

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2020-2021

N° 41

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
DEPUSSAY CONSTANCE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 JUIN 2021

*Impacts des filtres solaires sur l'environnement et la santé
humaine : cas de l'oxybenzone et de l'octinoxate*

JURY

Président : Mme Emilie Munnier, MCF-HDR Pharmacie Galénique, UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours, Pharmacien

Membres :

Directrice de thèse : Mme Sylvie Mavel, MCF-HDR Chimie Thérapeutique, UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours

Mme Leslie Boudesocque, MCF-HDR Pharmacognosie, UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours

Mme Clémence Damiet, Pharmacien titulaire, Pharmacie de l'Avenir

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAudeau	Bruno Philippe	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Claire	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Gilles	HEMATOLOGIE
THIBAUT		MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES QUALITE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE
3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS		
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT		
VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
1 PRAG		
WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
2 CHARGÉS DE RECHERCHE		
MEVELEC	Marie-Noëlle Nathalie	INRAE
MOIRE		INRAE
1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)		
JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)		
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)		
HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 07/06/2021

*L' tudiant
Mme Depussay Constance*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Véronique Maupoil*

REMERCIEMENTS

A ma présidente de thèse, Mme Emilie Munnier, merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma directrice de thèse, Mme Sylvie Mavel, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Mme Leslie Boudesoque, merci d'avoir accepté de rejoindre ce jury et d'évaluer mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Mme Clémence Damiet, merci d'avoir accepté de rejoindre ce jury et d'évaluer mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mes parents, merci pour votre soutien tout au long de ces 6 années d'études. Et particulièrement à ma maman pendant cette fameuse PACES, merci d'avoir été aussi présente et d'un soutien sans failles. Vous avez en grande partie contribué à la réussite de ces études. Merci pour tout, je vous aime.

A mes sœurs, Jeanne, Alice, merci pour vos encouragements tout au long de ces 6 années. Jeanne, merci de me faire toujours autant rire avec tes dingeries, vivement l'année prochaine. Alice, mon bébé, enfin plus vraiment... je te souhaite de vivre des années étudiantes aussi belles que les miennes. Je serai toujours là pour vous, je vous aime.

A mon conjoint, Julien, merci pour ton soutien, merci d'avoir supporté mon stress particulièrement ces derniers temps. Merci d'avoir accepté que je vive mon expérience australienne loin de toi. Vivement que l'on ait les clés de notre maison. A nos six ans et nos nombreuses prochaines années. Je t'aime.

A mes amis pharmaciens, Clémence, Charlotte, Lou, Soraya, Mathieu, Charlotte, Marion ces années auraient été beaucoup moins belles sans vous. Vivement que l'on puisse se retrouver.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont fait confiance au cours de mes différents stages.

Table des matières

LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION.....	11
PARTIE 1 : PEAU ET SOLEIL.....	12
I) LA PEAU	12
1) STRUCTURE DE LA PEAU.....	12
2) FONCTIONS DE LA PEAU.....	15
II) RAYONNEMENTS SOLAIRES	18
III) INTERACTIONS PEAU ET SOLEIL.....	19
1) RAYONNEMENTS REÇUS PAR LA PEAU	19
2) ABSORPTION DES RAYONS PAR LA PEAU	21
3) PHOTOPROTECTION NATURELLE	24
4) EFFETS DES RADIATIONS SOLAIRES SUR LA PEAU	25
PARTIE 2 : LES FILTRES ULTRAVIOLETS	28
I) RÈGLEMENTATIONS.....	28
1) EN EUROPE	28
2) AUX ETATS-UNIS.....	28
II) TYPES DE FILTRES ULTRAVIOLETS	29
1) FILTRES MINÉRAUX.....	29
2) FILTRES ORGANIQUES	30
III) RÉCENTES MESURES D'INTERDICTION DE FILTRES SOLAIRES	31
1) DANS LE MONDE	31
2) EN FRANCE.....	31
PARTIE 3 : CAS DE L'OXYBENZONE ET DE L'OCTINOXATE	33
I) OXYBENZONE.....	33
1) STRUCTURE ET CARACTÉRISTIQUES DE L'OXYBENZONE.....	33
2) UTILISATIONS DE L'OXYBENZONE	34
3) RÈGLEMENTATIONS DE L'OXYBENZONE	35
II) OCTINOXATE	37
1) STRUCTURE ET CARACTÉRISTIQUES DE L'OCTINOXATE.....	37
2) UTILISATIONS DE L'OCTINOXATE	37
3) RÈGLEMENTATIONS DE L'OCTINOXATE	38
III) OXYBENZONE ET OCTINOXATE : IMPACTS SUR L'ECOSYSTÈME MARIN.....	40
1) VOIES D'ENTRÉES DES FILTRES DANS L'ENVIRONNEMENT.....	40
2) CONSÉQUENCES SUR L'ECOSYSTEME MARIN	42
IV) OXYBENZONE ET OCTINOXATE : IMPACTS SUR L'HOMME.....	53
1) ABSORTION SYSTEMIQUE.....	53

2)	CHAINE ALIMENTAIRE	54
3)	PERTURBATEUR ENDOCRINIEN	55
4)	RÉACTIONS CUTANÉES	60
CONCLUSION		61
BIBLIOGRAPHIE.....		62

LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS

UV	Ultraviolet
IR	Infrarouge
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
BP	Benzophénone
OMC	Octyl-méthoxycinnamate
ppm	Part per million (partie par million)
ppb	Part per billion (partie par milliard)
ppt	Part per trillion (partie par billion)
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration (concentration minimale induisant des effets)
CL50	Concentration létale qui provoque 50% de mortalité dans la population d'organismes étudiée
HSP	Heat shock proteins (protéine de choc thermique)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la peau ⁸	12
Figure 2 : Les récepteurs de la peau ¹⁰	16
Figure 3 : Spectre solaire ¹²	18
Figure 4 : Somme des rayonnements reçus par une personne	20
Figure 5 : Rayonnement solaire et interaction avec la peau ¹⁴	21
Figure 6 : Réactions photochimiques ¹⁵	22
Figure 7 : Mécanismes d'action des filtres solaires.....	29
Figure 8 : Spectre d'absorption de l'oxybenzone ²¹	30
Figure 9 : Structure de l'oxybenzone ²⁴	33
Figure 10 : Structure de l'octinoxate ³⁰	37
Figure 11 : Différents états du corail ⁵⁰	43
Figure 12 : Proportion d'études qui ont rapporté un effet vs aucun effet pour les biomarqueurs* classés selon leur mode d'action chez les vertébrés et les invertébrés exposés à l'oxybenzone ⁵²	46
Figure 13 : Proportion d'études qui ont rapporté un effet vs aucun effet pour les biomarqueurs* classés selon leur mode d'action chez les vertébrés et les invertébrés exposés à l'octinoxate ⁵²	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques physico-chimiques de l'oxybenzone ²⁴	33
Tableau II : Nouvelle Annexe VI concernant la liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques ²⁷	36
Tableau III : Caractéristiques physico-chimiques de l'octinoxate ³⁰	37
Tableau IV : Annexe VI concernant la liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques ¹⁹	39
Tableau V : Résumé des dysfonctionnements endocriniens liés aux filtres UV couramment utilisés ⁷⁵	55
Tableau VI : Résumé des effets neurotoxiques des filtres UV organiques ⁵³	56

INTRODUCTION

L'exposition aux rayons ultraviolets, qu'ils soient naturels (soleil) ou artificiels (cabine de bronzage UV), est à l'origine de la grande majorité des cancers de la peau. Leur rôle est d'autant plus préoccupant que la fréquence de ces cancers augmente et que certains d'entre eux, les mélanomes, peuvent être très agressifs ¹. Le mélanome est le 19ème cancer le plus fréquent chez l'homme et la femme, avec près de 300000 nouveaux cas dans le monde en 2018. Le cancer de la peau non mélanique est le 5ème cancer le plus fréquent chez les hommes et les femmes, avec plus d'un million de diagnostics dans le monde en 2018 ².

Mais l'exposition aux UV a de nombreux autres effets délétères, sachant que les cancers de la peau sont les plus graves pour la santé humaine. Pour prévenir de ces effets, il est recommandé d'utiliser des produits de protection solaire lors d'expositions aux UV. Ces produits sont constitués de filtres solaires, il en existe deux catégories qui diffèrent selon leur nature et leur mode d'action ; les filtres organiques parfois improprement qualifié de chimique agissent par absorption des rayonnements UV ; les filtres minéraux, qui agissent par réflexion des rayons UV : ceux-ci ne pénètrent pas dans l'épiderme. Ces différents filtres, chimiques ou minéraux, nano ou non, peuvent être combinés entre eux par les fabricants pour une optimisation de l'efficacité ³.

Les Palaos, îles de Micronésie interdirent en 2020 l'importation, la fabrication et la vente de tous les « écrans solaires toxiques pour les récifs ». Cette loi sur l'éducation au tourisme responsable de la République des Palaos prévoit, l'interdiction de dix substances dont l'oxybenzone et de l'octinoxate. Cette mesure a été prise dans le but de protéger les coraux, écosystème essentiel dans la biodiversité marine et très prisés de nombreux plongeurs⁴. Les gouvernements d'Hawaï et des îles d'Aruba et Bonaire interdisent eux aussi l'utilisation et la vente de crèmes solaires contenant de l'oxybenzone ou de l'octinoxate sur leur territoire ⁵.

L'oxybenzone et l'octinoxate sont deux filtres solaires organiques largement utilisés dans les produits de protection solaire notamment sur le continent américain. Les risques de cancer de la peau dus à l'exposition aux rayons UV font de ce débat une équation complexe entre santé humaine et protection de l'environnement. Dans ce contexte il semble intéressant de faire un état des lieux des études traitant de l'oxybenzone et de l'octinoxate.

PARTIE 1 : PEAU ET SOLEIL

I) LA PEAU

La peau est un organe complexe ayant deux principaux rôles :

- Assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant
- Protéger notre organisme des agressions extérieures.

Chez l'Homme, elle est un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse avec environ 2 m² pour 5 kilos de poids ⁶.

La peau se divise en 3 parties principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme ⁷ (Voir figure 1) :

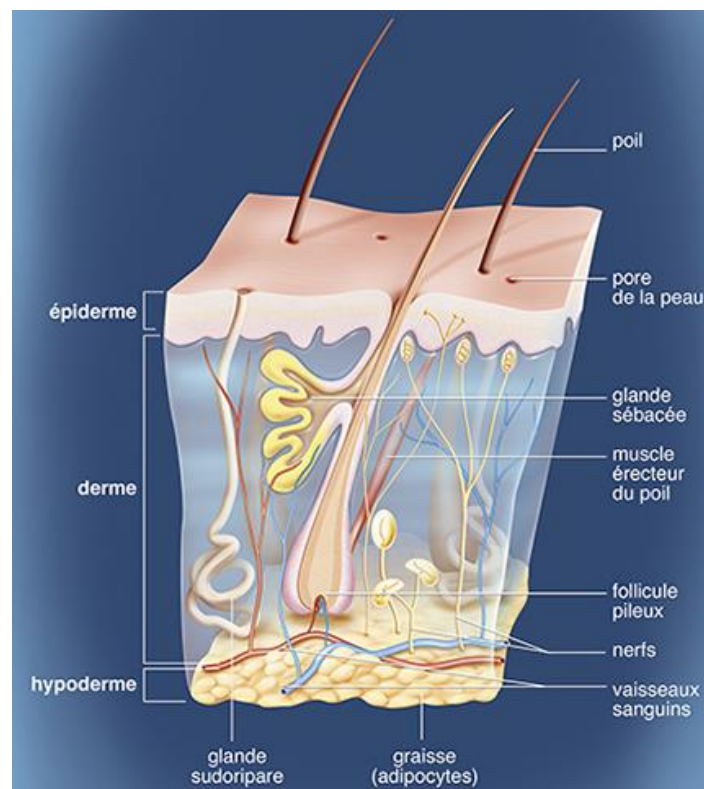


Figure 1 : Structure de la peau ⁸

1) STRUCTURE DE LA PEAU

a) L'épiderme

L'épiderme correspond à la couche la plus superficielle de la peau. Il mesure entre 1 et 4 mm en fonction de la zone du corps. Il est avasculaire, l'apport en nutriments nécessaires à son fonctionnement est assuré par le derme sous-jacent. C'est un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié kératinisé constitué de quatre populations cellulaires différentes ⁶ :

- ➔ Les **kératinocytes** (cellule épithéliales) représentent 80 % des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental de barrière cutanée. Ces cellules ont également une activité immunologique à part entière, pouvant ainsi exprimer des antigènes et certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 leur conférant une activité de cellules présentatrices d'antigènes. Ils produisent aussi de nombreuses cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...).
- ➔ Les **mélanocytes** sont la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Ils synthétisent les mélanines. Ces dernières ont pour rôle de donner à la peau sa couleur et de la protéger de la pénétration des UV. Les phéomélanines étant des pigments jaune-rouge très peu protecteurs et les eumélanines des pigments brun-noir à fort pouvoir protecteur. La répartition entre phéomélanines et eumélanines est à l'origine du phototype cutané. Au niveau basal, le rapport mélanocyte-kératinocytes est environ : 1 mélanocyte pour 10 kératinocytes.
- ➔ Les **cellules de Langerhans** représentent la troisième population cellulaire de l'épiderme (3 à 8 % des cellules épidermiques). Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes au lymphocyte T. Produites au niveau des organes hématopoïétiques, elles migrent vers l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques indifférenciées avec un marqueur spécifique qui est l'antigène CD1a. Le rôle des cellules de Langerhans est de capturer les antigènes, d'en assurer l'endocytose et de les réexprimer à leur surface avec les molécules de classe II du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) pour activer les lymphocytes T.
- ➔ Les **cellules de Merkel** constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuroépithéliales, qui dérivent des cellules souches de l'épiderme fœtal et qui ont une fonction de mécanorécepteur. Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds.
- ➔ La **jonction dermo-épidermique** (JDE) assure l'adhésion de l'épiderme et la polarisation des cellules souches de la couche basale. Elle joue aussi un rôle primordial dans les échanges et la communication cellulaire entre l'épiderme et le derme. C'est une zone acellulaire composée de différents éléments de la matrice extracellulaire et qui possède une organisation très spécifique. Dans sa partie supérieure, les membranes plasmiques des kératinocytes forment des structures d'adhésion forte, appelées hémidesmosomes. Ces dernières créeront des points d'ancrage robustes avec des filaments de laminine *via*, entre autres, l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$. Ces filaments sont stabilisés dans la zone intermédiaire qui est composée principalement de collagène de

type IV. Le tout est fixé au derme sous-jacent *via* des fibres d'ancrage constituées majoritairement de collagène de type VII émanant de plaques d'ancrage présentes dans le derme superficiel.

b) Le derme

Le derme est constitué de cellules fixes : les **fibroblastes** et de cellules mobiles : les **cellules sanguines**. À ces cellules s'associent des fibres de collagène, d'élastine et de réticuline. La cohésion de l'ensemble est assurée par la substance fondamentale constituée essentiellement de mucopolysaccharides et parmi eux l'acide hyaluronique. Au sein du derme se trouvent les vaisseaux qui s'arrêtent à la couche basale de l'épiderme. Les annexes cutanées comme les bulbes pileux, les glandes sébacées et les glandes sudoripares sont retrouvées au niveau du derme ⁷.

c) L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau, elle constitue la graisse plus ou moins épaisse selon les individus. Elle est contenue dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme, ces fibres assurant à la fois la nutrition et la tenue de l'hypoderme. Cette couche hypodermique a essentiellement une fonction d'amortisseur des chocs et est impliquée dans la thermorégulation et le métabolisme énergétique *via* le stockage d'acide gras ⁷.

d) Les annexes cutanées

Sont appelés annexes cutanées, les glandes et les phanères (poils, ongles).

Trois types de glandes cutanées sont présentes au niveau de la peau ⁶:

- Les **glandes sébacées** sont annexées aux poils.
- Les **glandes sudoripares apocrines** sont annexées aux follicules dans certaines régions de l'organisme, notamment les plis axillaires, les plis inguinaux et les plis interfessiers. Elles ont une sécrétion opaque grasse et alcaline. La sécrétion est de type apocrine avec un canal excréteur qui débouche dans le conduit pilosébacé en aval de la glande sébacée.
- Les **glandes sudoripares éccrines** sont indépendantes des poils et s'ouvrent directement à la surface de la peau. Ces annexes cutanées sont d'origine ectoblastique. Elles élaborent un liquide aqueux, incolore et salé que l'on appelle la sueur. Ce sont des glandes exocrines avec un canal excréteur directement abouché à l'extérieur.

Les phanères :

- Les **poils** sont des structures kératinisées qui dérivent d'invaginations des couches de l'épiderme. Le follicule pilo-sébacé comporte le poil et ses gaines, la glande sébacée et un muscle arrecteur ⁹.
- Les **ongles** sont des plaques de kératine dure situées à la face dorsale de chaque phalange distale ⁹.

2) FONCTIONS DE LA PEAU

a) Maintien de la température corporelle

La sécrétion de sueur aide à réguler la température corporelle, elle augmente avec la température et provoque un rafraîchissement grâce à son évaporation en surface. Elle diminue lorsque la température s'affaiblit ⁶.

b) Protection des agressions extérieures

La peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. C'est une barrière efficace face aux micro-organismes, la peau est continuellement exposée aux bactéries, mais la structure des cellules de la couche cornée prévient la pénétration des bactéries. Certains champignons peuvent infiltrer et abîmer l'intégrité de la kératine, ce qui explique que les infections fongiques sont plus fréquentes que les infections bactériennes.

Elle évite également les pertes de fluides corporels et représente une membrane semi-perméable face au liquide extérieur.

