Quelques études ont été faites sur des lapins en particulier des lapins albinos. Aucune anomalie n'a été mise en évidence. Dans une étude, seul un lapin montre un léger érythème à J4 et un autre de légères lésions à J5 et J6. Pour les muqueuses, seul un lapin montre une rougeur de la conjonctive à J1.

On déclare donc l'ensulizole non irritant pour la peau et les muqueuses.

Les tests sur le cochon d'Inde montrent aussi que l'ensulizole n'entraîne pas de sensibilisation de la peau.

#### IV-4-3-5-3. Toxicité à doses répétées

Une étude à doses répétées a été réalisée chez le rat (tableau XXXXII).

Espèce	Rat, Wistar : 30 animaux (15mâles, 15 femelles / dose)
Durée	13 semaines
Doses	0, 100, 330 and 1000 mg/kg

Résultat	3 morts qui ne sont pas dus à la substance (pas de changements pathologiques dus à la substance vus au moment de la necropsie) Aucun signe clinique observé. Taux de protéine augmenté chez les femelles traitées à la plus forte dose mais qui n'est pas dû à la substance (car même taux chez le groupe de contrôle)
----------	--

Tableau XXXXII : Etude de toxicité subchronique de l'ensulizole

([http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_079.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_079.pdf))

#### IV-4-3-5-3. Mutagénicité / Génotoxicité

Des tests sur *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA1538) et *Escherichia coli* (WP2, WP2 uvrA) ne montrent pas de mutagénicité.

Une étude *in vitro* sur lymphocytes humains ne montre pas d'aberrations chromosomiques.

#### IV-4-3-5-4. Reprotoxicité

Une étude sur des rats Wistar à qui on applique une dose de 1000 mg/kg du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour post-coït démontre une absence de toxicité.

([http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_079.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_079.pdf))

#### IV-4-3-5-5. Phototoxicité

Certaines études montrent que cette molécule pourrait faire l'objet d'un mécanisme de photosensibilisation. En effet, Stevenson et Devies (1999) ont montré que l'irradiation UVB de l'ADN *in vitro* en présence de ce filtre conduit à la formation de guanines oxydées. De plus Inbaraj et al. (2002) ont montré que ce composé pouvait générer des espèces réactives de l'oxygène (photo-excitation). (journal of investigative dermatology )

#### IV-4-3-5-6. Données chez l'homme

Les différentes études chez l'homme ne montrent aucune réaction cutanée après application sous patch.

#### IV-4-3-5-7. Etude sur l'effet perturbateur endocrinien

Deux tests *in vitro* ont été réalisés : un sur la liaison aux récepteurs aux œstrogènes et un sur les récepteurs aux androgènes. Il est montré que l'ensulizole ne déplace pas le ligand des récepteurs. Il n'a donc aucune affinité pour ces types de récepteur.

Un test *in vivo* a été réalisé sur des rats immatures afin d'étudier le potentiel oestrogénique de l'ensulizole. Ce test ne révèle aucun signe de toxicité. L'ensulizole n'a donc pas de potentiel oestrogénique.

([http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_079.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_079.pdf))

#### IV-4-3-6. Les dérivés de l'acide acrylique

L'octocrylène est un filtre UV (figure 27) dont la concentration maximale autorisée est de 10% (en acide).

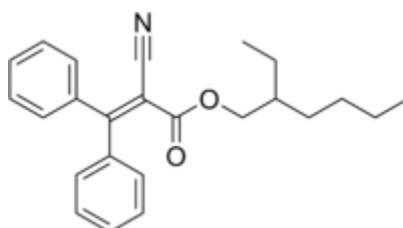


Figure 27 : Structure de l'octocrylène (<http://en.wikipedia.org/wiki/Octocrylene>)

C'est un filtre solaire relativement faible, insuffisant lorsqu'il est utilisé seul. L'octocrylène est très stable. Il augmente le potentiel d'absorption UV d'autres filtres UV, tout en améliorant leur revêtement uniforme sur peau. Il agit comme un stabilisateur.

([http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock\\_octocrylene.html](http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_octocrylene.html))

Il peut être utilisé comme additif aux produits cosmétiques afin de préserver toute dégradation chimique naturelle qui peut se produire lorsque des produits de soins de la peau sont exposés au soleil pendant des périodes prolongées de temps. Le produit chimique peut aussi agir comme un émoullient, conservateur de l'humidité dans la peau pour augmenter l'hydratation cellulaire.

(<http://www.thedermreview.com/octocrylene/>)

L'octocrylène est absorbée dans la peau. Il a été montré dans des études qu'il pouvait promouvoir la génération de radicaux libres potentiellement dangereux. Les répercussions sur la santé ne sont pas claires, mais certains experts ont soulevé des préoccupations qui méritent de plus amples recherches.

([http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock\\_octocrylene.html](http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_octocrylene.html))

C'est pourquoi les concentrations de cet ingrédient sont limitées, car des doses plus importantes pourraient être potentiellement dangereuses. Une toxicité sur la reproduction est un effet secondaire également possible, mais de façon plus minime.

(<http://www.thedermreview.com/octocrylene/>)

Il existe des allergies croisées entre le kétoprofène et l'octocrylène. On trouve de l'octocrylène dans de nombreuses crèmes solaires et cosmétiques anti-âges. Il est probable que les personnes qui se sont sensibilisées en appliquant du kétoprofène deviennent plus réactives à l'octocrylène.

(<http://www.dermatonet.com/danger-risque-creme-solaire.htm>)

Depuis 2003, de nombreux cas de photosensibilisation à cette molécule ont été déclarés avec des allergies de contact et principalement des photoallergies de contact avec des photopatch-tests positifs (tableau XXXVIII).

	Volontaire	Symptômes	Histoire	Résultats
Cas 1	Femme, 57 ans,	Prurit sévère généralisé et une éruption oedémateuse,	Réaction cutanée «allergique» après la	Patch-tests

	coiffeuse, en bonne santé	érythémateuse et vésiculaire affectant le visage, les bras et les épaules, apparue après l'exposition au soleil intense sur les sites d'application d'un écran solaire (+ 60 Anthelios XL <sup>®</sup> )	prise systémique de kétoprofène deux années auparavant	négatifs aux AINS, et à des éléments de protection solaire. Photopatch-test positif à l'octocrylène (++) à J2 et J4. (Anthelios XL 60 + <sup>®</sup> contient de l'octocrylène)
<b>Cas 2</b>	Femme, 35 ans, professeur des écoles	Erythème, éruption vésiculaire limités au visage au cou sur les sites d'application d'un filtre solaire (ISDIN <sup>®</sup> 30 anti-rides) après une exposition modérée au soleil	Plusieurs éruptions cutanées non spécifiques et prurit généralisé après exposition au soleil au cours des dernières années	Patch-tests négatifs aux AINS, et à des éléments de protection solaire. Photopatch-test positif à l'octocrylène (++) au parsol 1789 (++) et au kétoprofène (++) à J2 et J4. L'octocrylène est présent dans l'ISDIN <sup>®</sup> 30 anti-rides

Tableau XXXXIII : Rapports de cas (Antoni Bennàssar MD et al.2009)  
(<https://escholarship.org/uc/item/7n3786c4>)

Dans une étude italienne, de 2004 à 2006, des patch-tests et photopatch-tests sur 1082 patients ont été réalisés. L'octocrylène a donné des réactions positives pour 23 des patients. Il est capable d'induire à la fois des allergies de contact (20-40%) et des photoallergies de contact (60-80%). En 2010, des études Françaises et Belges (tableau XXXXIV) ont rapporté jusqu'à 50 cas de patch et photopatch-tests positifs à l'octocrylène chez des patients réagissant de façon positive au kétoprofène ou aux produits solaires. La plupart de ces patients avaient des antécédents de photoallergies de contact au kétoprofène.  
([http://wwwold.chumontpellier.fr/publication/inter\\_pub/.../journal2012-2.pdf](http://wwwold.chumontpellier.fr/publication/inter_pub/.../journal2012-2.pdf))

groupe A	groupe B	groupe C
11 enfants	28 adultes avec des antécédents de photoallergie de produits de protection solaire	14 adultes systématiquement testés avec octocrylène à cause d'une histoire de photoallergie du kétoprofène
Dix des 11 enfants ont eu des réactions positives aux tests	9 sur les 28 adultes ont eu des réactions positives aux tests	Trois patients ont eu des réactions positives aux tests

cutanés à l'octocrylène. Un enfant a eu des réactions positives aux photopatch-tests à l'octocrylène.	cutanés à l'octocrylène. Les 19 autres adultes ont eu des réactions positives aux photopatch-tests à l'octocrylène.	cutanés à l'octocrylène. 11 des 14 adultes ont eu des réactions positives aux photopatch-tests à l'octocrylène.
	24 adultes sur 28 avaient des antécédents de photoallergie au kétoprofène et un patch test ou photopatch-test positif en réaction à d'autres allergènes qui sont souvent positifs chez les patients atteints de photoallergie kétoprofène, en particulier les composants de parfum.	Tous les adultes de ce groupe avaient des antécédents de photoallergie au kétoprofène et un patch test ou photopatch-test positif en réaction à d'autres allergènes qui sont souvent positifs chez les patients atteints de photoallergie au kétoprofène, en particulier les composants de parfum.
<p><b>CONCLUSIONS:</b> L'octocrylène semble être un allergène puissant conduisant à une dermatite de contact chez les enfants et une dermatite de contact photoallergique principalement chez les adultes avec une histoire souvent associée à une photoallergie au kétoprofène. Les patients atteints de photoallergie au kétoprofène ont souvent des réactions positives aux photopatch-tests à l'octocrylène.</p>		

Tableau XXXXIV : Etude sur la phototoxicité de l'octocrylène (Avenel-Audran M. et al. 2010)

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644036>)

Des hypothèses intéressantes ont été formulées concernant principalement les structures chimiques et photochimiques du kétoprofène et de l'octocrylène. On ne sait pas si l'octocrylène lui-même pourrait provoquer une photoallergie au kétoprofène et ainsi induire un phénomène inverse à sa fonction de filtre UV. Le principal produit de photodégradation du kétoprofène, dans une solution aqueuse neutre, est le 3-éthylbenzophénone. La benzophenone pourrait être un dénominateur commun à la co-sensibilisation octocrylène/kétoprofène.

Une autre hypothèse serait que l'octocrylène peut causer des réactions allergiques en générant en outre un complexe immunogène qui peut également être formé avec le kétoprofène en présence d'UV (Photoallergie de contact octocrylène/kétoprofène). Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

([http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter\\_pub/R368/A10766/journal2012-2.pdf](http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R368/A10766/journal2012-2.pdf))

Bien que dans les enquêtes épidémiologiques antérieures l'octocrylène ne figure pas parmi les principales causes de photoallergie de contact, sa large utilisation dans les quelques dernières années a conduit l'octocrylène à être le premier photoallergène.

Les autres filtres solaires sensibilisateurs sont par ordre décroissant de fréquence : la benzophénone-10, la benzophénone-3, l'éthylhexylméthoxycinnamate.

D'autres études (tableau XXXXV) ont été menées afin d'étudier le pouvoir génotoxique de l'octocrylène ainsi que sa toxicité à plus long terme.

Test	Voie d'administration	Concentration	Résultats
Toxicité subchronique sur des lapins blancs New-Zealand mâles et femelles	Voie topique	Concentrations d'octocrylène jusqu'à 534 mg / kg / jour pendant 13 semaines	Irritation légère à modérée de la peau dose-dépendante corrélée à une légère diminution du gain de poids (réponse non spécifique)
Toxicité sur le développement sur des lapins blanc New-Zealand mâles et femelles	Voie topique	Concentration d'octocrylène jusqu'à 267 mg / kg / jour aux jours 6 à 18 de la gestation.	Aucune anomalie
Toxicité sur le développement sur des souris CD-1	Voie orale	Concentration d'octocrylène jusqu'à 1000 mg / kg / jour aux jours 8 à 12 de la gestation	Aucune anomalie maternelle ou sur le développement.
Etude <i>in vitro</i> de génotoxicité sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois			Aucune anomalie

Tableau XXXXV : Évaluation subchronique (13 semaines), de la toxicité *in vitro* sur la reproduction et sur le potentiel de toxicité génétique de l'octocrylène (Odio MR et al.1994)  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8050631?dopt=Abstract>)

#### IV-4-3-7. Les Benzophénones (BZP)

##### IV-4-3-7-1. La BENZOPHENONE-3

La benzophénone-3 (figure 28) également appelée oxybenzone ou 2-hydroxy-4-BZP, est suspectée d'être un perturbateur endocrinien ce qui nécessite une évaluation par l'ANSM.

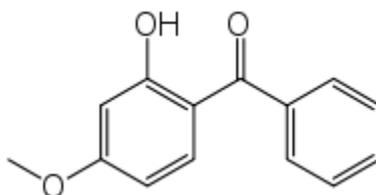


Figure 28 : structure de l'oxybenzone  
(<http://en.wikipedia.org/wiki/Oxybenzone>)

Elle est classée en catégorie 2 sur la base d'une faible activité sur les récepteurs oestrogéniques alpha, dans une étude *in vitro*.

Elle a fait l'objet de nombreuses études récapitulées tableau XXXXVI.

But du test	Protocole	Résultats	Conclusion
<b>Toxicocinétique</b>	Administration de 100 mg/kg pc par voie orale chez le rat et la souris et par voie cutanée chez le rat	Identification de 3 métabolites majeurs : le DHB (2,4-dihydroxybenzophénone), le DHMB (2,2-dihydroxy-4-méthoxybenzophénone) et le THB (2,3,4-trihydroxybenzophénone) sous forme libre ou conjuguée	Un de ces principaux métabolites, le DHB, a une affinité micromolaire avec les récepteurs aux œstrogènes. ( <i>Schlumpf et al. 2004</i> ) Seules quelques traces sont retrouvées dans les tissus après 72h. Elle est majoritairement éliminée par voie urinaire même si chez la souris l'élimination se fait par les deux voies dans les mêmes proportions
<b>Toxicocinétique</b>	Chez l'homme, une étude fait appel à 11 volontaires à qui on applique sur tout le corps un produit de protection solaire à 4% de BZP-3	Seule 0,4% de la dose appliquée a été retrouvée dans les urines des volontaires 48h après l'application	
<b>Toxicocinétique</b>	25 volontaires (9 hommes, 16 femmes) avec le même protocole mais à qui on applique le produit deux fois par jour, matin et soir, pendant 5 jours	Deux groupes sont constitués : un exposé aux UVA et UVB pendant la pause déjeuner et l'autre non exposé. La quantité moyenne d'excrétion urinaire après 10 jours est de 3,7% (1,2 à 8,7%)	
<b>Absorption cutanée</b>	6 échantillons de peau de porc avec deux concentrations de BZP-3 de 2% et 6% et avec une application de 10 µL/cm <sup>2</sup> pendant 24h	L'absorption est de l'ordre de 4% +/- 2% pour la formulation à 2% et de 3,1% +/- 3,4% pour la formulation à 6%. Le taux d'absorption retenu est de 9,9%	
<b>Toxicité aigüe</b>		Très faible toxicité aigüe mais elles sont anciennes (deux en	Les DL50 sont supérieures à

		1953, une en 1964 et une en 1972) et ne répondent pas aux standards actuels	2000mg/kg pc.
<b>Effet irritant pour la peau et les yeux et la phototoxicité,</b>		Trois essais différents montrent qu'elle est non irritante pour la peau de lapin et quatre essais différents montrent qu'elle est non irritante pour l'œil de lapin	De plus dans des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> , la BZP-3 se révèle être non phototoxique
<b>Sensibilisation et photosensibilisation</b>	Lapins albinos à une concentration de 6%	La BZP-3 n'est pas sensibilisante	Mais il y a un risque de photoallergie possible car quelques cas ont été rapportés chez l'homme dans le dossier soumis par le COLIPA
<b>Toxicité par administration répétées</b>	Voie orale, pendant 14 jours chez le rat F344	Légère augmentation du poids du foie et des reins et à forte dose (3868 mg/kg pc/j) il y a une diminution du gain de poids corporel chez les mâles. Chez les souris B6C3F1, on observe une augmentation du poids du foie et des reins à des doses élevées	
<b>Toxicité par administration répétées</b>	Voie orale mais pendant 90 jours chez le rat F344	Augmentation du poids du foie et des reins et aux fortes doses une diminution du poids corporel mais il y a un autre effet qui est une diminution de la mobilité des spermatozoïdes	
<b>Toxicité par administration répétées</b>	Chez la souris B6C3F1	Augmentation du poids du foie et des reins mais également aux fortes doses une diminution du poids corporel	
<b>Toxicité par administration répétées</b>	par voie cutanée pendant 14 jours chez la souris B6C3F1	Légère augmentation du poids du foie	
<b>Toxicité par administration répétées</b>	Par voie cutanée pendant 90 jours chez le rat F344	Légère augmentation, non dose- dépendant, du poids des reins chez la femelle et une légère diminution du nombre de réticulocytes	
<b>Toxicité par administration répétées</b>	Par voie cutanée pendant 90 jours chez la souris B6C3F1	Légère augmentation du poids des reins chez la femelle et une diminution de la densité spermique dans l'épididyme	Faible toxicité systémiques car les effets néfastes n'ont été observés qu'à fortes doses ( $\geq 1000$ mg /kg pc/j). De plus, ce sont des effets non

			spécifiques comme par exemple la diminution de la consommation alimentaire, un retard de gain de poids corporel et des effets sur le poids de certains organes (foie, reins). L'augmentation du poids du foie et des reins serait liée à l'administration de la substance. L'augmentation du poids du foie serait liée à une réponse adaptative liée au traitement. Il n'y a aucune modification histologique quel que soit la dose, le sexe et l'espèce
<b>Génotoxicité</b>	Test <i>in vitro</i> avec le test d'Ames	Résultats négatifs	
<b>Génotoxicité</b>	Etudes cytogénétiques effectuées sur les cellules de hamsters chinois avec le test SCE (échange entre chromatides sœurs) et le test CA (aberrations chromosomiques)	Résultats positifs	
<b>Génotoxicité</b>	<i>In vivo</i> chez le rat et la souris dans deux tests de micronoyau	Résultats négatifs	La BZP-3 est considérée comme une substance non génotoxique selon les résultats disponibles. Les tests de photogénotoxicité (test d'Ames et d'aberrations chromosomiques) sont négatifs
<b>Reproduction et le développement</b>	Voie orale, chez le rat	Diminution du poids de l'épididyme et des testicules ainsi qu'une diminution du nombre de spermatozoïdes à forte dose. Il y a également une	

		augmentation de la durée du cycle chez la femelle à cette forte dose (3458mg/kg pc/j)	
<b>Reproduction et le développement</b>	Chez la souris, toujours par voie orale	Nombre de spermatozoïdes diminué et la proportion de spermatozoïdes anormaux également. Chez la femelle, on n'observe pas d'effet	
<b>Reproduction et le développement</b>	Chez le rat Wistar (pré-natal)	Légère diminution de la consommation alimentaire et une diminution du gain de poids corporel. De plus, une ossification incomplète de certains os des fœtus est observée.	
<b>Reproduction et le développement</b>	Voie cutanée, chez la souris B6C3F1	Pas de variation du poids des organes sexuels ni de différences dans la concentration et la motilité des spermatozoïdes. Il n'y a pas non plus d'effet sur la fertilité même à de fortes doses. Toutefois, il y a une diminution du nombre de petits à la naissance	La BZP-3 est considérée comme non tératogène mais provoque certaines incomplétudes de l'ossification
<b>Perturbation endocrinienne</b>	Chez l'homme avec 32 volontaires à qui on applique une crème une fois par jour pendant 4 jours puis une crème solaire avec 10% de BZP-3 une fois par jour pendant 4 jours avec 2mg/cm <sup>2</sup>	Aucune variation du niveau d'hormones	
<b>Perturbation endocrinienne</b>	Tests sur les cellules MCF-7 qui sont une lignée cellulaire issue d'une tumeur mammaire dépendant des œstrogènes	Prolifération dose-dépendante des cellules MCF-7. La BZP-3 est la plus active sur la prolifération cellulaire entre les 6 filtres solaires utilisés. De plus, il y a eu une induction de la protéine pS2 régulée par les œstrogènes	Néanmoins la BZP-3 n'a pas d'activité œstrogénique car il n'y a aucune fixation détectée au niveau des récepteurs aux œstrogènes. C'est pour cela qu'elle a été classée perturbateur endocrinien de catégorie 2 car aucune donnée <i>in vivo</i> ne montre d'effet perturbateur mais

			certaines études <i>in vitro</i> indiquent un potentiel de perturbateur endocrinien
<b>Perturbation endocrinienne</b>	Etude sur les cellules de carcinomes humains de poitrine de la lignée MDA-kb2	Ces cellules expriment les récepteurs aux glucocorticoïdes et aux androgènes en quantité importante	La BZP-3 possède une activité antiandrogénique <i>in vitro</i>

Tableau XXXXVI : Etude sur la toxicologie de la BZP-3

Une autre étude *in vivo* sur les rats immatures montre une activité oestrogénique de la BZP-3. En effet, on a donné pendant 4 jours une alimentation à base de BZP-3 à des rats. On a constaté une augmentation faible de la masse utérine de façon dose-dépendante.

Les petits rats, 16 jours après leur naissance, et leur mère ont été habitués à la nourriture en poudre.

En groupe de quatre à six rats, pour éviter le stress chez l'animal, le poids de chaque animal a été enregistré au début et à la fin de l'expérience (début : 38+/- 4.5g et à la fin 48,8 +/-3,8g). La consommation de nourriture a été également suivie pendant ces 4 jours. A la fin du traitement, les rats ont été décapités sous anesthésie et l'utérus a été prélevé. Le poids de chaque utérus a été pesé.

En conclusion, d'après l'ANSM, on peut dire que la BZP-3 est sans risque pour le consommateur adulte pour ses différents usages avec une concentration maximale de 6% comme filtre solaire et 0,5% dans les autres cosmétiques pour un autre usage que filtre UV mais présente quand même une photoallergénicité et une allergénicité de contact.

Les recommandations disent que la BZP-3 ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 10 ans à la concentration de 6%.

#### IV-4-3-7-2. Benzophénone-4 et Benzophénone-5

La Benzophénone-4 (figure 29), également appelée sulisobenzone, peut être utilisée dans tous les types de cosmétiques à une concentration maximale de 5 % (en acide). C'est un agent de protection solaire insuffisant lorsqu'il est utilisé seul.



Figure 29 : structure de la benzophénone-4  
([http://www.3cchem.com/template/p01\\_06.htm](http://www.3cchem.com/template/p01_06.htm))

La benzophénone-5 est un sel sodique de la benzophénone-4.

Elle est de plus en plus utilisée non seulement dans les produits de protection solaire classiques mais aussi dans de nombreux produits cosmétiques et articles de toilette. Des dermatites de contact allergique ainsi que des dermatites de contact photo-allergiques ont été bien documentées.

Sur une période de trois ans, le nombre de patch test positif à une sélection de filtres UV a été enregistré.

Une étude d'Hugues TM et al. 2007 vise à déterminer si l'un de ces filtres a montré un nombre important de patch-tests positifs en l'absence de photostimulation. Les résultats montrent que non seulement la benzophénone 4 a des résultats de patch-test nettement supérieurs aux autres filtres UV qui ont été testés, mais aussi que c'était la troisième molécule donnant des réactions positives au niveau des résultats globaux. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17295691>)

La benzophenone-4 a un faible niveau d'activité oestrogénique (Kunz PY et al. 2006). Cette activité n'a pas conduit à des changements sur le poids corporel ni sur la longueur du poisson, qui est une mesure sensible de l'exposition aux œstrogènes.

En outre, la BP4 interfère avec l'expression des gènes qui contrôlent les hormones sexuelles chez le poisson zèbre, une espèce largement utilisés pour mesurer l'activité endocrinienne des substances (Zucchi S. et al.2011)

(<http://safecosmetics.org/article.php?id=1186>)

Dans cette étude de Zucchi S. et al., les effets de la BP4 sont évalués chez les embryons d'eleuthero ainsi que sur le foie, les testicules et le cerveau des poissons adultes mâles au niveau de la transcription sur des gènes cibles impliqués dans les voies hormonales. Les embryons d'eleuthero et les poissons zèbre ont été exposés respectivement jusqu'à trois jours après l'éclosion et pendant 14 jours, à la BP4 à des concentrations entre 30 et 3000 mg / L. A la plus forte dose, on observe une faible activité oestrogénique et une interférence avec le développement de la thyroïde. Sur les adultes mâles, la BP4 affiche de multiples effets sur l'expression des gènes dans différents tissus. En conclusion, le profil de transcription a révélé que la BP4 interfère avec l'expression de gènes impliqués dans les voies hormonales et la stéroïdogénèse. Les effets de BP-4 diffèrent par étapes de la vie : activité oestrogénique chez l'embryon et le cerveau adulte, et une activité anti-oestrogénique dans le foie. Les résultats indiquent que BP-4 interfère avec le système des hormones sexuelles du poisson, ce qui est important pour l'évaluation des risques de cet absorbeur d'UV.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937294>)

Quelques études ont été réalisées chez l'homme afin de connaître le pouvoir irritant de la BZP-4 (tableau XXXVII)

Etude	Volontaires	Dose	Résultat
Kerr AC et al.2009	84 volontaires sains	Photopatch à 3 concentrations différentes (2%, 5% et 10%)	A 5 et 10% de benzophénone-4 : irritation chez respectivement 4 et 6 sujets (dose-dépendante)

Cosmetic Ingredient Review : Rapport final sur l'évaluation de la sécurité des Benzophénones-1, -3, -4, -5, -9, et -11 (Test sur la phototoxicité de la BZP-4)		Etude de la phototoxicité à 0, 1% -3,5% sous occlusion pendant 24 heures puis la zone est irradiée	Non phototoxique
Cosmetic Ingredient Review; Rapport final sur l'évaluation de la sécurité des Benzophénones-1, -3, -4, -5, -9, et -11 (Test sur l'irritation potentielle de la BZP-4)	Six adultes humains blancs	Patchs contenant 1% ou 10% de Benzophenone-4 dans de l'alcool pendant 24 heures puis patch retiré et des taches fraîches ont été appliquées (procédure répétée tous les deux jours, trois jours par semaine pendant sept semaines)	La BZP-4 est un irritant primaire
Cosmetic Ingredient Review; Rapport final sur l'évaluation de la sécurité des Benzophénones-1, -3, -4, -5, -9, et -11 (Benzophénones-4 et -11 ont été testés pour leur potentiel d'irritation cutanée)	14 sujets	Tests de patch simple avec des concentrations de 16, 8 et 4% de BZP-4	A 16%, irritation cutanée pour 4 sujets (2 sujets pour la BZP-11)
Cosmetic Ingredient Review; Rapport final sur l'évaluation de la sécurité des Benzophénones-1, -3, -4, -5, -9, et -11		Utilisation topique d'une crème solaire contenant 10% de la benzophénone-4	Sensibilité de contact
Cosmetic Ingredient Review; Rapport final sur l'évaluation de la sécurité des Benzophénones-1, -3, -4, -5, -9, et -11		Patch-test de 24 heures avec une solution de 5% de BZP-4 (aqueuse)	Réaction papuleuse à 24 et 48 heures

Tableau XXXXVII : Quelques cas de toxicité de la BZP-4 chez l'homme

D'autres études ont été réalisées chez l'animal (tableau XXXXVIII)

Etude	Volontaires	Dose	Résultat
Cosmetic Ingredient Review; Rapport final sur l'évaluation de la sécurité des Benzophénones-1, -3,	Exposition aiguë sur les yeux de lapins	Le produit d'essai (0,1 ml ou 0,1 g) a été instillé dans un oeil de chaque lapin; l'autre oeil a servi de témoin	Les résultats des tests d'irritation oculaire ont révélé que la plupart des BZP à des concentrations de 5% -

-4, -5, -9, et -11 (caractère irritant potentiel des Benzophénones)		non traité pendant une période de trois à dix jours	100% étaient non irritant quand instillé dans les yeux de lapins. Les benzophénones-1, -2 et -4 étaient légèrement à modérément irritant à une concentration de 100%
Cosmetic Ingredient Review; Rapport final sur l'évaluation de la sécurité des Benzophénones-1, -3, -4, -5, -9, et -11	Exposition aiguë sur la peau intacte et abrasée de lapins albinos	Les patchs contenant 0,5 ml ou 0,5 mg sont restés en place pendant 24 heures. Les sites ont été à nouveau marqués 24 heures après le retrait du patch	Benzophénones-1, -4, -6 et étaient très peu irritant lorsqu'elle est appliquée à une concentration de 16%
Cosmetic Ingredient Review; Rapport final sur l'évaluation de la sécurité des Benzophénones-1, -3, -4, -5, -9, et -11 (étude du potentiel d'irritation de la benzophénone-4)	Exposition subchronique : test cumulatif de 16 jours chez les lapins albinos New-Zealand	Solution d'alcool contenant 10% ou 1% Benzophénone-4 a été appliquée sur le dos découvert épilées de 6 lapins. . Vingt-quatre heures plus tard la solution a été de nouveau appliquée. Cette procédure a été répétée tous les deux jours pendant cinq semaines	BZP-4 légèrement irritante
Cosmetic Ingredient Review; Rapport final sur l'évaluation de la sécurité des Benzophénones-1, -3, -4, -5, -9, et -11 (Génotoxicité)	Souches de Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538		Toutes les benzophénones sont mutagènes lors d'un dosage direct. Toutes sauf trois Benzophénones (-2, -6 et -8) étaient mutagènes avec activation métabolique

Tableau XXXXVIII : Quelques cas de toxicité chez l'animal

(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+4065-45-6>)

#### IV-4-3-8. Les triazines

##### IV-4-3-8-1. Anisotriazine = tinosorb S®

L'anisotriazine (figure 30), également appelé le bemotrizinol, est un absorbeur d'UV à large spectre, absorbant les UVB ainsi que les rayons UVA. Il dispose de deux pics d'absorption, 310 et 340 nm. Il est très photostable.

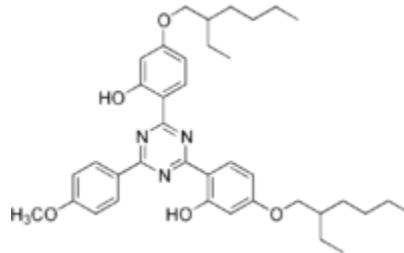


Figure 30 : Structure de l'anisotriazine  
(<http://en.wikipedia.org/wiki/Bemotrizinol>)

Il était inactif dans les essais utéro-trophiques chez le rat immature, menés en utilisant la voie sous-cutanée ainsi que dans des tests in vitro sur les récepteurs aux oestrogènes et aux androgènes. Il est conclu qu'il ne possède pas d'activité anti-androgène / oestrogénique / anti-oestrogénique ou androgénique. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754532>)

Il est maintenant bien établi que l'exposition chronique aux UVA induit des dommages à la peau humaine. Par conséquent, les écrans solaires modernes ne doivent pas seulement fournir une protection contre les rayons UVB et UVA, mais aussi de maintenir cette protection pendant toute la durée de l'exposition au soleil. Les filtres UVA, cependant, sont rares et pas suffisamment photostables. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11594052>)

Une étude (Chatelain E. et al. 2001) porte sur l'effet de l'introduction du Tinosorb S®, dans de l'huile, dans les formulations de protection solaire contenant de l'avobenzène et de l'octylméthoxycinnamate. Le Tinosorb S® a empêché la photodégradation de l'avobenzène d'une manière dépendante de la concentration, conduisant à un FPS durable. Le Tinosorb S® peut donc être utilisé pour améliorer la photostabilité et l'efficacité des écrans solaires contenant de l'avobenzène et de l'octylméthoxycinnamate. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11594052>) On peut donc dire que le tinosorb S® est stable lorsqu'il est exposé au soleil. Il peut aussi protéger partiellement d'autres écrans solaires (ex : avobenzène) de la dégradation. Ainsi ces filtres solaires combinés sont plus stables, ne se dégradent pas et ne perdent pas de leur efficacité lors de l'exposition à la lumière solaire.

Du fait de l'utilisation croissante des produits de protection solaire, conduisant à une augmentation des cas de réactions indésirables à des écrans solaires, une étude (Shaw T et al. 2010) a été menée afin d'observer les réactions de photo-allergies possibles chez des patients qui se sont identifiés comme étant «allergique» aux filtres solaires. Les patients ont rempli des questionnaires sur les types de protections solaires qu'ils utilisent et le calendrier de leurs réactions "allergiques". Ensuite, ils ont consenti à être photopatch-testé avec

des ingrédients de protection solaire actifs, y compris la crème solaire Anthelios SX<sup>®</sup> (contenant Mexoryl SX<sup>®</sup>) et les filtres UV Tinosorb M<sup>®</sup> et Tinosorb S<sup>®</sup>.

Sur vingt-sept patients auto-déclarés «allergique solaire », seulement 11 ont accepté de procéder à l'essai. Huit patients ont eu des résultats négatifs de patch -tests.

Aucun n'a réagi au Tinosorb S<sup>®</sup> ou à l' Anthelios SX<sup>®</sup>.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646669>)

Le bemotrizinol ou l'anisotriazine semble être relativement non-toxique et provoque rarement une irritation de la peau. Plus de recherche sur la sécurité du tinosorb S<sup>®</sup> est nécessaire.pour voir si des effets systémiques avec l'utilisation à long terme seraient possible.

([http://www.smartskin.com/skinprotection/sunblocks/sunblock\\_bemotrizinol.html](http://www.smartskin.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_bemotrizinol.html))

#### IV-4-3-8-2. Avobenzone = Bmdbm (Butyl Methoxydibenzoylmethane)

L'avobenzone (figure 31) est capable d'absorber toute la gamme des rayons UVA mais n'absorbe pas du tout dans les UVB

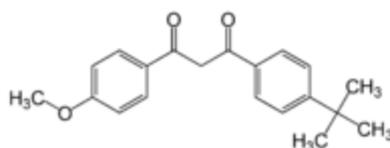


Figure 31 : Structure de l'avobenzone  
(<http://en.wikipedia.org/wiki/Avobenzone>)

L'Avobenzone se dégrade de manière significative à la lumière, ce qui entraîne moins de protection au fil du temps. Pour cela, on utilise des photo-stabilisants tels que l'anisotriazine vu précédemment.

Quelques études sur l'exposition humaine à l'avobenzone sont répertoriées tableau XXXIX.

Etude	Protocole	Résultats
<i>Plage RA et al. 2009</i>	Hommes d'âge moyen (plus de 45 ans) avec une exposition extérieure importante	Tous ont eu une dermatite ou une dermatite de contact à des produits chimiques de protection solaire. Quatre cas de dermatite actinique chronique
Schlumpf M et al. 2001	Cellules MCF 7 de cancer du sein	L'avobenzone est inactif (absence de prolifération cellulaire)
<i>Gaspar LR et al. 2013</i>	Evaluation <i>in vitro</i> de la phototoxicité cutanée sur la peau humaine 3-D	L'avobenzone présente une phototoxicité prononcée.
<i>Hayden CG et al. 2005</i>	La peau humaine : application de filtre UV dilué dans de l'huile minérale	Après 24 h d'exposition, des quantités détectables sont présents dans le stratum corneum et l'épiderme viable mais trop faibles pour causer une toxicité significative aux kératinocytes humains sous-jacents.

Tableau XXXIX : Etude sur l'homme analysant le potentiel toxique de l'avobenzone  
(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Avobenzone#section=Human-Toxicity-Excerpts>)

L'avobenzone ne montre aucun potentiel de perturbateur endocrinien mais semble toutefois être un agent allergène.

#### IV-4-3-8-3. Octyltriazone = Uvinul T 150®

L'octyltriazone (figure 32) est un filtre UV utilisé dans les cosmétiques à une concentration maximale de 5%.

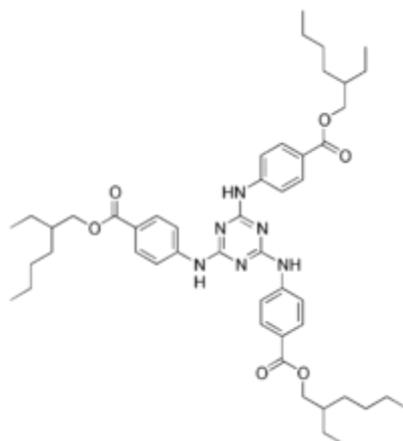


Figure 32 : structure de l'octyltriazone  
([http://en.wikipedia.org/wiki/Ethylhexyl\\_triazone](http://en.wikipedia.org/wiki/Ethylhexyl_triazone))

L'octyltriazone est un filtre UVB très efficace. En raison de sa très forte capacité d'absorption, seulement de petites concentrations sont nécessaires pour atteindre une valeur élevée de SPF. (<http://www.personal-care.basf.com/ProductDetails?PRD=30035119>)

La FDA a répertorié les résultats de quelques études concernant l'octyltriazone (tableau L).

Espèces, protocole	Résultat
Peau ou muqueuses (oeil) de lapin blanc	Non irritant
Toxicité embryonnaire chez le poulet	Non irritant
Test de maximisation d'une sensibilisation chez le cobaye	Non sensibilisant
Chez le cobaye	Non phototoxique ou non photoallergènes
Quatre semaines par voie cutanée (50% d'uvinul)	Aucune irritation ou sensibilisation
Etudes d'irritation sur la peau humaine (5 et 10 % dans de l'huile)	Aucune irritation ou sensibilisation
Test d'Ames	Non mutagène
Essais du micronoyau chez la souris à des doses de 525, 1050 et 2 100 mg/kg	Aucun chromosome endommagé ou mutation
Test <i>in vitro</i> d'aberration chromosomique	Aucun effet mutagène
Essais de mutation sur les gènes dans E. coli et les cellules de mammifères	Aucun effet photomutagène

Etudes de toxicité par voie orale chez le rat à des concentrations de 1000, 4000, et 16 000 ppm	Aucune toxicité
Administration de 100 400 et 1 000 mg/kg de poids corporel/jour chez le rat	Aucun potentiel tératogène

Tableau L : Etudes sur l'octyltriazone

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/july04/070804/03n-0233-sup0002-001-vol3.pdf>

On peut conclure que l'octyltriazone est peu toxique pour la santé du consommateur.

#### IV-4-3-8-4. Diethylhexylbutamidotriazone = Uvasorb HEB®

Le diethylhexylbutamidotriazone (figure 33), également appelé iscotrizinol ou Uvasorb HEB®, est un filtre UV à large spectre absorbant les UVB et les UVA. Il peut être utilisé à une concentration maximale de 10%.

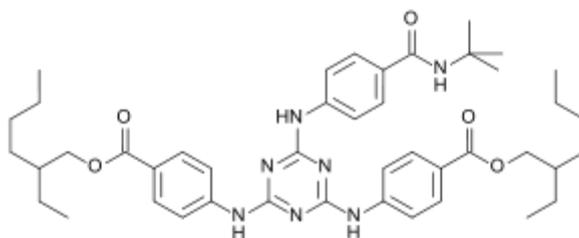


Figure 33 : structure du diethylhexylbutamidotriazone  
(<http://en.wikipedia.org/wiki/Iscotrizinol>)

Le SCCNFP européenne a conclu que Diethylhexylbutamidotriazone n'était pas irritant ou sensibilisant. Il n'était pas génotoxique et l'absorption cutanée de l'ingrédient était très faible (TABLEAU LI). (<http://cosmeticsinfo.org/ingredient/diethylhexyl-butamido-triazone>)

Etude	Résultats
Toxicité aiguë	Très faible toxicité par voie orale
Toxicité subchronique (oral)	Très faible
Irritations de la peau et phototoxicité cutanée	Négatif
Capacité de sensibilisation	Négatif (hypoallergénique après application répétée chez des volontaires humains et non irritant)
Capacité de photo-sensibilisation	Négatif
Irritant pour les muqueuses	Négatif
Absorption percutanée sur des échantillons de peau humaine vivante ex vivo	Absorption très faible
Activités mutagènes et clastogènes sur des bactéries et des cultures tissulaires (également photo-mutagénicité et photo-clastogénicité)	Négatifs
Stabilité du composé sur une période de 3 ans et sa stabilité lorsqu'ils sont exposés aux rayons ultraviolets	Satisfaisante

Tableau LI : Etude concernant la toxicité du Diethylhexylbutamidotriazone  
 ([http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/opinions/sccnfp\\_opinions\\_97\\_04/sccp\\_0ut29\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_0ut29_en.htm))

#### IV-4-3-8-5.Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (MBBT) = Tinosorb M®

Le Tinosorb M (figure 34), également appelé bisoctrizole, est un filtre UV à large spectre absorbant les UVB mais également les UVA.

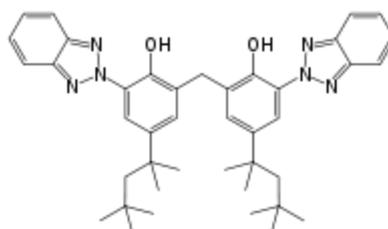


Figure 34 : Structure du Tinosorb M  
 (<http://en.wikipedia.org/wiki/Bisotrizole>)

Le Bisotrizole est très stable et subit peu de dégradation à la lumière. Il a un effet stabilisateur sur les autres filtres UV. Sa concentration maximale dans les cosmétiques est de 10%.

Parce que le bisotrizole est relativement nouveau sur le marché de la crème solaire, il y a peu de rapports ou d'études disponibles documentant ses effets indésirables et l'utilisation à long terme. Les études à ce jour ont montré qu'il avait un bon profil d'innocuité.  
 (<http://www.dermnetnz.org/dermatitis/bisotrizole-allergy.html>)

Quelques études de toxicité sur les animaux concernant le MBBT sont répertoriées tableau LII.

Espèce	Protocole	Résultat
Toxicité aiguë : 15 rats albinos par sexe RCC (2008)	Exposition à la formule micronisée de Tinosorb M® (dilution de 10 % en MBBT). Les animaux ont été exposés à la plus forte concentration d'aérosols techniquement réalisable pendant 4 heures. Les particules ont été déposées dans toutes les régions de l'appareil respiratoire du rat. Chaque groupe a été subdivisé en trois groupes de 5 rats par sexe. Le premier groupe étant assigné à être sacrifier environ 14 heures après la fin de l'exposition pour un liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) et pour un prélèvement d'échantillons de plasma (jour 1). Le deuxième	Aucun signe clinique, aucun décès prématurés et aucun effet néfaste sur le poids. Augmentation du nombre de neutrophiles et des protéines totales dans le LBA Augmentation de la masse pulmonaire et histiocytose alvéolaire diffuse (prolifération de cellules dans les tissus) Niveaux légèrement plus élevés de TNF $\alpha$ et IL-6 dans LBA vu chez les femelles testées.  Tous ces éléments sont le signe d'une réaction de clairance pulmonaire aiguë associée à une réaction inflammatoire. Les effets observés sont en effet similaires à ceux observés lors de

	groupe est sacrifié 24 heures après la fin de l'exposition (jour 2) et le troisième groupe 14 jours après (jour 15)	l'inhalation de matières particulaires, y compris des nano-particules
Cornée isolée de bovins (deux études <i>in vitro</i> ) BASF SE (2010)	750 uL de MBBT micronisé ont été appliqués sur les cornées isolées de bovins pendant 10 minutes	Aucune irritation oculaire
Œil de 3 lapins New-Zealand ( <i>in vivo</i> ) Seibersdorf (2010)	Une application unique de 0.1 mL de MBBT micronisé dans la conjonctive de l'œil droit des lapins. Puis rinçage et observation 1, 24, 48 et 72h après application	Légère rougeur de la conjonctive et léger chémosis chez 2 ou 3 animaux jusqu'à 24 heures après l'application. Écoulement oculaire chez un animal à seulement 1 heure après l'application. Toutes les réactions oculaires ont disparu dans les 48 heures après l'application. La formulation micronisée est légèrement irritante pour le l'œil du lapin
Toxicité à doses répétées chez des rats : 5 mâles et 5 femelles par groupe de dose CIT (2005)	Applications cutanées répétées de MBBT micronisé au cours de trois périodes de traitement : la première de J1 à J17 (dilution aqueuse), la deuxième de J50 à J58 (dilution dans de l'huile) avec des doses de 1000, 1500 ou 2000 mg/kg p.c./j. Au vu d'une intolérance cutanée locale et de signes cliniques de douleur, le traitement par voie cutanée a été arrêté pour une période de 5 jours (J59 à J63). Par la suite, ces mêmes animaux ont reçu le Tinosorb M® à des doses réduites de 100, 400 ou 800 mg/kg p.c./j pendant 29 jours consécutifs (troisième période de traitement : J64 à J92)	Au cours de la première et la deuxième période de traitement, signes de mauvaise tolérance locale et de douleur (vocalisation, hyperactivité à des stimuli ou agressivité et/ou posture anormale) liée à la dose. Au cours de la troisième période de traitement, pas de signes cliniques locaux ou systémiques de toxicité. Pas de mortalité augmentée ni de modification du poids ou des paramètres hématologiques pour les trois périodes de traitement. Ainsi, le niveau de dose de 800 mg/kg p.c./j a été établi comme la plus forte dose réalisable pour un traitement cutanée répété
Toxicité à doses répétées chez le mini-cochon Göttingen : une femelle et un mâle CIT (2004)	Pdt 14 jours, application par voie cutanée de Tinosorb M® micronisé Phase d'étude 1 : augmentation progressive des doses (100, 400, 800, 1 000 ou 2 000 mg/kg p.c.) pendant 6 heures par jour sur 3 jours consécutifs Phase d'étude 2 : les animaux ont reçu 2 000 mg/kg p.c pendant 6 heures par jour pendant 14 jours consécutifs	Aucun signe clinique, aucune modification du poids corporel ni de la consommation alimentaire et aucune mortalité
Toxicité subchronique chez le mini-cochon	Application par voie cutanée de MBBT micronisé à 500, 1000 ou 2000 mg/kg p.c./j pendant 39 semaines	Aucun signe clinique, aucune modification du poids corporel ni de la consommation alimentaire et aucune mortalité. Aucune modification des paramètres

Göttingen : 3 groupes de 4 par sexe et par dose CIT (2006)		chimiques et hématologiques A la plus forte dose (2 000 mg/kg pc/j) un taux plasmatique de 30 ng/mL de MBBT a été détecté chez un mâle et une femelle seulement. Les concentrations plasmatiques étaient inférieures à 5 ng/mL dans tous les autres échantillons prélevés au cours de l'étude. Donc l'application topique n'induit pas une exposition systémique importante
Carcinogénicité : 50 mâles et 50 femelles rats Wistar âgés de 7 semaines CIT (2006)	Pdt au moins 104 semaines, application par voie cutanée à la dose de 0, 200 ou 400 mg/kg de poids corporel/jour de MBBT	Les changements de poids corporel et la consommation d'aliments ne sont pas affectés. Les signes cliniques observés ont eu lieu tard au cours de la période de traitement et ont été associés avec l'âge et l'état général des animaux. Des lésions au site d'application chez les mâles traités à 100 et 400 mg/kg de poids corporel/jour et chez les mâles et les femelles qui avaient reçu 800 mg/kg de poids corporel/jour avec une relation de dose. La fréquence des masses palpables (0 à 12 % chez les mâles ; 22 à 38 % chez les femmes) et leur date d'apparition (semaines 27 à 104) étaient semblables chez le groupe contrôle et le groupe traité. Pour les femelles, un plus grand nombre de masses palpables liées à la dose ont été observés. Aucune constatation néoplasique liée au traitement n'a été notée car l'incidence est fortuite et correspondra à la pathologie de fond habituellement observée au cours du vieillissement des rats Wistar détenus dans des conditions de laboratoire et ne suggèrent pas un lien avec le traitement. Il a été jugé que l'exposition systémique par voie cutanée était minime (aucune modification hématologique ou biochimique)
Photo-carcinogénicité : Groupes de 6 souris nu albinos par sexe CR-DDS (2003)	Administrés par voie topique (100 µL/souris) une fois par jour, puis les groupes de souris ont été irradiés une fois par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines	Les observations cliniques, y compris les observations cutanées, l'épaisseur du pli cutané et le poids corporel ne montrent aucune anomalie
Photo-carcinogénicité :	Application cutanée de MBBT 5 jours/semaine pendant 40	Le Tinosorb M <sup>®</sup> a montré une réduction dose-dépendante dans le développement

5 groupes de 36 souris nu par sexe	semaines consécutives	de tumeur de la peau (augmentation du délai d'apparition de la première tumeur, retard de mortalité, diminution du taux de tumeur et réduction de la puissance des tumeurs) Il montre donc un effet protecteur pour la photo-carcinogénèse
------------------------------------	-----------------------	---

Tableau LII : Etudes de toxicité du MBBT chez les animaux  
([http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_129.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_129.pdf))

D'autres études chez l'homme ont été réalisées (tableau LIII)

Etude	Protocole	Résultats
Phototoxicité <i>in vivo</i> chez l'homme : 30 sujets dont 28 sujets (4 hommes et 24 femmes) ont terminé toutes les étapes de l'étude Hill Top Research (1998)	Application par voie topique à 28 volontaires humains de MBBT micronisé. Les sites de traitement étaient recouverts d'un pansement occlusif. Après 24 h, l'excédent est retiré puis la zone est irradiée	Le MBBT est non irritant pour la peau humaine, il ne suscite pas de réaction phototoxique
Test <i>in vivo</i> chez 35 sujets dont 26 sujets (3 hommes, 23 femmes) ont fini l'étude. Hill Top Research (1998)	La période d'induction (semaines 1 à 3) correspond à l'application de MBBT six fois (deux fois par semaine) à des sites d'application distincts de la peau des volontaires. Les sites d'application ont été recouverts d'un pansement occlusif pendant 24 heures. Moins de 10 minutes après le retrait des patchs, les sites d'application ont été exposés à une irradiation UVB/UVA à deux reprises. Après une période de repos (semaines 4 et 5), un challenge a été réalisé (période de défi (semaine 6). Une double application topique de 200 µL de MBBT des deux côtés de la colonne vertébrale de chaque bénévole a été réalisée. Les sites de test ont été recouverts d'un pansement occlusif. Après 24 heures d'exposition, l'excédent a été retiré puis les sites ont été irradiés	Aucune anomalie. Le MBBT n'est pas sensibilisant ni photo-sensibilisant pour la peau humaine

Essai in vivo de patch humain : 40 sujets (13 hommes et 27 femmes) pendant 24 heures sous occlusion Kawai Institute of Dermatology (2001)	24 h sous occlusion	Un érythème très léger a été observé chez 3 sujets et un érythème évident chez 1 sujet à 1 heure après enlèvement du pansement mais la réaction a disparu en 1, 2 et 4 jours après l'enlèvement du pansement. Les réactions cutanées ont été entièrement réversibles. Le MBBT est considéré comme non irritant pour la peau humaine
Essai in vivo de patch humain : 40 sujets (13 hommes et 27 femmes) Kawai Institute of Dermatology (2001)	24 h sous occlusion	Un érythème très léger a été observé chez une patiente 1 heure après l'enlèvement du pansement, mais la réaction a disparu dans les 24 heures après l'enlèvement du pansement. Les réactions cutanées ont été entièrement réversibles. Le MBBT est considéré comme non irritant pour la peau humaine

Tableau LIII : Etude chez l'homme sur le MBBT

([http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_129.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_129.pdf))

Le Tinosorb M est également inactif dans les essais utéro-trophiques chez le rat immature par voie sous-cutanée. Il est conclu qu'il ne possède aucune activité anti-androgène / oestrogénique / anti-oestrogénique ou androgénique intrinsèque (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754532>)

#### IV-4-3-8-6 : Le Tinosorb A<sub>2</sub>B

L'Union européenne a approuvé l'inclusion du Tinosorb® A<sub>2</sub>B de BASF dans la liste positive (Annexe VI) du Règlement relatif au cosmétique. Il s'agit du premier filtre UV doté de particules d'une taille inférieure à 100 nanomètres dont l'utilisation est acceptée dans les produits cosmétiques commercialisés en Europe.

Le Tinosorb® A<sub>2</sub>B protège la peau des UV de longueurs d'onde comprise entre 290 et 340 nanomètres. Selon BASF, il complète ainsi les filtres UV conventionnels solubles dans l'huile en comblant l'écart actuel entre les filtres UVA et UVB.