Enfin, c'est une protection contre les rayons du soleil, notamment grâce à sa pigmentation ⁶.

c) Organe sensoriel

Des terminaisons nerveuses contenues dans la peau et notamment le bout des doigts permettent à l'organisme d'explorer son environnement par le toucher. La peau permet ainsi à notre organisme d'avoir une sensibilité à la pression, à la chaleur et à la douleur.

La peau possède différents types de terminaisons nerveuses et de récepteurs qui réagissent en fonction de stimuli différents et renvoient des informations interprétables par le cerveau ⁶. Comme illustré en figure 2, nous retrouvons dans la peau ⁶:

- Des terminaisons nerveuses du système nerveux autonome amyélinique destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques ;
- Des terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité myélinisée ou amyélinique ;
- Des terminaisons nerveuses libres ; elles comprennent des mécanorécepteurs C : ce sont des récepteurs à la pression, des thermorécepteurs (chaud et froid répartis dans toute la peau), des nocicepteurs ou récepteurs à la douleur qui sont sensibles au pincement, à la piqûre, aux températures supérieures à 40°C ou inférieures à 20°C.
- Des terminaisons nerveuses du complexe de Merkel ;
- Des terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause, et de Ruffini. Ces fibres se regroupent pour former des nerfs de calibres de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme

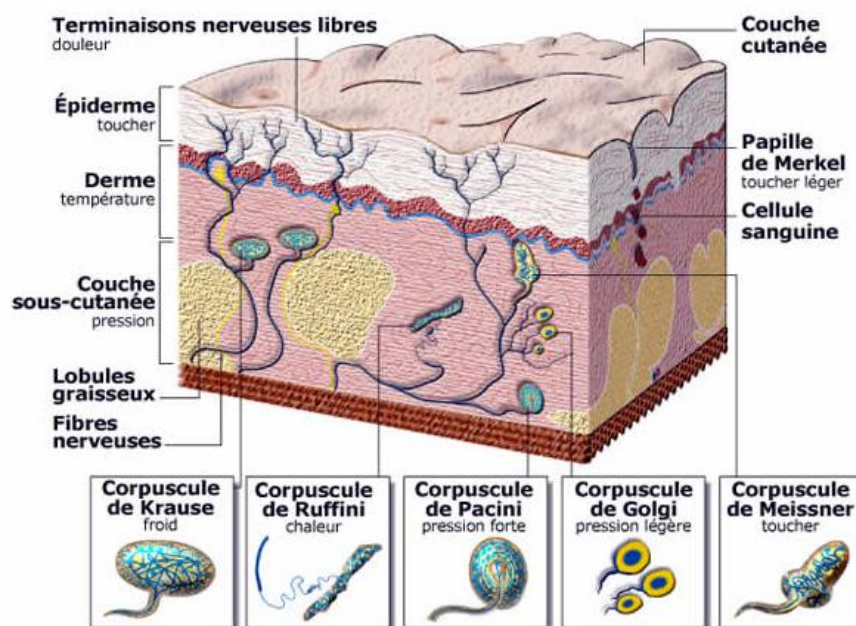


Figure 2 : Les récepteurs de la peau ¹⁰

d) Organe immunitaire

La peau est un organe immunitaire à part entière. Les cellules de Langerhans mentionnées plus haut sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, de ce fait, sont susceptibles d'activer les lymphocytes T.

Après avoir capturé des antigènes dans l'épiderme, les cellules de Langerhans migrent à travers l'épiderme et le derme vers le système lymphatique de voisinage, présentant l'antigène au lymphocyte T CD4+ qui se retrouve ainsi activé. Elles sécrètent par ailleurs plusieurs types de cytokines qui interviennent dans la modulation de l'environnement. Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation. De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée ⁶.

e) Organes de vascularisation

Les vaisseaux sanguins du derme représentent 10 % du sang chez l'adulte. Lors d'un exercice physique, ces vaisseaux se contractent et favorisent un apport sanguin au muscle. L'épiderme, par contre, n'est pas vascularisé, il est nourri par les réseaux capillaires du derme. Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau d'artérioles, de capillaires et de veinules ⁶.

f) Organes de synthèse de substances

Les kératinocytes soumis aux UVB participent à la synthèse de la vitamine D. Cette action antirachitique est due à la transformation épidermique du 7-déhydrocholestérol en cholécalciférol sous l'effet des UVB, ensuite hydrolysé par le foie et le rein pour donner la vitamine D active. L'exposition des seules zones habituellement découvertes (visage, avant-bras) 10 à 15 minutes, 2 à 3 fois par semaine l'été, suffit à assurer les besoins en vitamine D ¹¹.

II) RAYONNEMENTS SOLAIRES

Le soleil émet des photons aussi appelé rayons. Il existe plusieurs types de rayonnement, ils se différencient par leur longueur d'onde et par la quantité d'énergie qu'ils transportent (voir Figure 3). Plus les rayons sont énergétiques (longueur d'onde courte) plus ils sont dangereux.

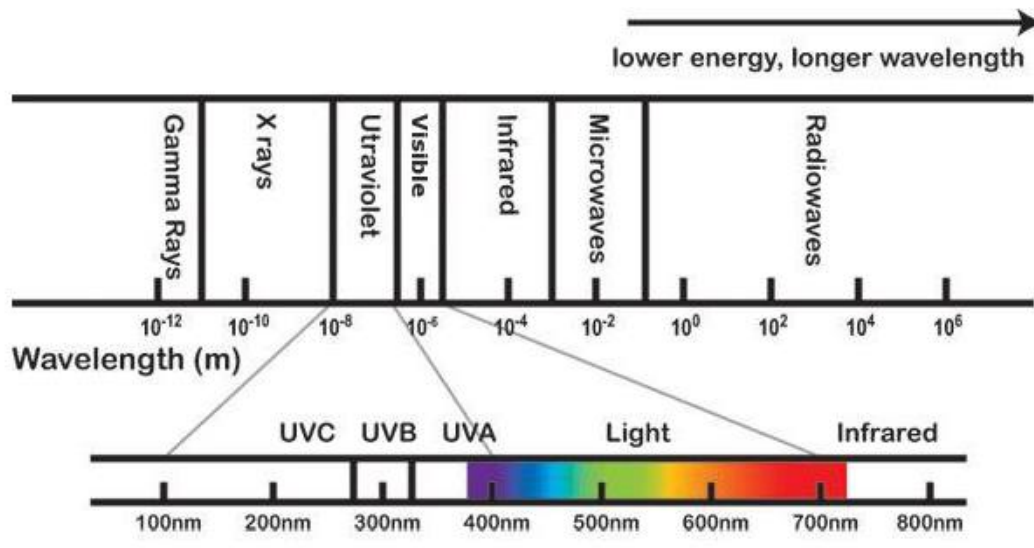


Figure 3 : Spectre solaire ¹²

Les **rayons X et gamma** ont une longueur d'onde très courte. Ils sont très énergétiques, ce sont les plus nocifs. Ils sont arrêtés dès les couches supérieures de l'atmosphère (couche d'ozone) ¹².

Les **rayons Ultraviolets (UV)**, ont une longueur d'onde de 200 nm à 400 nm. Ils sont invisibles et provoquent des dommages sur les cellules en effet ils sont très énergétiques. Ces rayons se divisent en 3 catégories ¹²:

- UVC : très dangereux pour toutes formes de vie, ils sont entièrement absorbés par la couche d'ozone ;
- UVB : ils sont en grande partie arrêtés par la couche d'ozone, seulement 5% atteignent la surface de la Terre ;
- UVA : ils sont très peu stoppés par la couche d'ozone, 95% atteignent la surface de la Terre.

La **lumière visible** a une longueur d'onde de 400 à 800 nm, ces rayons nous permettent de distinguer les formes et les couleurs ¹².

Les **rayons Infrarouges (IR)** ont une longueur d'onde de 800 à 1400 nm, ils sont invisibles. Ils apportent une sensation de chaleur. Ils sont peu énergétiques ¹².

Les micro-ondes et radio-ondes ne sont pas des rayonnements ionisants.

III) INTERACTIONS PEAU ET SOLEIL

1) RAYONNEMENTS REÇUS PAR LA PEAU

L'énergie lumineuse au sol représente 2/3 de l'énergie solaire. De manière générale la peau reçoit un rayonnement composé à 50% de rayons infrarouges, 40% de rayons visibles et 10% de rayons UV ¹³.

La qualité du rayonnement reçu par la peau varie en fonction ^{11,12}:

- De la **latitude** à laquelle nous nous trouvons, en effet l'intensité du soleil est plus forte sous les tropiques ;
- De l'**altitude**, plus nous nous trouvons en altitude, plus les quantités d'UV sont importantes ;
- Des **saisons**, en été le soleil est le plus haut dans le ciel, ses rayons arrivent droit sur le sol et se concentrent sur une petite surface. C'est pour cette raison que le soleil chauffe plus et est plus intense en été. A l'inverse, en hiver le soleil est moins haut, ses rayons sont plus obliques et se dispersent sur une plus grande surface d'où une sensation de chaleur moins importante ;
- Des **heures de la journée**, en été de 11h à 14h, la quantité d'UV est la plus grande. Avant ou après cet horaire, les rayons étant légèrement plus obliques, l'énergie solaire est moins forte ;
- Des **surfaces de réflexion** (différents types de sols), où la végétation est la plus fournie le sol absorbe 90% des rayons du soleil, à l'inverse les sols les plus clairs ont une réflexion solaire beaucoup plus importante comme le sable ou la neige ;
- Des **nuages**, ils filtrent une partie des UV, mais ne protègent pas de la totalité des effets des UV. Un voile nuageux n'arrête que 5 à 10% des UV alors qu'un nuage sombre stoppe les UV ;
- De la **pollution**, on remarque une synergie négative entre pollution et absorption des UV par la peau. En effet la pollution altère les vertus protectrices de la peau et la rend plus sensible. En cause, l'ozone qui oxyde le sébum et les particules fines qui se logent dans les pores de la peau. Elle est donc moins protégée contre les impacts néfastes des UV ;
- De l'épaisseur de la **couche d'ozone**, une diminution de l'épaisseur entraîne une augmentation de l'intensité des UV car ils sont moins absorbés.

La quantité d'UVA reçue est très largement supérieure à celle d'UVB tant en termes de flux qu'en termes de dose, puisque les UVA sont présents pratiquement du lever au coucher du soleil. Ainsi lors d'une exposition solaire sur une plage française, pendant une journée, on reçoit 100 fois plus d'UVA que d'UVB ¹¹.

De plus le rayonnement reçu n'est pas seulement le rayonnement direct comme illustré en figure 4 ; s'y ajoutent ¹¹ :

- Les **radiations diffusées** par le ciel : phénomènes de réflexion et dispersion dépendant de la longueur d'onde du photon et de la taille des particules en suspension dans l'atmosphère ; ainsi en atmosphère nuageuse, les altocumulus laissent passer peu d'UV, à l'inverse, les cirrus en laissent passer presque autant qu'un ciel clair ;
- Le **rayonnement réfléchi** par le sol : réflexion qui atteint 82 % pour la neige ; 17 % pour le sable ; 5 % pour l'eau ; 3 % pour l'herbe, rendant, par exemple relative la protection procurée par un parasol sur une plage de sable clair.

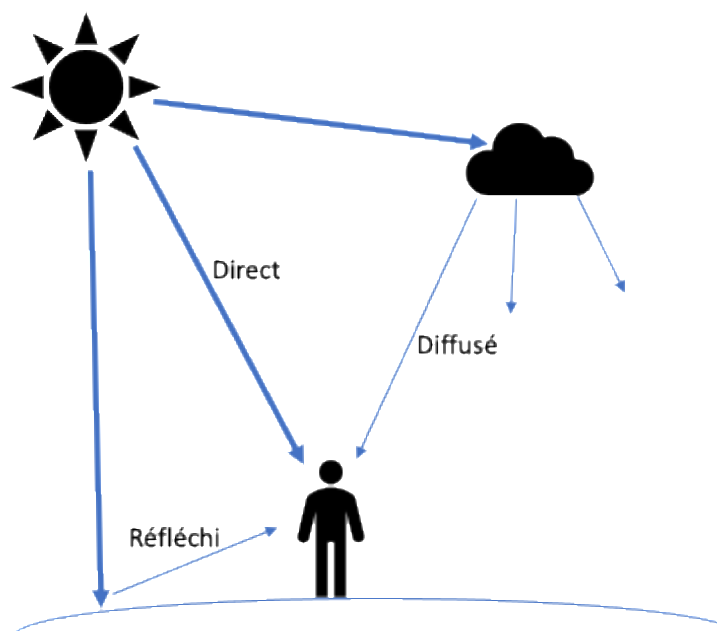


Figure 4 : Somme des rayonnements reçus par une personne

2) ABSORPTION DES RAYONS PAR LA PEAU

Comme illustré en figure 5 les rayons du soleil interagissent avec la peau, en fonction de leur longueur d'ondes ils pénètrent plus ou moins en profondeur.

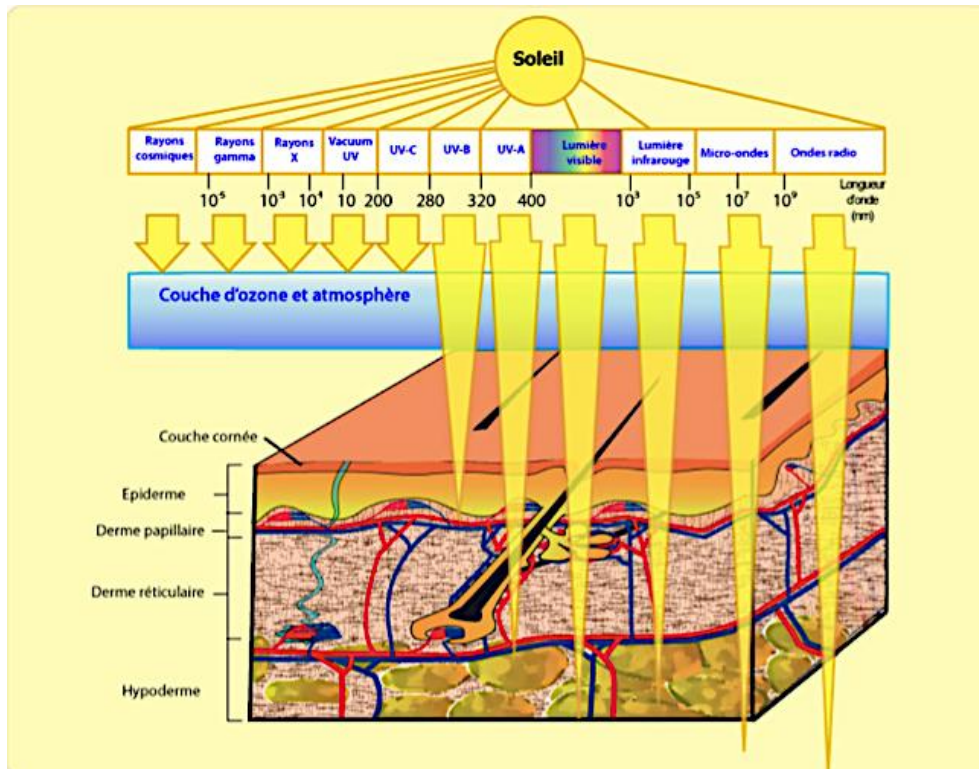


Figure 5 : Rayonnement solaire et interaction avec la peau ¹⁴

Les UVB pénètrent la couche superficielle de la peau : l'épiderme. Les UVA pénètrent plus en profondeur les couches de la peau, ils vont jusqu'au derme. Les infrarouges et les rayons visibles traversent l'épiderme, le derme et parviennent à l'hypoderme.

a) Réaction photochimique primaire

La **réaction photochimique primaire** est représentée par l'absorption des photons par certaines molécules, dénommées **chromophores**. Cette absorption photonique conduit, par modification des états énergétiques de l'atome ou de la molécule, à des états atomiques excités relativement instables et/ou à l'apparition de radicaux libres. Ces derniers se caractérisent comme des atomes comportant un électron non apparié sur leur orbitale externe ¹¹.

Les rayons UV contiennent assez d'énergie pour déplacer les électrons d'un composé organique à un état excité. Les rayons UV contrairement aux rayons visibles et infrarouges sont capables de changer la structure chimique de l'ADN, des protéines et des lipides ¹³.

b) Réaction photochimique secondaire

La désactivation des états excités, constitue la **réaction photochimique secondaire**. Elle se fait par des voies variées : émission thermique, émission de rayonnement de fluorescence ou phosphorescence et surtout transfert d'énergie ou de charge à des molécules du milieu environnant. Dans ce dernier cas, les interactions avec l'oxygène moléculaire sont très importantes. L'oxygène prend une forme activée, à l'origine de réactions en chaîne catalysées en particulier par le fer, avec formation de radical hydroxyle, de peroxyde d'hydrogène et de peroxydes organiques.

Comme illustré en figure 6, ces **espèces réactives de l'oxygène (ERO)** ou radicaux libres, sont particulièrement agressives pour certains composants cellulaires ¹¹.

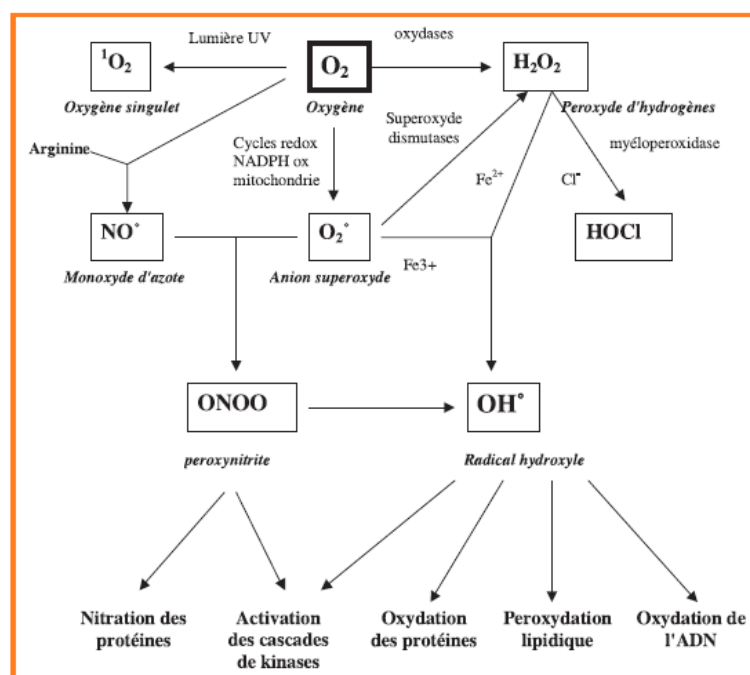


Figure 6 : Réactions photochimiques ¹⁵

c) Réactions photochimiques dans la peau lors d'exposition aux UV

La peau comporte un certain nombre de **chromophores** initiant les conséquences biologiques de l'exposition aux UV ¹¹ :

- L'ADN : les dommages portent essentiellement sur les pyrimidines (thymine et cytosine) conduisant éventuellement à une mutation ;
- L'acide urocanique : produit dans la sueur, il subit une photoisomérisation *trans* vers *cis* qui modifie ses fonctions biologiques ;
- Les protéines ;
- Les mélanines et kératines : par leurs capacités d'absorption, de réflexion et de diffraction des photons, elles jouent un rôle essentiel dans la photoprotection naturelle ;
- Des photosensibilisateurs endogènes tels que les riboflavines, les flavines, les bilirubines, la phaeomélanine et les porphyrines, à l'origine de la production d'ERO.

Les UVB, photons les plus énergétiques, ont une action délétère directe sur l'ADN, l'acide urocanique et certaines protéines. Ils sont aussi à l'origine d'un fort stress oxydant. Les UVA sont essentiellement à l'origine de réaction de photosensibilisation, *via* les photosensibilisateurs endogènes « normaux » et leur action délétère révèle donc du stress oxydant ¹¹.

Les **espèces réactives de l'oxygène (ERO)**, tout particulièrement le peroxyde d'hydrogène, l'anion superoxyde et le radical hydroxyle, sont de puissants agresseurs des structures biologiques et ont pour cibles ¹¹:

- Les lipides insaturés des membranes cellulaires avec induction du phénomène de peroxydation lipidique dont les conséquences sont des ruptures de membranes, l'inactivation de récepteurs membranaires, la libération d'aldéhydes cytotoxiques et mutagéniques, la libération de médiateurs de l'inflammation ;
- L'ADN avec trois types de dommages oxydatifs : rupture de chaînes, liaison protéine-nucléobase, oxydation de bases ; les conséquences de cette agression du matériel génétique se quantifient en termes de mutation, d'altération de la transmission du message génétique, de perturbations des synthèses protéiques ;
- Les protéines riches en soufre avec, par exemple, oxydation d'acides aminés, comme le tryptophane, l'histidine, la cystéine et la méthionine, modifiant leur structure et donc leur activité fonctionnelle.

Ainsi, il apparaît aujourd'hui, en grande partie par le biais des ERO entre autres responsables de cytotoxicité et mutagénicité, que les UVA ont une action aussi délétère que les UVB.

Pour faire face à ces agressions la peau possède plusieurs systèmes de protection naturels.

3) PHOTOPROTECTION NATURELLE

a) Système pileux

Les cheveux sont une protection du cuir chevelu contre les rayons du soleil.

b) Acide urocanique

Cette molécule est contenue dans la sueur. Grâce à son cycle imidazole l'acide urocanique absorbe une partie des UVB.

c) Couche cornée

La couche cornée est photoprotectrice par trois mécanismes : réflexion, surtout pour le spectre du visible et de l'infrarouge, diffraction, et absorption des radiations lumineuses. On estime que 70 % des UVB sont arrêtés par la couche cornée ; 20 % atteignent le corps muqueux et 10 % le derme. La majorité des UVA et du spectre visible traverse la couche cornée ¹⁶. Lors des expositions répétées, la couche cornée a tendance à devenir plus épaisse (hyperkératinisation) afin de protéger la peau de l'apparition de coup de soleil.

d) Mélanines

La mélanine est produite par les mélanocytes épidermiques. Son rôle protecteur est fondamental : elle absorbe plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée. Elle est photoprotectrice par trois mécanismes : diffraction, absorption des photons et a un rôle tampon des radicaux libres formés dans les kératinocytes par absorption de certains photons.

La mélanine, activée par les UVA, permet à la peau d'être colorée et bronzée grâce à une stimulation de la mélanogénèse. Nous ne sommes pas tous égaux en ce qui concerne la nature de la mélanine, car elle dépend de notre programme génétique. Au cours de notre vieillissement, les pigments de mélanine perdent progressivement leur propriété ¹⁶.

e) Antioxydants endogènes

La peau dispose de systèmes antioxydants endogènes représentés par des substances variées : vitamine C, bêta-carotène, glutathion, oligoéléments tels que le zinc ou le sélénium, ainsi que des enzymes, telles que les superoxyde-dismutases et la thioredoxine-réductase, qui transforment l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, ainsi que la catalase et les peroxydases qui transforment le peroxyde d'hydrogène en eau. Les dégâts cellulaires apparaissent quand ces systèmes sont dépassés par une production massive d'ERO modifiant de manière majeure le potentiel d'oxydation-réduction intracellulaire ¹¹.

Ces systèmes complètent l'action des mélanines, des kératines et des systèmes enzymatiques de réparation des dommages de l'ADN pour constituer la photoprotection naturelle limitant l'agressivité des UV sur les cibles biologiques de la peau.

Dans certains cas, ces protections naturelles ne suffisent pas à stopper les effets délétères des rayons sur la peau. Les rayons UV vont alors provoquer des effets délétères à plus ou moins long terme.

4) EFFETS DES RADIATIONS SOLAIRES SUR LA PEAU

a) Phénomènes immédiats

- ➔ **L'action calorique** est due aux infrarouges qui provoquent une vasodilatation intense se traduisant par un érythème immédiat et une élévation de la température cutanée. Par mécanisme réflexe, la sécrétion sudorale assure la thermorégulation. En cas de surexposition, la saturation des possibilités de thermorégulation conduit au coup de chaleur ¹¹.
- ➔ **L'action antirachitique** est due à la transformation épidermique du 7-déhydrocholestérol en cholécalciférol sous l'effet des UVB. Le cholécalciférol toujours inactif est ensuite métabolisé par le foie et le rein pour donner la vitamine D active. L'exposition des seules zones habituellement découvertes 10 à 15 minutes, 2 à 3 fois par semaine l'été, suffit à assurer les besoins en vitamine D ¹¹.
- ➔ La **pigmentation immédiate** ou phénomène de Meibomsky, apparaît quelques minutes après l'exposition et ne dure que quelques heures ; elle est due aux UVA qui provoquent une photo-oxydation des précurseurs de la mélanine et une augmentation du transfert et de la dispersion des mélanosomes dans les kératinocytes ¹¹.
- ➔ **L'action antidépressive** a été établie sur des constatations cliniques et des essais thérapeutiques en psychiatrie. Son mécanisme paraît être lié à l'interaction lumineuse sur la sécrétion de mélatonine hypophysaire (co-sécrétée avec les endorphines), comme en attestent les dosages effectués chez les sujets atteints du syndrome dépressif saisonnier. Il s'agit en fait d'une stimulation lumineuse oculaire et non d'une véritable action cutanée, par ailleurs les longueurs d'onde efficaces se situent plutôt dans le visible et non dans l'UV ¹¹.

b) Phénomènes retardés

- **Un coup de soleil ou érythème actinique** survient quelques heures après une exposition intense et se manifeste par une rougeur du tégument associée ou non à des bulles selon l'intensité de l'exposition et l'efficacité de la photoprotection naturelle de l'individu. L'érythème est principalement dû aux UVB, une dose d'UVA 1000 fois supérieure est nécessaire pour déclencher un érythème de même intensité. Cependant, lors d'une exposition, la dose d'UVA reçue est 100 fois supérieure à celle d'UVB ainsi on admet que l'effet érythémal est dû pour 80 % aux UVB et 20 % aux UVA.

Il paraît être lié tant à une agression des cellules épidermiques avec libération de médiateurs de l'inflammation (prostaglandines) par action directe des UVB et aussi secondaire à la génération d'ERO (UVA et B) qu'à une agression des cellules vasculaires dermiques elles-mêmes par des processus identiques.

- **La pigmentation (bronzage)** débute 2 jours après l'exposition et atteint son maximum au bout de 3 semaines. Il s'agit d'une synthèse de mélanines avec stimulation de tous les processus du système pigmentaire. Son spectre d'action se superpose grossièrement à celui de l'érythème. Le rôle de la pigmentation dans la photoprotection naturelle est évident et le rôle photoprotecteur revient surtout à un type particulier de mélanine, l'eumélanine. A l'inverse, la phaéomélanine (prédominante chez le roux) et certains précurseurs de la synthèse mélanique ont un haut potentiel générateur d'ERO. Par ailleurs, la synthèse mélanique elle-même nécessite l'intervention des ERO, ce qui suppose qu'elles aient été générées, et bien sûr ces ERO produites occasionnent aussi leurs effets cellulaires délétères ¹¹.

c) Effets à long terme

- **Le photovieillissement** est directement corrélé à la quantité d'UV reçue au cours de la vie. Le soleil est responsable de plus de 80 % des altérations cutanées dermo-épidermiques visibles cliniquement et histologiquement. Les dommages photo-induits réalisent des rides profondes associées à des hyper- et hypopigmentations irrégulières correspondant à la peau rhomboïdale ¹⁶.
- **Cancers cutanés** : l'exposition au rayonnement UV constitue le facteur de risque le plus important de développer un **cancer cutané**. Ces cancers cutanés sont classés en 2 types ¹⁷ :
- **Les carcinomes** sont les cancers de la peau les plus fréquents. Ils surviennent généralement après l'âge de 50 ans, sur les zones découvertes du corps (visage,

cou, épaules, avant-bras, jambes...). Ils sont le plus souvent dus à une exposition au soleil excessive et chronique. Les carcinomes sont facilement guérissables dans la majorité des cas. Néanmoins, certains d'entre eux, appelés « carcinomes épidermoïdes », peuvent entraîner des lésions à distance (métastases) s'ils ne sont pas retirés à temps. Ainsi, une plaie qui ne cicatrise pas ou un bouton/une croûte qui persiste et/ou se modifie, doivent nous conduire à demander un avis médical.

- Le **mélanome cutané** est beaucoup plus rare que le carcinome mais c'est le plus grave des cancers de la peau, du fait de son « haut potentiel métastatique », c'est-à-dire de sa capacité à se propager rapidement à d'autres parties du corps. Le mélanome peut se situer n'importe où sur le corps, y compris sur le cuir chevelu. On le trouve assez fréquemment sur le tronc chez l'homme et sur les jambes chez la femme. Il peut se manifester de deux façons : par l'apparition d'une petite tache pigmentée sur une peau saine (cas le plus fréquent) ou par la modification d'un grain de beauté préexistant.

➔ **Immunosuppression** : l'exposition aux UV peut entraîner des mutations et inhiber le système immunitaire, une combinaison qui fait de la lumière du soleil un puissant carcinogène. Cependant, l'immunosuppression induite par les UV peut également être utilisée comme thérapie pour plusieurs maladies cutanées à médiation immunitaire ¹⁸.

Pour prévenir de ces effets délétères, il est recommandé d'utiliser des produits de protection solaire lors d'expositions aux UV.

PARTIE 2 : LES FILTRES ULTRAVIOLETS

Les filtres ultraviolets constituent les principaux ingrédients actifs des produits de protection solaires.

I) RÈGLEMENTATIONS

1) EN EUROPE

Les produits de protection solaire sont destinés à protéger des méfaits des rayonnements ultraviolets du soleil sur la peau. Dans l'Union Européenne ces produits ont un statut de cosmétiques.

Selon le règlement n°1223/2009 du parlement européen un produit cosmétique est « toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes 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 » ¹⁹.

Les filtres solaires sont règlementés selon l'annexe VI du règlement européen des produits cosmétiques (1223/2009) ¹⁹. Cette annexe fixe la liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques et leurs concentrations maximales autorisées.

L'article 3 du chapitre II concernant 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 d'utilisation, 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 ¹⁹.

2) AUX ETATS-UNIS

Aux États-Unis, la Food and Drugs Administration (FDA) est l'agence juridique pour tous les produits de protection solaire. Ils sont règlementés comme des substances thérapeutiques et considérés comme des produits pharmaceutiques de vente libre : OTC (over-the-counter).

Le CFR (Code of Federal Regulations) Title 21 Part 352, liste les filtres admis ainsi que leurs concentrations maximales autorisées.

II) TYPES DE FILTRES ULTRAVIOLETS

On distingue deux types de molécules actives contre la pénétration des photons : les filtres organiques et les filtres minéraux ou écrans. On les distingue par leur mode de fonctionnement comme illustré en figure 7 :

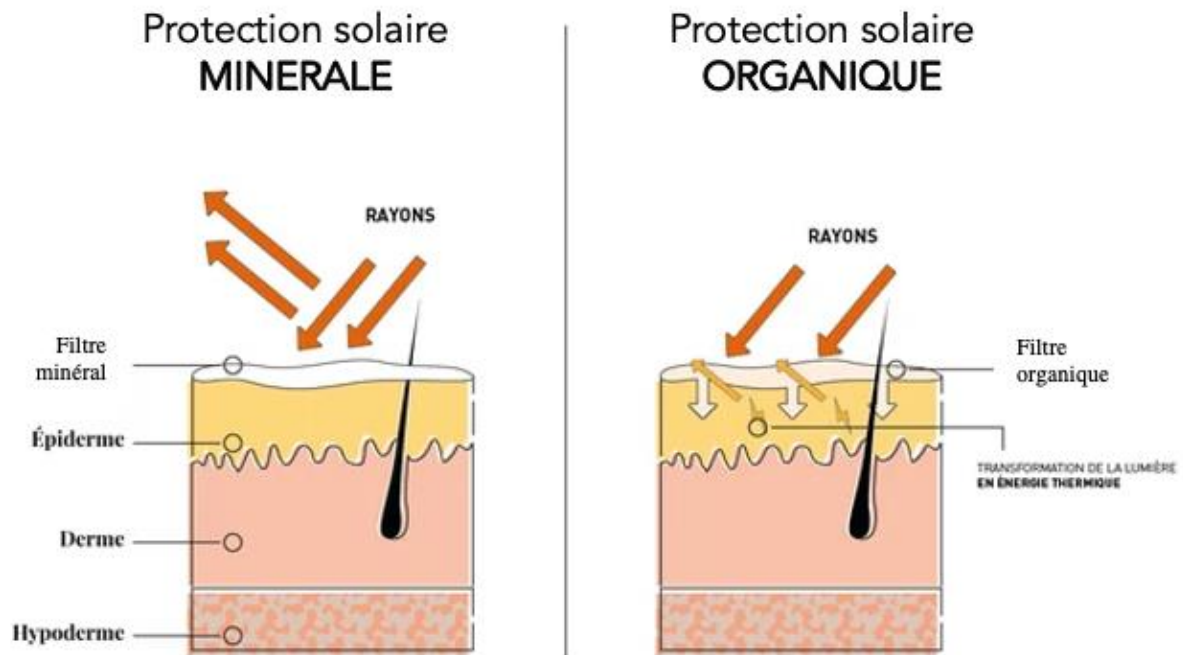


Figure 7 : Mécanismes d'action des filtres solaires

Les filtres organiques sont des substances chimiques de synthèse qui agissent comme chromophores en absorbant l'énergie lumineuse selon leur spectre d'absorption.

Les filtres minéraux sont des poudres inertes qui réfléchissent et diffusent les UV, le visible et l'IR.

1) FILTRES MINÉRAUX

Les écrans minéraux, principalement les oxydes de titane (TiO_2) et de zinc (ZnO), sont des poudres inertes, obtenues par broyage, plus ou moins opaques aux rayonnements UVB, UVA, infrarouge (IR) et visible²⁰.

Ils agissent comme des écrans physiques entre la peau et les rayonnements solaires. L'efficacité est conditionnée par le type et la taille des particules. Ces filtres étaient relativement mal acceptés des consommateurs car ils induisent un aspect blanchâtre à partir d'une certaine concentration. Cependant, la mise au point de poudres sous forme de nanoparticules a permis d'obtenir un produit transparent²⁰.

2) FILTRES ORGANIQUES

Les filtres chimiques ou organiques absorbent les photons par l'intermédiaire d'un cycle benzénique présent dans leur structure. La plupart des composés utilisés sont des molécules de synthèse, différentes substitutions permettent de modifier leur spectre d'absorption ²⁰.

Le retour à leur état énergétique basal se fait par émission de chaleur, d'un rayonnement de fluorescence ou par transformation en un isomère.

On distingue les filtres à spectre étroit, n'absorbant que les UVB et les filtres à spectre large efficaces jusque dans les UVA. Pour arriver à une protection optimale c'est-à-dire couvrant l'ensemble du spectre UV, une combinaison de filtres solaires est généralement nécessaire.