« Tinosorb A<sub>2</sub>B protège à la fois contre les rayons UVB et UVA, apportant ainsi une contribution importante à la prévention du cancer de la peau et du vieillissement photo-induit. Après un long processus d'approbation, nous sommes ravis d'être maintenant autorisés à placer ce filtre UV sur le marché et que nos clients puissent l'utiliser dans leurs produits de protection solaire », explique Dirk Mampe, directeur de la division Personal Care Specialties Europe de BASF.

Par ailleurs, grâce à la dimension de ses particules, Tinosorb A<sub>2</sub>B est plus efficace que les filtres classiques, affirme BASF. « Le spectre d'absorption d'un filtre UV micronisé dépend de la taille ses particules. Avec des tailles de particules de l'ordre de 100 nanomètres, une performance de protection solaire optimale peut être atteinte grâce à une meilleure couverture de la peau, » précise Uli Osterwalder, directeur marketing et conseiller scientifique pour le segment Sun Care.

Une concentration moindre de filtre UV est ainsi nécessaire par rapport aux des ingrédients conventionnels. (<http://www.premiumbeautynews.com/fr/un-filtre-uv-micronise-autorise,7149>)

#### IV-4-3-9. Polysilicone-15

La polysilicone-15 (figure 35), également appelé Parsol SLX<sup>®</sup>, est un filtre UV qui peut être utilisé dans les cosmétiques et produits de soins personnels à une concentration maximale de 10%.

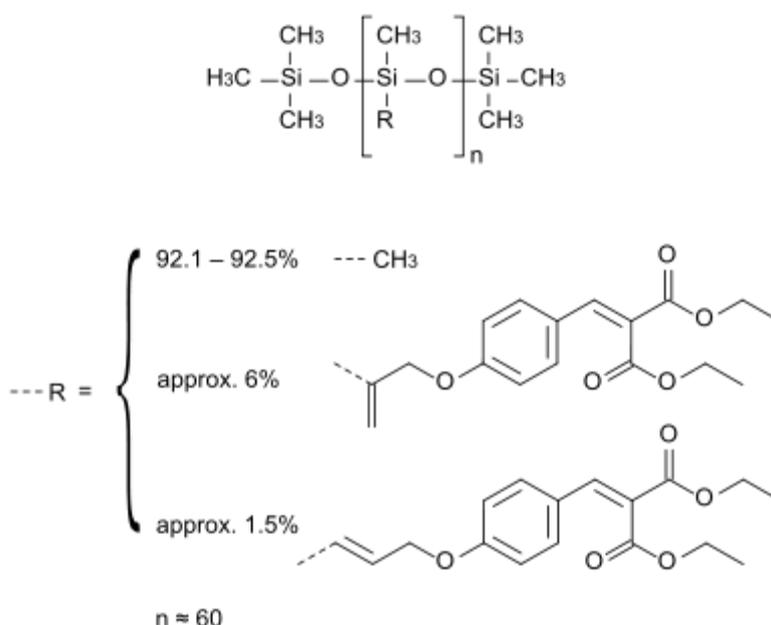


Figure 35 : Structure du polysilicone-15  
(<http://en.wikipedia.org/wiki/Polysilicone-15>)

Le SCCP a donné son opinion quant à ce filtre UV.

Le tableau LIV reprend les études de toxicité sur lesquelles le SCCP s'est basé.

Expérience	Protocole	Résultat
Toxicité aigüe par voie orale chez le rat Wistar : 5 mâles et 5 femelles	Administration unique par gavage : une dose de 2000 mg kg p.c. La dose a été administrée à des animaux qui avaient été soumis à un jeûne de 17 heures	Aucun décès n'est survenu. Aucune anomalie clinique n'a été observée
Toxicité aigüe par voie cutanée chez le rat Wistar : 5 mâles et 5 femelles	Le dos et les flancs des animaux ont été rasés sur une superficie d'environ 16 cm <sup>2</sup> (soit environ 10 % de la surface corporelle). Le polysilicone pur a été appliqué et recouvert d'un pansement occlusif pendant 24 heures. Après que le pansement ait été enlevé, la zone a été lavée avec de l'éthanol à 70 % dans de l'eau chaude	Il n'y a aucun décès et aucune anomalie clinique, aucune lésion de la peau n'ont été vus
Toxicité aigüe par inhalation	Les rats ont été exposés à une nébulisation de polysilicone-15 à une	Dans le groupe 1, deux des dix animaux ont été trouvés morts le

chez le rat Wistar : 5 mâles et 5 femelles (par inhalation nasale uniquement)	concentration de 0,285 mg/l d'air (groupe 1) ou 1,838 mg/l d'air (groupe 2) pendant 4 heures	lendemain de l'exposition (Leurs poumons étaient rouge foncé décoloré). Il n'y a pas eu de signes cliniques pendant ou après l'exposition. Dans le groupe 2, neuf des dix animaux ont été retrouvés morts, un ou deux jours après l'exposition (Leurs poumons étaient rouge foncé décoloré). Les signes cliniques étaient visibles depuis le lendemain de l'exposition (agitation et fourrure hérissée, tachypnée, posture voûtée) et ont été suivies de décès prématurés
Irritation cutanée chez l'homme : 103 sujets (83 femmes et 20 hommes)	Polysilicone dans une solution de 10 % de paraffine liquide. Application sur le bras extérieur, et pose de pansements occlusifs. Les patchs ont été appliqués pendant 3 semaines ; chaque application était de 0,4 ml puis un repos de 2 semaines a été accordé. Puis une application a été faite sous patch pendant 24h	Aucun effet indésirable n'a été trouvé donc aucune preuve d'un potentiel d'irritation ou de sensibilisation
Irritation cutanée chez le lapin NZW blanc: un mâle et 2 femelles	0,5 ml de polysilicone pur a été appliqué sur le dos (zone d'environ 6 cm <sup>2</sup> ) et couvert par un pansement semi-occlusif pendant 4h. Puis la zone a été rincée à l'eau tiède	Aucun signe clinique anormal La peau a montré un très léger érythème à 24 heures chez un animal femelle. Le polysilicone-15 n'a pas un pouvoir irritant pour la peau
Irritation sur les muqueuses chez le lapin NZW blanc : 2 femelles et 1 mâle	0.1 mL de polysilicone-15 pur a été appliqué dans la conjonctive gauche de chaque animal, et les paupières maintenues fermées pendant environ 1 seconde	A 1 heure : hyperémie de la sclère (blanc de l'œil) et de la conjonctive et décharge aqueuse, aux yeux de tous les animaux. A 24 heures, légère rougeur de la conjonctive et de la sclère. A 48 heures les yeux étaient normaux chez 2 animaux, mais légère rougeur de la conjonctive chez un animal. A 72 heures, aucune anomalie. Le polysilicone-15 a été jugée non irritant
Sensibilisation cutanée chez le cochon d'Inde albinos tacheté de l'Himalaya : trente (20 testés et 10 témoins)	Induction intradermique : 5% de polysilicone-15 (dans l'éthanol) a été injecté en intradermique dans la région scapulaire Induction épidermique : à J7, la zone scapulaire a subi une abrasion et à J8, un patch est posé et recouvert par un pansement occlusif pendant 48h. Challenge : à J22, des patchs avec 3, 10, 30 (dans l'éthanol) et 100 % de	La peau, au niveau des sites d'injection, a montré des œdèmes, des érythèmes, et enfin une nécrose. Ces réactions étaient essentiellement les mêmes chez les animaux témoins. Les sites d'induction épidermique ainsi que les sites de challenge ne montrent aucune lésion. il n'y a eu aucun décès et aucun signe de toxicité systémique.

	polysilicone-15 sont appliqués sur les flancs et recouvert d'un pansement occlusif pendant 24h	Le polysilicone-15 ne montre aucune capacité de sensibilisation
Toxicité sub-chronique chez le rat Wistar : 5 groupes de 6 femelles	Pendant 14 jours, administration de polysilicone-15, par gavage, à des concentrations de 0, 12, 60, 250 et 1250 mg/kg de poids corporel/jour. Et après le J5, la dose la plus faible a été remplacée par une dose de 1 800 mg/kg de poids corporel/jour	Aucune anomalie
Toxicité sub-chronique chez le rat Wistar : groupe 1 (contrôle) 20 mâles et 20 femelles ; Groupe 2 (faible dose) 10 mâles et 10 femelles ; Groupe 3 (milieu de dose) 10 mâles et 10 femelles ; Groupe 4 (dose élevée) 20 mâles et 20 femelles	Administration de polysilicone-15 par gavage, 7 jours par semaine, pendant 90 jours à des concentrations de 0, 60, 220, et 1000 mg/kg de poids corporel/jour	Aucune anomalie clinique dose-dépendante mais 2 animaux sont morts : un animal du groupe 4, dans lequel aucune cause de décès a pu être trouvée et un animal du groupe 1 dont le décès a été attribué à une uropathie obstructive (cause occasionnelle chez cette souche de rat). Poids corporel et consommation d'aliments ne sont pas affectés par le traitement. Aucun changement significatif sur le plan biologique. Analyse ophtalmique et urinaire normales. Légère augmentation de la masse du foie dans les groupes de dose élevée (attribué à l'augmentation de la charge métabolique) Aucun changement au niveau histologique
Génotoxicité : essai de mutation réverse sur Salmonella typhimurium et Escherichia coli		Le polysilicone-15 n'est pas mutagène en présence ou en absence d'activation métabolique
Génotoxicité : Épreuve cytogénétique sur cellules de poumon de hamster chinois (essai d'aberration chromosomique chez les mammifères)		Le polysilicone-15 n'est pas clastogène (ruptures dans les brins d'ADN) et n'entraîne pas d'aneuploïdie (nombre anormal de chromosome) sur les cellules de hamster chinois <i>in vitro</i> , en présence ou en absence d'activation métabolique

Génotoxicité : Essai de mutation génique <i>in vitro</i> sur des cellules de lymphome de souris		Le polysilicone-15 n'induit pas de mutation au niveau des locus TK (thymidine kinase) des cellules de lymphome de souris en présence ou en l'absence d'activation métabolique
Phototoxicité : chez le cochon d'Inde tacheté de la souche de l'Himalaya : 10 femelles (5 témoins et 5 tests)	Sur les flancs, la peau est rasée et des zones de 2 cm <sup>2</sup> délimitées. Le polysilicone-15 a été appliqué dans des concentrations de 0, 25, 50, 75 et 100 % sur les sites. Les sites sur le flanc gauche ont été irradiés. Le flanc droit n'était pas irradié	Aucune anomalie, aucune lésion et pas d'anomalie dans le poids corporel
Phototoxicité : chez l'homme (30 bénévoles, 23 femmes et 7 hommes)	Les types de peau des sujets varient entre I et III. Les temps d'exposition étaient (minutes) 0.8, 1.0, 1.2, 1.5, 1.9 et 2.4. Les sites ont été inspectés environ 20 heures après l'irradiation. Induction : 10 mg/cm <sup>2</sup> de polysilicone-15 à 10% puis pansement occlusif pendant 24 heures aux jours 1, 4, 8, 11, 15 et 18. Après le retrait du pansement, une surface de 1 cm <sup>2</sup> a été irradiée. Challenge : Dix jours après la fin de la procédure de l'induction, deux sites naïfs ont été délimités et recouverts d'un pansement occlusif pendant 24h puis irradiés	Aucune réaction Les sites d'induction qui avaient été traités avec le polysilicone-15 puis irradiés ont montré une réaction mais semblable à la réaction induite par le rayonnement seul. Dans la phase de challenge, 9 sujets ont montré un érythème très léger 24 heures après l'irradiation mais semblable également à la réaction induite par le rayonnement seul. On peut donc conclure que le polysilicone-15 ne montre aucun signe de potentiel irritant ou photo-sensibilisant dans les circonstances de l'expérience
Phototoxicité : chez le cobaye tacheté de la souche de l'Himalaya : Trente femelles (20 dans le groupe test et 10 dans le groupe témoin)	Induction : Une application de polysilicone-15 pur sur 8 cm <sup>2</sup> a été faite dans la région de la nuque. L'application topique et des irradiations, ont été répétées sur 3, 5, 8 et 10 jours. Challenge : Trois semaines après le début de l'induction, les 2 flancs ont été rasés et quatre sites de 2 cm <sup>2</sup> ont été délimités. Le polysilicone-15 a été appliqué sur les sites du flanc gauche à des concentrations de 25, 50, 75 et 100 %. Trente minutes plus tard, le flanc gauche a été irradié	Aucune réaction n'a été observée à n'importe quelle concentration, y compris 100 %. Le polysilicone-15 n'a montré aucun potentiel de phototoxicité. Un animal du groupe test est mort à J23 : décès dû au protocole d'endormissement
Photo-mutagénicité : sur <i>Saccharomyces cerevisiae</i> souche D7 (très sensible à tous	1000 µg/ml : dose la plus élevée	Le polysilicone-15 n'était pas mutagène dans cet essai

les événements génotoxiques)		
Photo-mutagenicité : essai <i>in vitro</i> sur des cellules de hamster chinois	cellules de poumon de hamsters chinois exposés au rayonnement solaire simulé	Le polysilicone-15 n'est pas clastogène et n'entraîne pas d'aneuploïdie

Tableau LIV : Etude de toxicité concernant le polysilicone-15

([http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_024.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_024.pdf))

De plus, le SCCP a conclu que l'absorption cutanée du Polysilicone-15 était très faible (2%) (<http://cosmeticsinfo.org/ingredient/polysilicone-15>).

Le polysilicon-15 semble donc n'avoir aucun effet néfaste sur la santé du consommateur.

#### IV-4-3-10. Diethylaminohydroxybenzoylhexylbenzoate (DHHB)= Uvinul A Plus®

Le Diethylaminohydroxybenzoylhexylbenzoate (figure 36) est un filtre UV, également appelé Uvinul A Plus®. C'est un filtre UV très photo-stable.

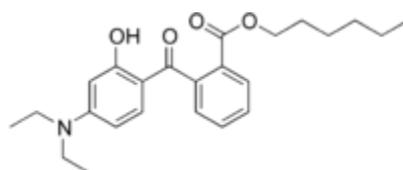


Figure 36 : Structure du Diethylaminohydroxybenzoylhexylbenzoate

([http://en.wikipedia.org/wiki/Diethylamino\\_hydroxybenzoyl\\_hexyl\\_benzoate](http://en.wikipedia.org/wiki/Diethylamino_hydroxybenzoyl_hexyl_benzoate))

Le SCCP a donné son opinion quant à ce filtre UV. Ils se sont basés sur des études répertoriées tableau LV.

Toxicité aiguë par voie orale chez le rat Wistar : 3 mâles + 3 femelles (âgés de 9 à 17 semaines)	Dose: 2 000 mg/kg p.c Une administration par gavage de 10 mL	La dose létale après administration par voie orale s'est avérée supérieur à 2 000 mg/kg p.c. pour les rats mâles et femelles
Irritation cutanée chez des lapins blancs New-Zealand (3 jeunes adultes)	Une seule application topique de 0,5 g sur une peau intacte pendant 4 heures sous pansement semi-occlusif	Un érythème très léger a été observé chez 2 animaux le jour de l'application. Aucun œdème. Le troisième animal n'a pas montré de réactions de la peau. Les réactions cutanées ont été réversibles dans les 48 heures après le retrait du patch. Le DHHB n'est pas irritant pour la peau dans les conditions de l'essai
Irritation cutanée : exposition répétée chez le cobaye (3	Applications quotidiennes sur les flancs avec 50 µl d'une solution de 10 % ou 20 % pendant 14 jours sans	Le DHHB n'a pas provoqué de réactions cutanées différentes ou visiblement plus sévères que celles

mâles et 3 femelles âgés de 8 semaines)	utilisation de pansements sur une peau intacte	observées sur les sites de la peau traitée avec le véhicule propylène glycol, seul
Irritation sur les muqueuses chez le lapin blanc New-Zealand (3 jeunes adultes)	Une seule application oculaire de 0,1 ml (environ 40 mg). 24 heures après l'application, l'œil a été rincé avec l'eau du robinet	Rougeur conjonctivale légère à modérée chez tous les animaux le jour de l'application. . Léger écoulement chez 1 animal. Les réactions oculaires ont été réversibles chez tous les animaux dans les 48 heures après l'application. Le DHHB a provoqué une légère irritation de l'œil dans les conditions de l'essai
Test de sensibilisation chez le cochon d'Inde (10 jeunes adultes femelles)	Induction intradermique avec une solution à 5% de DHHB. Une induction percutanée a été réalisée une semaine après l'induction intradermique avec une solution à 25% de DHHB pendant 48 h sous conditions occlusives. Challenge avec une solution à 25% de DHHB 14 jours après l'induction intradermique	L'induction intradermique provoque un érythème modéré et confluent ainsi qu'un gonflement ou un érythème intense et un gonflement chez les animaux de groupe 24h après l'application. L'induction intradermique provoque des croûtes, un érythème et un œdème chez tous les animaux 48 h après le début de l'application. Pas de réactions cutanées observées pendant le challenge chez tous les animaux 24 et 48 heures après le retrait des patchs. . Il a été conclu que le DHHB n'a pas d'effet sensibilisant sur la peau du cobaye dans les conditions de l'essai
Toxicité subchronique chez le rat Wistar (10 animaux par sexe et par dose âgés de 42 jours)	Introduction de DHHB dans le régime alimentaire à des doses de 0, 600 ppm (mâles : environ 51,7 mg/kg p.c./j; femelles : environ 59,3 mg/kg/p.c./j.) ; 3 000 ppm (mâles : environ 250,2 mg/kg p.c./j; femelles : env. 288,0 mg/kg pc/j) ; 15 000 ppm (mâles: environ 1249 mg/kg p.c./j; femelles : environ 1452 mg/kg pc/jour) pendant 90 jours	Dans le groupe recevant la dose élevée, les moyennes de la masse du foie ont été significativement augmentées (chez les mâles (+ 7 %) et chez les femelles (+ 10 %). Toutefois, l'absence de toute modification morphologique soutient l'hypothèse que ce n'est pas un effet négatif. Le poids relatif moyen des testicules (+ 9 %, chez le groupe recevant la dose élevée) et du cœur (+ 15 % chez le groupe de femelles, à faible dose) ont augmenté considérablement. Le poids relatif moyen de la rate (chez les femelles du groupe de dose du milieu) a été significativement réduit (- 31 %), mais non associé au traitement. Aucuns signes cliniques Les changements (lésions macroscopiques et microscopiques) sont tous considérés comme être sans

		rapport avec les traitements Pas d'altération de la fertilité
Génotoxicité : essai de mutation reverse sur la bactérie Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 et Escherichia coli WP2	Induction de mutations géniques La fraction S9 du foie de rats Sprague Dawley a été utilisée comme le système d'activation métabolique exogène	Une légère diminution du nombre de mutants a été observée dans l'essai de plaque standard à partir d'environ 500 µg – 2 500 µg/plaque. Dans l'essai de préincubation, léger effet bactériotoxique avec une légère baisse du nombre de mutants et/ou une diminution de concentration à partir d'environ 100 µg – 500 µg/plaque. Une précipitation du DHHB a été trouvée à partir de 500 µg/plaque. Le DHHB n'est pas révélé être mutagène lors du test de mutation inverse chez Salmonella typhimurium/Escherichia coli dans les conditions expérimentales utilisées
Génotoxicité : essai de mutation génique <i>in vitro</i> sur des cellules de lymphome de souris L5178Y	Expérience 1 : 4h de traitement avec et sans activation métabolique (S9) Expérience 2: 24h de traitement sans activation métabolique et 4h avec activation métabolique (S9). La fréquence des mutants et la survie des cellules ont été étudiées	Une précipitation du DHHB a été observée à 2000 µg / ml. Des effets toxiques pertinents ont été déjà observés à la plus faible concentration de 31,3 µg/ml en l'absence d'activation métabolique et à 62,5 µg/ml en présence d'activation métabolique. Suite à un traitement continu de 24 heures une croissance réduite a été déterminée à 7,5 µg/ml. Un élément d'essai est classé mutagène si la fréquence de mutation induite de façon reproductible dépasse un seuil de 126 colonies par 10 <sup>6</sup> cellules. Ce seuil n'a pas été atteint ou dépassé (augmentations mineures à des concentrations cytotoxiques). En conclusion, l'Uvinul A® n'induit pas de mutations dans les cellules L5178Y du lymphome (locus thymidine kinase) chez la souris en absence et en présence d'activation métabolique dans les conditions expérimentales utilisées
Génotoxicité : test d'aberration chromosomique sur la lignée de cellules V79 du Hamster chinois.	1ère expérience : 4 h d'exposition 2ème expérience : 18 h d'exposition La fraction de S9 du foie de rats Sprague Dawley a été utilisée comme système d'activation métabolique exogène. Environ 2-3 heures avant la récolte des cellules, du colcémide a	Le DHHB n'a causé aucune augmentation du nombre d'aberration structurellement parlant au stade de métaphase. Aucune augmentation de la fréquence des cellules contenant des aberrations numériques n'a été démontrée.

	été ajouté pour que les cellules s'arrêtent au stade métaphase de la mitose	Le DHHB n'est pas considéré comme un agent clastogène sur les cellules V79 dans les conditions <i>in vitro</i> du test
Tératogénicité : étude de toxicité prénatale chez des rats Wistar : 25 femelles par groupe de dose	Administration par voie orale (Gavage) à des doses de: 0, 40, 200 et 1 000 mg/kg p.c. /j pendant du 6 <sup>ème</sup> au 19 <sup>ème</sup> jour post-coït. DHHB est dilué dans une suspension huileuse	La toxicité maternelle, par une salivation transitoire, réduisant la consommation de nourriture, a lieu du 6 <sup>ème</sup> au 13 <sup>ème</sup> jour post-coït ainsi qu'une légère altération du poids corporel ont été observées à 1 000 mg/kg de poids corporel/jour. Aucun signe de toxicité maternelle ne s'est produit à des doses de 40 ou 200 mg/kg pc/j. Pas d'influences dose dépendantes sur les paramètres gestationnel et aucun signe de toxicité sur le développement prénatal donc pas de tératogénicité induite par le DHHB, y compris à la dose la plus élevée (1 000 mg/kg pc/jour)
Phototoxicité : test <i>in vitro</i> sur les cellules Balb/c 3T3	Concentrations: 0, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50 et 100 µg/ml. Après 1 h de pré-incubation avec 8 concentrations de la substance, les cellules ont été irradiées aux rayons du soleil artificiel	Aucune toxicité n'a été observée en l'absence d'irradiation et seulement une légère toxicité a été observée en présence de l'irradiation aux rayons du soleil artificiel. Aucun potentiel phototoxique dans les conditions expérimentales n'a été observé sur les cellules Balb/c3T3
Phototoxicité : test sur le potentiel phototoxique et photoallergène du DHHB par voie cutanée chez le cochon d'Inde Dunkin-Hartley (5 ou 10 mâles par groupe)	L'irradiation a été réalisée en deux étapes, la première irradiation avec UVB et puis irradiation avec UVA. Période d'induction de 8 jours sur la région scapulaire antérieure (6 applications du jour 1 à 8) suivie d'une période de repos de 20 jours, puis un challenge (0,2 ml de DHHB à la concentration de 10 ou 20 % (p/p) dans l'huile d'olive) et/ou une irradiation de la zone postérieure du flanc droit (UVA) et gauche (UVB) des animaux. La dose d'irradiation d'UVA et d'UVB est infra-érythématogène	Réactions cutanées observées sur les sites de challenge. Aucun signe clinique et aucun décès n'a été relevés lors de l'étude. Les réactions cutanées observées aux jours 1 et 2 chez presque tous les animaux sont restés dans la plage d'une réaction locale à une dose d'irradiation infra-érythématogène (érythème faible). De plus, l'incidence est la même chez les groupes témoins. Aucune réaction cutanée ne peut être attribuée à un effet photo-irritant du DHHB. Les réactions cutanées observées le jour 29 chez presque tous les animaux sont également restés dans la plage d'une réaction locale à une dose d'irradiation infra-érythématogène (érythème faible). De plus, l'incidence est également la même chez les groupes témoins. Aucune réaction cutanée ne peut être

		attribuée à un effet photo-allergique du DHHB
Photo-mutagénicité : Test de mutation reverse chez les bactéries Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA102, TA 1537 et Escherichia coli WP2	Cette étude a été réalisée pour étudier le potentiel du DHHB à induire des mutations du gène sous irradiation aux rayons du soleil	Aucune augmentation du nombre de colonies mutantes des cinq souches n'a été observée. Le DHHB n'a pas induit de mutations du gène ni de modifications ou changements dans le génome des souches utilisées. Le DHHB est donc désigné comme non mutagène dans cette étude chez Salmonella typhimurium et Escherichia coli
Photo-mutagénicité : Test <i>in vitro</i> d'aberration chromosomique sur cellules V79 de hamster chinois.	Concentrations: 2.5; 5.0; 10.0; 20.0; 40.0 and 80.0 µg/ml Les cultures ont été pré-incubées avec le DHHB pendant 30 min. Après plus de 3 heures d'exposition à la lumière UV, les cultures ont été lavées deux fois. Les cultures avec le DHHB sont restées dans l'obscurité pendant 3 h. 18 heures (exp. I) ou 28 heures (exp. II) après le début du traitement, les cultures ont été préparées pour l'évaluation cytogénétique c'est-à-dire que 100 métaphases par culture ont été marquées pour déceler des aberrations chromosomiques	Aucune augmentation du nombre de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques n'a été observée. Aucune augmentation de la fréquence des métaphases polyploïdes n'a été trouvée. Dans les conditions expérimentales, le DHHB est non clastogène

Tableau LV : Etude sur le DHHB

([http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_130.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_130.pdf))

Le DHHB semble être un filtre UV avec un faible risque pour la santé du consommateur.

#### IV-5. La mode des produits cosmétiques affichant un SPF

##### IV-5-1. Généralités

De nombreux produits cosmétiques hors produits de protection solaire, mettent en avant un SPF. D'autres ne l'utilisent pas comme argument marketing mais contiennent quand même dans leur formule un ou plusieurs filtres UV. Les différentes catégories de cosmétiques contenant des filtres sont : les parfums, les hydratants (visage, corps et mains), les crèmes anti-rides, les BB crèmes, les produits capillaires (shampooing, après-shampooing, huiles coiffantes, colorants pour cheveux, laques, gels de fixation, masques nourrissants), les gels douche, déodorants, gels nettoyants, gels amincissants, gels de rasage, après-rasage.