En figure 8, voici le spectre d'absorption de l'oxybenzone :

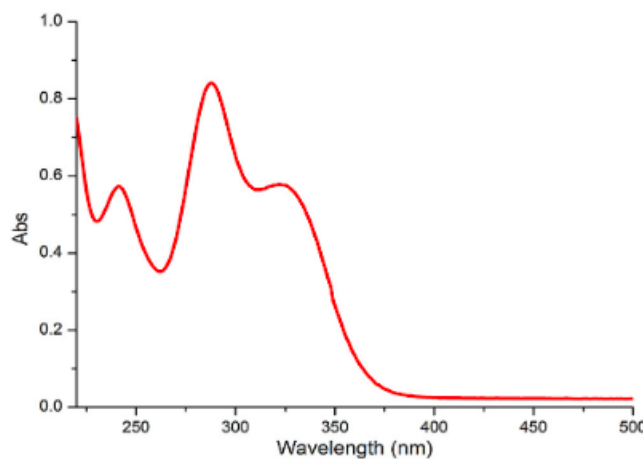


Figure 8 : Spectre d'absorption de l'oxybenzone ²¹

III) RÉCENTES MESURES D'INTERDICTION DE FILTRES SOLAIRES

1) DANS LE MONDE

Les Palaos, îles de Micronésie interdirent en 2020 l'importation, la fabrication et la vente de tous les « écrans solaires toxiques pour les récifs ». Cette loi sur l'éducation au tourisme responsable de la République des Palaos prévoit, l'interdiction de dix substances dont l'oxybenzone et de l'octinoxate. Cette mesure a été prise dans le but de protéger les coraux prisés de nombreux plongeurs ^{4,22}.

Hawaï a vu depuis 2015 la moitié de son récif corallien blanchir. Le gouvernement Hawaïen a décidé d'agir contre ce phénomène en interdisant l'utilisation et la vente de crèmes solaires contenant de l'oxybenzone ou de l'octinoxate sur son territoire. Hawaï est le premier état américain à voter une interdiction de la sorte. Cette mesure fut effective au 1er janvier 2021⁵.

Les îles néerlandaises d'Aruba et de Bonaire, ainsi que la péninsule de Yucatan (Mexique) et la ville de Key West (Floride) ont elles aussi voté l'interdiction de l'importation, la vente et l'utilisation de produit contenant de l'oxybenzone. Ils encouragent la vente et l'utilisation d'alternatives ayant un impact environnemental moindre comme des vêtements solaires ou les crèmes solaires minérales sans nanoparticules.

La ville de Miami envisage elle aussi d'interdire les crèmes solaires nuisibles aux récifs coralliens.

2) EN FRANCE

En France aussi l'utilisation de ces filtres est discutée. En Nouvelle-Calédonie une proposition de texte du 20/09/2019 vise à interdire l'importation et la mise sur le marché d'écrans solaires contenant des perturbateurs endocriniens ²³.

Depuis plusieurs années ce sujet est au centre des préoccupations, il a notamment été abordé par les jeunes qui ont manifesté pour le climat le 15 mars 2019. Cette proposition vise à interdire, à partir du 1er juin 2020, l'importation de produits solaires contenant des « perturbateurs endocriniens » et à partir du 1er janvier 2021, la mise sur le marché des stocks constitués par les distributeurs. L'oxybenzone et l'octinoxate sont les deux perturbateurs endocriniens visés par ce projet de loi.

Le conseil économique, social et culturel de la Polynésie française (CESC) a émis un avis négatif sur cette proposition de loi. Cet organisme a en effet, considéré que : « Si le sujet est important pour la protection de l'écosystème marin et nécessite d'être traité, d'autres problématiques environnementales telles que les décharges sauvages, l'absence de systèmes

d'assainissement collectif, les évacuations de boues dans les rivières se déversant dans les lagon et l'océan ou le recyclage des plastiques, méritent une attention et des actions urgentes et spécifiques ». le CESC a recommandé que les moyens humains et financiers nécessaires soient mis en place pour une action coordonnée et efficace ²².

L'oxybenzone et octinoxate sont les deux filtres UV majoritairement bannis. Nous allons voir pourquoi ces différents pays ont interdit ces filtres solaires. Sur quelles données se sont-ils basés ? Cela semble-t-il suffisant pour conclure à une telle interdiction ?

Tout d'abord voici une présentation de ces deux filtres UV.

PARTIE 3 : CAS DE L'OXYBENZONE ET DE L'OCTINOXATE

I) OXYBENZONE

1) STRUCTURE ET CARACTÉRISTIQUES DE L'OXYBENZONE

a) Structure de l'oxybenzone

L'oxybenzone, appelé aussi couramment Benzophénone-3 (nom INCI) ou 2-hydroxy-4-methoxybenzophénone est un composé organique dérivé de la benzophénone qui se trouve sous la forme de cristaux incolores ou jaune pâle.

Son numéro CAS est le 131-57-7. De formule chimique générale : $C_{14}H_{12}O_3$, il possède une structure aromatique (voir figure 9) ²⁴.

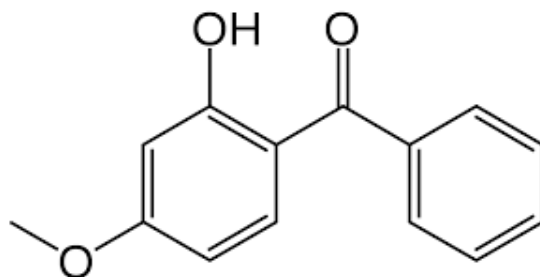


Figure 9 : Structure de l'oxybenzone ²⁴

Voici d'autres dénominations de l'oxybenzone : Oxybenzon ; 2-Benzoyl-5-methoxyphenol ; Oxibenzona ; Oxybenzonum ; EscalolTM 567 ; Eusolex[®] 4360 ; Chimassorb[®] 90 ; Uvinul[®] 9 ; Cyasorb[®] UV 9 ; Spectra-sorb UV 9 ; Ongrostab HMB ; Uvinul[®] M40 ; HMBP ²⁴

b) Caractéristiques physico-chimiques de l'oxybenzone

Tableau I : Caractéristiques physico-chimiques de l'oxybenzone ²⁴

Masse Molaire	Densité	Point d'ébullition	Point de fusion	Solubilité	Solubilité dans eau	Lambda max
228,24 g/mol	1.32 à 25°C	155°C	65,5°C	Dans la plupart des solvants organiques	3,7 mg/L à 25°C	$\lambda_{\max} = 288$ et 326 nm

2) UTILISATIONS DE L'OXYBENZONE

a) Utilisations en cosmétique

i) Protection solaire

L'oxybenzone est un filtre organique à spectre large. Il couvre un spectre de 288 à 326 nm permettant ainsi d'absorber les rayons UVA et UVB.

L'oxybenzone agit en tant que filtre solaire en se modifiant chimiquement après avoir absorbé des UV, pour reprendre ensuite sa forme initiale en émettant une énergie de faible intensité. L'absorption des UV est associée à des transitions électroniques $\pi \rightarrow \pi^*$ très intenses mais localisées en énergie.

Ce filtre est très utilisé dans les produits solaires notamment aux États-Unis, où l'on estime qu'il serait présent dans 70 à 80% des produits solaires. En Europe, ce filtre est présent dans peu de produits solaires.

Par exemple, nous le retrouvons dans des produits suivants :

- Mesoestetic mesoprotech™, sun protective body lotion SPF30
- Hawaiian tropic™, lotion corps sensitive skin SPF50
- Taaj kerala™, crème éclat jour perfecteur de peau SPF15

ii) Protecteur de formule

L'oxybenzone est aussi utilisé dans les produits cosmétiques en tant que photostabilisant. Il permet ainsi de protéger les formules des rayons UV et ainsi de minimiser les changements d'odeur et de couleur. Il est souvent utilisé pour améliorer la stabilité à la lumière de parfums, de gels alcoolisés, de produits colorés, de vernis à ongles.

En Europe, ce filtre est très utilisé en tant que protecteur de formule comme dans les produits capillaires, vernis à ongles et parfums.

Par exemple, ce filtre est contenu dans les produits suivants :

- Revlon Professional™, Spray sans rinçage anti-pollution
- Innox™, Vernis à ongles sensibles
- American crew™, Cire de coiffage
- Vitry™, Teint éclat cushion

b) Autres usages

L'oxybenzone est aussi utilisé dans les plastiques comme absorbant des rayons ultraviolets.

3) RÈGLEMENTATIONS DE L'OXYBENZONE

a) Règlementation européenne

Dans l'Union Européenne les filtres solaires sont règlementés selon l'annexe VI du règlement européen des produits cosmétiques (1223/2009).

Avant 2017, la concentration maximale en oxybenzone autorisée dans les produits solaires était de 10%. La mention « contient : benzophenone-3 » devait être présente sur le produit¹⁹.

En 2008, un avis sur l'utilisation de l'oxybenzone dans les produits cosmétiques a été émis par le Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC). Celui-ci conclu que l'utilisation de benzophénone-3 comme filtre UV jusqu'à 6 % dans les produits d'écran solaire cosmétiques et jusqu'à 0,5 % dans tous les types de produits cosmétiques, pour protéger la formulation, ne pose pas de risque pour la santé du consommateur, outre son potentiel allergisant et photoallergisant de contact²⁵.

L'Afssaps a été saisie le 21 janvier 2009 par madame la Ministre de la Santé sur la part de risque attribuable aux substances cosmétiques reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens. La benzophénone-3 a été intégrée à la liste des substances réévaluées par l'Afssaps car elle est suspectée d'être un perturbateur endocrinien de catégorie 2.

L'Afssaps recommande de limiter chez l'adulte l'incorporation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 6% en tant que filtre UV et 0,5% en tant que protecteur des formules. De plus, l'Afssaps recommande de ne pas utiliser chez les enfants jusqu'à l'âge de dix ans la benzophénone-3 à la concentration de 6% dans les produits cosmétiques.

Ces conclusions ont été transmises à la Commission Européenne le 21 décembre 2010²⁶.

Suite aux conclusions du CSSC, le règlement 2017/238 de la commission européenne du 10 février 2017 modifie l'annexe VI du règlement 1223/2009. Comme indiqué dans le tableau II, la concentration maximale en benzophénone-3 autorisée dans les préparations prêtes à l'emploi est désormais de 6%. La mention « contient benzophenone-3 » doit toujours être présente sur le produit. La concentration maximale autorisée en oxybenzone pour protéger le produit est toujours de 0,5%²⁷.

Tableau II : Nouvelle Annexe VI concernant la liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques ²⁷

À l'annexe VI du règlement (CE) n° 1223/2009, l'entrée 4 est remplacée par le texte suivant:

Numéro d'ordre	Identification des substances				Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCI/ XAN	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
«4	2-Hydroxy-4-méthoxybenzophénone/ Oxybenzone	Benzophenone-3	131-57-7	205-031-5		6 %	Pas plus de 0,5 % pour protéger la formulation du produit	Contient: Benzophenone-3 (1)»

b) Règlementation américaine

La FDA l'a réglementé comme une substance thérapeutique et considéré comme un produit pharmaceutique de vente libre : OTC (over-the-counter). D'après Le CFR (Code of Federal Regulations) Title 21 Part 352, l'oxybenzone est autorisé comme filtre solaire à la concentration maximale de 6% dans le produit fini ²⁸.

c) Autres pays

Au Japon l'oxybenzone est autorisé comme filtre solaire à la concentration maximale de 6%, et de 5% en Corée ²⁹.

II) OCTINOXATE

1) STRUCTURE ET CARACTÉRISTIQUES DE L'OCTINOXATE

a) Structure de l'octinoxate

L'octinoxate, appelé aussi couramment Ethylhexyl Methoxycinnamate (EHMC) (Nom INCI) est un composé organique qui se trouve sous la forme de liquide incolore ou jaune pâle.

Son numéro CAS est le 5466-77-3. De formule générale $C_{18}H_{26}O_3$, cet ester est formé à partir de l'acide methoxycinnamique et du 2-ethylhexanol (figure 10)³⁰.

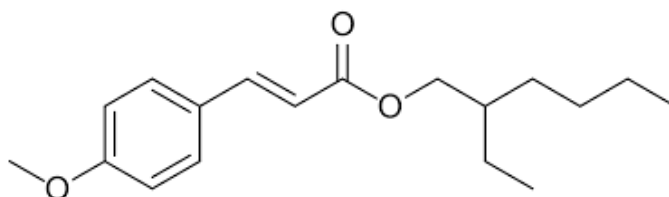


Figure 10 : Structure de l'octinoxate ³⁰

Voici d'autres dénominations de l'octinoxate : octyl méthoxycinnamate (OMC) ; 2-Ethylhexyl p-methoxycinnamate ; Eusolex® 2292 ; Uvinul® 3088 ; Parsol® MCX ; Escalol® 557 ; Neo heliopan® AV

b) Caractéristiques physico-chimiques de l'octinoxate

Tableau III : Caractéristiques physico-chimiques de l'octinoxate ³⁰

Masse molaire	Densité À 25°C	Point d'ébullition	Point de fusion	Solubilité	Solubilité dans eau	Lambda max
290,40 g/mol	1.0	360,54°C	99,87 °C	Miscible dans éthanol	<0,75 mg/L	$\lambda_{\max}=310$ nm

2) UTILISATIONS DE L'OCTINOXATE

a) Protection solaire

L'octinoxate est un filtre organique. Il couvre un spectre de 280 à 310 nm permettant ainsi d'absorber les rayons UVB.

L'octinoxate agit en tant que filtre solaire en se modifiant chimiquement après avoir absorbé des UV, et reprend ensuite sa « forme » initiale en émettant une énergie de faible intensité. L'absorption des UV est associée à des transitions électroniques $\pi \rightarrow \pi^*$ très intenses mais localisées en énergie.

Ce filtre est un bon solvant des autres filtres solaires, il limite le côté gras ou collant des produits. Il est retrouvé dans des produits solaires ou produits de protection quotidienne (crème de jour, fond de teint)

Par exemple, ce filtre est contenu dans les produits suivants :

- Lovea™, brume sèche invisible SPF 50 UVA UVB
- Placentor Végétal™, Visage Crème solaire teintée SPF 50+
- Phytomer™, Sunactive Crème Solaire Protectrice SPF 30

b) Protecteur de formule

L'octinoxate est aussi utilisé dans les produits cosmétiques en tant que photostabilisant. Il permet ainsi de protéger les formules des rayons UV. Il est souvent utilisé pour améliorer la stabilité à la lumière de parfums, de gels alcoolisés, de produits colorés, de vernis à ongles. En Europe, ce filtre est très utilisé en tant que protecteur de formule.

Par exemple, ce filtre est contenu dans les produits suivants :

- Timotei™, shampoing cheveux colorés
- Cinq Mondes™, Eau de Bengalore

3) RÈGLEMENTATIONS DE L'OCTINOXATE

a) Règlementation européenne

Selon l'annexe VI du règlement européen des produits cosmétiques (1223/2009), l'Ethylhexyl Methoxycinnamate est autorisé à une concentration maximale de 10% dans les produits prêts à l'emploi (voir tableau IV) ¹⁹.

Tableau IV : Annexe VI concernant la liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques ¹⁹

Numéro d'ordre	Identification des substances				Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCI/XAN	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
12	4-Méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle/Octinoxate	Ethylhexyl Methoxycinnamate	5466-77-3	226-775-7		10 %		

En 2012, l'Afssaps a identifié plusieurs substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes, parmi lesquelles figurait l'octyl methoxycinnamate. L'Afssaps a réévalué le risque lié à l'utilisation de l'octyl methoxycinnamate dans les produits cosmétiques. Ce rapport conclut que l'utilisation de l'octinoxate 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.

b) Réglementation américaine

La FDA l'a réglementé comme substance thérapeutique et considéré comme produit pharmaceutique de vente libre : OTC. D'après le CFR (Code of Federal Regulations) Title 21 Part 352, l'octinoxate est autorisé comme filtre solaire à la concentration maximale de 7,5% dans le produit fini ²⁸.

Nous allons maintenant nous pencher sur les études scientifiques mettant en cause l'oxybenzone et l'octinoxate, tout d'abord au niveau de l'écosystème marin puis au niveau de la santé humaine.

III) OXYBENZONE ET OCTINOXATE : IMPACTS SUR L'ÉCOSYSTÈME MARIN

1) VOIES D'ENTRÉES DES FILTRES DANS L'ENVIRONNEMENT

Les filtres UV et notamment l'oxybenzone et l'octinoxate sont retrouvés dans la majorité des sources d'eau du monde. Notons que l'oxybenzone est le filtre retrouvé aux concentrations les plus élevées. Le maximum détecté en eau douce (Lac Huttnersee, Suisse) est de 125 ng/L³¹, de 577,5 ng/L en eau de mer (Majorque, Espagne) et de 10,4 ng/L dans les eaux usées (San Diego, USA)³³. Ces concentrations varient en fonction de la localisation, de l'accès au public, de la saison, de la profondeur et du courant²⁹.

Ces filtres organiques se retrouvent dans l'environnement *via* différentes voies :

a) Voie directe : activités touristiques

Tout d'abord la voie la plus évidente est l'activité touristique, notamment au travers des différentes activités aquatiques : baignade, plongée, snorkelling... Les concentrations les plus élevées se retrouvent en été.

En 2008 une étude estimait que 4000 à 6000 tonnes de crèmes solaires étaient déversées dans les zones touristiques chaque année. En effet, environ 25% de la crème solaire appliquée serait relarguée après 20 minutes de baignade³⁴. En 2017, les scientifiques ont estimé que 8000 à 16000 tonnes sont déversées chaque année. Cette augmentation est le résultat de la croissance perpétuelle du marché des crèmes solaires³⁵. Ces tonnes déversées contiendraient jusqu'à 10% d'oxybenzone³⁶.

b) Voie indirecte : effluents des stations de traitements des eaux usées

Ces filtres sont aussi absorbés par voie transcutanée et sont excrétés dans les urines (4% de la dose appliquée est absorbée). L'autre partie de la dose reste sur la peau et sera lavée par l'eau de la douche ou par des sources d'eaux naturelles³⁷.

Les usines de traitement des eaux usées à travers le monde ont été testées pour détecter les concentrations des filtres UV dans leurs influents et les effluents.

En 2015 au Brésil, des filtres UV dont l'oxybenzone et l'octinoxate ont été identifiés dans les eaux usées et les eaux après traitement^{36,38}. Des études réalisées de 2005 à 2016 en Suisse³⁹, en Corée⁴⁰, aux États-Unis⁴¹ ont montré des résultats similaires.

Dans l'étude réalisée en Corée⁴⁰, la concentration des filtres UV présents dans les effluents des stations d'épuration augmente de plus de 25% durant l'été. Cette augmentation est due aux activités estivales.

Les stations d'épuration ont des difficultés à traiter les filtres organiques en raison de leurs propriétés chimiques.

La plupart des usines de traitement des eaux usées appliquent simplement le procédé traditionnel à boues activées, car leur objectif principal est d'éliminer l'azote et le phosphore. Cependant ce système présente de faibles taux d'élimination de composés organiques. Parallèlement, un nombre croissant de stations d'épuration dans le monde ont combiné le processus conventionnel avec certains processus avancés, tels que la chloration, l'ozonation et la désinfection UV, pour améliorer l'efficacité d'élimination des contaminants vivants.

En 2019, Mao et al. ont étudié les effluents d'une station d'épuration à Changsha (Chine). Cette station possède un processus de traitement anaérobie-anoxique-oxique (A^2/O) couplé à une séparation à haute efficacité (HES), un filtre en lit profond et un processus de désinfection UV. Les concentrations de 17 produits d'hygiène ont été déterminées dans des points clés tout le long de la ligne de traitement. L'efficacité d'élimination globales des composés est de 84,06% à 98,53%. Les résultats ont révélé que 85,17% à 98,73% des parabènes et des benzophénones (dont oxybenzone) sont éliminés par dégradation ⁴².

Cependant toutes les stations d'épuration dans le monde n'ont pas un système de traitement aussi efficace.

c) Occurrence des filtres solaires dans l'écosystème marin

Plusieurs études menées ces dernières années ont permis de recenser les concentrations en oxybenzone contenues dans des échantillons d'eaux collectées dans des zones de baignades et des zones non touristiques partout dans le monde. Par exemple en 2007, les eaux autour des Iles Vierges (US) présentent des concentrations en oxybenzone de 75 à 1400 ppb (partie par milliard) et autour des Iles Hawaïennes en 2011 la concentration est de 0,8 à 19,2 ppb ⁴³. A Majorque la concentration la plus élevée d'oxybenzone retrouvée est de 0,58 ppb ⁴⁴. Toutes les concentrations trouvées sont bien en dessous des concentrations toxiques *in vitro*, excepté dans les Iles Vierges US où une concentration supérieure à 1000 ppb fut trouvée (180 personnes se baignaient avant le prélèvement) ⁴⁵.

En 2014, Tsui et al. ont identifié de l'oxybenzone à la concentration de 33 ppt (partie par billion) (33×10^{-3} ppb) et de l'octinoxate à une concentration de 66 ppt dans les eaux arctiques ce qui suggère une migration significative des substances toxiques ^{46 35}.

Il est important de noter que même si ces concentrations sont basses, la persistance de ces faibles concentrations peut avoir un effet additif si ces molécules sont accumulées par le organismes marins.

2) CONSÉQUENCES SUR L'ÉCOSYSTÈME MARIN

Ces dernières années beaucoup de recherches ont été menées afin d'étudier l'impact des filtres UV sur l'écosystème marin.

Le rapport d'Elizabeth Wood répond à l'objectif du Plan d'action 2016-2018 de l'initiative internationale pour les récifs coralliens (ICRI), qui vise à examiner les problèmes liés à l'impact des écrans solaires sur les récifs coralliens. Ce rapport reprend les résultats de plusieurs études sur la benzophénone-3 et l'octinoxate ⁴⁵.

a) Conséquences sur les récifs coralliens

i) Récifs coralliens et phénomène de blanchiment

Un récif corallien est une structure naturelle construite par des animaux, les coraux, qui vivent en colonie et fabriquent un squelette calcaire. Le polype de corail est un animal qui ressemble à une petite méduse qui se construit un squelette calcaire dans lequel il se protège. Le corail établi une symbiose photosynthétique avec une algue unicellulaire du genre Zooxanthelle, cela lui permet de vivre dans des eaux très pauvres en nutriments. Cette algue a besoin de la lumière du soleil pour effectuer une photosynthèse, elle capte le CO₂ et les déchets du polype et lui fournit de l'O₂ et des molécules énergétiques. De plus, cette algue donne au corail sa couleur ⁴⁷.

Les récifs coralliens nous protègent en atténuant la houle, en limitant l'érosion du littoral et les risques liés aux tempêtes. Un tiers des espèces marines connues vivent dans les récifs. 500 millions de personnes dépendent des récifs pour leurs subsistances, soit 8% de la population mondiale ⁴⁸.

La superficie des récifs coralliens français est de 58000 km², soit près de 10% des récifs mondiaux derrière l'Australie, l'Indonésie et les Philippines. La France est le seul pays à abriter des récifs coralliens dans les 3 océans ⁴⁸.

Le corail souffre aujourd'hui du réchauffement climatique et l'acidification des océans ce qui cause le blanchiment du corail et un changement de l'écosystème. La surpêche, le développement de l'urbanisation des côtes et la pollution sont un grand stress pour le récif corallien. Récemment, plusieurs études ont montré que les crèmes solaires et autres produits cosmétiques contenant des filtres UV s'ajoutent à la pollution que subissent les récifs ^{45,48}.

L'équilibre de la symbiose entre le polype et l'algue zooxanthelle est très fragile. Lorsque le corail est soumis à de fortes pressions telles que le réchauffement des eaux, ou la pollution

l'équilibre peut être rompu. Les zooxanthelles sont alors expulsées par l'hôte (corail), cela provoque le blanchissement du corail (squelette calcaire blanc) et pouvant, si le corail ne retrouve pas une algue symbiotique, mener à sa mort comme illustré ci-dessous ⁴⁹(Figure 11).

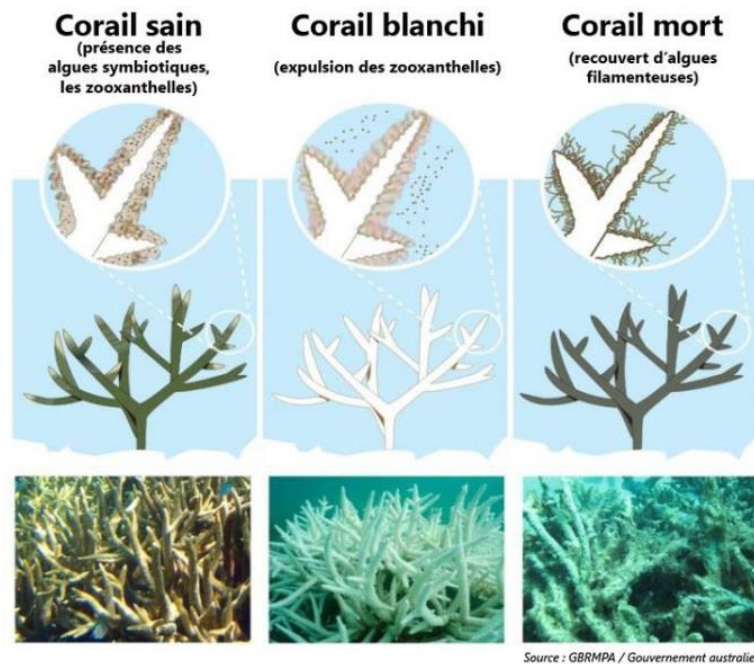


Figure 11 : Différents états du corail ⁵⁰

D'après Serge Planes spécialiste mondiale de l'étude des coraux, 20 % à 25% des récifs et des écosystèmes associés ont irrémédiablement disparu. La cause principale serait les aménagements côtiers incontrôlés. 50% des récifs sont en situation critique et 25% en bonne condition. Globalement, la mer Caraïbe est la zone la plus dégradée et le Pacifique étant le mieux préservé. Cependant les épisodes de blanchiment (n'entraînant pas forcément la mort) liés au réchauffement climatique sont de plus en plus fréquents et intenses ⁵¹.

ii) Impacts de l'oxybenzone et octinoxate sur les récifs coralliens :

Ces dernières années les recherches ont mis en évidence différents mécanismes d'atteinte aux coraux :

➔ Promoteur d'infections virales :

Une des premières études effectuées à ce sujet fut celle de Danovaro et al. En 2008, ils ont proposé un mécanisme de blanchiment du récif corallien selon lequel les filtres UV activeraient les virus coralliens, aboutissant à un stress oxydatif pour le corail, à l'expulsion d'algues et donc au blanchissement des coraux ³⁴.

Des coraux ont été prélevés dans quatre récifs coralliens différents et placés dans les mêmes conditions qu'en mer (profondeur, température). L'oxybenzone, l'octinoxate et d'autres filtres UV furent testés séparément. Que ce soit l'ajout d'oxybenzone ou d'octinoxate cela a causé un blanchissement rapide et total même à la concentration la plus basse testée 10 µL /L = 10 ppm (partie par million). Après l'ajout de ces filtres UV, l'abondance virale dans l'eau de mer a augmenté considérablement, les résultats sont multipliés par 15 en comparaison aux témoins. Ces virus ont été relâchés par les coraux ou leurs zooxanthelles. Des particules semblables à des virus ont été trouvées autour et à l'intérieur des zooxanthelles. En comparaison, l'ajout de nutriments sans filtres UV n'ont pas mené à une augmentation virale, aucun virus n'a été trouvé à l'intérieur et à l'extérieur des zooxanthelles.

Notons que le blanchiment était plus rapide sur les coraux soumis à une température plus élevée, suggérant un effet synergique avec la chaleur.

Danovaro et al. ont conclu que les crèmes solaires jouent un rôle important dans le blanchiment des coraux en favorisant les infections virales. Le microbiome corallien est un écosystème complexe. Lorsque cet écosystème est désorganisé par des concentrations élevées d'un composé externe, on peut s'attendre à ce que certains organismes (ici le virus) profitent de la situation de stress et se multiplient lorsque les autres partenaires sont affaiblis³⁴.

Notons que la concentration la plus basse testée (10 ppm) ne reflète pas les concentrations en oxybenzone retrouvées dans les récifs (concentration maximale retrouvée = 1,4 ppm).

➔ Perturbateur endocrinien des planulas (larves de corail) :

En 2015, Downs et al.⁴³ ont étudié l'effet de l'oxybenzone sur les larves de corail (*Stylophora pistillata*). Six concentrations d'oxybenzone ont été testées sur les larves allant de 2,28 ppb à 246 ppm.

L'étude de Downs et al. a montré que l'oxybenzone est photo-toxique ; les effets indésirables sont exacerbés à la lumière par rapport à l'obscurité.

La concentration létale 50 (CL₅₀ : la concentration de la substance causant la mort de 50% des sujets du test) de planulas exposées à l'oxybenzone à la lumière pendant 8 h et 24 h était respectivement de 3,1 mg/L (3,1 ppm) et 139 µg/L (139 ppb).

Les CL₅₀ pour l'oxybenzone dans l'obscurité aux mêmes moments étaient de 16,8 mg/L (16,8 ppm) et 779 µg/L (779 ppb). Que ce soit dans l'obscurité ou à la lumière, l'oxybenzone induit la planula corallienne de passer d'un état planctonique mobile à une condition sessile déformée.

Downs et al. (2015) concluent de ces expériences que l'oxybenzone est un perturbateur endocrinien du squelette, induisant une « ossification » de la planula ce qui engendre sa mort⁴³.

➔ Lésions de l'ADN des planulas

Downs et al.⁴³ ont aussi montré que l'oxybenzone est génotoxique pour le corail. Ce phénomène est exacerbé par la lumière. Des lésions d'ADN peuvent être produites en réponse à une interaction oxydante ou à des événements d'alkylation. L'accumulation de dommages de l'ADN à l'état larvaire a des conséquences sur le recrutement réussi de coraux et la survie des juvéniles, mais également sur le succès de la reproduction dans son ensemble.

Les planulas survivantes exposées à l'oxybenzone peuvent s'installer, se métamorphoser et se transformer en colonies adultes, mais elles peuvent ne pas être en mesure de faire face aux défis d'autres facteurs de stress, tels que les températures élevées à la surface de la mer.

L'impact négatif de l'oxybenzone et de l'octinoxate sur les récifs coralliens a été mis en évidence au travers des différentes études citées précédemment.

b) Impacts de l'oxybenzone et octinoxate sur les autres espèces marines et d'eaux douces

En 2020, Carve et al. ont publié une revue faisant l'état des lieux des données disponibles concernant les effets toxiques des filtres UV organiques sur les organismes marins et d'eaux douces. Cette revue présente les tests de toxicité de 39 filtres de 10 classes structurales différentes, les dérivés des benzophénones (49%) et des camphres (16%) étant les plus étudiés⁵².

Nous allons dans un premier temps nous pencher sur les résultats des études concernant l'oxybenzone puis dans un second temps ceux concernant l'octinoxate.

i) Impacts de l'oxybenzone

Carve et al. ont résumé dans le graphique ci-dessous (Figure 12) le nombre d'études qui ont rapporté un effet vs aucun effet pour différents biomarqueurs chez les vertébrés et invertébrés exposés à l'oxybenzone⁵².

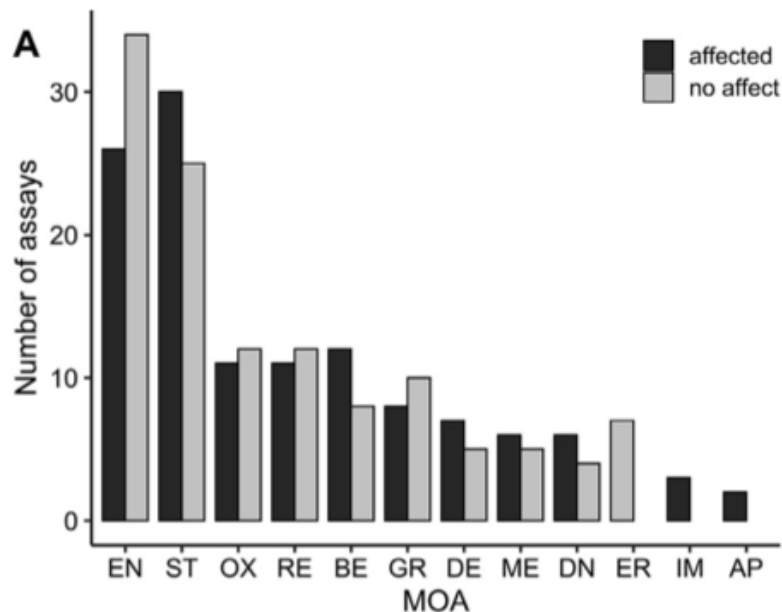


Figure 12 : Proportion d'études qui ont rapporté un effet vs aucun effet pour les biomarqueurs* classés selon leur mode d'action chez les vertébrés et les invertébrés exposés à l'oxybenzone ⁵²

*EN: endocrine system function; ST: stress response; OX: oxidative stress response; RE: reproductive function; BE: behaviour and neurotoxicity; GR: growth; DE: development anomalies; ME: metabolism function; DN: DNA damage, mutagenicity or epigenetic change; ER: erythrotoxicity; IM: immune system function and xenobiotic resistance; AP: cellular necrosis or apoptosis

Ce graphique met en évidence que les études portent majoritairement sur deux biomarqueurs : le système endocrinien et la réponse au stress des espèces.

➔ Impact sur le système endocrinien des espèces

En 2012, des effets ont été observés à des concentrations pertinentes pour l'environnement chez le poisson zèbre mâle (*Danio Rerio*) ^{52,53}. Cette étude montre que de faibles concentrations d'oxybenzone entraînent une altération des gènes impliqués dans la stéroïdogénèse et les voies hormonales chez le poisson zèbre à différents stades de développement. l'oxybenzone a diminué l'expression des gènes androgènes suivants : le récepteur aux œstrogènes 1 (esr1), le récepteur aux androgènes (ar) et le cytochrome P450 aromatasase B (cyp19b) dans le cerveau à une concentration de 84 µg/L (84 ppb) ^{53,54}.

De plus, l'analyse chimique de l'eau et des poissons montre que l'oxybenzone est partiellement transformée en benzophénone-1 (BP-1) et que les deux composés s'accumulent chez les poissons adultes.

L'étude conduit à la conclusion que de faibles concentrations d'oxybenzone présentent des activités hormonales multiples similaires au niveau de la transcription à deux stades de vie différents du poisson zèbre ⁵³.

En 2015, Kinnberg et al. ont examiné les effets potentiels de perturbations endocriniennes de l'oxybenzone chez le poisson zèbre (*Danio rerio*) dans un test de développement sexuel du poisson et une étude de 12 jours sur le poisson zèbre mâle adulte.

Une exposition de 0 à 60 jours après l'éclosion a provoqué un biais dose-dépendant du sex-ratio phénotypique vers moins de mâles et plus de femelles poisson zèbre (LOEC : 388 µg/L). Après 12 jours d'exposition chez poisson zèbre mâle adulte, une légère mais significative augmentation de la concentration de vitellogénine a été observée à 268 mg/L (268 ppm) mais pas à 63 mg/L et 437 mg/L. Pour rappel chez les vertébrés, ce sont les œstrogènes qui déclenchent dans le foie la production de vitellus sous forme d'une lipoprotéine : la vitellogénine.

L'inclinaison du sex-ratio est un marqueur d'un mécanisme à médiation endocrinienne, Kinnberg et al. ont conclu que l'oxybenzone est un perturbateur endocrinien conformément à la définition de l'organisation mondiale de la santé ⁵⁵.