Les produits de maquillage en contiennent également : les fonds de teint fluides ou compacts, les rouges à lèvres, les poudres bronzantes, les anti-cernes, les vernis à ongles, les ombres à paupières, les fards à joues, les lotions démaquillantes en sont des exemples.

(<http://leflacon.free.fr/ingredient/...179>)

Dans le domaine cosmétique, une allégation présente les caractéristiques d'un produit ou revendique une (ou plusieurs) de ses qualités ou son efficacité. Les allégations cosmétiques sont encadrées par un règlement (655/2013) même si elles ne sont pas exactement définies, au moins au niveau européen. (<http://www.observatoireDESCOSMETIQUES.COM/pro/actualite/lexique-cosmetique/allegation-2019>)

On entend par "allégation" toute revendication, indication ou présentation, utilisée pour la publicité d'un produit. Toute allégation doit être véridique, claire, loyale, objective et ne doit pas être de nature à induire le consommateur en erreur. ([http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/Produits\\_Cosmetiques-2.pdf](http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/Produits_Cosmetiques-2.pdf))

Un produit peut revendiquer une action sur les signes ou les effets du vieillissement. Les laboratoires utilisent des allégations comme par exemple "ANTI-ÂGE / ANTI-RIDES". En effet, un produit peut revendiquer une action sur les signes ou les effets du vieillissement. Les allégations relatives à l'atténuation ou à la diminution des rides ou des ridules sont envisageables. ([http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/rapport\\_cosmetique-2.pdf](http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/rapport_cosmetique-2.pdf)).

Cette allégation est souvent présente pour les crèmes hydratantes et le maquillage. On retrouve notamment certaines phrases comme par exemple : « Prévenir le vieillissement prématuré de la peau. » ou « Quotidiennement, il protège la peau des taches et du teint gris dus au stress oxydant, lui-même déclenché par la pollution et les UVA. » (<http://www.easyparapharmacie.com/fr/la-roche-posay-pigmentclar-soin-sf30-40-ml.html>)

Les vernis à ongle présentent l'allégation « protection de l'ongle contre le jaunissement ». Les produits capillaires présentent l'allégation « protection des cheveux contre les effets néfastes des UV » par exemple pour les shampoings spécial cheveux méchés ou colorés : « Le filtre UV protège les cheveux colorés déjà affaiblis contre les effets néfastes du soleil. » ([http://www.kerastase.com/fr-fr/soin-cheveux-soleil/aqua-seal#needs\\_2](http://www.kerastase.com/fr-fr/soin-cheveux-soleil/aqua-seal#needs_2))

Sur 20 crèmes hydratantes étudiées, 45% contiennent un filtre UV dans leur composition (tableau LVI).

Crèmes hydratantes ne contenant pas un filtre UV	Crèmes hydratantes contenant au moins un filtre UV
Cold cream® de Bio Beauté by Nuxe	Substiane® de La Roche-Posay
Rêve de mie®I de Nuxe	Rosaliac® de La Roche-Posay
Aquapulpe® de Galénic	Hydraphase® de La Roche-Posay
Argane® de Galénic	Anti-rougeurs® d'Avène
Magnifica® de Sanoflore	Hydrance® d'Avène
Pure and Natural® de Nivea	Soin de jour fraîcheur de Nivea
Crème 1 <sup>ères</sup> vendanges® de Caudalie	Crème peau parfaite de Caudalie
Crème fondante et nourrissante® de Caudalie	Roc Hydra +® de Roc

Sensibiafine®	Hyal-Urea d'Eucerin
Hydrabio® de Bioderma	
Créaline® de Bioderma	

Tableau LVI : Etude de la composition en filtres UV de 20 crèmes hydratantes

La crème Substiane® des laboratoires La Roche-Posay met en avant le fait que le filtre breveté Mexoryl XL® protège la peau des méfaits quotidiens des UVA, principaux responsables du vieillissement cutané. (<http://www.laroche-posay.fr/produits-soins/substiane/substiane-uv-p8331.aspx>)

La crème Rosaliac® des laboratoires La Roche-Posay indique que le filtre UV présent dans sa composition protège contre les UV qui sont des facteurs aggravants des rougeurs. (<http://www.laroche-posay.fr/produits-soins/rosaliac/peaux-a-rougeurs-r106.aspx>)

La crème Hydrance® des laboratoires Avène indique que ses actifs photoprotecteurs (SPF 20) protègent la peau des agressions du soleil qui la vieillissent prématurément. (<http://www.eau-thermale-avene.fr/visage/soins-quotidiens/hydrance-optimale>)

Chez Nivea, la protection UVA/UVB renforcée, protège efficacement la peau des agressions extérieures responsables du vieillissement prématuré. (<http://www.fr.nivea.ch/produits/Soins-du-visage/cellular-perfect-skin/creme-de-jour-cellular-perfect-skin>)

#### IV-5-2. Les fonds de teint et produits apparentés (BB crème...)

Les fonds de teint et produits apparentés affichent souvent un SPF dans de nombreuses gammes retrouvées en pharmacie (tableau LVII).

AVENE		
COUVRANCE FOND DE TEINT FLUIDE 30ML SPF 15	Formule INCI : Water, cyclomethicone, butylene glycol, ethylhexyl methoxycinnamate, zinc oxide, dimethicone, phenyl trimethicone, octyldodecanol, cetyl peg/ppg-10/1 dimethicone, isononyl isononanoate, magnesium sulfate, sorbitan sesquioleate, ascorbyl palmitate, bht, ethylene brassylate, methylparaben, phenoxyethanol, potassium sorbate, sodium dehydroacetate, tocopheryl glucoside, trimethylsiloxysilicate, xanthan gum.	

<p>COUVRANCE CREME DE TEINT COMPACTE 9.5G SPF 30</p>	<p>Formule INCI : <b>Titanium dioxyde</b>, C12-15 alkyl ethylhexanoate, hydrogenated polyisobutene, caprylic (capric triglyceride), <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b>, polyethylene, sorbitan sesquioleate, microcrystalline wax (cera microcristallina), nylon-12, polymethyl methacrylate, synthetic beeswax, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, ethylene (methacrylate copolymer), isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, tocopherol, (may contain +/- : talc, iron oxides CL 77492 CL 77491 CL77499).</p>	
<p>COUVRANCE STICK CORRECTEU R 3G SPF 30</p>	<p>Formule INCI : disostearyl malate, <b>titanium dioxide</b> (CI 77891), silica, PPG3 myristyl ether, bis-glyceryl polyacryladipate-2, octyldecanol, <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b>, polyethylene, <b>titanium dioxide</b>, hydrogenated castor oil, iron oxides (CI 77492), beeswax (cera alba), isononyl isononanoate, zinc oxide, aluminum hydroxide, bht, caprylic (capric triglyceride), disteardimonium, hectorite, iron oxide (CI 77491), iron oxides (CI 77499), sd alcohol 39-c (alcohol denat), stearic acid, tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, water (aqua).</p>	
<h2>CAUDALIE</h2>		
<p>VINEXPERT CREME BONNE MINE SPF15 40ML</p>	<p>Formule INCI: Aqua, <b>Ethylhexyl Methoxycinnamate</b> (Octinoxate), Propylene Glycol Dicaprylate/Dicaprate*, Butylene Glycol, <b>Ethylhexyl Salicylate</b> (Octisalate), Ethylhexyl Palmitate*, Glycerin*, Dimethicone, Squalane*, Glyceryl Stearate SE*, <b>Butyl Methoxydibenzoylmethane</b> (Avobenzone), Cetareth-20*, <b>Octocrylene</b>, Polysilicone-14, CI 77891 5titanium Dioxide), Hydrogenated Stearyl Olive Esters*, Butyrospermum Parkii (Shea Butter) Extract*, Panthenol, Bisabolol*, Hydroxyethylacrylate/Sodium Acryloyldimethyltaurate Copolymer, CI 77019 (Mica), Pentylene Glycol, Tocopheryl</p>	

	<p>Acetate*, Parfum (Fragrance), Silica, Palmitoyl Grapevine Shoot Extract*, Xanthan Gum, Caprylyl Glycol, Potassium Sorbate, Maltodextrin*, Palmitoyl Grape Seed Extract*, Cyclodextrin*, Disodium EDTA, Sodium Hyaluronate, Ethylhexylglycerun, Sodium Phytate*, Sodium Carboxymethyl Betaglugan, Panax Ginseng Root Extract*, CI 77491 (Iron Oxides), Benzyl Benzoate, Citral, Geraniol, Butylphenyl Methylpropional, Limonene, Linalool.*Origine végétale</p>	
<b>VICHY</b>		
<p>IDEALIA PRO CORRECTEUR PROFOND TACHES 30ML SPF 25</p>	<p>Formule INCI : Aqua, Dimethicone, Glycerin, Ascorbyl Glucoside, Caprylic/Capric Triglyceride, <b>Titanium Dioxide</b>, Isopropyl Lauroyl Sarcosinate, PEG-100 Stearate, C13-14 Isoparaffin, PEG-PPG Polybutylene Glycol-8/5/3 Glycerin, CI 77891/Titanium Dioxide, Stearic Acid, Potassium Hydroxide, Mica, Glyceryl Stearate, Glycine Soja Oil/Soybean Oil, Glycyrrhiza Glabra Extract/Licorice Root Extract, Dimethiconol, Silica, Sodium Citrate, Salicylic Acid, Palmitic Acid, Aluliniun Hydroxide, Phenoxyethanol, Tocopherol, Poloxamer 338, Disodium EDTA, Chlorphenesin, Laureth-7, Capryloyl Salicylic Acid, Hydroxypalmitoyl Sphighannie, Citric Acid, Eperua Falcata Bark Extract, Dextrin, Xanthan Gum, Oxithiazoidinecarboxylic Acid, Cetyl Alcohol, Butylene Glucol, Polyacrylamide, Parfum (Fragrance).</p>	
<p>TEINT IDEAL FLUIDE PEAUX NORMALES A MIXTES SPF20</p>	<p>Formule INCI : Aqua (Water), Cyclopentasiloxane, Alcohol Denat., Butylene Glycol, <b>Ethylhexyl Methoxycinnamate</b>, Peg-10 Dimethicone, Phenyl Trimethicone, Squalane, Bis-Peg/PPG-14/14 Dimethicone, Sorbitol, Talc, Aluminium Hydroxide, Mangesium Sulfate, Nylon-12, Disodium Stearoyl Glutamate, Tocopheryl Acetate, Ascorbyl Glucoside, Malitol, Lactobacillus Ferment. [May contain: CI 77891/Titanium Dioxide, CI 77491, CI 77492, CI 77499/Iron Oxides, CI 77163/Bismuth Oxychloride].</p>	 <p>Teinte 15 : clair    Teinte 25 : sauto rose    Teinte 25 : moyen Teinte 35 : rose    Teinte 45 : doré</p>

<p>IDEALIA BB CREME 40ML SPF 25</p>	<p>Formule INCI : Aqua/Water, Isononyl Isononanoate, Glycerin, <b>Octocrylene, Homosalate, Ethylhexyl Salicylate</b>, Dimethicone, Diisopropyl Sebacate, Sucrose Tristearate, Styrene/Acrylates Copolymer, Polysorbate 61, Peg-12 Dimethicone, Peg-8 Laurate, Carbomer, Saccharomyces/Xylinum/Black Tea Ferment, Triethanolamine, Dimethiconol, Parfum, Sodium Stearoyl Glutamate, Sodium Hyaluronate, Alumina, Phenoxyethanol, Tocopheryl Acetate, Disodium Edta, Caprylyl Glycol, Biosaccharide Gum-1, Xanthan Gum, [+/- May Contain: CI 77891/Titanium Dioxide, CI77491, CI77492, CI 77499/Iron Oxides, Mica], Code Fil: B158615/2.</p>	
<p>TEINT IDEAL ROLL ON ILLUMINATEUR ANTI- CERNES SPF20 7ML</p>	<p>Formule INCI : Aqua, cyclopentasiloxane, alcohol denat, butylene glycol, <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b>, PEG-10 dimethicone, phenyl trimethicone, squalane, bis-peg/ppg-14/14 dimethicone, sorbitol, talc, aluminim hydroxide, magnesium sulfate, nylon-12, disodium stearoyl glutamate, maltitol, ethylhexyl hydroxystearate.</p>	
<p><b>LIERAC</b></p>		
<p>LUMINESCEN CE BB CREME 30 ML SPF 25</p>	<p>Formule INCI: water (aqua), cyclopentasiloxane, <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b>, diisopropyl sebacate, glycerin, dimethicone crosspolymer, dimethicone, aluminium starch octenylsuccinate, <b>diethylamino, hydroxybenzoyl hexyl benzoate</b>, beheneth-25, alcohol denat, <b>methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol, titanium dioxide (CI 77891), ethylhexyl triazone</b>, cetearyl alcohol, lens esculenta (lentil) seed extract, sodium polyacrylate, dimethiconol, garcinia indica</p>	

	<p>seed butter, corylus avellana (hazel) seed oil, sigesbeckia orientalis extract, phaeodactylum tricornutum extract raddosia rubescens extract, caprylic/capric triglyceride, dicaprylyl carbonate, butylene glycol, decyl glucoside, caprylyl carbonate, butylene glycol, decyl glucoside, caprylyl glycol, isopropyl myristate, stearoyl glutamate, xanthan gum, citric acid, propylene glycol, triethyl citrate, stearalkonium hectorite, caprylhydroxamic acid, propylene carbonate, BHT, ethylhexylglycerin, tocopherol, chlorphenesin, sodium salicylate, sodium benzoate, phenoxyethanol, fragrance, limonene, linalool, hydroxycitronellal, evernia prunastri extract, mica (CI 77019), iron oxides (CI 77491/CI77492/CI77499), orange 4 (CI 15510).</p>	
<b>BIO THERM</b>		
<p>AQUASOURC E BB CREAM HYDRATANT EMBELLISEU R 30ML SPF 15</p>	<p>Formule INCI: aqua, isononyl isononanoate, isoheaxadecane, glycerin, alcohol denat, PEG-20, methyl glucose sesquistearate, <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b>, methyl glucose sesquistearate, methyl glucosesesquistearate, cetyl palmitate, nylon-12, cyclohexasiloxane, propylene glycol, hydrogenated polyisobutene, stearyl alcohol, argilla, phenoxyethanol, caprylyl glycol, lithium magnesium sodium sillicate, disodium EDTA, caffeine, ascorbyl glucoside, cellulose acetate butyrate, polyphosphorylcholine glycol acrylate, ammonium polyacryldimethyltauramide, polyvinyl alcohol, vitreoscilla ferment, sodium chloride, butylene glycol, sodium hyaluronate, parfum (B158114/6).</p>	

<p>SKIN BEST CC CREME FPS25 30 ML</p>	<p>Formule INCI : aqua ; dimethicone ; cyclopentasiloxane ; glycerin ; <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b> ; hdi/trimethylol hexyllactone crosspolymer ; peg-10 dimethicone ; dimethicone/peg-10/15 crosspolymer ; pentylene glycol ; dimethicone/polyglycerin-3 crosspolymer ; magnesium sulfate ; propylene glycol ; silica silylate ; bis-diglyceryl polyacyladipate-2 ; parfum ; disodium stearyl glutamate ; ascorbyl glucoside ; tocopheryl acetate ; tocopherol ; geraniol ; citronellol ; spirulina platensis extract ; limonene haematococcus pluvialis/haematococcus pluvialis extract ; vitrosquilla ferment ; caprylic/capric triglyceride ; astaxanthin ; rosmarinus officinalis leaf extract/rosemary leaf extract</p>	
---	---	---

## DARPHIN

<p>MELAPERFE CT FOND DE TEINT ANTI- TACHES 30 ML SPF 15</p>	<p>Formule INCI : Aqua, Methyl Trimethicone, Phenyl Trimethicone, <b>Ethylhexyl Methoxycinnamate</b>, Dimethicone, Triethylhexanoin, Butylene Glycol, <b>Titanium Dioxide</b>, Trimethylsiloxysilicate, Peg-10 Dimethicone, Lauryl Peg-9 Polydimethyl Siloxyethyl, Dimethicone, Alumina, Citrus Grandis (Grapefruit) Peel Extract, Betula Alba (Birch) Bark Extract, Citrus Jabara Peel Extract, Saccharomyces Lysate Extract, Trametes Versicolor Extract, Astrocaryum Murumuru Seed Butter, C12-15 Alkyl Benzoate, Glycerin, Sodium Myristoyl Sarcosinate, Acetyl Glucosamine, Caprylyl Methicone, Methicone, Polyglyceryl-6, Polyricinoleate, Disteadimonum Hectorite, Dimethicone Crosspolymer-3, Isopropyl Titanium Trisostearate, Lecithin, Laureth-7, Tocopheryl Acetate, Magnesium Ascorbyl Phosphate, Dimethicone/Peg-10/15 Crosspolymer, Dipropylene Glycol, Tetrahexyldecyl Ascorbate, Sodium Chloride, Tocopherol, Dissodium Edta, Sodium Citrate, Bht, Sodium Benzoate, Polyaminopropyl Biguanide, Phenoxyethanol [+/-Zinc Oxide (CI 77947), Mica, Iron Oxides (CI 77 491, CI 77492, CI 77499), Titanium Dioxide (CI 77 891), Bismuth Oxychloride (CI 77163)].</p>	
---	---	--

## LAINO

CC CREAM  
SOIN ANTI-  
AGE SPF30  
50ML

Formule INCI : aqua (water) ; behenyl alcohol ; dicaprylyl carbonate ; glycerin ; olea europaea (olive) fruit oil ; hydrogenated coconut oil ; titanium dioxide ; cetearyl alcohol ; propanediol ; ethylhexylmethoxycinnamate (octinoxate) ; coco-glucoside ; bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine ; parfum (fragrance) ; isopropyl palmitate ; isostearyl isostearate ; silica ; mica ; capryloyl glycine ; ethylhexyl glycerin ; caprylic/capric triglyceride ; xanthan gum ; tetrasodium glutamate diacetate ; undecylenoyl glycine ; octyldodecanol ; lauroyl lysine ; talc ; octyldodecyl myristate ; hydroxyethylcellulose ; sodium hydroxide ; camellia sinensis leaf extract ; lavandula stoechas extract ; tocopherol ; bht ; ci 77492 (iron oxides) ; ci 77491 (iron oxides) ; ci 77499 (iron oxides).



SVR		
<p>CHRONOLYS CREME BONNE MINE SPF15 30ML</p>	<p>formule INCI : Aqua, dicaprylyl carbonate, cyclopentasiloxane, <b>octocrylene</b>, iso-hexadecane, <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b>, beheneth-25, glycerin, behenyl alcohol, dimethicone, butylene glycol, methyl methacrylate crosspolymer, acrylamide, ammonium acrylate crosspolymer, acrylamide, ammonium acrylate copolymer, beheneth-10, butyrospermum parkil butter (shea butter), hydrolized hibiscus esculentus extract, magnesium PCA, sodium hyaluronate, cucumis mielo, melon fruit extract, tocopherol, poluisobutene, dextrin, ammonium acryloyldimethyl taurate, vp copolymer, paraffinum liquidum, xanthan gum, polysorbate 20, polyhydroxystearic acid, crosspolymer, sorbitan isostearate, dimethiconol, phenoxyethanol, chlorphenesin, o-cymen-5-OL, BHT, parfum fragrance.</p>	

Tableau LVII : Les fonds de teint et produit apparentés affichant un SPF

#### IV-5-3. Les cosmétiques éclaircissant

On trouve également des filtres UV dans la composition des cosmétiques éclaircissant (tableau LVIII).

LA ROCHE-POSAY		
<p>Pigmenclar SPF 30 40mL</p>	<p>Formule INCI : AQUA/WATER – C12–15ALKYLBENZOATE – GLYCERIN – OCTOCRYLENE – NIACINAMIDE – OCTYLDODECANOL – DIMETHICONE – BUTYLMETHOXYDIBENZOYLMETHANE –VINYLDIMETHICONE/METHICONESILSESQUIOXA NECROSSPOLYMER – ALUMINUMSTARCHOCTENYLSUCCINATE –TEREPHTHALYLIDENEDICAMPORSULFONICACI D – POTASSIUMCETYLPHOSPHATE – DROMETRIZOLETRISILOXANE – PEG–100STEARATE – STEARYLALCOHOL – GLYCERYLSTEARATE – ETHYLHEXYLTRIAZONE – TRIETHANOLAMINE – GINKGOBILOBAEXTRACT/GINKGOBILOBALEAFEXT RACT – PHENYLETHYLRESORCINOL – POLOXAMER338 – AMMONIUMPOLYACRYLDIMETHYLAURAMIDE/A</p>	

	MMONIUMPOLYACRYLOYLDIMETHYLTAURATE – DISODIUMEDTA – CAPRYLOYSALICYLICACID – CAPRYLYLGLYCOL – XANTHANGUM – FERULICACID – PHENOXYETHANOL – PARFUM/FRAGRANCE	
<b>EUCERIN</b>		
EVEN BRIGHTER SOIN DE JOUR REDUCTEUR DE TACHES SPF 30 50 ML	Formule INCI: Aqua, <b>Homosalate, Octocrylene,</b> Glycerin, <b>Butyl Methoxydibenzoylmethane,</b> <b>Ethylhexyl Salicylate,</b> Glyceryl Glucoside, Dimethicone, Glyceryl Stearate Citrate, Cetearyl Alcohol, <b>Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid,</b> Butyrospermum Parkii Butter, Lauroyl Lysine, 4- Butylresorcinol, Glycyrrhetic Acid, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Sodium Carbomer, Trisodium EDTA, 1.2- Hexanediol, Phenoxyethanol, Methylisothiazolinone, Parfum (Fragrance).	
<b>NUXE</b>		
SPLENDIEUS E CREME ANTI-TACHES 50 ML SPF 20	Aqua/Water, <b>Ethylhexyl Methoxycinnamate,</b> C12-15 Alkyl Benzoate, Diethylhexyl Succinate, <b>Diethylamino Hydroxybenzoylhexyl Benzoate,</b> Glycerin, <b>Ethylhexyl Triazone,</b> Dimethicone, Macadamia Integrifolia Seed Oil, Silica, Parfum/Fragrance, , C14-22, Alcohols, Xylitylglucoside, Hydroxyethyl Urea, Ascorbyl Glucoside, <b>Bis-Ethylhexylphenol Methoxyphenyl Triazine,</b> Hydrogenated Coconut Oil, Anhydroxylitol, C20-22 Alkyl Phosphate, C20-22 Alcohols, Capryloyl Glycine, Mica, Etlingera Elatior Extract, Sodium Hydroxyde, Dimethicone Crosspolymer, Phenoxyethanol, Xylitol, Ethylexyl Glycerin, C12-20 Alkyl Glucoside, Citric Acid, Acrylates/C10-30 Alkyl, Acrylate Crosspolymer, Dehydroacetic Acid, Sodium Gluconate, Sodium Stearoyl Glutamate, Xanthan Gum, Butylene Glycol, Ammonium Lactate, Opuntia	

	Coccinellifera, Flower Extract, Eichhornia Crassipes Extract, Morus Alba Leaf Extract, Theobroma Cacao (Cocoa) Callus Powder, Crocus Sativus Flower Extract, Pancratum Maritimum Extract, Tocopherol, Benzyl Salicylate, Coumarin, Geraniol, Citronellol.	
--	---	--

## URIAGE

DEPIDERM SPF50 SOIN JOUR ANTI TACHES 30ML	Formule INCI :Aqua, dicaprylyl carbonate, Uriage thermale spring wter, <b>methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutyphenol</b> , <b>butyl methoxydibenzoylmethane</b> , <b>ethylhexyl triazone</b> , niacinamide, nylon 12, triacontanyl PVP, decyl glucoside, ascorbyl tetraisopalmitate, butylene glycol, C-20-22 alkyl phosphate, C-20-22 alcohol, phenoxyethanol, xanthan gum, benzoic acid, tetra sodium edta, tocopheryl acetate, o-cymen-5-ol propylene glycol, glycyrrhiza glabra (licorice), root extract, citric acid, sodium hydroxide.	
---	--	---

DEPIDERM WHITE FLUIDE PROTECTEUR ECLAIRCISSANT SPF30 40ML	Ingredients : Aqua (Water), Dicaprylyl Carbonate, <b>Ethylhexylsalicylate</b> , <b>Polysilicone-15-Butyl Methoxydibenzoylmethane</b> , <b>Ethylhexyl Triazone</b> , Isodecyl Neopentanoate, Pentaerythrityl Distearate, <b>Bis Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine</b> , Dimethicone, Glycerin, Maltodextrin, Nylon-12, Decyl Glucoside, C20-22 Alcohols, Sucrose Dilaurate, Mica, Chlorphenesin, Parfum (Fragrance), Tetrasodium Edta, Xanthan Gum, Sodium Cocoyl Glutamate, CI 77891 (Titanium Dioxide), Ascrobyl Tetraisopalmitate-O-Cymen-5-Ol, Tocopheryl Acetate, Triacontanyl PVP, Pisum Sativum (Pea) Extract, Biosaccharide Gum-1, Citric Acid, Tocopherol.	
---	---	---

## SVR

CLAIRIAL CREME TACHES BRUNES SPF50+ 50ML	formule INCI : Aqua ( Purified Water), <b>Ethylhexyl Methoxycinnamate</b> , C12-15 Alkyl Benzoate, <b>Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol</b> , <b>Octocrylene</b> , Tridecyl Salicylate, <b>Butyl Methoxydibenzoylmethane</b> , Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate, Dicaprylyl Carbonate, Glycerin, <b>Titanium Dioxide</b> , Cetyl Dimethicone, Cyclopentasiloxane, Caprylic/Capric Triglyceride, Methyl Methacrylate Crosspolymer, Dimethicone, <b>Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine</b> ,	
--	---	---

	<p>Kojic Dipalmitate, Undecylenoyl Phenylalanine, Behenyl Alcohol, Dimethicone PEG-7 Phosphate, Triethanolamine, Decyl Glucoside, Dimethicone/Vinyl Dimethicone Crosspolymer, Phenoxyethanol, Caprylyl Glycol, Tocopheryl Acetate, Palmitoyl Proline, Paraffinum Liquidum (Mineral Oil), Alumina, Methylparaben, Propylparben, Xanthan Gum, Stearic Acid, Disodium EDTA, Hydroxyethyl Acrylate/Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer, Magnesium Palmitoyl Glutamate, Palmitic Acid, Sodium Palmitoyl Sarcosinate, Isohexadecane, Propylene Glycol, Silica, Polysorbate 60, Undecylenic Acid, Sorbitan Isostearate, BHT, Diacetyl Boldine, Tocopherol.</p>	
--	---	--

Tableau LVIII : les cosmétiques éclaircissant affichant un SPF

#### IV-5-4. Les produits anti-âge

Les filtres UV sont également présents dans les produits anti-âge pour une action « anti-rides » que certains laboratoires mettent en avant (tableau LIX).

<b>LA ROCHE-POSAY</b>		
<p>REDERMIC C UV 40ML SPF 25</p>	<p>Formule INCI : aqua / water, butyl methoxydibenzoylmethane, diisopropyl sebacate, silica, sucrose tristearate, pentylene glycol, potassium hydroxide, polysorbate 61, peg-12 dimethicone, madecassoside, dimethiconol, sodium stearyl glutamate, ammonium polyacryldimethyltauramide / ammonium polyacryloyldimethyl taurate disodium edta, hydrolyzed hyaluronic acid, caprylyl glycol acetyl dipeptide-1 cetyl ester xanthan gum, parfum / fragrance</p>	

## CAUDALIE

<p>POLYPHENOL C15 FLUIDE/CREME ANTI-RIDES PROTECTEUR FPS20 40M</p>	<p>Ingredients : Aqua (Water), <b>Octocrylene</b>, <b>Ethylhexyl Salicylate</b> (Octisalate), Heptyl Undecylenate*, Dimethicone, <b>Ethylhexyl Methoxycinnamate</b> (Octinoxate), Glycerin*, Isoamyl Laurate*, Dicaprylyl Carbonate*, <b>Butyl Methoxydibenzoylmethane</b> (Avobenzone), Glyceryl Stearate Citrate*, Methyl Methacrylate Crosspolymer, Squalane*, Polyglyceryl-3 Stearate*, Ascorbyl Tetraisopalmitate, Hydrogenated Lecithin*, Palmitoyl Grape Seed Extract*, Benzyl Alcohol, Caesalpinia Spinosa Gum*, Tocopherol*, Caprylyl Glycol, Parfum (Fragrance), Hyalu Ronic Acid, Dehydroacetic Acid, Sodium Hydroxide, Sodium Phytate*, Limonene, Linalool, Geraniol. (140/030)</p>	
--	---	---

## EUCERIN

<p>VOLUME FILLER JOUR PEAUX SECHES 50MLSPF 15</p>	<p>Formule INCI: Aqua , glycerin , butyrospermum, parkii butter, <b>ethylhexyl salicylate</b>, <b>butyl methoxybenzomethane</b>, diputyl adipate, cetearyl, alcohol, <b>phenylbenzimidazole sulfonic acid</b>, methylpropanediol, c-12-15 alkyl, benzoate, aluminium sta octenylsuccinate; aginine HCL, , <b>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</b>, hydrogenated coco-glycerides, synthetic beewax, magnolia officinalis bark extract, pimpinella, anisum fruit extract, , sodium hyaluronate, methyl, methacrylate c-10-30 alkyl acrylate, crosspolymer, carbomer sodium steroyl glutamate, sodium chloride, trisodium EDTA, ethylhexylglycerin, 1-2 hexanediol, phenoxyethanol, parfum.</p>	
---	--	--

<p>VOLUME FILLER CONTOUR DES YEUX TUBE 15ML SPF 15</p>	<p>Formule INCI: L'Acide Hyaluronique hydrate et comble les rides.Aqua, Glycérin, C12 -15 Alkyl Benzoate, C18-36 Acid Triglycéride <b>Ethylhexyl Methoxycinnamate</b>, Hydrogenated Coco-Glycérides, Cetyl Palmitate, Behenyl Alcohol, Methylpropanédiol Glycéril Stearate Citrate, Glycine Soja, Aluminium Starch Octenylsuccinate, <b>Bis- Ethylhexyloxyphénol Methoxyphényl Triazine</b>, <b>Ethylhexil Triazone</b>, Polymethylsilsesquioxane, Stéaryl Alcohol, Sodium Hyaluronate, Silica, Diméthicone, Carbomer, Phenoxyéthanol, Caprylyl Glycol, Trisodium EDTA, Méthylparaben, DMDM Hydantoin, Propyl paraben, BHT, CI 77891, CI 77491.</p>	
--	---	---

<p>HYALURON-FILLER SOIN DE JOUR PEAU SECHE 50ML SPF 15</p>	<p>Formule INCI : Aqua, Glycérin, <b>Ethylhexyl Salicylate, Octocrylene</b>, Hydrogenated Coco-Glycérides, Butylène Glycol, Butyrospermum Parkii Butter, <b>Butyl Methoxydibenzoylméthane</b>, Diméthicone, Methylpropanediol, Glycéril Stearate Citrate, Stéaryl Alcohol, Céthyl Alcohol, Glycine Soja Germ Extract, Sodium Hyaluronate, Carbomer, Phenoxyéthanol, Mica, Trisodium EDTA, 1, 2-Hexanediol, Silica, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, BHT, Parfum, CI 77891.</p>	
<p>SENSI-RIDES CREME ANTI-RIDES JOUR SPF15 PEAU SENSIBLE 50ML SPF 15</p>	<p>Formule INCI : Aqua, <b>Octocrylene</b>, distarch phosphate, C12-15 alkyl benzoate, <b>ethylhexyl salicylate</b>, polyglycéril-3 methylglucose distearate, cyclométhicone, <b>phenylbenzimidazole sulfonic acid</b>, alcohol denat, sorbitan stearate, <b>titanium dioxide</b>, phenoxyethanol, xanthan gum, DMDM hydantoin, tetrasodium iminodisuccinate, sodium acrylates (C10-30 alkyl acrylate crosspolymer), ubisuinone, triméthoxycaprylylsilane.</p>	
<p>SENSI-RIDES CONTOUR DES YEUX 15ML SPF 6</p>	<p>Formule INCI: Aqua, Glycerin, Caprylic/Capric Triglyceride, Dicaprylyl Ether, Behenyl Alcohol, Stearyl Alcohol, <b>Butyl Methoxydibenzoylmethane</b>, Glyceril Stearate Citrate, methylpropanediol, <b>Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid</b>, Ubiquinone, Biosaccharide Gum-1, Sodium Carbomer, Trisodium EDTA, 1,2 hexandiol, Phenoxyethanol, ethylparaben, methylparaben.</p>	
<p>HYAL-UREA SOIN ANTIRIDES CONTOUR DES YEUX 15ML SPF NR « PROTEGE DES RAYONS UV »</p>	<p>Formule INCI : Aqua, glycerin, C12-15 alkyl benzoate, <b>butyl methoxydibenzoylmethane</b>, C18-36 acid triglyceride, <b>octocrylene</b>, cetyl palmitate, behenyl alcohol, butylene glycol dicaprylate (dicaprinate), glyceril stearate citrate, hydrogenated coco-glycerides, methylpropanediol, <b>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</b>, diméthicone, aluminum starch octenylsuccinate, sodium lactate, polyméthylsilésquioxane, stearyl alcohol, urea, sodium hyaluronate, glycine soja germ extract, arginine HCL, carbomer, silica, trisodium EDTA, 1,2-hexanediol, ethylhexylglycerin, ethylparaben, methylparaben, phenoxyethanol, CI 77891, CI 77491.</p>	

<p>HYAL-UREA SOIN ANTIRIDES JOUR 50ML SPF NR</p>	<p>Formule INCI : Aqua, glycerin, cetearyl alcohol, urea, <b>butyl methoxydibenzoylmethane</b>, <b>octocrylene</b>, sodium lactate, butylene glycol dicaprylate (dicaprinate), butyrospermum parkii butter, dimethicone, hydrogenated coco-glycerides, prunus amygdalus dulcis oil, <b>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</b>, arginine HCL, glyceryl stearate SE, polymethylsilsesquioxane, sodium hyaluronate, chondrus crispus, glycine soja germ extract, 1,2-hexanediol, C18-36 acid triglyceride, sodium cetearyl sulfate, acrylates (C10-30 alkyl acrylate crosspolymer), polyglyceryl-3 methylglucose distearate, BHT, trisodium EDTA, lactic acid, ethylhexylglycerin, phenoxyethanol.</p>	
<p>DERMO DENSIFYER CONTOUR DES YEUX ET LEVRES 15ML SPF 15</p>	<p>Formule INCI : Aqua, Glycerin, <b>Ethylhexyl Methoxycinnamate</b>, C12-15 Alkyl Benzoate, Cyclomethicone, Behenyl Alcohol, <b>Ethylhexyl Triazone</b>, Methylpropanediol, Aluminium Starch Octenylsuccinate, <b>Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine</b>, C18-36 Acid Triglyceride, Glyceryl Stearate Citrate, Hydrogenated Coco-Glycerides, Stearyl Alcohol, Arctium Lappa Extract, Pimpinella Anisum Extract, Sodium Hyaluronate, Silica, Dimethicone, Dimethiconol, Carbomer, Trisodium EDTA, BHT, Phenoxyethanol, DMDM Hydantoin, CI 77891, CI 7749.</p>	
<h2>GALENIC</h2>		
<p>NECTALYS CREME LISSANTE SPF15 50ML</p>	<p>Formule INCI : Water (aqua), <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b>, cyclomethicone, <b>octocrylene</b>, tribehenin PEG-20 esters, SD alcohol 39-C, <b>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</b>, caprylic (capric triglyceride), dimethicone, glycerin, pentaerythrityl tetracaprylate (tetracaprate), PPG-15 stearyl ether, BHT, butylparaben, carbomer, cetearyl alcohol, chlorphenesin, citrus nobilis (mandarin orange) fruit juice (citrus nobilis fruit juice), dimethicone crosspolymer, dimethiconol, ethylparaben, ficus carica (fig) fruit extract (ficus carica fruit extract), flavor (aroma), fragrance (parfum), geraniol, hexyl cinnamal, lecithin, limonene, linalool, maltodextrin, methylparaben, oryza sativa (rice)</p>	

	powder (oryza sativa powder), phenoxyethanol, PPG-12 (SMDI copolymer), propylparaben, prunus persica (peach) juice (prunus persica juice), red 40 (CI 16035), sodium hydroxide, tetrasodium EDTA, tocopheryl acetate, xanthan gum, yellow 6 (CI 15985).	
<b>BIOThERM</b>		
HOMME FORCE SUPREME SOIN NUTRI- RECONSTITU ANT PROFOND 50ML SPF 12	Formule INCI : Aqua (water), ethylhexyl methoxycinnamate, glycerin, ethylhexyl salicylate, glycol palmitate, BIS-PEG-18 methyl ether dimethyl silane, cyclopentasiloxane, arachidyl alcohol, phenylbenzimidazole sulfonic acid, triethanolamine, behenyl alcohol, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, tocopheryl acetate, polymethyl methacrylate, cryptomeria japonica bud extract, hydroxypropyl tetrahydroxytriantriol, prunus armeniaca kernel oil (apricot kernel oil), passiflora edulis oil (passiflora edulis seed oil), oryza sativa bran oil (rice bran oil), zea mays oil (corn oil), capryloyl salicylic acid, vitreoscilla ferment extract (vitreoscilla ferment), adenosine, hydrolysed rice protein, cholesterol, glyceryl linoleate, glyceryl oleate, glyceryl linolenate, talc, arachidyl glucoside, palmitic acid, xanthan gum, acrylates (C-10-30 alkyl acrylate crosspolymer, tocopherol, disodium edta, BHT, caprylyl glycol, phenoxyethanol, benzyl alcohol, parfum (fragrance)	
<b>SVR</b>		
DEFENSE ANTI-AGE CREME SPF30 50ML	Ingredients : Aqua (Purified Water), Cyclopentasiloxane, Dimethicone, Ascorbyl Glucoside, Dicaprylyl Carbonate, C 12-15 Alkyl Benzoate, Butylene Glycol, Glyceryl Stearate Citrate, Tridecyl Salicylate, Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol, Ethylhexyl Triazone, Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate, Tromethamine, Titanium Dioxide Silica, Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine, Sodium Cocoyl Alaninate, Isomalt, Malus Domestica Fruit Cell Culture Extract, Sodium Citrate, Sclerotium Gum, Potassium Cetyl Phosphate, Hydroxyethyl Acrylate/Sodium Acryloyldimethyl, Taurate Copolymer, Decyl Glucoside, Isohexadecane, Alumina, Stearic Acid, Polysorbate 60, Disodium Edta, Bis-Vinyl Dimethicone/Dimethicone Copolymer, Citric Acid,	

	Sorbitan Isostearate, Propylene Glycol, Xanthan Gum, Pvp, Tocopherol, Lactic Acid, P Anisic Acid, Sodium Benzoate, Chlorphenesin, Methylisothiazolinone, Parfum (Fragrance).	
--	--	--

Tableau LIX : Les produits anti-âge affichant un SPF

#### IV-5-5. Les produits anti-rougeurs

Les produits anti-rougeurs contiennent aussi des filtres solaires (tableau LX). Les laboratoires cosmétiques pensent ainsi pouvoir prévenir l'apparition de rougeurs provoquées par les UV.

LA ROCHE-POSAY		
ROSALIAC UV LEGERE 40ML SPF 15	Formule INCI: aqua / water – isononyl isononanoate – glycerin – octocrylene – niacinamide – <b>ethylhexyl salicylate</b> – diisopropyl sebacate – dimethicone – sucrose tristearate – <b>butyl methoxydibenzoylmethane</b> – cyclohexasiloxane – ammonium polyacryldimethyltauramide / ammonium polyacryloyldimethyl taurate – methylsilanol / silicate crosspolymer – <b>drometrizole trisiloxane</b> – ascorbyl glucoside – polysorbate 61 – peg-12 dimethicone – dimethiconol – caffeine – sodium citrate – sodium hydroxide – sodium stearoyl glutamate – disodium edta – citric acid – xanthan gum – sodium benzoate – phenoxyethanol – caprylyl glycol – ci 19140 / yellow 5 – ci 42090 / blue 1. (code f.i.l. : b33054/1)	
EUCERIN		
ANTI-ROUGEURS SOIN DE JOUR TEINTE 50 ML SPF 25	Formule INCI : aqua ; glycerin ; <b>homosalate</b> ; <b>octocrylene butyl methoxydibenzoylmethane</b> ; <b>ethylhexyl salicylate</b> ; pentylene glycol ; methylpropanediol ; butyrospermum parkii butter ; cetearyl alcohol ; <b>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</b> ; 4-t-butylhexyloxyhexanol (trans-isomer) ; glycyrrhiza inflata root extract ; xanthan gum ; sodium acrylates/c10-30 alkyl acrylate crosspolymer ; potassium cetyl phosphate ; trisodium edta ; dimethicone ; caprylyl glycol ; ci 77891 ; ci 77288	

## URIAGE

<p>ROSELIANE CC CREAM SPF30 40 ML</p>	<p>Formule INCI : aqua ; dicaprylyl carbonate ; titanium dioxide ; ethylhexyl methoxycinnmate ; hydrogenated vegetable oil ; diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate ; ethylhexyl triazone ; ethylhexyl salicycate ; dimethicone , nylon-12 ; c20-22 alkyl phosphate ; ci77492 ; c20-22 alcohols ; ci77491 ; bis ; ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine ; diglycerin ; phenoxyethanol ; decyl glucoside ; triacontanyl pvp ; parfum ; chlorphenesin ; ci77891 ; xanthan gum ; mica ; brassica campestris sterols ; o-cymen-5-ol ; tocopheryl acetate ; alumina ; sodium hydroxide ; triethoxycaprylylsilane ; phytosphingosine ; raspberry seed oil/palm oil aminopropanediol esters ; silica ; bht ; panax ginseng root extract ; tocopherol ; maltodextrin ; tin oxide</p>	
---	---	---

## BIODERMA

<p>CREALINE AR BB CREME ANTI ROUGEUR 40ML SPF 30</p>	<p>Formule INCI: Aqua, Glycerin, Cyclopentasiloxane, Dimethicone, Octocrylene, Titanium Dioxide (CI 77891), HDI/Trimethylol Hexyllactone Crosspolymer, Titanium Dioxide, Dipropylene Glycol, PEG-10 Dimethicone, Sorbitol, Caprylic/Capric Triglyceride, Butyl Methoxydibenzoylmethane, Cyclohexasiloxane, Canola Oil, Mannitol, Xylitol, Rhamnose, Laminaria Ochroleuca Extract, Camellia Sinensis Leaf Extract, Glycyrrhetic Acid, Glycine Soja (Soybean) Germ Extract, Ginkgo Biloba Leaf Extract, Allantoin, Propylene Glycol, Iron Oxides (CI 77492), Dimethicone/Polyglycerin-3 Crosspolymer, Silica, Disteardimonium Hectorite, Dimethicone/Vinyl Dimethicone Crosspolymer, 1,2-Hexanediol, Caprylyl Glycol, Trimethoxycaprylylsilane, Hydrogenated Lecithin, Propylene Carbonate, Iron Oxides (CI 77499), PVP, Sodium Phytate, Sodium Citrate, Tocopherol, Sodium Chloride, Pentylene Glycol, Iron Oxides (CI 77491), Xanthan Gum, Sodium Hydroxide, Lecithin, Citric Acid, Parfum.</p>	
--	---	---

<b>ADERMA</b>		
<b>SENSIPHASE-AR CREME ANTI-ROUGEURS 40ML SPF 15</b>	Formule INCI : Aqua, <b>Ethylhexyl Methoxycinnamate</b> , Cyclomethicone, Ethylhexyl Palmitate, Glycerin, Hamamelis virginiana, Hydrolyzed oats, Potassium Cetyl Phosphate, C12-15 Alkyl Benzoate, <b>Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol</b> , <b>Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine</b> , Glyceryl Stearate, Benzoic Acid, BHT, Blue 1 (CI 42090), Chlorphenesin, Decyl Glucoside, Disodium EDTA, Hydroxyethyl Acrylate/Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer, Magnesium Aluminum Silicate, Mica, Phenoxyethanol, Polysorbate-60, Propylene Glycol, Squalane, <b>Titanium Dioxide</b> , Tocopheryl Acetate, Tribehenin, Xanthan Gum, Yellow 5 (CI 19140).	
<b>SVR</b>		
<b>RUBIALINE SPF50 50ML</b>	Formule INCI : Aqua (purified water), <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b> , <b>octocrylene</b> , tridecyl salicylate, <b>methylene bis-benzotriazolyl tetramethyl-butylphenol</b> , isononyl isononanoate, glyceryl stearate citrate, dimethicone, <b>diethylmino hydroxybenzoil hexyl benzoate</b> , dicapryl carbonate, glycerin, butylene glycol, <b>titanium dioxide</b> , cetyl dimethicone, potassium cetyl phosphate, dimethiconol behenate, <b>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</b> , sorbitol, rhizobian gum, tiliroside, stearic acid, palmitic acid, decyl glucoside, methyl methacrylate crosspolymer, alumina, xanthan gum, triethanolamine, paraffinum liquidum (mineral oil), manganese dioxide, silica, tocopherol, disodium, edta, propylene glycol, bht, phenoxyethanol, chlorphenesin, o-cymen-5-ol.	

Tableau LX : Les produits anti-rougeurs affichant un SPF

#### IV-5-6. Les produits capillaires

Les produits capillaires ne sont pas épargnés par cette mode des filtres UV (tableau LXI).

FURTERER		
HUILE D'ETE PROTECTRICE EFFET BRILLANT KPF90 (protection de la kératine) 100 ML	Formule INCI: sd alcohol 39-c (alcohol denat), cyclopentasiloxane, cyclohexasiloxane, C12-15 alkyl benzoate, <b>ethylhexylmethoxycinnamate</b> , sesamum indicum seed oil, ricinus communis seed oil, bht, fragrance.	
BRUME HYDRATANTE SANS RINÇAGE APRES SOLAIRE CHEVEUX SENSIBILISES 100ML	Formule INCI: water, isohexadecane, <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b> , camelina sativa seed oil, laureth-4, benzyl salicylate, bht, cetrimonium chloride, ethylhexylglycerin, fragrance, glyceryl linolenate, slycerin soja oil, glycerin soja sterols, glycolipids, phospholipids, polyquaternium-22, simmondsia chinensis seed oil, sodium hydroxide, tocopherol, yellow 11 (ci 47000), yellow 6 (Ci 15985).	

Tableau LXI : les produits capillaires affichant un SPF

#### IV-5-7. Les produits hydratants

Les produits hydratant appliqués deux fois par jour seulement pour beaucoup d'utilisateur (c'est-à-dire matin et soir) peuvent contenir des filtres solaires (tableau LXII). Alors que dans le cas des produits de protection solaire, on rappelle que les recommandations sont d'une application toutes les 2 heures.

LA ROCHE-POSAY		
HYDRAPHASE UV INTENSE LEGERE 50ML SPF 20	formule INCI : aqua, <b>octocrylene</b> , isononyl isononanoate, glycerin, <b>ethylhexyl salicylate</b> , <b>homosalate</b> , dimethicone, <b>butyl methoxydibenzoylmethane</b> , aluminium starch octenylsuccinate, sucrose tristearate, polymethylsilsequinoxane, polysorbate 61, peg- 12 dimethicone, carbomer, triethanolamine, dimethiconol, sodium hyaluronate, sodium stearoyl glutamate, disodium edta, hydrolized hyaluronic acid, caprylyl glycol, xanthan gum, sodium benzoate, phenoxyethanol, parfum (fragrance).	

<p>ANTHELIOS KA HYDRATANT PROTECTEUR QUOTIDIEN SPF100</p>	<p>Formule INCI : Aqua / water C12-15 alkyl benzoate Glycerin <b>Ethylhexyl salicylate Titanium dioxide [nano] / titanium dioxide Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine Butyl methoxydibenzoylmethane</b> Alcohol denat. <b>Ethylhexyl triazone</b> Dimethicone <b>Octocrylene</b> Pentylene glycol Stearic acid Potassium cetyl phosphate Methyl methacrylate crosspolymer Nylon-12 Synthetic wax Aluminum hydroxide Ammonium polyacryldimethyltauramide / ammonium polyacryloyldimethyl taurate Caprylyl glycol Disodium edta <b>Drometrizole trisiloxane</b> Glyceryl stearate Glycine soja oil / soybean oil Hydroxypropyl methylcellulose Isopropyl lauroyl sarcosinate Palmitic acid Peg-100 stearate Phenoxyethanol Stearyl alcohol <b>Terephthalidene dicamphor sulfonic acid</b> Tocopherol Triethanolamine</p>	
---	---	---

## CAUDALIE

<p>VINOPERFECT FLUIDE PEAU PARFAITE SPF15 40ML</p>	<p>Formule INCI : aqua (water), <b>octocrylene</b>, heptyl undecylenate*, <b>ethylhexyl salicylate</b> (octisalate), dimethicone, <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b> (octinoxate), methyl methacrylate crosspolymer, isoamyl laurate*, <b>butyl methoxydibenzoylmethane</b> (avobenzone), squalane*, glyceryl stearate citrate*, glycerin*, silica, butylene glycol, ci 77891 (titanium dioxide), polyglyceryl-3 stearate*, ci 77019 (mica), parfum (fragrance), tocopheryl acetate*, hydrogenated lecithin*, benzyl alcohol, sodium polyacrylate, palmitoyl grapevine shootextract*, caprylyl glycol, cassia angustifolia seed polysaccharide*, alumina, enantia chlorantha bark extract*, dehydroacetic acid, rhus semialata extract*, carbomer/papain crosspolymer*, sodium phytate*, hyaluronic acid, ci 77491 (iron oxides), sodium hydroxide, 1,2-hexanediol, bht, algin*, tocopherol*, oleanolic acid*, limonene, geraniol, linalool.</p>	
--	--	---

<b>ROC</b>		
<p><b>PRO-PROTECT CREME EXTRA-APAIANTE PROTECTRICE IP50 50ML</b></p>	<p>Ingredients : Aqua, <b>Octocrylene</b>, C12-15 Alkyl Benzoate, <b>Ethylhexyl Salicylate</b>, Silica, Glycerin, Dimethicone, Butylene Glycol, Cyclohexasiloxane, <b>Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (nano)</b>, Styrene/Acrylates Copolymer, <b>Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine</b>, <b>Butyl Methoxydibenzoylmethane</b>, Butyrospermum Parkii Butter, <b>Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate</b>, Cetyl Alcohol, Chrysanthemum Parthenium Flower Extract, Tocopheryl Acetate, Cyclopentasiloxane, Caprylyl Glycol, Propylene Glycol, Glyceryl Stearate, Acrylates Copolymer, Ceteth-20, Decyl Glucoside, Linseed Acid, PEG-75 Stearate, PEG-8 Laurate, Potassium Cetyl Phosphate, Sodium Dodecylbenzenesulfonate, Steareth-20, Cetearyl Alcohol, Sodium Polyacrylate, Xanthan Gum, Disodium EDTA, Phenoxyethanol, Potassium Sorbate.</p>	
<b>EUCERIN</b>		
<p><b>AQUAPORIN ACTIVE CREME HYDRATANTE PROTECTRICE SPF15 + UVA 40ML</b></p>	<p>Formule INCI : Aqua, glycerin, <b>butyl methoxydibenzoylmethane</b>, <b>ethylhexyl salicylate</b>, <b>octocrylene</b>, alcohol denat, glyceryl glucoside, <b>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</b>, hydrogenated cocoglycerides, polyglyceryl-3 methylglucose distearate, cetearyl alcohol, tocopherol, tapioca starch, 1,2-hexanediol, acrylates (C10-30 alkyl acrylate crosspolymer), carbomer, sodium citrate, citric acid, trisodium EDTA, cyclomethicone, ethylparaben, methylparaben, phenoxyethanol, parfum.</p>	
<p><b>DERMO PURIFYER SOIN HYDRATANT ACCOMPAGNATEUR 50ML SPF 30</b></p>	<p>Formule INCI : Aqua, glycerin, C12-15 alkyl benzoate, <b>butyl methoxydibenzoylmethane</b>, <b>octocrylene</b>, cetearyl alcohol, <b>phenylbenzimidazole sulfonic acid</b>, tapioca starch, <b>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</b>, glyceryl glucoside, carnitine, cyclomethicone, dimethicone, butylene glycol, glycyrrhiza inflata root extract, decylene glycol, chondrus crispus, sodium chloride, sodium stearyl glutamate, acrylates (C10-30 alkyl acrylate crosspolymer), trisodium EDTA, phenoxyethanol, methylparaben, benzoic acid.</p>	

## URIAGE

<p><b>HYSEAC FLUIDE SPF 50+ 50ML</b></p>	<p>Formule INCI: Aqua, Dicaprylyl Carbonate, Uriage Thermal Spring Water, <b>Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol</b>, <b>Octocrylene</b>, <b>Butylphenol</b>, <b>Methoxydibenzoylmethane</b>, <b>Ethylhexyl Triazone</b>, Nylon-12, Glycerin, Cyclopentasiloxane, Decyl Glucoside, Butylene Glycol, C 20-22 Alkyl Phosphate, Cyclohexasiloxane, C 20-22 Alcohols, Phenoxyethanol, Tetrasodium EDTA, Tocopheryl Acetate, Tricontanyl PVP, O-Cymen-5-Ol, Propylene Glycol, Citric Acid, Sodium Hydroxide, Polyquaternium-51, Lecithin, Hydrolyzed Wheat Protein, Caprylyl Glycol, Hexylene Glycol, Epilobium Ansgustifolium Flower/Leaf/Stem Extract, Sodium Metabisulfite.</p>	
--	---	---

## BIODERMA

<p><b>CICABIO SPF50+ SOIN REPARATEUR R APAISANT 30ML</b></p>	<p>Ingredients : Aqua, C12-15 alkyl benzoate, <b>diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate</b>, <b>homosalate</b>, <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b>, <b>ethylhexyl salicylate</b>, <b>ethylhexyl triazone</b>, glycerin, <b>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</b>, butylene glycol, nylon-6, nylon-12, cyclopentasiloxane, caprylyl methicone, silica, sodium citrate, mannitol, xylitol, rhamnose, copper sulfate, zinc sulfate, sodium hyaluronate, vitis vinifera vine extract, asiaticoside, asiatic acid, madecassic acid, ectoin, polyacrylate-6 crosspolymer, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, dicaprylyl carbonate, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, dimethicone/vinyl/dimethicone crosspolymer, cyclomethicone, stearylalkonium hectorite, laureth-3, polysorbate 60, sorbitan isostearate, hydroxyethylcellulose, propylene carbonate, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, BHT, potassium sorbate, tocopherol, citric acid [BI 689</p>	
--	--	--

## ADERMA

HYDRALBA  
CRÈME  
HYDRATANTE  
UV LÉGÈRE  
40ML SPF 20

Formule INCI: Water (Aqua), Dicaprylyl carbonate C12-15, alkyl, benzoate, **diethylhexyl butamido triazone**, glycerin, betaine, caprylic/capric triglyceride cococaprylate, alluminum starch octenylsuccinate **bisethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine**, **methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol**, polymethyl methacrylate, potassium cetyl phosphate, propylene glycol **butyl methoxydibenzoylmethane**, acrylates/C10-30, alkylacrylate crosspolymer, avena sativa (OAT) leaf/stem extract (avena sativa leaf/stem extract). Benzoic acid, caprylyl, glycol decyl glucoside disodium EDTA. Fragrance (parfum). Hélianthus annuus (sunflower) seed oil (helianthus annuus seed oil). Hydrogenated coco-Glycerides. Sodium hydroxide tocopherol tocopheryl acetate xanthan gum.