Chen et al. ont étudié l'effet d'une exposition à l'oxybenzone chez les poissons combattants (*Betta Splendens*). Ils ont noté une diminution légère mais statistiquement significative de la proportion de spermatozoïdes matures dans le tissu testiculaire lors du traitement à 100 µg/L (100 ppb) d'oxybenzone. Ces résultats indiquent l'activité de perturbation endocrinienne de ce composé ⁵⁶.

➔ Impact sur la réponse au stress

La réponse au stress est parmi les biomarqueurs les plus sensibles, avec un effet retrouvé dans 57% des cas (Figure 12)⁵².

L'expression des gènes de la protéine de choc thermique (HSP) et du cytochrome P450 a tendance à être affectée chez les poissons ⁵³. Les HSP sont produites par les cellules en réponse à une exposition à des conditions de stress (température, UV, substances chimiques...). Le cytochrome P450 est responsable du métabolisme oxydatif de molécules diverses endogènes et exogènes.

En 2019, Muniz-Gonzalez et Martinez-Guitarte ont analysé l'effet d'une légère augmentation de la température sur la réponse aiguë des larves aquatiques de *Chironomus riparius* au filtre ultraviolet : benzophénone-3 ⁵⁷.

La mouche arlequin (*Chironomus riparius*) est une espèce modèle communément utilisée en écotoxicologie pour évaluer la toxicité d'un sédiment. En effet, elle a un rôle-clé dans la structure et le fonctionnement des écosystèmes aquatiques et elle est en contact direct avec le sédiment lors des phases de développement larvaire.

Les larves ont été exposées à l'oxybenzone à une température de 18,5 ou 23 °C pendant 8 ou 24 heures. Par réaction en chaîne de polymérase quantitative en temps réel (q-PCR), les niveaux d'ARN messager (ARNm) des gènes liés au système endocrinien, aux mécanismes de désintoxication et la réponse au stress ont été étudiés. De plus, l'activité enzymatique a été évaluée. Les résultats ont montré que la température a affecté la réponse aigue de cet organisme en modifiant l'expression des gènes *Ecr*, *Cyp6b7*, *GST d6*, *GST o1*, *MRP-1*, *Hsp22*, *Hsp27* et *Hsp70*. Ce qui a pour conséquence une modification des mécanismes de désintoxication, ce qui peut compromettre la capacité de la cellule à gérer les toxiques.

Ces résultats suggèrent que même un changement de température moindre peut affecter la réponse de cet organisme à l'oxybenzone et influencer la progression de la population à court terme. Des expositions plus longues sont nécessaires pour déterminer la capacité de *C. riparius* à gérer les polluants dans ces nouvelles conditions environnementales, afin de connaître les mécanismes possibles de désintoxication ou d'adaptation qui peuvent se développer.

➔ Impact sur la reproduction des espèces

Coronado et al. ont constaté que le Medaka (*Orzias latipes*) exposé à l'oxybenzone affiche une diminution du pourcentage d'œufs fécondés éclos dans le groupe le plus exposé; tous les groupes exposés affichent une réduction des éclosions après 15 jours ⁵⁸.

➔ Impacts sur la croissance des espèces

En 2016, McCoshum et al. ont reconstitué un écosystème marin avec des verres plats, du corail mou, des anémones, des diatomées (microalgues unicellulaires). Ils ont testé l'impact sur cet écosystème d'une crème solaire contenant plusieurs filtres solaires. Les concentrations de crèmes solaires testées sont de 260 ppm et 26 ppm, notons que celles-ci sont bien plus élevées que celles retrouvées dans les eaux de mers. Tous les organismes testés ont montré une diminution de croissance de leurs populations en présence d'oxybenzone ⁴⁵.

En 2017, Corinaldesi et al. ⁵⁹ ont comparé l'effet de crèmes solaires dites « eco-friendly » et « classiques » sur des embryons et larves d'oursins (*Paracentrotus lividus*), espèce très présente dans les récifs coralliens. Cette espèce est l'organisme le plus courant pour les études

écotoxicologiques. La crème solaire « classique » venant des États-Unis contenant de l'oxybenzone, de l'homosalate et des conservateurs a le plus grand impact ; cela entraîne des anomalies (arrêt du développement et nécrose cellulaire) sur 100% des embryons après 24h de traitement à la plus forte dose (50 µL/L = 50 ppb). A la plus faible concentration 50% des embryons présentent des anomalies. La crème solaire « classique » venant d'Europe a un impact moindre, 1/3 des embryons sont affectés quelque soit la concentration. Alors que la crème dite « eco-friendly » n'a pas d'impact sur le développement des embryons ⁴⁵.

Récemment, Zhong et al. (2019) ont étudié l'effet toxicologique de l'oxybenzone sur deux microalgues ; *Arthrospira sp* (procaryote) et *Chlorella sp* (eucaryote) ⁶⁰. Cette recherche a révélé que l'oxybenzone avait des effets toxicologiques graves sur les microalgues procaryotes et eucaryotes. L'inhibition de la croissance cellulaire et de la chlorophylle ont été positivement corrélées avec l'augmentation des concentrations en oxybenzone au fil du temps. Même à une concentration basse de 22,8 ng/L (22.8 ppt), l'oxybenzone a diminué considérablement la teneur en chlorophylle et a inhibé la croissance des deux microalgues.

Ainsi Zhong et al. concluent que la pollution par l'oxybenzone pourrait avoir une incidence négative sur le phytoplancton et la zone pélagique mondiale.

➔ Toxicité de l'oxybenzone sur les espèces

Dans leur revue Brausch et al. ont répertorié la toxicité de l'oxybenzone sur des espèces marines comme le *Daphnia magna* (invertébré), la truite arc en ciel (*Oncorhynchus Mykiss*) et le medaka (*Orzias latipes*). Les CL₅₀ sont respectivement de 1,9 ppm, de 749 ppb et de 620 ppb ^{35,58 61}.

Pour rappel, des concentrations en oxybenzone allant de 0,58 à 1400 ppb furent recensées dans des échantillons d'eaux collectés dans des zones de baignades et des zones non touristiques. Ce qui signifie que ces concentrations pourtant faibles présentent un réel effet néfaste sur les espèces marines.

➔ Impact des métabolites de l'oxybenzone

De plus, des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'oxybenzone est transformé en métabolites plus hydrophiles et qui se lient plus facilement à l'ADN (par exemple BP-1, BP-2, BP-8). Les métabolites, comme le BP-1, peuvent avoir une activité œstrogénique plus important que l'oxybenzone ⁶².

Ainsi, dans les milieux aquatiques, les mélanges complexes de photolysats qui peuvent en résulter constituent un défi pour l'évaluation du risque écologique des filtres UV.

Il a été mis en évidence que l'oxybenzone est un perturbateur endocrinien chez plusieurs espèces marines, il présente aussi une toxicité élevée à de faible concentration. De plus, certains de ces métabolites semblent plus néfastes pour les espèces marines.

ii) Impacts de l'octinoxate

Carve et al. ont résumé dans le graphique ci-dessous (Figure 13) le nombre d'études qui ont rapporté un effet vs aucun effet pour différents biomarqueurs chez les vertébrés et invertébrés exposés à l'octinoxate.

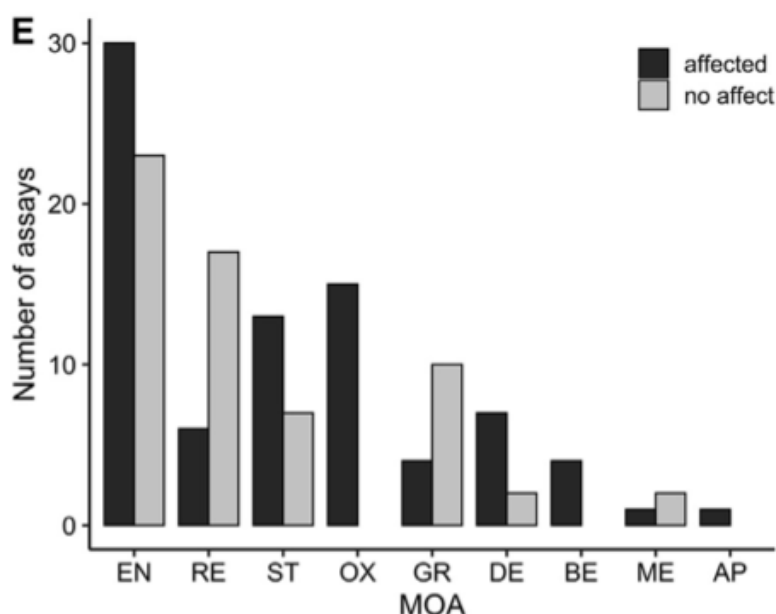


Figure 13 : Proportion d'études qui ont rapporté un effet vs aucun effet pour les biomarqueurs* classés selon leur mode d'action chez les vertébrés et les invertébrés exposés à l'octinoxate ⁵²

*EN: endocrine system function; ST: stress response; OX: oxidative stress response; RE: reproductive function; BE: behaviour and neurotoxicity; GR: growth; DE: development anomalies; ME: metabolism function; DN: DNA damage, mutagenicity or epigenetic change; ER: erythrotoxicity; IM: immune system function and xenobiotic resistance; AP: cellular necrosis or apoptosis

Ce graphique met en évidence que les études portent majoritairement sur le système endocrinien.

➔ Effet sur le système endocrinien

Chez les poissons zèbre l'exposition à l'octinoxate montre un effet anti-œstrogénique et androgénique, par rapport au groupe témoin correspondant. De plus, les résultats suggèrent que l'octinoxate a des effets de transfert entre les parents et la progéniture, ce qui peut entraîner des effets négatifs sur la croissance et le développement du poisson zèbre et induire des réponses biochimiques chez les parents et la progéniture ⁶³.

Dans une étude multigénérationnelle, Lee et al. ont exposé le medaka (*Oryzias latipes*) à différentes concentrations d'octinoxate (0,05, 0,158, 0,5, 1,58, et 5 mg/L). Après 3 mois d'exposition, des diminutions significatives des performances de reproduction ont été observées à toutes les concentrations d'essai aussi faibles que 0,05 mg/L. Les effets sur la reproduction n'ont pas été accompagnés de modifications des hormones sexuelles, mais une régulation à la hausse du gène de la vitellogénine a été observée ⁶⁴.

Les hormones thyroïdiennes ont été diminuées par l'exposition à l'octinoxate chez les poissons. De plus, une régulation à la baisse de l'iodothyronine déiodinase de type II (dio2) et une régulation à la hausse de l'hormone de libération de la thyrotrophine (trh) ont été observées chez les individus juvéniles, suggérant une potentielle perturbation thyroïdienne liée à l'octinoxate. Ces observations suggèrent que l'octinoxate à des concentrations de une à deux fois supérieures à celles détectées dans l'eau ambiante peut affecter la reproduction et l'équilibre des hormones thyroïdiennes du poisson ⁶⁴.

➔ Effet neurotoxique

En 2019, Nataraj et al. ont exploré les effets néfastes de l'octinoxate et de ses photo-produits, à savoir le 2-éthylhexanol (2-EH) et le 4-méthoxybenzaldéhyde (4-MBA) sur les différents stades de développement du poisson zèbre en utilisant divers biomarqueurs. Les concentrations létales embryonnaires à 50% (CE₅₀) de l'octinoxate, du 2-EH et du 4-MBA se sont avérées être respectivement de 64,0 ; 34,0 et 3,5 mg/mL (= 3500 ppm) au test de toxicité embryonnaire ⁶⁵.

Le MBA a montré des augmentations dépendantes du temps, de malformations, de la fréquence cardiaque et du retard d'éclosion. Le niveau de peroxydation lipidique (LPO) était significativement ($p < 0,05$) augmenté et l'induction et l'inhibition des activités SOD, CAT, GPx et GST ont été observées dans les embryons de zèbre exposés à de l'octinoxate, 2-EH et 4-MBA. L'activité du GSH était significativement diminuée ($p < 0,05$) dans les groupes les plus exposés, par rapport aux contrôles.

L'activité de l'AChe (acétylcholinestérase) a été augmentée chez des embryons exposés à de faibles concentrations d'octinoxate, de 2-EH et de 4-MBA alors que l'activité s'est avérée diminuée à la concentration la plus élevée.

De plus, les études histopathologiques ont montré de graves dommages sur les fibres musculaires et sur les régions du sac vitellin des larves avec un traitement au 4-MBA. Le photoproduit du 4-MBA a l'effet toxique le plus élevé, suivi du 2-EH et de l'octinoxate ⁶⁵.

➔ Effet des métabolites de l'octinoxate

Les deux isomères *cis* et *trans* de l'octinoxate sont sensibles à la photodégradation et à la photodimérisation. Les propriétés chimiques et physiques des photoproduits varient, certains étant plus toxiques que l'octinoxate. En effet, les produits d'oxydation et de chloration de l'octinoxate présentent une toxicité significativement plus élevée que l'octinoxate seule ^{52,65,66}. Cela peut contribuer à une toxicité différente observée entre les expériences. En règle générale, les études n'ont pas déterminé les constituants du photolysat ni leur influence sur la toxicité ⁵².

Carve et al. ont conclu dans leur revue qu'il est difficile d'établir des informations récapitulatives concises sur les seuils de toxicité des filtres UV, car les méthodologies normalisées utilisées font défaut. Par exemple, la variation des valeurs de toxicité rapportées entre les études peut être liée à des différences de photopériode utilisée pendant les expositions, ce qui affecte la composition du photolysat du milieu. Par conséquent, des études suivant des protocoles normalisés sont nécessaires pour comprendre la toxicité des filtres UV pour les organismes aquatiques ⁵².

Ces filtres ont été interdits de certains lieux touristiques en priorité pour leur impact néfaste sur l'écosystème marin, mais qu'en est-il de leur impact sur la santé humaine ?

IV) OXYBENZONE ET OCTINOXATE : IMPACTS SUR L'HOMME

1) ABSORPTION SYSTEMIQUE

a) Oxybenzone

Gonzalez et al. ont étudié l'absorption transcutanée de l'oxybenzone chez 25 volontaires. Après l'application d'un écran solaire contenant 4% d'oxybenzone pendant 5 jours, leurs échantillons d'urines ont montré qu'environ 4% de la oxybenzone appliquée est absorbée ³⁷. Une application topique répétée (4 jours) (2 mg/cm² de formule écran solaire) d'oxybenzone montre des taux dans les urines d'oxybenzone jusqu'à 81 ng/mL et des taux plasmatiques jusqu'à 238 ng/mL ^{54,67}.

Lors d'une étude américaine de 2008 ⁴¹, de l'oxybenzone a été détectée (de 15 ppb à 3 ppm) dans la majorité des échantillons d'urines (96,8% des 2517 participants).

Schlumpf et al. ont étudié le lait maternel de femmes suisses, ils ont détecté au moins un filtre UV (dont la BP-3) dans 85% des échantillons de lait. Ce qui indique que les fœtus et les nouveaux nés seraient eux aussi exposés à ces substances ⁶⁸.

Des études indiquent que l'exposition à l'oxybenzone pourrait provenir d'autre sources que celle des crèmes solaires et des produits cosmétiques, en effet ce filtre est retrouvé dans la majorité des échantillons d'urines collectées pendant des saisons où les crèmes solaires ne sont généralement pas utilisées. La poussière semble être l'une des sources majeures d'exposition à l'oxybenzone. Cinq types de benzophénones ont été détectés dans des échantillons de poussières provenant des USA, de Chine, du Japon et de Corée. La concentration en BP-3 dans la poussière était de 64,5 à 1190 ng/g aux USA et de 9,72 à 1690 ng/g en Corée ^{69 29}.

L'oxybenzone a été détectée dans plus de 80% des échantillons d'urines d'enfants et d'adolescents danois en bonne santé (concentration médiane 0,92 ng/mL) ⁷⁰. Étant donné que tous les enfants de la présente étude ont été testés à l'automne où les écrans solaires ne sont pas nécessaires au Danemark, cette étude indique également que d'autres sources et voies d'exposition pourraient être pertinentes.

Le centre américain des maladies et de la prévention « The Us centers of disease and prevention » estime que 96,8% de la population américaine est exposée à l'oxybenzone ^{36,41}. La FDA a indiqué que les ingrédients actifs de protection solaire avec une absorption systémique supérieure à 0,5 ng/mL ou avec des problèmes de sécurité devraient faire l'objet d'une évaluation toxicologique non clinique comprenant une cancérogénicité systémique et des études supplémentaires sur le développement et la reproduction ⁷¹.

En 2020, Matta et al. ^{72,73} ont étudié l'absorption systémique de 4 écrans solaires disponibles dans le commerce dans des conditions d'utilisation maximale c'est-à-dire deux milligrammes d'écran solaire par cm² ont été appliqués sur 75% de la surface corporelle, 4 fois par jour pendant 4 jours. 30 échantillons de sang ont été prélevés sur 7 jours chez chaque participant. Tous les participants qui ont reçu des formulations contenant de l'oxybenzone avaient des concentrations plasmatiques dépassant 0,5 ng/mL dans les 2 heures suivant une application unique le jour 1. Ces expositions à l'oxybenzone ont abouti à des concentrations plasmatiques dépassant le seuil établi par la FDA pour éventuellement renoncer à certaines études de toxicologie non cliniques pour les écrans solaires.

L'absorption systémique de ce filtre soutient la nécessité de poursuivre les études pour déterminer la signification clinique de ces résultats.

b) Octinoxate

En 2004, la pénétration cutanée de l'octinoxate a été mesurée *in vitro* ^{54,67}, avec des valeurs comprises entre 0,2% et 4,5% de la dose appliquée, mais l'absorption systémique semble être beaucoup plus faible. Suite à l'application d'une crème contenant 10% d'octinoxate appliquée sur tout le corps (40 g), l'octinoxate a été absorbée à travers la peau et est détectable dans le sang aux concentrations maximales de 10 ng/mL chez les femmes, 20 ng/mL chez les hommes et dans les urines aux concentrations de 5 ng/mL chez les femmes et 8 ng/mL chez les hommes. L'absorption systémique ne représenterait que 0,002% de la dose appliquée.

2) CHAÎNE ALIMENTAIRE

En 2010, l'oxybenzone a été retrouvée dans plusieurs espèces poissons, ce qui peut avoir des conséquences sur la chaîne alimentaire. Le phénomène de bioaccumulation a été étudié et a montré que la concentration d'oxybenzone est plus élevée chez les poissons que dans l'eau ⁶¹. La bioamplification fait référence au concept selon lequel les produits chimiques deviennent plus concentrés et plus nuisibles lorsqu'on remonte la chaîne alimentaire. Cela suggère un danger potentiel lorsque les humains ingèrent cette nourriture. Cependant à ce jour aucun effet indésirable en lien n'a été rapporté ³⁶.

En 2014, Groz et al. ont mené une étude de suivi sur quatre plages de la côte portugaise qui sont affectées par les activités récréatives et les rejets d'effluents d'eaux usées traitées dans les rivières. Des échantillons de moules sauvages ont été prélevés sur les quatre sites à différentes saisons de l'année. Parmi les filtres UV, l'octinoxate fait partie des filtres UV détectés aux niveaux les plus élevés. Ses concentrations ont atteint des valeurs allant jusqu'à

1765 ng/g. La détection de ces filtres UV suggère leur omniprésence et leur distribution largement répandue ⁷⁴.

3) PERTURBATEUR ENDOCRINIEN

Compte tenu de l'augmentation des études toxicologiques effectuées ces dernières années, une compilation de l'état actuel de la recherche sur leurs effets perturbateurs endocriniens est nécessaire.

En 2016, Wang et al. ont compilé les avancées sur l'évaluation des perturbateurs endocriniens potentiels et les mécanismes de toxicité des différents types de filtres UV (voir tableau V) tels que les benzophénones (dont l'oxybenzone), les dérivés du camphre et les dérivés du cinnamate (dont l'octinoxate) ^{75,76}.

Tableau V : Résumé des dysfonctionnements endocriniens liés aux filtres UV couramment utilisés ⁷⁶

Endocrine disrupting effects of the commonly used UV filters.		
UV Filters	Endocrine Disrupting Effects	
Benzophenones	Estrogenic disrupting effects	Activation of ER α , ER β ; Inhibition of the activity of 17 β -Estradiol; Induction of proliferation of MCF-7 cell; Induction of VTG in fathead minnows; Reduce of the uterine weight in immature Long-Evans rats
	Androgenic disrupting effects	Antagonists of human AR transactivation; Repression of 4,5-dihydrotestosterone-induced transactivational activity; Inhibition of testosterone formation in mice and rats
	Disrupting effects toward other nuclear receptors	Inhibition of human recombinant TPO; Interference with THR; Inhibition of TPO activity in rats; Antagonists of PR
Camphor derivatives	Disrupting effects toward estrogen receptor	Activation of ER α , ER β ; Inhibition of the activity of 17 β -Estradiol; Induction of proliferation of MCF-7 cell; Induction of pS2 protein in MCF-7 cells; Reduce of the uterine weight in rats; Induction of VTG in fish
	Disrupting effects toward androgen receptor	Repression of 4,5-dihydrotestosterone-induced transactivational activity; Inhibition of testosterone formation in HEK-293 cells; Antagonists of Human AR
	Disrupting effects toward progesterone receptor	Antagonists of PR; Increase of PR mRNA levels in rats; Inhibition of the expression of PR protein in rats; Disturbance of the expression of membrane-associate PR in insects
Cinnamate derivatives	Disrupting effects toward estrogen receptor	Activation of ER α ; Inhibition of the activity of 17 β -Estradiol; Induction of proliferation of MCF-7 cell; Reduce of the uterine weight in rats; Induction of VTG in fish
	Disrupting effects toward thyroid hormone receptor	Decrease of T4 level; Inhibition of the conversion of T4 to triiodothyronine in rats
	Disrupting effects toward other nuclear receptors	Antagonists of PR and AR; Inhibition of 4,5-dihydrotestosterone activity; Reduce of the prostate and testicular weight in rats

AR: androgen receptor; ER: estrogen receptor alpha; PR: progesterone receptor; T4: thyroxine; THR: thyroid hormone receptor; TPO: thyroid vitellogenin.

En 2017, une revue des effets neurotoxiques des filtres UV dont l'oxybenzone et l'octinoxate a été effectué par Ruszkiewicz et al. (voir tableau VI)⁵⁴.

Tableau VI : Résumé des effets neurotoxiques des filtres UV organiques ⁵⁴

Table 2

Neurotoxic effects of organic UV filters.

Compound	Exposure model	Experimental design	Effect
Octyl methoxycinnamate	Wistar rats	Oral (gavage) administration during gestation and lactation 500–1000 mg/kg/day	Decreased motor activity in female offspring, increased spatial learning in male offspring.
	Sprague-Dawley rats, female	Oral (gavage) administration for 5 days 10–1000 mg/kg/day	Non-estrogenic interference within the rodent HPT axis; no changes in pre-proTRH mRNA in mediobasal-hypothalamus.
	Wistar rats	<i>In vitro</i> incubation of hypothalamus isolated from adult rats, 60 min 0.263 µM	Decreased hypothalamic release of GnRH. Increased GABA release and decreased Glu production in males.
	Wistar rats	<i>In vitro</i> incubation of hypothalamus isolated from immature rats, 60 min 0.263 µM	Decreased Asp and Glu production in females. Decreased hypothalamic release of LHRH. Increased GABA release in males, decreased Asp and Glu levels in females.
	SH-SY5Y neuroblastoma cell line	72 h 10 ⁻⁸ –10 ⁻⁴ M	Decreased cell viability and increased caspase-3 activity.
Benzophenone-3	<i>Danio rerio</i>	Waterborne 14 days for adult 120 h for embryos 10–600 µg/l	Anti-androgenic activity: decreased expression of <i>esr1</i> , <i>ar</i> and <i>cyp19b</i> expression in the brain of males.
	Sprague-Dawley rats	Dermal application 30 days 5 mg/kg/day	No changes in behavioral tests (locomotor and motor coordination).
	Rat primary cortical astrocytes and neurons	1–7 days 1–10 µg/ml	Decreased cell viability of neurons but not of astrocytes.
	SH-SY5Y neuroblastoma cell line	72 h 10 ⁻⁸ –10 ⁻⁴ M	Decreased cell viability and increased caspase-3 activity.
Benzophenone-4	<i>Danio rerio</i>	Waterborne 14 days 30–3000 µg/l	Upregulated estrogenic-related genes: <i>vtg1</i> , <i>vtg3</i> , <i>cyp19b</i> in the brain of males.
4-methylbenzylidene-dine camphor	Long Evans rats	Oral (in diet) administration during mating, pregnancy, lactation, until adulthood of offspring 7, 24, 47 mg/kg/day	Impaired female proceptive and receptive sexual behavior. Altered expression of oestrogen- related gens in a sex- and region – dependent manner.
	Wistar rats	Subcutaneous administration during pregnancy 20–500 mg/kg/day	Altered hypothalamic release of Glu and Asp in male offspring. Inhibited testicular axis in male offspring during the pre-pubertal stage and stimulated during peri-pubertal stage.
	<i>Danio rerio</i>	Embryos exposed in medium 68 h 1–50 µM	Inhibited AChE activity, impaired early muscular and neuronal development.
	Neuro-2a mouse neuroblastoma cell line	45 min 0.1–100 µM	Inhibited AChE activity.
	SH-SY5Y neuroblastoma cell line	72 h 10 ⁻⁸ –10 ⁻⁴ M	Decreased cell viability and increased caspase-3 activity.
3-benzylidene camphor	Long Evans rats	Oral (in food) administration during mating, pregnancy, lactation, until adulthood of offspring 0.24–7 mg/kg/day	Impaired proceptive and receptive sexual behavior and disturbed estrous cycles of female offspring. Altered expression of oestrogen- related gens in a sex- and region-dependent manner.
Octocrylene	<i>Danio rerio</i>	Waterborne 14 days 22–383 µg/l	Impaired expression of genes related with development and metabolism in the brain.

Nous allons voir de plus près les différents effets de ces deux filtres UV sur le système endocrinien.

a) Oxybenzone

La benzophénone-3 est suspectée d'être un perturbateur endocrinien de catégorie 2. En 2010, l'Afssaps a préconisé la limitation de son utilisation à 6% (au lieu de 10%) en tant que filtres UV et à 0,5% en tant que protecteur de formule. De plus l'Afssaps recommandait de ne pas

utiliser chez les enfants de moins de 10 ans la benzophénone-3 à 6% ⁷⁷. Cette recommandation fut prise en compte par la commission européenne en 2017, en effet la concentration maximale est aujourd'hui de 6%.

Comme l'ont révélé divers essais biologiques *in vivo*, *in vitro* et *in silico*, les BP ont montré de multiples effets perturbateurs endocriniens sur le récepteur des œstrogènes (ER), le récepteur des androgènes (AR), le récepteur de la progestérone (PR) et d'autres récepteurs nucléaires ^{76,78}.

➔ Effet sur les récepteurs aux œstrogènes

Les filtres UV de type BP pourraient provoquer de multiples effets œstrogéniques, et une toxicité pour le développement et la reproduction. Il fut signalé que l'oxybenzone provoquait une augmentation dose-dépendante du poids utérin de rats Long-Evans immatures par l'activation des récepteurs aux œstrogènes ER α et ER β ^{76,79,80}.

La biotransformation des BP peut avoir une influence sur la perturbation endocrinienne. En effet, l'oxybenzone peut être métabolisée par le corps humain en différents métabolites comme en BP-1. Or, la BP-1 possède une plus grande activité sur les récepteurs aux œstrogènes que l'oxybenzone ^{62,76}.

Dans une récente étude (2020), Matouskova et al.⁸¹ ont évalué les effets d'une exposition orale à l'oxybenzone sur la croissance et la morphologie des glandes mammaires, le poids et la distance ano-génitale chez des souris BALB/c. Ces souris ont été exposées à de faibles doses orales d'oxybenzone (30, 212 ou 3000 $\mu\text{g/kg/jour}$) *in utero* et pendant la lactation. Ils ont constaté que l'exposition à l'oxybenzone avait réduit la taille et la croissance de la glande mammaire chez ces souris à l'âge adulte et pendant la puberté. Chez les femelles, l'oxybenzone a réduit la prolifération des cellules mammaires, a diminué le nombre de cellules exprimant les récepteurs aux œstrogènes ER α et a modifié la morphologie des glandes mammaires à l'âge adulte. Les résultats de cette étude suggèrent que même de faible dose d'oxybenzone peuvent perturber les organes sensibles aux hormones.

➔ Effet sur les récepteurs aux androgènes

Les benzophénones ont révélé une activité anti-androgénique dans plusieurs essais de biologie cellulaire ^{76,80,82}. Les benzophénones (BP-1, BP-2 et BP-3) ont montré une inhibition complète de l'activité de la dihydrotestostérone. Les BP perturbent le niveau hormonal normal de testostérone pendant le développement masculin de la souris et du rat en inhibant la conversion de l'androstènedione en testostérone ^{76,83}.

L'oxybenzone a montré une activité androgénique diminuée après le métabolisme médié par les microsomes hépatiques de rat et d'humains ^{76,84}.

➔ Effets sur le développement fœtal et néonatal

L'embryon et le fœtus en développement sont particulièrement vulnérables aux perturbateurs endocriniens, car ils peuvent potentiellement interférer avec les hormones, les neurotransmetteurs et la croissance.

Treize études ont évalué l'association entre l'exposition prénatale à l'oxybenzone et le développement de la progéniture ⁸⁵. Dans l'ensemble, la concentration prénatale d'oxybenzone n'a pas eu d'effet biologiquement significatif sur le développement de la progéniture. Les études n'ont trouvé aucune association statistiquement significative entre l'exposition prénatale à la oxybenzone et le sex-ratio de la progéniture à la naissance ⁸⁵.

Cependant, 3 études ont rapporté le risque potentiel d'exposition prénatale à l'oxybenzone.

Wolff et al. ont constaté que l'exposition prénatale à l'oxybenzone était associée à une augmentation du poids à la naissance chez les garçons, mais quatre autres études n'ont rapporté aucune association entre l'oxybenzone prénatale et le poids de naissance de la progéniture ^{85,86}.

Huo et al. ⁸⁷ ont mis en relation l'exposition prénatale à l'oxybenzone et la maladie Hirschsprung (HSCR). Cette anomalie intestinale néonatale découle de l'échec de la migration des cellules entériques de la crête neurale vers l'intestin postérieur pendant l'embryogenèse de 5 à 12 semaines. Les résultats ont montré que l'exposition maternelle à l'oxybenzone était associée au développement du HSCR chez la progéniture, probablement en raison de l'inhibition de la migration de cellules très spécifiques ^{35,85}.

Buckley et coll. ont étudié l'association entre l'exposition prénatale à l'oxybenzone et le risque de développer une allergie ou des troubles immunitaires chez la progéniture. Le résultat montre en fait que l'exposition prénatale plus élevée d'oxybenzone était associée à un risque plus faible de respiration sifflante chez les enfants ^{85,88}.

➔ Autres effets

L'oxybenzone présente des effets antagonistes de la progestérone comme le révèle l'étude de Schreurs et al. ^{76,80}.

L'administration topique d'oxybenzone, à une posologie qui imite une exposition humaine possible (5 mg/kg/jour pendant 30 jours) chez des rats Sprague-Dawley mâles et femelles n'a pas affecté l'activité locomotrice et le test comportemental, ni produit de déficits neurologiques ⁸⁹. Il a été conclu qu'il n'y avait aucune preuve de déficits neurotoxicologiques résultant d'applications topiques répétées d'oxybenzone.

De plus, aucun effet sur les cultures d'astrocytes corticaux primaires de rats n'a été détecté lorsque les cellules ont été incubées avec de faibles concentrations physiologiques (0,1–10 µg/ml) d'oxybenzone pendant 7 jours maximum ⁸⁹.

b) Octinoxate

L'octinoxate a des activités perturbatrices envers les récepteurs des œstrogènes (ER), des androgènes (AR), de la progestérone (PR) et des hormones thyroïdiennes (THR) comme indiqué par de multiples études *in vitro* et *in vivo* ^{76,80,90,91}.

➔ Effets sur les récepteurs aux œstrogènes

Schreus et al. ont utilisé des cellules HEK293 dans lesquelles l'octinoxate a activé de façon dose-dépendante le récepteur ER α , mais n'a pas activé la transcription de ER β ^{76,92}.

L'exposition à l'octinoxate induit un faible effet oestrogénique sur l'utérus et le vagin des rats Sprague-Dawley ^{76,93}.

➔ Effets sur les récepteurs aux hormones thyroïdiennes

L'exposition à l'octinoxate pendant 12 semaines a causé une diminution du taux de thyroxine (T4) dans le sang des femelles rats ayant subi une ovariectomie. Et cela a inhibé l'activité de la 5'-déiodinase, une enzyme qui catalyse la conversion de la T4 en tri-iodothyronine (T3) dans le foie ^{76,94}.

Klammer et al. ont montré que l'exposition à l'octinoxate provoque une diminution dose-dépendante des concentrations sériques de TSH, T4 et T3 chez le rat ⁹⁵.

➔ Effets sur le développement fœtal et néonatal

Aucune étude évaluant l'effet des niveaux systémiques élevés d'octinoxate sur le développement fœtal et néonatal n'est connue à ce jour ⁸⁵.

4) RÉACTIONS CUTANÉES

Aux États-Unis, une étude réalisée sur près de 24 000 personnes entre 2001 et 2010, a relevé plus de 200 réactions positives aux ingrédients actifs et inactifs dans les crèmes solaires. Les trois allergènes les plus fréquents sont l'oxybenzone, le DL-alpha-tocophérol et les parfums. Le SCCP a publié un papier ²⁵ basé sur la revue de 20 publications (1981 à 2003) impliquant plus de 3600 patients ayant réalisés des patch-tests avec de l'oxybenzone et d'autres filtres UV. 159 réactions ont été relevées, ce qui mène à la conclusion que l'oxybenzone est un photo-allergisant. Une autre étude récemment publiée a montré que l'oxybenzone peut être responsable d'urticaire de contact ^{96 35}.

Les filtres organiques peuvent réagir avec les eaux chlorées comme dans les piscines et donner des sous-produits dangereux. *In vitro* l'oxybenzone chloré conduit à un taux plus élevé de cellules mortes que dans le cas où il est non chloré. L'impact sur la santé humaine de ces sous-produits chlorés reste à étudier ^{97 36}.

CONCLUSION

Récemment plusieurs États interdisent l'importation, la fabrication et la vente d'écrans solaires toxiques pour l'environnement marin. L'oxybenzone et l'octinoxate sont les premiers filtres ultraviolets mis en cause. Ces dernières années beaucoup de recherches ont été menées afin d'étudier l'impact de ces filtres UV sur l'écosystème marin.

Premièrement, ces filtres ont été détectés dans le biote et les eaux douces et marines dans des régions peuplées et non peuplées, ce qui confirme leur présence mondiale. L'impact négatif de l'oxybenzone et de l'octinoxate sur les récifs coralliens a été mis en évidence au travers de différentes études. L'oxybenzone joue un rôle important dans le blanchiment des coraux notamment en favorisant les infections virales et en induisant une « ossification » de la planula ce qui engendre sa mort. Des études montrent que l'oxybenzone et l'octinoxate ont entre autres des effets sur le système endocrinien de plusieurs espèces marines.