## GALENIC

AQUAPULPE  
CREME  
DESALTERANT  
E  
PROTECTRICE  
SPF15 40ML

Formule INCI : Water (aqua), **ethylhexyl methoxycinnamate**, cyclemethicone, **bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine**, esodecyl neopentanoate, pentaerythrityl, tetracaprylate (tetracaprate), tribehenin PEG-20 esters, SD alcohol 39-C (alcohol denat), **octocrylene**, polymethyl methacrylate, glycerin, PEG-8, BHT, blue 1 (CI 42090), carbomer, chlorphenesin, dimethicone crosspolymer, fragrance (parfum), red 33 (CI 17200), ribes rubrum (currant) fruit extract (ribes rubrum fruit extract), rubus idaeus (raspberry) fruit extract (rubus idaeus fruit extract), sodium benzoate, sodium hydroxide, sorbic acid, tetrasodium EDTA, tocopheryl acetate, vaccinium myrtillus fruit extract, xanthan gum, yellow 6 (CI 15985).



<p>ARGANE CREME MAINS ET ONGLES 50 ML SPF 15</p>	<p>Formule INCI : water ; ethylexyl methoxycinnamate ; glycol palmitate ; cyclopentasiloxane ; isopropyl palmitate ; isodexyl neopentanoate ; cyclohexasiloxane ; polymethyl methacrylate ; glycerin ; argania spinosa kernel oil ; arachidyl alcohol ; methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol ; glyceryl stearate ; peg-100 stearate ; arachidyl glycoside ; behenyl alcohol ; beta-sitosterol ; bht ; decyl glucoside ; disodium edta ; parfum ; hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer ; methylisothiazolinone ; methylparabe ; phenoxyethanol ; polysorbate 60 ; propylene glycol ; propylparaben ; sorbitan isostearate ; squalane ; tocopherol ; xanthan gum ; yellow 5 ; yellow 6</p>	
<h2>BIOTHERM</h2>		
<p>SKIN BEST CREME DE JOUR PEAU SECHE 50 ML SPF 15</p>	<p>Formule INCI : aqua ; glycerin ; dimethicone ; ethylhexyl salicylate ; niacinamide ; alcohol denat ; octocrylene ; butyl methoxydibenzoylmethane ; dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer ; isopropyl isostearate ; phenylbenzimidazole sulfonic acid ; octyldodecanol ; c13-14 isoparaffin ; peg-100 stearate ; stearic acid ; astaxanthin ; carbomer ; arachidyl alcohol ; ptfе ; behenyl alcohol ; triethanolamine ; dimethiconol ; cetearyl alcohol ; cetearyl glucoside ; sodium acrylates copolymer ; haematococcus pluvialis/haematococcus pluvialis extract ; rosmarinus officinalis leaf extract/rosemary leaf extract ; adenosine ; carnosine ; ammonium polycryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate ; disodium edta ; disodium stearoyl glutamate ; propylene glycol ; hydrolyzed soy protein ; hydroxypropyl tetrahydropyrantriol ; spirulina platensis extract ; caprylic/capric triglyceride ; vitrosquilla ferment ; laureth-7 ; polycrylamide ; cetyl alcohol ; butyrospermum parkii butter/shear butter ; tocopherol ; methylisothiazolinol ; phenoxethanol ; ci19140/yellow 5 ; ci42090/blue 1 ; linalool ; geranol ; limonene ; citronellol ; parfum</p>	

<p>BLUE THERAPY JOUR PEAUX SECHE SPF15 50ML</p>	<p>Formule INCI: Aqua, dimethicone, glycerin, alcohol denat, <b>octocylene, ethylhexyl salicylate</b>, isononyl isononanoate, <b>butyl methoxydibenzoyl methane</b>, octylododecanol, propylene glycol, poly C10-30 alkyl acrylate, polymethylsilsesquioxane, styrene/acrylates copolymer, glyceryl stearate, ammonium polyacryldimethyltauramide, behenyl alcohol, sorbitol, stearyl alcohol, <b>terephthalydene dicamphor sulfonic acid</b>, triethanolamine, divinyl dimethicone / dimethicone copolymer, phenoxyethanol, steareth-100, ethylhexylglycerin, glyceryl stearate citrate, disodium ethylene, dicocamide PEG-15 disulfate, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, tocopherol, capryoyl salicylic acid, CI 77891, xanthan gum, mica, hydroxypropyl tetrahydropyrantriol, PEG-8 laurate, PEG-100 stearate, disodium edta, ascorbyl glucoside, vitreoscilla ferment, retinyl palmitate, adenosine, laminaria ochroleuca extract, C12*13 pareth-23, C12-13 pareth-3, algae, CI19140, moringa pterygosperma seed extract, CI14700, parfum.</p>	
<p><b>DARPHIN</b></p>		
<p>VITALPROTECTION FLUIDE SPF 50</p>	<p>Formule INCI : Water/Acqua/Eau, <b>homosalate, ethylhexyl salicylate</b>, butyloctyl salicylate, methyl trimethicone neopentyl glycol diheptanoate, <b>benzophenone-3</b> (oxybenzone) <b>butyl methoxydibenzoylmethane</b>, polyester-8, aleurites moluccana (kuikui) seed oil, lauryl peg-9 polydimethylsiloxylethyl dimethicone, peg-100 stearate, butylene glycol, glyceryl stearate, dipentaerythrityl tripolyhydroxystearate, morus nigra (mulberry) root extract, scutellaria baicalensis extract, curcuma longa (turmeric) root extract, whey protein/lactis protein/proteine du petit-lait, leontopodium alpinum flower extract, thermus thermophilus ferment, vitis vinifera (grape) fruit extract, laminaria ochroleuca extract, plankton extract, caffeine, glycerin, caprylic/capric triglyceride, potassium cetyl phosphate, yeast extract/faex/extrait de levure, cetyl alcohol, c30-38 olefin / isopropyl maleate/maleate copolymer, ethylhexylglycerin, palmitic acid, caprylyl glycol, dehydroxanthan gum, acetyl</p>	

	glucosamine, ammonium acryloyldimethyltaurate/vp copolymer, stearic acid, lecithin, fragrance (parfum), limonene, geraniol, citronellol, alpha isomethyl ionone, linalool, butylphenyl methylproponial, hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, disodium edta, phenoxyethanol, sodium dehydroacetate, mica.	
--	---	--

Tableau LXII : Les produits hydratants affichant un SPF

#### IV-5-8. Commentaires généraux

Environ une fois sur deux (30 crèmes sur 59), on retrouve de **l'éthylhexylmethoxycinnamate** dans la composition de ces cosmétiques. C'est donc le filtre solaire le plus souvent employé dans la composition des cosmétiques revendiquant un SPF.

Ensuite vient l'octocrylène et le butylmethoxydibenzoylméthane avec une proportion de 27 crèmes sur 59 soit dans environ 45% des cosmétiques affichant un SPF.

Un autre filtre souvent présent est le bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine ou Tinosorb S® (26 crèmes sur 59) avec un pourcentage de 44%.

Les principaux filtres retrouvés dans les cosmétiques étudiés sont présentés figure 37.

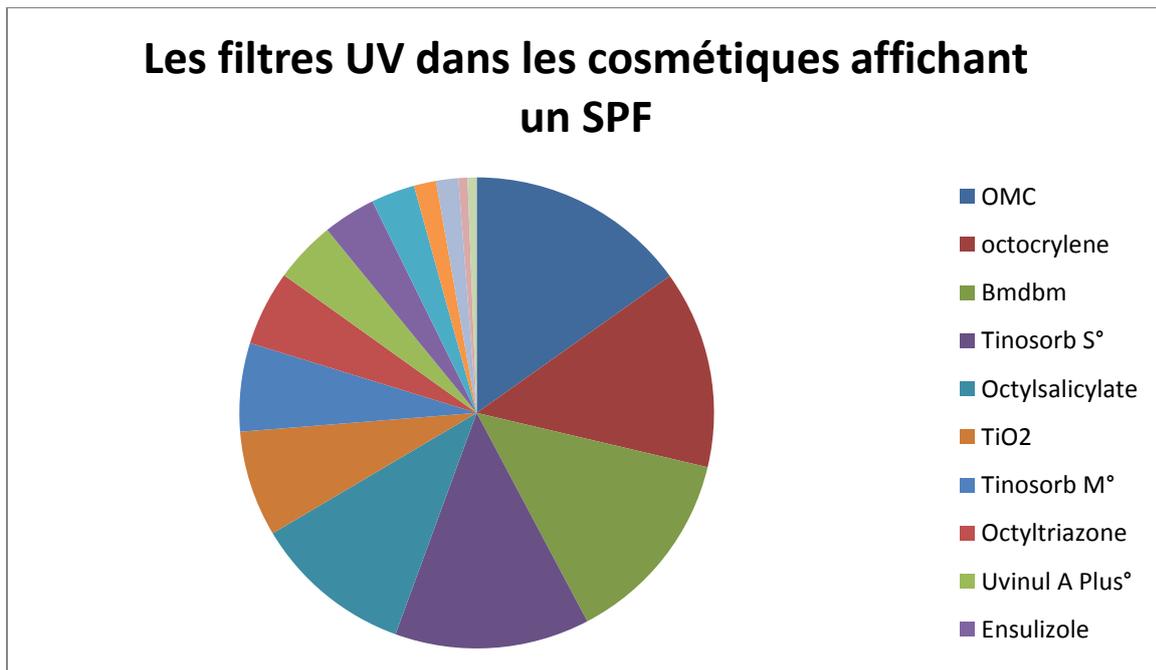


Figure 37 : Les filtres UV dans les cosmétiques affichant un SPF

Ces filtres ont un intérêt restreint car le produit n'est appliqué qu'en faible quantité ( $< 2\text{mg/cm}^2$ ) donc le SPF affiché ne peut être atteint.

De plus les filtres ne sont pas photostables donc si on ne réapplique pas régulièrement le produit, il y a une diminution de l'efficacité (réapplication toutes les 2h pour les produits de protection solaire).

En France, selon la saison, il est inutile de se préserver des UV (figure 38)

Représentation	Intensité du rayonnement	Protection
	faible	Protection non nécessaire
	moyenne	Protection nécessaire : chapeau, t-shirt, lunettes de soleil, crème solaire
	élevée	Protection nécessaire : chapeau, t-shirt, lunettes de soleil, crème solaire
	très élevée	Protection supplémentaire nécessaire : éviter, si possible, tout séjour en plein air
	extrême	Protection supplémentaire nécessaire : éviter, si possible, tout séjour en plein air

Figure 38 : Les Index UV (<http://www.uv-index.ch/fr/uvindex.html>)

Si l'on consulte les index UV moyens caractéristiques de chaque mois de l'année, on se rend compte qu'une protection à Paris n'est nécessaire que 7 mois sur 12 (figure 39).

Pays (ville)	Lat.	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
France (Paris)	49°N	1	1	3	4	6	7	7	6	4	2	1	0

Figure 39 : Les index UV à Paris  
([http://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv\\_index/fr/index3.html](http://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv_index/fr/index3.html))

## VI-6. Les produits cosmétiques contenant des filtres mais n'affichant pas de SPF

### IV-6-1. Les fonds de teint et produits apparentés

Les fonds de teints et produits apparentés peuvent contenir des filtres UV sans faire mention d'un quelconque effet photoprotecteur (tableau LXIII).

## LA ROCHE-POSAY

**HYDREANE BB  
CREME 40ML**

Formule INCI : aqua / water, c12-15 alkyl benzoate, glycerin, isohexadecane, **octocrylene**, isodecyl neopentanoate, alcohol denat., **butyl methoxydibenzoylmethane**, butyrospermum parkii butter / shea butter, aluminum starch octenylsuccinate, **terephthalylidene dicamphor sulfonic acid**, **drometrizole trisiloxane**, potassium cetyl phosphate, peg-100 stearate, glyceryl stearate, triethanolamine, zea mays oil / corn oil, prunus armeniaca, kernel oil / apricot kernel oil, passiflora edulis oil / passiflora edulis seed oil, tocopheryl acetate, sodium hydroxide, sodium hyaluronate, phenoxyethanol, stearic acidargilla / magnesium aluminum silicate, palmitic acid, silica, benzyl benzoate, caprylyl glycol, parfum / fragrance, acrylates/c10-30 alkyl acrylate crosspolymer, acrylates copolymer, disodium edta, cetyl alcohol, bht, oryza sativa bran oil / rice bran oilci 77891 / titanium dioxide, ci 77492, ci 77499 / iron oxides, ci 77491, ci 77491, ci 77492, ci 77499 / iron oxides, mica.



## BIODERMA

**SEBIUM AI  
CORRECTEUR  
30ML**

Formule INCI : aqua/water/eau, di-c12-13 alkyl malate, **titanium dioxide** (ci 77891), glycerin, butylene glycol cocoate, aluminum starch octenylsuccinate, isononyl isononanoate, zinc gluconate, peg-30 dipolyhydroxystearate, caprylic/capric triglyceride, mannitol, xylitol, rhamnase, fructooligosaccharides, laminaria ochroleuca extract, salicylic acid, glycyrrhetic acid, candida bombicola/ glucose/methyl rapeseedate ferment, ginkgo biloba leaf extract, disteardimonium hectorite, bis-peg/ppg-14/14 dimethicone, hydrogenated lecithin, xanthan gum, alcohol denat, dimethicone, ci 77492, iron oxides (ci 77491), iron oxides (ci 77499), sodium hydroxide, propylene glycol, citric acid, bakuchiol, fragrance (parfum). [bi 664]



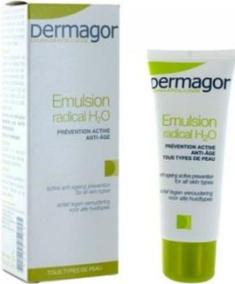
<b>GALENIC</b>		
<p><b>AQUASUBLIME E CREME TEINTEE HYDRA- LUMIERE 30ML</b></p>	<p>Formule INCI : Water (aqua), cyclopentasiloxane, propanediol, dimethicone, <b>titanium dioxide</b> (CI 77891), betaine, simmondsia chinensis (jojoba) seed oil (simmondsia chinensis seed oil), peg/pgg-18/18 dimethicone, aluminum starch octenylsuccinate, sodium chloride, butyrospermum parkii (shea butter) (butyrospermum parkii butter)m caprylyl glycol, chlorphenesin, citric acid, disodium edta, fragrance (parfum), hydrogenated lecithin, iron oxides (CI 77492), iron oxides (CI 77491), iron oxides (CI 77499), mica, peg-10 dimethicone, potassium sorbate, ribes rubrum (currant) fruit extract (ribes rubrum fruit extract), rubus idaeus (raspberry) fruit extract (rubus idaeus fruit extract), sodium benzoate, sodium stearoyl, glutamate, tocopheryl acetate, vaccinium myrtillus fruit extract.</p>	
<b>DERMAGOR</b>		
<p><b>EMULSION RADICAL H2O ANTI-AGE 40ML</b></p>	<p>Formule INCI : Aqua, paraffinum liquidum, cetearyl ethylhexanoate, stearic acid PEG8, propylene glycol, morus alba, lysine oleic acid, methylsilanol mannuronate, cera alba, cetyl alcohol, cetearyl alcohol, sodium lauryl sulfate sodium, cetearyl sulfate, phenoxyethanol, methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben, triethanolamine, tocopheryl acetate, <b>octyl methoxycinnamate</b>, <b>butyl methoxydybenzoylmethane</b>, parfum, acrylate (C10-C30 alkyl), acrylate crosspolymer, disodium EDTA, ascorbic acid, sodium propoxyhydroxypropyl, thiosulfate silica, alpha-isomethylionone, benzyl benzoate, benzyl salicylate, butylphenyl methylpropional, hexyl cinnamal, hydroxycitronellal, hydroxy isohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, limonene, linalool.</p>	

Tableau LXIII : Les fonds de teint et produits apparentés n'affichant pas de SPF

IV-6-2. Les produits éclaircissants

Certains produits éclaircissant contiennent des filtres UV même si ce n'est pas mentionné (tableau LXIV)

<b>EUCERIN</b>		
<p><b>EVEN BRIGHTER NUIT 50ML</b></p>	<p>Formule INCI: Aqua, <b>Octocrylene</b>, Glycerin, Isopropyl Palmitate, Glyceryl Glucoside, Glyceryl Stearate Citrate, Butyrospermum Parkii Butter, Dimethicone, Hydrogenated Coco-Glycerides, Methylpropanediol, Butylene Glycol, Caprylic/Capric Triglyceride, Cyclomethicone, Lauroyl Lysine, Panthenol, Cetyl Alcohol, Stearyl Alcohol, 4-Butylresorcinol, Glycyrrhetic Acid, Sodium Carbomer, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Trisodium Edta, Diethylhexyl Syringylidenemalonate, BHT, Ethylhexylglycerin, 1-2 Hexanediol, Phenoxyethanol, Parfum.</p>	
<b>BIODERMA</b>		
<p><b>WHITE OBJECTIVE CREME ECLAIRCISSANTE JOUR 30ML</b></p>	<p>Formule INCI : Aqua, Dicaprylyl Carbonate, <b>Octocrylene</b>, <b>Butyl Methoxydibenzoylmethane</b>, Dimethicone, Dipropylene Glycol, Aluminum Starch Octenylsuccinate, Ascorbyl Glucoside, PTFE, Arachidyl Alcohol, Butylene Glycol, Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate, Behenyl Alcohol, Niacinamide, Andrographis Paniculata Leaf Extract, Glycyrrhiza Glabra (Licorice) Root Extract, Lysine Azelate, Hexapeptide-2, Mannitol, Xylitol, Rhamnose, Fructooligosaccharides, Laminaria Ochroleuca Extract, Arachidyl Glucoside, Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer, Xanthan Gum, Sodium Hydroxide, Pentaerythrityl Tetra-Di-T-Butyl Hydroxyhydrocinnamate, Caprylic / Capric Triglyceride, Sodium Metabisulfite, Disodium EDTA, Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben.</p>	

Tableau LXIV : Les produits éclaircissants n'affichant pas de SPF

#### IV-6-3. Les produits anti-âges

Comme les autres cosmétiques, les produits anti-âges peuvent aussi contenir des filtres UV même si ce n'est pas précisé sur l'emballage (tableau LXV).

<b>ROC</b>		
<p><b>PRO-CORRECT FLUIDE ANTI- RIDES REGENERANT 40ML</b></p>	<p>Formule INCI: Aqua, Pentaerytrityl Tetraethylhexanoate, PEG-8, PPG-15 Stearyl Ether, Glycerin, Nylon-12, Stearyl Alcohol, Cetearyl Alcohol, Butylene Glycol, Diméthicone, <b>Ethylhexyl Methoxycinnamate</b>, Cyclohexasiloxane, Ceteareth-20, Isohexadecane, Butyrospermum, Parkii (Shea) Butter, Retinol, Dihydroxy Methylchromone, Hydrolyzed Hyaluronic Acid, Palmitoyl Oligopeptide, Ascorbic Acid, Tocopheryl Acetate, Caprylyl Glycol, C13-14 Isoparaffin, Polyacrylamide, Glyceryl Polymethacrylate, Polysorbate 20, Laureth-7, Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymern, Sodium Lactate, Disodium EDTA, Sodium Hydroxide, BHA, BHT, Phenoxyethanol, Ethylparaben, Methylparaben, Propylparaben, Parfum.</p>	
<p><b>PRO-RENOVE CREME ANTI- AGE UNIFICATRICE RICHE 50ML</b></p>	<p>Ingredients : Aqua, Propylene Glycol, Glycerin, <b>Ethylhexyl Salicylate</b>, <b>Homosalate</b>, Dimethicone, Steareth-2, Ethylhexyl Palmitate, Isononyl Isononanoate, <b>Butyl Methoxydibenzoylmethane</b>, <b>Octocrylene</b>, Butyrospermum Parkii (Shea) Butter, Styrene/Acrylates Copolymer, Methyl Methacrylate Crosspolymer, Behenyl Alcohol, Steareth-21, Hexylresorcinol, Ascorbyl Glucoside, Bisabolol, Caprylyl Glycol, Anhydroxylitol, Xylitol, Xylitylglucoside, Sodium Dodecylbenzenesulfonate, Linseed Acid, Mica, Acrylates Copolymer, PEG-8 Laurate, Ammonium AcryloyldimethyltaurateNP Copolymer, Dimethicone Crosspolymer, Sclerotium Gum, Disodium EDTA, Sodium Hydroxide, Phenoxyethanol, Propylparaben, Methylparaben, Ethylparaben, Parfum, CI 77891.</p>	

<p>PRO-PRESERVE FLUIDE ANTI-OXYDANT PROTECTEUR 40ML</p>	<p>Ingredients : Aqua, Dicaprylyl Carbonate, Glycerin, <b>Homosalate</b>, <b>Ethylhexyl Salicylate</b>, Dimethicone, Cetearyl Alcohol, <b>Octocrylene</b>, <b>Butyl Methoxydibenzoylmethane</b>, Potassium Cetyl Phosphate, Butyrospermum Parkii (Shea) Butter, Cetyl Alcohol, Ilex Paraguariensis Leaf Extract, Moringa Pterygosperma Seed Extract, Ethylhexylglycerin, Ascorbyl Glucoside, Maltodextrin, Aluminum Starch Octenylsuccinate, PEG-75 Stearate, Glyceryl Stearate, Ceteth-20, Dimethicone Crosspolymer, Xanthan Gum, Steareth-20, Disodium EDTA, Disodium Phosphate, Citric Acid, Tocopherol, Tocopheryl Acetate,</p>	
<p>PRO-DEFINE FLUIDE ANTI-RELACHEMENT RAFFERMISSEANT 40ML</p>	<p>Ingredients : Aqua, <b>Homosalate</b>, Cyclopentasiloxane, Glycerin, Dicaprylyl Carbonate, Tetrahydroxypropyl Ethylenediamine, <b>Octocrylene</b>, Steareth-2, <b>Butyl Methoxydibenzoylmethane</b>, Butylene Glycol, Squalane, Methyl Methacrylate Crosspolymer, Butyrospermum Parkii (Shea) Butter, Styrene/Acrylates Copolymer, Sorbitan Stearate, Steareth-21, Ononis Spinosa Root Extract, Bisabolol, Caprylyl Glycol, Copper Gluconate, Hydroxyphenyl Propamidobenzoic Acid, Magnesium Aspartate, Sucrose Cocoate, Zinc Gluconate, Behenyl Alcohol, Pentylene Glycol, Linseed Acid, PEG-8 Laurate, Polysorbate 60, Sodium Dodecylbenzenesulfonate, Acrylates Copolymer, Xanthan Gum, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Dimethicone Crosspolymer, Hydroxyethyl Acrylate/Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer, Disodium EDTA, Glycolic acid, Sodium Hydroxide, Ascorbyl Palmitate, Tocopheryl Acetate, Tocopherol, Ethylparaben, Methylparaben, Phenoxyethanol, Propylparaben, Methyl Benzoate, Parfum.</p>	

<b>EUCERIN</b>		
<p><b>HYALURON-FILLER SOIN DE NUIT 50ML</b></p>	<p>Formule INCI : Aqua, glycerin, butyrospermum parkii, isopropyl palmitate, panthenol, caprylic (capric triglyceride), hydrogenated cocoglycerides, octoldodacanol, butylene glycolglycéril stearate citrate, <b>homosalate</b>, stéaryl alcohol, céthyl alcohol, glycine soja, sodium hyaluronate, <b>titanium dioxyde</b>, sodium carbomer, crosspolymer phenoxyéthanol, mica, méthylparaben, caprylyl glycol, silica, acrylates/c10-30 alkyl acrylate, sodium carbomer, caprylyl glycol, trisodium edta, phenoxyethanol, methylparaben, propylparaben, parfum.</p>	
<b>LIERAC</b>		
<p><b>DERIDIUM PEAUX NORMALES ET MIXTES 50ML</b></p>	<p>Formule INCI : Aqua, hydrogenated palm kernel oil, zea mays (corn) germ oil, glycerin, hydrogenated polydecene, propylene glycol, <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b>, Alchemilla vulgaris, Hedera helix, propylene glycol, squalane, cyclomethicone, Echinacea angustifolia, Equisetum arvense, glycol stearate, tocopheryl acetate, C10-30 cholesterol/lanosterol esters, carbomer, tromethamine, Cucurbita pepo, fragrance, phenoxyethanol, methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben, benzoic acid, dehydroacetic acid.</p>	
<b>GALENIC</b>		
<p><b>MILAYA CREME ANTI-AGE REVITALISANTE 50ML</b></p>	<p>Formule INCI : Water (aqua), <b>octocrylene</b>, <b>ethylhexylmethoxycinnamate</b>, tribhenin PEG-20 esters, cyclomethicone, glycerin, <b>bis-ethylexyloxyphenol</b>, <b>methoxyphenyl triazine</b>, dimethicone, glycol palmitate, niacinamide, caprylic/capric triglyceride, cetyl alcohol, BHT blue 1 (CI 42090), caprylyl glycol, dimethicone crosspolymer, fragrance (parfum), hydroxyethyl, acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, isohexadecane, magnesium silicate, maltodextrin, moringa pterygosperma seed extract polysorbate 60, red 33 (CI 17200),</p>	

	sodium hydroxide, sorbic acid, sorbitan isostearate, tocopheryl acetate, xanthan gum.	
MILAYA SOIN REGARD REVITALISANT ECLAT 15ML	Formule INCI : Water (aqua), <b>octocrylene</b> , isodecyl neopentanoate, c12-15 alkyl benzoate, cyclomethicone, <b>diethylhexyl butamido triazone</b> , glycerin, <b>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</b> , arachidyl alcohol, glyceryl stearate, peg-100 stearate, arachidyl glucoside, behenyl alcohol, blue 1 (ci 42090), caprylyl glycol, dextran sulfate, disodium edta, fragrance, hydroxyetyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, isohexadecane, maltodextrin, mica, moringa pterygosperma seed extract, polysorbate 60, potassium sorbate, red 33 (ci 17200), sorbitan isostearate, tin oxide, titanium dioxide (ci 77891), tocopheryl acetate, xanthan gum	
<b>BIOThERM</b>		
AGE REFIRM SOIN 50ML	Formule INCI : Aqua, butyrospermum parkii(shea butter), glycerin, pentaerythrityl tetrahyhexanoate, octyldodecanol, alcohol denat, hydrogenated polyisobutene, butylene glycol, ammonium polyacryloyldimethyl taurate, hydrolyzed rice protein, methylsilanolmannuronate, adenosine, <b>terephthalylidene dicamphor sulfonic acid</b> , <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b> , capryloyl salicylic acid, hydrated silica, vitreoscilla ferment, panthenol, PVP, tocopherol, glycine soja(soybean oil), aluminium stachoctenylsuccinate, polyperfluodromethylisopropyl ether, dimethicone, divinylidimethicone(dimethicone copolymer), acrylates(steareth-20 metacrylate copolymer), acrylates(C10-30) alkyl acrylate crosspolymer, acrylates(steareth-20 triethanolamine, cyclopentasiloxane, dimethiconol, C12-13 pareth-23, C12-13, pareth-3, disodium edta, phenoxyethanol, butylparaben, propylparaben, ethylparaben, isobutylparaben, sodium methylparaben, parfum(fragrance)	

## DARPHIN

<p>VITALSKIN SERUM 30ML</p>	<p>Formule INCI: water, propanediol, lycium chinese, fruit extract, juglans reia, seed extract sapindus mukurossi fruit extract, chenopodium, quinoa seed, caesalpinia spinosa gum, morinda, citrifolia fruit extract, laminaria digitata extract, artemia extract, caffeine beta-carotene, aminopropyl ascorbil phosphate macadamia ternifolia seed oil, peg-40 hydrogenated castor oil, tocopheryl acetate, tocopherol hydrogenated vegetable oil, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, ethylhexylglycerin, sodium hyaluronate, glycerin, butylene glycol, citric acid, alcohol, <b>benzophenone-4</b>, sodium hydroxide, sodium citrate, carbomer, tris citrate, maltodextrin, sodium metabisulfite, sodium benzoate, disodium EDTA, phenoxyethanol, potassium sorbate, fargrance, citronellol, alpha-isomethyl, ionone limonene, butylphenyl methylproponial, linalool, hexyl cinnamal, red 4.</p>	
<p>VITALSKIN EMULSOIN 50ML</p>	<p>Formule INCI: water, propanediol, lycium chinese, fruit extract, juglans reia, seed extract sapindus mukurossi fruit extract, chenopodium, quinoa seed, caesalpinia spinosa gum, morinda, citrifolia fruit extract, laminaria digitata extract, artemia extract, caffeine beta-carotene, aminopropyl ascorbil phosphate macadamia ternifolia seed oil, peg-40 hydrogenated castor oil, tocopheryl acetate, tocopherol hydrogenated vegetable oil, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, ethylhexylglycerin, sodium hyaluronate, glycerin, butylene glycol, citric acid, alcohol, <b>benzophenone-4</b>, sodium hydroxide, sodium citrate, carbomer, tris citrate, maltodextrin, sodium metabisulfite, sodium benzoate, disodium EDTA, phenoxyethanol, potassium sorbate, fargrance, citronellol, alpha-isomethyl, ionone limonene, butylphenyl methylproponial, linalool, hexyl cinnamal, red 4.</p>	

<p>FIBROGENE SERUM NOURRISSANT PREMIERES RIDES 30ML</p>	<p>Formule INCI: Water/aqua/eau, butyrospermum parkii (shea butter), butylene glycol, tridecyl stearate, triisostearin, prunus armeniaca (apricot) kernel oil, dicaprylyl carbonate, tridecyl trimellitate, cetearyl alcohol, jojoba esters, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, cyclopentasiloxane, dipentaerythrityl hexacaprylate/hexacaprate, ethylene/acrylic acid, copolymer, rosmarinus officinalis (rosemary), leaf extract, sigesbeckia orientalis (st. Paul's wort) extract, olea europaea (olive) fruit extract, triticum vulgare (wheat bran) extract, coriandrum sativum (coriander) seed oil, glyceryl polymethacrylate, helianthus annuus (sunflower) seed oil, cholesterol, palmitoyl oligopeptide, linolenic acid, linoleic acid, PEG-8, glycerin, caprylyl glycol, dimethicone crosspolymer, sodium hyaluronate, PEG-32, PEG-6, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, tocopherol, 1, 2 hexanediol, <b>benzophenone-4</b>, cetyl alcohol, dimethiconol, xanthan gum, tetrasodium EDTA, potassium sorbate, chlorphenesin, fragrance (parfum), hydroxycitronellal, limonene, citronellol, linalool, alpha-isomethyl ionone, hexyl cinnamal, butylphenyl methylpropional, geraniol, benzyl salicylate, eugenol, cinnamyl alcohol, benzyl salicylate, eugenol, cinnamyl alcohol, benzyl benzoate, isoeugenol, yellow 5 (CI19140).</p>	
<p>PREDERMINE CREME ANTI- RIDES FERMETE 50ML</p>	<p>Formule INCI: Water/aqua/eau, glyceryl stearate se, caprylic/capric triglyceride, hydrogenated polydecene, butylene glycol, glycerin, palmitic acid, stearic acid, iris florentina root extract, palmitoyl dipeptide-5 diaminobutyroyl hydroxythreonine, palmitoyl dipeptide-5 diaminohydroxybutyrate, sodium hyaluronate, oryza sativa (rice), bran extract, arabidopsis thaliana extract, padina pavonica thallus extract, glycine soja (soybean) protein, rosmarinus officinalis (rosemary) leaf extract, menyanthes trifoliata (blackbean) leaf extract, helianthus annuus (sunflower) seed oil, helianthus annuus (sunflower) seedcake, tocopheryl acetate, hypnea musciformis (algae) extract, gellidiela acerosa (algae) extract, hordeum vulgare (barley) extract/extrait d'orge, equisetum arvense</p>	

	<p>(horsetail) extract, butyrospermum parkii (shea butter), cucumis sativus (cucumber) fruit extract, hibiscus sabdariffa flower extract, simmondsia chinensis (jojoba) seed oil, phytic acid, tocopherol, propylene glycol dicaprinate, sodium stearate isononyl isononanoate, potassium cetyl phosphate, beheneth-25, caprylyl methicone, ethylhexyl palmitate, acetyl glucosamine, caffeine, dimethicone, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, ethylhexylglycerin, silica dimethyl silylate, chondrus crispus (carrageenan), <b>benzophenone-4</b>, glucose, xanthan gum, caprylyl glycol, lecithin, hexylene glycol, tetrasodium EDTA, phenoxyethanol, chlorphenesin, fragrance (parfum), butylphenyl methylpropional, hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, alpha-isomethyl ionone, citronellol, benzyl salicylate, hydroxycitronellal, geraniol, linalool, limonene, benzyl benzoate, hexyl cinnamal, coumarin, eugenol, citral, red 4 (CI 14700).</p>	
<p>PREDERMINE CREME ANTI- RIDES DENSIFIANTE PEAUX SECHES 50ML</p>	<p>Formule INCI : aqua, hydrogenated vegetable oil, simmondsia chinensis seed oil, butylene glycol, glyceryl stearate, peg-100 stearate, butyrospermum parkii, glycerin, cetearyl alcohol, hydrogenated polydecene, tridecyl trimellitate, triisostearin, squalane, iris florentina root extract, palmitoyl dipeptide-5 diaminobutyroyl hydroxythreonine, palmitoyl dipeptide-5 diaminohydroxybutyrate, sodium hyaluronate, oryza sativa bran extract, oryza sativa bran oil, garcinia indica seed butter, glycine soja protein, tocopheryl acetate, helianthus annuus seedcake, phytic acid, tocopherol, hypnea musciformis extract, gellidiela acerosa extract, hordeum vulgare extract, equisetum arvense extract, cucumis sativus fruit extract, hibiscus sabdariffa flower extract, menyanthes trifoliata leaf extract, rosmarinus officinalis leaf extract, arabidopsis thaliana extract, padina pavonica thallus extract, helianthus annuus seed oil, polyglyceryl-3 beeswax, beheneth-25, propylene glycol dicaprinate, caprylyl methicone, pca dimethicone, ethylhexyl palmitate, dimethicone, caprylyl glycol, acetyl glucosamine, caffeine, lecithin, acrylate/c10-30 alkyl acrylate crosspolymer, xanthan gum, <b>benzophenone-4</b>, hexylene glycol, silica</p>	

	dimethyl silylate, tetrasodium edta, phenoxyethanol, chlorphenesin, fragrance, hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, citronellol, butylphenyl methylpropional, alpha-isomethyl ionone, benzyl salicylate, hydroxycitronellal, geraniol, linalool, limonene, benzyl benzoate, hexyl cinnamal, coumarin, eugenol, ext. violet (CI60730), red 4 (CI1470)	
<b>DERMAGOR</b>		
EMULSION RADICAL H2O ANTI-AGE 40ML	Formule INCI : Aqua, paraffinum liquidum, cetearyl ethylhexanoate, stearic acid PEG8, propylene glycol, morus alba, lysine oleic acid, methylsilanol mannuronate, cera alba, cetyl alcohol, cetearyl alcohol, sodium lauryl sulfate sodium, cetearyl sulfate, phenoxyethanol, methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben, triethanolamine, tocopheryl acetate, <b>octyl methoxycinnamate</b> , <b>butyl methoxydybenzoylmethane</b> , parfum, acrylate (C10-C30 alkyl), acrylate crosspolymer, dissodium EDTA, ascorbic acid, sodium propoxyhydroxypropyl, thiosulfate silica, alpha-isomethylionone, benzyl benzoate, benzyl salicylate, butylphenyl methylpropional, hexyl cinnamal, hydroxycitronellal, hydroxy isohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, limonene, linalool.	

Tableau LXV : les produits anti-âges n'affichant pas de SPF

#### IV-6-4. Les produits anti-rougeurs

Les produits anti-rougeurs font également parti des cosmétiques pouvant contenir des filtres UV mais dont le laboratoire ne fait pas mention sur l'emballage (tableau LXVI).



BIODERMA		
<p>CREALINE AR CREME TEINTEE ANTI- ROUGEURS 40ML</p>	<p>Formule INCI : Aqua, Glycerin, Hydrogenated Vegetable Oil, Isohexadecane, <b>Titanium Dioxide</b> (CI 77891), Triceteareth-4 Phosphate, Caprylic / Capric Triglyceride, Glycol Stearate, PEG-2 Stearate, Fructooligosaccharides, Glycol Palmitate, Mannitol, Xylitol, Rhamnose, Laminaria Ochroleuca Extract, Canola Oil, Glycyrrhetic Acid, Glycine Soja (Soybean) Oil, Allantoin, Ginkgo Biloba Leaf Extract, Camellia Sinensis Leaf Extract, Propylene Glycol, Pentylene Glycol, 1,2 Hexanediol, Caprylyl Glycol, Acrylate Crosspolymer, Disodium EDTA, Xanthan Gum, Sodium Hydroxide, Iron Oxides (CI 77492), Iron Oxides (CI 77491), Iron Oxides (CI 77499), Parfum (Fragrance).</p>	

Tableau LXVI : Les produits anti-rougeurs n'affichant pas de SPF

#### IV-6-5. Les produits hydratants

Les produits hydratants, nombreux à contenir des filtres UV, n'affichent pas tous un SPF (tableau LXVII)

BIODERMA		
<p>CICABIO ARNICA+ 40ML</p>	<p>Formule INCI : Aqua (water), glycerin, dicaprylyl carbonate, caprylic (capric triglyceride), propylene glycol, behenyl alcohol, capryloyl glycine, cetyl palmitate, arachidyl alcohol, sodium acrylates copolymer, <b>titanium dioxide</b> (CI 77891), arnica montana flower extract, apigenin, acetyl dipeptide-1, cetyl ester, zinc sulfate, mannitol, xylitol rhaminose, laminaria ochroleuca extract, fructooligosaccharides, helianthus annuus (sunflower) seed oil, phospholipids, tocopherol, sodium citrate, arachidyl glucoside, polyglyceryl-10 stearate, xanthan gum, laureth-3, hydroxyethylcellulose, hydrogenated polyisobutene, butylene glycol, pentylene glycol, sodium hydroxide.</p>	

## BIOTHERM

<p><b>BLUE THERAPY SERUM 50ML</b></p>	<p>Formule INCI : aqua, dimethicone, glycerin, alcohol denat, <b>octocrylene</b>, <b>ethylhexyl salicylate</b>, isononyl, isononanoate, <b>butyl methoxydibenzoylmethane</b>, octyldodecanolpropylene glycol, poly c10-30 alkyl acrylate, polymethylsilsesquioxane, styrene/acrylates copolymer, glyceryl stearate, ammonium polyacryldimethyltauramide, behenyl alcohol, sorbitol, stearyl alcohol, <b>terephthalylidene decamphor sulfonic acid</b>, trithanolamin, divinylmethicone/dimethicone copolymer, phenoxyethanol, stearht-100, ethylhexylglycerin, glyceryl stearate citrate, disodium ethylene dicocamide peg-15 disulfate, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, tocopherol, capryloyl salicylic acid, ci 77891, xanthan gum, mica, hydroxypropyl tetrahydropyrantriol, peg-8 laurate, peg-100 stearate, disodium edta, ascorbyl glucodise, vitreoscilla ferment, retinyl palmitate, adenosine, laminaria oroleuca extract, c 12-13 pareth-23, c12-13 parteh-3, algae, ci 19140, moringa pterygosperma seed extract, ci 14700, parfum.</p>	
<p><b>Baume apaisant après-rasage aux actifs hydratants 50ML</b></p>	<p>Formule INCI : Auqa (water), glycerin, propylene glycol, glyceryl stearate, glyceyl linoleate, glyceryl oleate, glyceryl linolenate, vitreoscilla ferment, allantoin, acanthopanax senticosus (eleuthero ginseng root extract), tocopheryl acetate, collagen, <b>ethylhexyl methoxycinnamate</b>, isononyl isononanoate, dimethicone, carbomer, triethanolamine, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, phenoxyethanol, methylparaben, butylparaben, ethylparaben, isobutylparaben, propylparaben , CI 77491, CI 77492 (iron oxides), parfum (fragrance).</p>	

Tableau LXVII : Les produits hydratants n'affichant pas de SPF

### IV-6-6. Les produits capillaires

Les produits capillaires ne mentionnent pas nécessairement un SPF même si un filtre solaire est présent dans leur composition (tableau LXVIII).

<b>FURTERER</b>		
BRUME HYDRATANTE SANS RINCAGE APRES SOLAIRE CHEVEUX SENSIBILISES 100ML	Formule INCI: water, isohexadecane, ethylhexyl methoxycinnamate, camelina sativa seed oil, laureth-4, benzyl salicylate, bht, cetrimonium chloride, ethylhexylglyceryn, fragrance, glyceryl linolenate, slycerin soja oil, glycerin soja sterols, glycolipids, phospholipids, polyquaternium-22, simmondsia chinensis seed oil, sodium hydroxide, tocopherol, yellow 11 (ci 47000), yellow 6 (Ci 15985).	

Tableau LXVIII : Les produits capillaires n'affichant pas de SPF

#### IV-6-7. Commentaires généraux

En ce qui concerne les cosmétiques n'affichant pas de SPF, le filtre le plus présent est l'octocrylène (9 crèmes sur 26 soit 35%).

Puis le BmDBm et le dioxyde de titane sont présents dans 7 crèmes sur 26 soit dans 27% des crèmes.

Ensuite vient l'OMC qui est présent dans 6 crèmes sur 26 soit dans 23% des crèmes.

Dans les produits cosmétiques étudiés, les filtres solaires les plus souvent utilisés sont présentés figure 39.

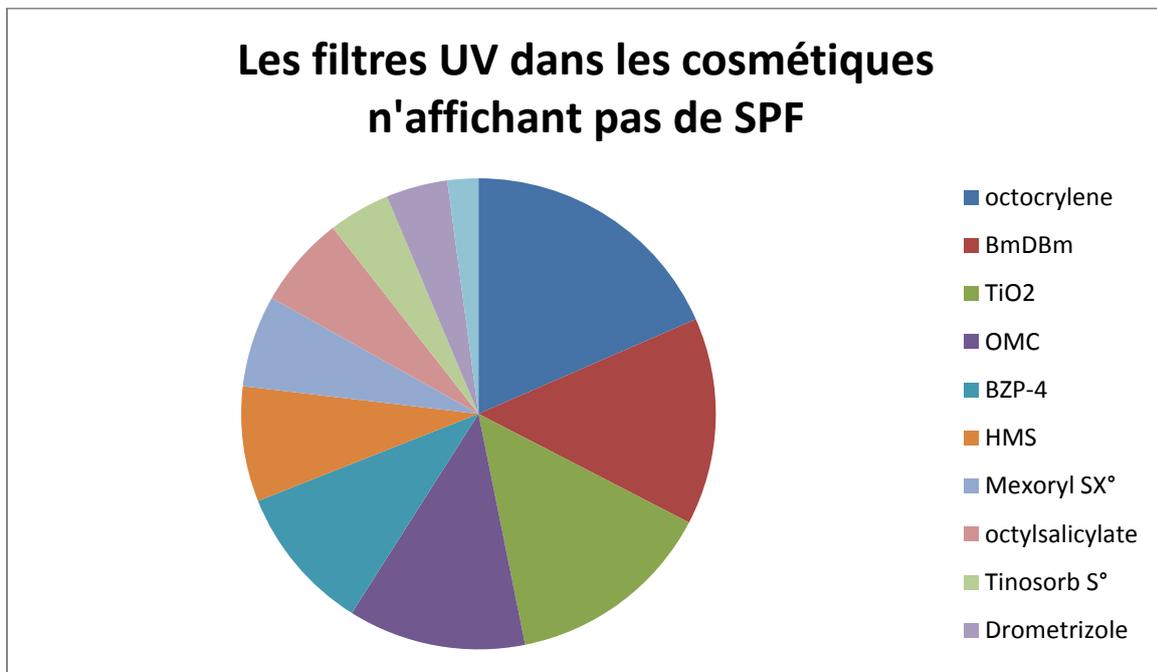


Figure 39 : Les filtres UV dans les cosmétiques n'affichant pas de SPF

Le but de la présence de ces filtres est de préserver la formule lorsque par exemple le flacon est transparent.

## V Conclusion

Un grand nombre de filtres solaires sont présents dans les produits de protection solaire mais également dans les produits cosmétiques. Parmi les produits cosmétiques que j'ai étudié, les filtres solaires sont présents de façon systématique. Mais ceci est plus dangereux qu'efficace.

En effet, d'après les résultats de tests effectués sur les filtres, ils ne sont pas toujours dénués d'effets indésirables (exemple : effet perturbateur endocrinien pour la BZP-3 (Schlumpf M. et al., 2001) ou effet allergisant pour l'octocrylène (Antoni Bennassar MD et al., 2009)).

De plus, les filtres solaires ne sont pas photostables donc ils ne peuvent être efficaces sans une application répétée au cours de la journée or les produits cosmétiques ne sont en général pas réappliqués au cours de la journée.

On peut donc conclure que la présence des filtres solaires dans la composition des produits cosmétiques a plus un intérêt pour l'industriel que pour la personne qui peut se croire protégée en appliquant un produit cosmétique avec un SPF.

## Liste des figures

	Page
<i>Figure 1 : La peau (Dubois J., 2007)</i>	1
<i>Figure 2 : Les étapes de la synthèse des mélanines</i>	3
<i>Figure 3 : Les différentes couches épidermiques (Elaine N., 2005)</i>	5
<i>Figure 4 : Différenciation progressive des kératinocytes (<a href="http://theses.ulaval.ca/.../.html">http://theses.ulaval.ca/.../.html</a>)</i>	6
<i>Figure 5 : Structure du derme (soins-experts.com)</i>	7
<i>Figure 6 : Structure de l'hypoderme (urgomedical.fr)</i>	9
<i>Figure 7 : Transmission de la lumière du soleil au travers de la peau (Jeanmougin M., 2002)</i>	10
<i>Figure 8 : Nuque rhomboïdale (Jeanmougin M., 2002)</i>	13
<i>Figure 9 : Elastoïdose à kystes et comédons (Jeanmougin M., 2002)</i>	13
<i>Figure 10 : Oncogènes et gènes suppresseurs</i>	16
<i>Figure 11 : Mélanome asymétrique (<a href="http://www.reseau-melanome-ouest.com/..._dangereux.html">http://www.reseau-melanome-ouest.com/..._dangereux.html</a>)</i>	16
<i>Figure 12 : Incidence du taux de mélanomes entre les années 1980 et 2000 (Fervers B., 1998)</i>	17
<i>Figure 13 : Logo concernant la PAO</i>	20
<i>Figure 14 : Logo UVA apposé sur les produits de protection solaire (<a href="https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/recommendations.html...">https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/recommendations.html...</a>)</i>	22
<i>Figure 15 : Distribution des particules de TiO<sub>2</sub> au niveau du tractus respiratoire en fonction de leur taille (<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637140/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637140/</a>)</i>	29
<i>Figure 16 : structure du PABA (<a href="http://www.observatoiredescosmetiques.com/pro/actualite/ingredient-du-mois/le-paba-acide-para-aminobenzoique-98">http://www.observatoiredescosmetiques.com/pro/actualite/ingredient-du-mois/le-paba-acide-para-aminobenzoique-98</a>)</i>	37
<i>Figure 17 : Structure de l'isoamylparaméthoxycinnamate (IMC) (<a href="http://www.lookchem.com/Isopentyl-4-methoxycinnamate/">http://www.lookchem.com/Isopentyl-4-methoxycinnamate/</a>)</i>	38
<i>Figure 18 : structure de l'octylméthoxycinnamate (<a href="http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/&gt;.pdf">http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/&gt;.pdf</a>)</i>	40
<i>Figure 19 : Structure de l'homosalate (<a href="http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=8362">http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=8362</a>)</i>	53
<i>Figure 20 : courbe linéaire de densité optique en fonction de la densité des cellules de MCF-7 (Schlumpf et al., 2001)</i>	58
<i>Figure 21 : Structure de l'octylsalicylate (<a href="http://www.lookchem.com/Octyl-salicylate/">http://www.lookchem.com/Octyl-salicylate/</a>)</i>	60

Figure 22 : Structure du Mexoryl SX® ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Ecamsule">http://en.wikipedia.org/wiki/Ecamsule</a> )	65
Figure 23 : structure du 4-MBC ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/4-Methylbenzylidene_camphor">http://en.wikipedia.org/wiki/4-Methylbenzylidene_camphor</a> )	68
Figure 24 : Structure du Drometrizole trisiloxane ( <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drometrizole_trisiloxane.png">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drometrizole_trisiloxane.png</a> )	82
Figure 25 : Structure du Benzylidene camphor sulfonic acid ( <a href="http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0959458.htm">http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0959458.htm</a> )	83
Figure 26 : structure de l'ensulizole ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Phenylbenzimidazolesulfonic_acid">http://en.wikipedia.org/wiki/Phenylbenzimidazolesulfonic_acid</a> )	84
Figure 27 : Structure de l'octocrylene ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Octocrylene">http://en.wikipedia.org/wiki/Octocrylene</a> )	86
Figure 28 : structure de l'oxybenzone ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Oxybenzone">http://en.wikipedia.org/wiki/Oxybenzone</a> )	90
Figure 29 : structure de la benzophénone-4 ( <a href="http://www.3cchem.com/template/p01_06.htm">http://www.3cchem.com/template/p01_06.htm</a> )	94
Figure 30 : Structure de l'anisotriazine ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Bemotrizinol">http://en.wikipedia.org/wiki/Bemotrizinol</a> )	97
Figure 31 : Structure de l'avobenzone ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Avobenzone">http://en.wikipedia.org/wiki/Avobenzone</a> )	98
Figure 32 : structure de l'octyltriazone ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Ethylhexyl_triazone">http://en.wikipedia.org/wiki/Ethylhexyl_triazone</a> )	99
Figure 33 : structure du diethylhexylbutamidotriazone ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Isotrizinol">http://en.wikipedia.org/wiki/Isotrizinol</a> )	100
Figure 34 : Structure du Tinosorb M ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Bisotrizole">http://en.wikipedia.org/wiki/Bisotrizole</a> )	101
Figure 35 : Structure du polysilicone-15 ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Polysilicone-15">http://en.wikipedia.org/wiki/Polysilicone-15</a> )	106
Figure 36 : Structure du Diethylaminohydroxybenzoylhexylbenzoate ( <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Diethylamino_hydroxybenzoyl_hexyl_benzoate">http://en.wikipedia.org/wiki/Diethylamino_hydroxybenzoyl_hexyl_benzoate</a> )	110
Figure 37 : Les filtres UV dans les cosmétiques affichant un SPF	144
Figure 37 : Les Index UV ( <a href="http://www.uv-index.ch/fr/uvindex.html">http://www.uv-index.ch/fr/uvindex.html</a> )	144
Figure 38 : Les index UV à Paris ( <a href="http://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv_index/fr/index3.html">http://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv_index/fr/index3.html</a> )	145

## Liste des tableaux

	Page
<i>Tableau I : Les différents phototypes (Aubin F., 2001)</i>	4
<i>Tableau II : Vieillissement photoinduit versus vieillissement génétique ou héréditaire (Jeanmougin M., 2002)</i>	13
<i>Tableau III : Classification des facteurs de risque liés au développement de cancers (IARC : monographie)</i>	14
<i>Tableau IV : Les différentes catégories de produit de protection solaire (ANSM)</i>	21
<i>Tableau V : Les filtres UV autorisés (cours Mme Couteau C.)</i>	24
Tableau VI : Etude de la pénétration du TiO <sub>2</sub> dans la peau par méthode <i>in vitro</i>	27
Tableau VII : Etude de la pénétration du TiO <sub>2</sub> dans la peau par méthode <i>in vivo</i>	28
Tableau VIII : Etudes chez les rongeurs montrant une inflammation pulmonaire <i>due au TiO<sub>2</sub></i>	31
Tableau IX : Influence sur les paramètres cardio-vasculaires <i>du TiO<sub>2</sub></i>	31
Tableau X : Etudes concernant les effets de l'absorption orale <i>du TiO<sub>2</sub></i>	33
<i>Tableau XI : Etudes concernant la toxicité du TiO<sub>2</sub> pour la reproduction et le développement</i>	35
<i>Tableau XII : Etudes concernant la cancérogénicité du TiO<sub>2</sub></i>	36
Tableau XIII : Fiche de synthèse sur l'examen de la Commission (ref XXIV / 1641/97.) ( <a href="http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out06_en.htm">http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out06_en.htm</a> )	39
Tableau XIV : Résultats du patch-test avec l'IMC ( <a href="http://www.jiaci.org/issues/vol19issue5/10-15.pdf">http://www.jiaci.org/issues/vol19issue5/10-15.pdf</a> )	39
Tableau XV : Etudes de toxicité répétée concernant l'OMC ( <a href="http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf">http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf</a> )	41
Tableau XVI : Etudes du caractère irritant de l'OMC ( <a href="http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf">http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf</a> )	42
Tableau XVII : Etudes sur la sensibilisation de l'OMC	43
Tableau XVIII : Etudes concernant le pouvoir allergisant de l'OMC ( <a href="http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf">http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf</a> )	44
Tableau XIX : Etudes sur le développement et sur l'effet tératogène de l'OMC ( <a href="http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf">http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf</a> )	45
Tableau XX : Résumé des études explorant le potentiel génotoxique de l'OMC (SCC, 1996)	46

Tableau XXI : Etudes <i>in vitro</i> concernant l'effet perturbateur endocrinien de l'OMC ( <a href="http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf">http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf</a> )	48
Tableau XXII : Etudes <i>in vivo</i> sur l'effet perturbateur endocrinien de l'OMC ( <a href="http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf">http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/...pdf</a> )	52
Tableau XXIII : Etude de toxicité orale aiguë concernant l'homosalate	53
Tableau XXIV : Etudes concernant la toxicité aiguë dermique de l'homosalate ( <a href="http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_097.pdf">http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_097.pdf</a> )	55
Tableau XXV : Etudes sur l'effet perturbateur endocrinien de l'homosalate ( <a href="http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_097.pdf">http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_097.pdf</a> )	58
Tableau XXVI : Fiche de synthèse sur l'examen de la Commission ( <a href="http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out26_en.htm">http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out26_en.htm</a> )	60
Tableau XXVII : Toxicologie du Mexoryl SO® (avis du SCCP)	65
Tableau XXVII : Essais concernant la toxicité aiguë du Mexoryl SX®	67
Tableau XXVIII : Essais concernant la génotoxicité du Mexoryl SX® ( <a href="http://www.nicnas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0020/9164/NA399FR.PDF">http://www.nicnas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0020/9164/NA399FR.PDF</a> )	67
Tableau XXIX : Etude de toxicité subchronique chez le rat	69
Tableau XXX : Comparaison entre le protocole utilisé dans l'étude de Schlumpf et al. (2001) et celui recommandé par l'OCDE dans le cas de la réalisation de tests utérotoxicologiques (OCDE 440)	70
Tableau XXXI : Résumé des résultats des études investiguant les effets thyroïdiens chez l'animal (d'après SCCNFP/0779/04)	73
Tableau XXXII : Résumé des résultats des études investiguant les effets embryotoxiques et tératogènes chez l'animal (d'après SCCNFP/0779/04)	74
Tableau XXXIII : Résumé des résultats des études concernant la toxicité pour la reproduction	74
Tableau XXXIV : Résumé des résultats des études explorant les effets thyroïdiens et hypophysaires chez l'Homme (d'après SCCNFP/0779/04)	75
Tableau XXXV : Résumé des études soumises par l'Industrie dans l'avis du CSSC de 2006 (d'après SCCP/1042/06)	78
Tableau XXXVI : Etudes concernant l'effet perturbateur endocrinien du 4-MBC de <i>Seidlova-Wuttke et al</i>	79
Tableau XXXVII : Etudes sur le potentiel endocrinien du 4-MBC réalisées en 2007	80
Tableau XXXVIII : Résultats d'études transmises par l'Industrie cosmétique sur le 4-MBC	81

Tableau XXXIX : Récapitulatif des études majeures réalisées avec du 4-MBC et présentées dans l'analyse des études issues de la littérature scientifique	82
Tableau XXXX : Données sur la toxicité du Drometrizole trisiloxane ( <a href="http://cosmeticsinfo.org/ingredient/drometrizole-trisiloxane-0">http://cosmeticsinfo.org/ingredient/drometrizole-trisiloxane-0</a> )	83
Tableau XXXXI : Etudes sur la toxicité aiguë de l'ensulizole ( <a href="http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_079.pdf">http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_079.pdf</a> )	85
Tableau XXXXII : Etude de toxicité subchronique de l'ensulizole ( <a href="http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_079.pdf">http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_079.pdf</a> )	85
Tableau XXXXIII : Rapports de cas (Antoni Bennàssar MD et al.2009) ( <a href="https://escholarship.org/uc/item/7n3786c4">https://escholarship.org/uc/item/7n3786c4</a> )	88
Tableau XXXXIV : Etude sur la phototoxicité de l'octocrylène (Avenel-Audran M. et al. 2010) ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644036">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644036</a> )	88
Tableau XXXXV : Évaluation subchronique (13 semaines), de la toxicité <i>in vitro</i> sur la reproduction et sur le potentiel de toxicité génétique de l'octocrylène (Odio MR et al.1994) ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8050631?dopt=Abstract">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8050631?dopt=Abstract</a> )	89
Tableau XXXXVI : Etude sur la toxicologie de la BZP-3	93
Tableau XXXXVII : Quelques cas de toxicité de la BZP-4 chez l'homme	96
Tableau XXXXVIII : Quelques cas de toxicité chez l'animal ( <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+4065-45-6">http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+4065-45-6</a> )	97
Tableau XXXXIX : Etude sur l'homme analysant le potentiel toxique de l'avobenzone ( <a href="http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Avobenzone#section=Human-Toxicity-Excerpts">http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Avobenzone#section=Human-Toxicity-Excerpts</a> )	99
Tableau L : Etudes sur l'octyltriazone <a href="http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/july04/070804/03n-0233-sup0002-001-vol3.pdf">http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/july04/070804/03n-0233-sup0002-001-vol3.pdf</a>	100
Tableau LI : Etude concernant la toxicité du Diethylhexylbutamidotriazone ( <a href="http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out29_en.htm">http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out29_en.htm</a> )	101
Tableau LII : Etudes de toxicité du MBBT chez les animaux ( <a href="http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_129.pdf">http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_129.pdf</a> )	104
Tableau LIII : Etude chez l'homme sur le MBBT ( <a href="http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_129.pdf">http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_129.pdf</a> )	105
Tableau LIV : Etude de toxicité concernant le polysilicone-15	

( <a href="http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_024.pdf">http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_024.pdf</a> )	109
Tableau LV : Etude sur le DHHB ( <a href="http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_130.pdf">http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_130.pdf</a> )	113
Tableau LVI : Etude de la composition en filtres UV de 20 crèmes hydratantes	117
Tableau LVII : Les fonds de teint et produit apparentés affichant un SPF	118
Tableau LVII : Les cosmétiques éclaircissant affichant un SPF	124
Tableau LVII : Les produits anti-âge affichant un SPF	127
Tableau LX : Les produits anti-rougeurs affichant un SPF	132
Tableau LXI : Les produits capillaires affichant un SPF	135
Tableau LXII : Les produits hydratants affichant un SPF	136
Tableau LXIII : Les fonds de teint et produits apparentés n'affichant pas de SPF	145
Tableau LXIV : Les produits éclaircissant n'affichant pas de SPF	148
Tableau LXV : les produits anti-âges n'affichant pas de SPF	149
Tableau LXVI : Les produits anti-rougeurs n'affichant pas de SPF	156
Tableau LXVII : Les produits hydratants n'affichant pas de SPF	158
Tableau LXVIII : Les produits capillaires n'affichant pas de SPF	159

## Bibliographie

3CChem

[http://www.3cchem.com/template/p01\\_06.htm](http://www.3cchem.com/template/p01_06.htm)

Agence Internationale de recherche sur le cancer (IARC) :

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>

ANSM

[http://dermato-info.fr/DOCUMENT/article/pdf/AFFSAPS\\_du-bon-usage-des-produits-solaires\\_full.pdf](http://dermato-info.fr/DOCUMENT/article/pdf/AFFSAPS_du-bon-usage-des-produits-solaires_full.pdf)

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/35a1721e1f93ff65d925822a9582a3d2.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/35a1721e1f93ff65d925822a9582a3d2.pdf)

Rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques, 2011

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/33fee8386bec681ef88e0f2c0a898280.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/33fee8386bec681ef88e0f2c0a898280.pdf)

rapport sur BZP-3

Aubin F., Humbert P.

Rayonnement ultraviolet et peau

Edition John Libbey Eurotext, 2001, 268 pages, Paris

Autorité de régulation professionnelle de la publicité

[http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/Produits\\_Cosmetiques-2.pdf](http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/Produits_Cosmetiques-2.pdf)

BASF :

<http://www.personal-care.basf.com/ProductDetails?PRD=30035119>

Bastien N., Millau JF., Rouabhia M., Davies J., Drouin R.

L'agent de protection solaire, 2-phénylbenzimidazole-5-sulfonique, et la formation de guanines oxydées in cellulose après exposition aux UV A et B.

Journal of Investigative dermatology , 2010, Canada

Bennassar MD., Grimalt R., Romaguera C., Vilaplana J.

Two cases of photocontact allergy to the new sun filter octocrylene

Dermatology Online Journal, 2009, Barcelone

Campaign for safe cosmetics :

<http://safecosmetics.org/article.php?id=1186>

Chemicalbook :

[http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB0959458.htm](http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0959458.htm)

CHU Montpellier :

[http://www.old.chumontpellier.fr/publication/inter\\_pub/.../journal2012-2.pdf](http://www.old.chumontpellier.fr/publication/inter_pub/.../journal2012-2.pdf)

Cosmetics ans Toiletries (Science Applied) :

<http://www.cosmeticsandtoiletries.com/regulatory/uvfilters/4539726.html>

Cosmetics Europe :

<https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/recommendations.html?view=item&id=67%3And-23-important-usage-and-labelling-instructions-for-sun-protection-products&catid=47%3Arecommendations>

<https://www.cosmeticseurope.eu/using-cosmetics-colipa-the-european-cosmetic-cosmetics-association/sun-products/sun-protection-.html>

[https://www.cosmeticseurope.eu/advanced-search.html?searchword=UVB&search\\_filter=-1&ordering=&searchphrase=all&limit=20](https://www.cosmeticseurope.eu/advanced-search.html?searchword=UVB&search_filter=-1&ordering=&searchphrase=all&limit=20)

Cosmetics Info :

<http://cosmeticsinfo.org/ingredient/diethylhexyl-butamido-triazone>

<http://cosmeticsinfo.org/ingredient/drometrizole-trisiloxane-0>

<http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient/ethylhexyl-salicylate>

<http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient/isoamyl-p-methoxycinnamate>

<http://cosmeticsinfo.org/ingredient/polyacrylamidomethyl-benzylidene-camphor>

<http://cosmeticsinfo.org/ingredient/polysilicone-15>

<http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient/terephthalylidene-dicamphor-sulfonic-acid>

Coujard R., Poirier J. et Racadot J.

Précis d'histologie humaine

Edition Masson, 1980, 752 pages, Paris

Couteau C.

Cours de cosmétologie, la photoprotection topique

Université de Nantes, 2012

De Méo M., Decome L., Sabatier AS., Botta C., Hubaud JC., Botta A.

Protection solaire : les nouveaux écrans

Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP

[http://www.gnmstbtp.org/references\\_documentaires/congres\\_2005/22dia.protsolairenxeécrans.dem eo.pdf](http://www.gnmstbtp.org/references_documentaires/congres_2005/22dia.protsolairenxeécrans.dem eo.pdf)

Dermatology Associates of Wisconsin

<https://dermwisconsin.com/blog/tag/isoamyl-p-methoxycinnamate/>

Dermatonet :

<http://www.dermatonet.com/danger-risque-creme-solaire.htm>

Dermnet :

<http://www.dermnetnz.org/dermatitis/bisotrizole-allergy.html>

Dubois J.

La peau : de la santé à la beauté

Edition Privat, 2007, 208 pages, Toulouse

Durrer S., Ehnes C., Fuetsch M., Maerkel K., Schlumpf M., Lichtensteiger W.

Estrogen sensitivity of target genes and expression of nuclear receptor co-regulators in rat prostate after pre and postnatal exposure to the UV filter 4-MBC

Environmental Health Perspectives, 2007, 7 pages,

Elaine N. et Marie B.

Anatomie et physiologie humaines

Edition du Renouveau Pédagogique Inc., 2005, 1288 pages, Paris

Environmental Working Group (EWG) :

<http://www.ewg.org/news/testimony-official-correspondence/comments-ewg-us-fdas-proposed-amendment-final-monograph>

<http://www.ewg.org/2013sunscreens/the-trouble-with-sunscreens-chemicals/>

[http://www.ewg.org/skindeep/ingredient/706484/mexoryl\\_sx](http://www.ewg.org/skindeep/ingredient/706484/mexoryl_sx)

<http://www.ewg.org/2013sunscreens/europes-better-sunscreens/>

<http://www.ewg.org/2013sunscreens/nanoparticles-in-sunscreens/>

FDA :

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/july04/070804/03n-0233-sup0002-001-vol3.pdf>

Fervers B. et Negrier S.

Standards, options et recommandations : mélanome cutané

Edition John Libbey Eurotext, 1998, 137 pages, Paris

Greenpeople :

<http://www.greenpeople.co.uk/blog/faq/difference-octyl-methoxycinnamate-isoamyl-p-methoxycinnamate/>

Institut National du Cancer

Brochure « Rayonnements ultraviolets et risques de cancer »

<http://www.e-cancer.fr/publications/75-prevention/432-rayonnements-ultraviolets-et-risques-de-cancer>

[www.e-cancer.fr/.../5237-installations-debronzage-UV-etat-des-lieux](http://www.e-cancer.fr/.../5237-installations-debronzage-UV-etat-des-lieux)

Jeanmougin M., Le Maître M.

Soleil et peaux : bénéfiques, risques et prévention

Edition Masson, 2002, 279 pages, Paris

John Libbey Eurotext

Histo-physiologie de la peau et lipides cutanés : Structure de l'épiderme et particularités du métabolisme des lipides en relation avec la fonction de barrière hydrique de la peau

<http://www.jle.com/e-docs/00/03/36/70/article.phtml>

Journal Officiel de l'Union Européenne :

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF>

[http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_168.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_168.pdf)

[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_097.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_097.pdf)

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/opinions/sccnfp\\_opinions\\_97\\_04/sccp\\_out06\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out06_en.htm)

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/opinions/sccnfp\\_opinions\\_97\\_04/sccp\\_out29\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out29_en.htm)

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_024.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_024.pdf)

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_129.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_129.pdf)

[http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_130.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_130.pdf)

[http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_079.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_079.pdf)

[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_080.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_080.pdf)

Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology (JIACI):

<http://www.jiaci.org/issues/vol19issue5/10-15.pdf>

Journal of Investigative dermatology :

<http://www.nature.com/jid/journal/v130/n10/full/jid2010150a.html>

Kawada A.

Risk and Preventive factors for skin phototype

Journal of Dermatological Science

Elsevier, 2000, S27-S29, Japon

Kerastase :

[http://www.kerastase.com/fr-fr/soin-cheveux-soleil/aqua-seal#needs\\_2](http://www.kerastase.com/fr-fr/soin-cheveux-soleil/aqua-seal#needs_2)

Laboratoire Soins Expert :

<http://soins-experts.com/blog/en-savoir-plus-sur-le-collagene/>

L'Oreal :

[http://www.institut-](http://www.institut-entreprise.fr/fileadmin/Docs_PDF/travaux_reflexions/Recherche_et_Innovation/LOREALcas.pdf)

[entreprise.fr/fileadmin/Docs\\_PDF/travaux\\_reflexions/Recherche\\_et\\_Innovation/LOREALcas.pdf](http://www.institut-entreprise.fr/fileadmin/Docs_PDF/travaux_reflexions/Recherche_et_Innovation/LOREALcas.pdf)

[http://www.skin-](http://www.skin-science.fr/_int/_fr/topic/topic_sousrub.aspx?tc=SKIN_SCIENCE_ROOT%5ETHE_SUN_BE_CAUTIOUS%5ESUN_CAPITAL_AND_PHOTOPROTECTION&cur=SUN_CAPITAL_AND_PHOTOPROTECTION)

[science.fr/\\_int/\\_fr/topic/topic\\_sousrub.aspx?tc=SKIN\\_SCIENCE\\_ROOT%5ETHE\\_SUN\\_BE\\_CAUTIOUS%5ESUN\\_CAPITAL\\_AND\\_PHOTOPROTECTION&cur=SUN\\_CAPITAL\\_AND\\_PHOTOPROTECTION](http://www.skin-science.fr/_int/_fr/topic/topic_sousrub.aspx?tc=SKIN_SCIENCE_ROOT%5ETHE_SUN_BE_CAUTIOUS%5ESUN_CAPITAL_AND_PHOTOPROTECTION&cur=SUN_CAPITAL_AND_PHOTOPROTECTION)

Le Dioxyde de Titane : une nanomolécule mise à l'épreuve

<http://dioxydedetitanetpe.blogspot.fr/>

Le Flacon : La composition de vos produits cosmétiques à la loupe

<http://leflacon.free.fr/ingredient.php?fiche=179>

Lookchem :

<http://www.lookchem.com/Octyl-salicylate/>

<http://www.lookchem.com/Isopentyl-4-methoxycinnamate/>

Météo France : les ultra-violets

[http://comprendre.meteofrance.com/pedagogique/dossiers/sante/ultraviolets?page\\_id=2648](http://comprendre.meteofrance.com/pedagogique/dossiers/sante/ultraviolets?page_id=2648)

Notification des produits chimiques industriels nationaux et le système d'évaluation :

[http://www.nicnas.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/9164/NA399FR.PDF](http://www.nicnas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0020/9164/NA399FR.PDF)

Observatoire des cosmétiques :

<http://www.observatoiredescosmetiques.com/actualite/ingredient-du-mois/le-paba-acide-para-aminobenzoique-98.html>

<http://www.observatoiredescosmetiques.com/pro/actualite/lexique-cosmetique/allegation-2019>

Office fédéral de la santé publique de suisse :

<http://www.uv-index.ch/fr/uvindex.html>

Premium beauty news.com : L'information internationale de l'industrie des cosmétiques

<http://www.premiumbeautynews.com/fr/un-filtre-uv-micronise-autorise,7149>

PUBMED :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637140/>

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=8362>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644036>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8050631?dopt=Abstract>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754532>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937294>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17295691>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11594052>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646669>

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Avobenzone#section=Human-Toxicity-Excerpts>

Réseau Mélanome Ouest :

<http://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/quels-sont-les-grains-de-beaute-dangereux.html>

Risheng M., Cotton B., Schlumpf M., Lichtensteiger W.

UV filters with antagonistic action at androgen receptors in the MDA-kb2 cell transcriptional activation assay

<http://toxsci.oxfordjournals.org/74/1/43.long>, 2003

Schlumpf M., Cotton B., Conscience M., Haller V., Steinmann B., Lichtensteiger W.  
*In vitro* and *in vivo* estrogenicity of UV screens  
Institute of pharmacology and toxicology, 2001, 239-244, Université de Zurich, Suisse

Smartskinicare :

[http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock\\_ecamsule.html](http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_ecamsule.html)  
[http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock\\_octocylene.html](http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_octocylene.html)  
[http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock\\_bemotrizinol.html](http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_bemotrizinol.html)

the dermatology review :

<http://www.thedermreview.com/octocrylene/>

Toxnet :

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+4065-45-6>

Urgomedical :

[urgomedical.fr](http://urgomedical.fr)

Vidal :

[http://www.vidal.fr/parapharmacie/id11000n107/hydraphase\\_intense\\_uv\\_legere/](http://www.vidal.fr/parapharmacie/id11000n107/hydraphase_intense_uv_legere/)

Organisation mondiale de la santé (OMS) :

[http://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv\\_index/fr/index3.html](http://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv_index/fr/index3.html)

Wikipedia :

[http://en.wikipedia.org/wiki/4-Methylbenzylidene\\_camphor](http://en.wikipedia.org/wiki/4-Methylbenzylidene_camphor)  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Avobenzone>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Bemotrizinol>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Bisotrizole>  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Diethylamino\\_hydroxybenzoyl\\_hexyl\\_benzoate](http://en.wikipedia.org/wiki/Diethylamino_hydroxybenzoyl_hexyl_benzoate)  
[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drometrizole\\_trisiloxane.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drometrizole_trisiloxane.png)  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Ecamsule>  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Ethylhexyl\\_triazone](http://en.wikipedia.org/wiki/Ethylhexyl_triazone)  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Homosalate>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Isotrizinol>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Octocrylene>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Oxybenzone>  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Phenylbenzimidazole\\_sulfonic\\_acid](http://en.wikipedia.org/wiki/Phenylbenzimidazole_sulfonic_acid)  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Polysilicone-15>

**Vu, le Président du jury,**

Laurence COIFFARD

**Vu, le Directeur de thèse,**

Céline COUTEAU

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**Nom :** POCHAT

**Prénom :** Anouk

**Titre de la thèse :**

Les filtres UV dans les cosmétiques : une présence obligatoire ?

---

**Résumé de la thèse :**

Le soleil émet des rayons ultraviolets de type A, B et C. Les rayons UVC sont arrêtés par la couche d'ozone. Pour se protéger des rayons UVA et UVB, il existe 27 filtres autorisés. Ces filtres rentrent dans la composition des produits de protection solaire mais on les retrouve également dans les cosmétiques (maquillage, crèmes hydratantes...).

De nombreuses études ont été faites sur les différents filtres UV. L'ANSM a également rendu des avis sur quelques uns de ces filtres UV notamment en ce qui concerne leur potentiel perturbateur endocrinien, cancérigène, allergisant...

Certains cosmétiques, renfermant dans leur composition des filtres UV, mettent en avant une photoprotection sur leur emballage mais pas tous. Il faut donc regarder la composition de tous les cosmétiques pour le vérifier.

---

**MOTS CLÉS**

FILTRES

PRODUITS SOLAIRES

SOLEIL

ULTRAVIOLETS

COSMETIQUES

PHOTOPROTECTION

---

**JURY**

*Président : Mme Laurence COIFFARD , Professeur de Cosmétologie*

Faculté de Pharmacie de Nantes

*ASSESEURS : Directeur de thèse : Mme Céline COUTEAU, Maitre de Conférences (HDR)*

Faculté de Pharmacie de Nantes

*Mme Françoise PEIGNE , Docteur en Pharmacie*

---

**Adresse de l'auteur :**

24, résidence de Saint Alour

29740 PLOBANNALEC-LESCONIL