Deuxièmement, l'impact de ces filtres sur l'Homme a lui aussi été étudié. L'absorption systémique de l'oxybenzone est une évidence. De l'oxybenzone fut détectée dans des échantillons d'urines et de lait maternel. Divers essais biologiques *in vivo*, *in vitro* et *in silico*, ont montré de multiples effets perturbateurs endocriniens des benzophénones et de l'octinoxate. De plus, il a été montré que l'oxybenzone est un photo-allergisant.

Ces dernières années beaucoup d'études mettant en cause ces deux filtres furent publiées, que ce soit d'un point de vue environnemental ou humain. Cela souligne l'importance de mener une meilleure évaluation des risques de ces substances chimiques constituant des crèmes solaires et leurs métabolites. Seuls quelques pays ont pris des mesures visant à interdire l'utilisation de ces substances.

Pour répondre à cet important enjeu environnemental et aux demandes des consommateurs, les industries cosmétiques se doivent d'innover en créant des produits de protection solaire avec un impact minimum sur l'environnement. Pour limiter la destruction de l'écosystème marin, les revendications "ocean-friendly" se multiplient.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Institut National du Cancer. Exposition aux rayonnements UV - Réduire les risques de cancer <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV> (lu le 2021 -02 -20).
- (2) World Cancer Research Fund. Skin cancer <https://www.wcrf.org/dietandcancer/skin-cancer> (lu le 2021 -02 -20).
- (3) DGCCRF. Produits de protection solaire : optez pour un produit sûr et efficace ! <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Protection-solaire> (lu le 2021 -04 -10).
- (4) Republic of Palau The Responsible Tourism Education Act of 2018. <https://www.palau.gov.pw/Wp-Content/Uploads/2018/10/RPPL-No.-10-30-Re.-The-Responsible-Tourism-Education-Act-of-2018.Pdf>.
- (5) État d'Hawaii. Projet de loi relatif à la pollution de l'eau https://www.capitol.hawaii.gov/session2018/bills/SB2571_CD1_.HTM (lu le 2019 -11 -15).
- (6) Dréno, B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **2009**, 136, S247–S251. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(09\)72527-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(09)72527-X).
- (7) Laverdet, B.; Girard, D.; Desmoulière, A. Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. *Actual. Pharm.* **2018**, 57 (581), 20–23. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.10.004>.
- (8) Institut National du Cancer. La peau - Les différentes couches de la peau <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/La-peau> (lu le 2021 -03 -02).
- (9) Gérard Tachdjian, Sophie Brisset, Anne-Marie Courtot, Damien Schoëvaert, Lucie Tosca. Peau et annexes cutanées. In *Embryologie et Histologie Humaines*; Elsevier Masson, 2016; pp 121–142. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73779-4.00006-8>.
- (10) Lise Loumé. La peau est capable de “penser” avant le cerveau https://www.sciencesetavenir.fr/sante/la-peau-est-capable-de-penser-avant-le-cerveau_19081 (lu le 2021 -03 -22).
- (11) Saurat, J.-H.; Lipsker, D.; Thomas, L.; Borradori, L.; Lachapelle, J.-M. Peau et soleil. In *Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles*; Elsevier, 2017; pp 187–208. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74649-9.00014-3>.
- (12) Government of Canada. What is ultraviolet radiation? <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/sun-safety/what-is-ultraviolet-radiation.html> (lu le 2020 -11 -07).
- (13) Sarkany, R. Sun Protection Strategies. *Medicine (Baltimore)* **2017**, 45 (7), 444–447. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.04.009>.
- (14) Démarchez, M. Le rayonnement solaire et la peau : définitions <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article67> (lu le 2021 -01 -02).
- (15) Favier, A. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*. 2003, p 8.
- (16) Lacour, J. P.; Béani, J. C. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire). *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **2007**, 134 (5), 18–24.

[https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(07\)89241-6](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(07)89241-6).

- (17) Institut National du Cancer. Qu'est-ce qu'un cancer de la peau ? - Dépistage des cancers de la peau <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-des-cancers-de-la-peau/Les-cancers-de-la-peau> (lu le 2021 -03 -20).
- (18) Roberts, M. S. Common Skin Conditions and Disorders. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* **2008**, 5 (2), 125–126. <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2008.09.008>.
- (19) Union Européenne. *Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques*; 2009; p 151.
- (20) Beylot, G. Les protections solaires. *Actualités Pharmaceutiques*. 2010, p 4.
- (21) Abid, A. R. Photo-Stability and Photo-Sensitizing Characterization of Selected Sunscreens' Ingredients. **2017**, 10.
- (22) Autorité de La Concurrence de La Nouvelle-Calédonie Avis N° 2019-A-04 Du 14 Novembre 2019 https://Autorite-Concurrence.Nc/Sites/Default/Files/Avis-Fichiers/Avis_2019-a-04_ecrans_solaires.Pdf.
- (23) Proposition de Loi Du Pays N°7 Du-20.09.2019 Nouvelle Calédonie <https://Www.Congres.Nc/Wp-Content/Uploads/2019/10/Prop-de-Loi-Du-Pays-N°-7-Du-20.09.2019.Pdf>.
- (24) PubChem. Oxybenzone <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4632> (lu le 2019 -11 -18).
- (25) Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Benzophenone-3 https://Ec.Europa.Eu/Health/Ph_risk/Committees/04_sccp/Docs/Sccp_o_159.Pdf.
- (26) Afssaps Avis de l'Afssaps Relatif à l'utilisation de La Benzophénone-3.
- (27) Union Européenne. *Règlement (UE) 2017/ 238 de la commission - du 10 février 2017 - modifiant l'annexe VI du règlement (CE) no 1223/ 2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques*; 2017; p 2.
- (28) FDA. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=352.10> (lu le 2019 -11 -21).
- (29) Kim, S.; Choi, K. Occurrences, Toxicities, and Ecological Risks of Benzophenone-3, a Common Component of Organic Sunscreen Products: A Mini-Review. *Environ. Int.* **2014**, 70, 143–157. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.015>.
- (30) PubChem. Octinoxate <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/21630> (lu le 2019 -12 -02).
- (31) Poiger, T.; Buser, H.-R.; Balmer, M. E.; Bergqvist, P.-A.; Müller, M. D. Occurrence of UV Filter Compounds from Sunscreens in Surface Waters: Regional Mass Balance in Two Swiss Lakes. *Chemosphere* **2004**, 55 (7), 951–963. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.01.012>.
- (32) Tovar-Sánchez, A.; Sánchez-Quiles, D.; Basterretxea, G.; Benedé, J. L.; Chisvert, A.; Salvador, A.; Moreno-Garrido, I.; Blasco, J. Sunscreen Products as Emerging Pollutants to Coastal Waters. *PLoS ONE* **2013**, 8 (6), e65451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065451>.
- (33) Loraine, G. A.; Pettigrove, M. E. Seasonal Variations in Concentrations of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Drinking Water and Reclaimed Wastewater in Southern California. *Environ. Sci. Technol.* **2006**, 40 (3), 687–695. <https://doi.org/10.1021/es051380x>.

- (34) Danovaro, R.; Bongiorno, L.; Corinaldesi, C.; Giovannelli, D.; Damiani, E.; Astolfi, P.; Greci, L.; Pusceddu, A. Sunscreens Cause Coral Bleaching by Promoting Viral Infections. *Environ. Health Perspect.* **2008**, *116* (4), 441–447. <https://doi.org/10.1289/ehp.10966>.
- (35) DiNardo, J. C.; Downs, C. A. Dermatological and Environmental Toxicological Impact of the Sunscreen Ingredient Oxybenzone/Benzophenone-3. *J. Cosmet. Dermatol.* **2018**, *17* (1), 15–19. <https://doi.org/10.1111/jocd.12449>.
- (36) Schneider, S. L.; Lim, H. W. Review of Environmental Effects of Oxybenzone and Other Sunscreen Active Ingredients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2019**, *80* (1), 266–271. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.033>.
- (37) Gonzalez, H.; Farbroth, A.; Larkö, O.; Wennberg, A.-M. Percutaneous Absorption of the Sunscreen Benzophenone-3 after Repeated Whole-Body Applications, with and without Ultraviolet Irradiation. *Br. J. Dermatol.* **2006**, *154* (2), 337–340. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07007.x>.
- (38) da Silva, C. P.; Emídio, E. S.; de Marchi, M. R. R. The Occurrence of UV Filters in Natural and Drinking Water in São Paulo State (Brazil). *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22* (24), 19706–19715. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5174-3>.
- (39) Balmer, M. E.; Buser, H.-R.; Müller, M. D.; Poiger, T. Occurrence of Some Organic UV Filters in Wastewater, in Surface Waters, and in Fish from Swiss Lakes. *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39* (4), 953–962. <https://doi.org/10.1021/es040055r>.
- (40) Ekpeghere, K. I.; Kim, U.-J.; O, S.-H.; Kim, H.-Y.; Oh, J.-E. Distribution and Seasonal Occurrence of UV Filters in Rivers and Wastewater Treatment Plants in Korea. *Sci. Total Environ.* **2016**, *542*, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.033>.
- (41) Calafat, A. M.; Wong, L.-Y.; Ye, X.; Reidy, J. A.; Needham, L. L. Concentrations of the Sunscreen Agent Benzophenone-3 in Residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Environ. Health Perspect.* **2008**, *116* (7), 893–897. <https://doi.org/10.1289/ehp.11269>.
- (42) Mao, H.; Li, H.; Li, Y.; Li, L.; Yin, L.; Yang, Z. Four Typical Personal Care Products in a Municipal Wastewater Treatment Plant in China: Occurrence, Removal Efficiency, Mass Loading and Emission. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2020**, *188*, 109818. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109818>.
- (43) Downs, C. A.; Kramarsky-Winter, E.; Segal, R.; Fauth, J.; Knutson, S.; Bronstein, O.; Ciner, F. R.; Jeger, R.; Lichtenfeld, Y.; Woodley, C. M.; Pennington, P.; Cadenas, K.; Kushmaro, A.; Loya, Y. Toxicopathological Effects of the Sunscreen UV Filter, Oxybenzone (Benzophenone-3), on Coral Planulae and Cultured Primary Cells and Its Environmental Contamination in Hawaii and the U.S. Virgin Islands. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **2016**, *70* (2), 265–288. <https://doi.org/10.1007/s00244-015-0227-7>.
- (44) Sánchez Rodríguez, A.; Rodrigo Sanz, M.; Betancort Rodríguez, J. R. Occurrence of Eight UV Filters in Beaches of Gran Canaria (Canary Islands). An Approach to Environmental Risk Assessment. *Chemosphere* **2015**, *131*, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.02.054>.
- (45) Government Offices of Sweden; Wood Elizabeth. Impacts of sunscreens on coral reefs funded with the support of the Government of Sweden and the foundation pour la recherche sur la biodiversité https://ambergriscaye.com/art6/ICRI_Sunscreens-2.pdf.
- (46) Tsui, M. M. P.; Leung, H. W.; Wai, T.-C.; Yamashita, N.; Taniyasu, S.; Liu, W.; Lam,

P. K. S.; Murphy, M. B. Occurrence, Distribution and Ecological Risk Assessment of Multiple Classes of UV Filters in Surface Waters from Different Countries. *Water Res.* **2014**, *67*, 55–65. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.09.013>.

(47) Coral Guardian. Les récifs coralliens <https://www.coralguardian.org/les-recifs-coralliens/> (lu le 2020 -09 -19).

(48) Ministère de la Transition écologique et solidaire. Les récifs coralliens, des écosystèmes menacés à préserver <http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/recifs-coralliens-des-ecosystemes-menaces-preserver> (lu le 2019 -11 -25).

(49) US Department of Commerce, N. O. and A. A. What is coral bleaching? https://oceanservice.noaa.gov/facts/coral_bleach.html (lu le 2019 -11 -25).

(50) Pourquoi la Grande barrière de corail australienne se meurt <https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Environnement/Pourquoi-Grande-barriere-corail-australienne-meurt-2017-05-30-1200851243> (lu le 2019 -11 -25).

(51) Philippe Testard-Vaillant. Tara : dernières nouvelles du corail <https://lejournel.cnrs.fr/articles/tara-dernieres-nouvelles-du-corail> (lu le 2019 -11 -26).

(52) Carve, M.; Nugegoda, D.; Allinson, G.; Shimeta, J. A Systematic Review and Ecological Risk Assessment for Organic Ultraviolet Filters in Aquatic Environments. *Environ. Pollut.* **2021**, *268*, 115894. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115894>.

(53) Blüthgen, N.; Zucchi, S.; Fent, K. Effects of the UV Filter Benzophenone-3 (Oxybenzone) at Low Concentrations in Zebrafish (Danio Rerio). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2012**, *263* (2), 184–194. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.06.008>.

(54) Ruszkiewicz, J. A.; Pinkas, A.; Ferrer, B.; Peres, T. V.; Tsatsakis, A.; Aschner, M. Neurotoxic Effect of Active Ingredients in Sunscreen Products, a Contemporary Review. *Toxicol. Rep.* **2017**, *4*, 245–259. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.05.006>.

(55) Kinnberg, K. L.; Petersen, G. I.; Albrektsen, M.; Minghlani, M.; Awad, S. M.; Holbech, B. F.; Green, J. W.; Bjerregaard, P.; Holbech, H. Endocrine-Disrupting Effect of the Ultraviolet Filter Benzophenone-3 in Zebrafish, Danio Rerio. *Environ. Toxicol. Chem.* **2015**, *34* (12), 2833–2840. <https://doi.org/10.1002/etc.3129>.

(56) Chen, T.-H.; Wu, Y.-T.; Ding, W.-H. UV-Filter Benzophenone-3 Inhibits Agonistic Behavior in Male Siamese Fighting Fish (Betta Splendens). *Ecotoxicology* **2016**, *25* (2), 302–309. <https://doi.org/10.1007/s10646-015-1588-4>.

(57) Muñoz-González, A.-B.; Martínez-Guitarte, J.-L. Combined Effects of Benzophenone-3 and Temperature on Gene Expression and Enzymatic Activity in the Aquatic Larvae Chironomus Riparius. *Sci. Total Environ.* **2020**, *698*, 134292. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134292>.

(58) Coronado, M.; De Haro, H.; Deng, X.; Rempel, M. A.; Lavado, R.; Schlenk, D. Estrogenic Activity and Reproductive Effects of the UV-Filter Oxybenzone (2-Hydroxy-4-Methoxyphenyl-Methanone) in Fish. *Aquat. Toxicol.* **2008**, *90* (3), 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2008.08.018>.

(59) Corinaldesi, C.; Damiani, E.; Marcellini, F.; Falugi, C.; Tiano, L.; Brugè, F.; Danovaro, R. Sunscreen Products Impair the Early Developmental Stages of the Sea Urchin Paracentrotus Lividus. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 7815. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08013-x>.

(60) Zhong, X.; Downs, C. A.; Che, X.; Zhang, Z.; Li, Y.; Liu, B.; Li, Q.; Li, Y.; Gao, H.

The Toxicological Effects of Oxybenzone, an Active Ingredient in Suncream Personal Care Products, on Prokaryotic Alga *Arthrospira* Sp. and Eukaryotic Alga *Chlorella* Sp. *Aquat. Toxicol.* **2019**, *216*, 105295. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.105295>.

(61) Brausch, J. M.; Rand, G. M. A Review of Personal Care Products in the Aquatic Environment: Environmental Concentrations and Toxicity. *Chemosphere* **2011**, *82* (11), 1518–1532. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.11.018>.

(62) Morohoshi, K.; Yamamoto, H.; Kamata, R.; Shiraishi, F.; Koda, T.; Morita, M. Estrogenic Activity of 37 Components of Commercial Sunscreen Lotions Evaluated by in Vitro Assays. *Toxicol. In Vitro* **2005**, *19* (4), 457–469. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2005.01.004>.

(63) Zhou, R.; Lu, G.; Yan, Z.; Jiang, R.; Shen, J.; Bao, X. Parental Transfer of Ethylhexyl Methoxy Cinnamate and Induced Biochemical Responses in Zebrafish. *Aquat. Toxicol.* **2019**, *206*, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2018.11.001>.

(64) Lee, I.; Lee, J.; Jung, D.; Kim, S.; Choi, K. Two-Generation Exposure to 2-Ethylhexyl 4-Methoxycinnamate (EHMC) in Japanese Medaka (*Oryzias Latipes*) and Its Reproduction and Endocrine Related Effects. *Chemosphere* **2019**, *228*, 478–484. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.123>.

(65) Nataraj, B.; Maharajan, K.; Hemalatha, D.; Rangasamy, B.; Arul, N.; Ramesh, M. Comparative Toxicity of UV-Filter Octyl Methoxycinnamate and Its Photoproducts on Zebrafish Development. *Sci. Total Environ.* **2020**, *718*, 134546. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134546>.

(66) Gackowska, A.; Studziński, W.; Kudlek, E.; Dudziak, M.; Gaca, J. Estimation of Physicochemical Properties of 2-Ethylhexyl-4-Methoxycinnamate (EHMC) Degradation Products and Their Toxicological Evaluation. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2018**, *25* (16), 16037–16049. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1796-6>.

(67) Janjua, N. R.; Mogensen, B.; Andersson, A.-M.; Petersen, J. H.; Henriksen, M.; Skakkebaek, N. E.; Wulf, H. C. Systemic Absorption of the Sunscreens Benzophenone-3, Octyl-Methoxycinnamate, and 3-(4-Methyl-Benzylidene) Camphor After Whole-Body Topical Application and Reproductive Hormone Levels in Humans. *J. Invest. Dermatol.* **2004**, *123* (1), 57–61. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22725.x>.

(68) Schlumpf, M.; Kypke, K.; Wittassek, M.; Angerer, J.; Mascher, H.; Mascher, D.; Vökt, C.; Birchler, M.; Lichtensteiger, W. Exposure Patterns of UV Filters, Fragrances, Parabens, Phthalates, Organochlor Pesticides, PBDEs, and PCBs in Human Milk: Correlation of UV Filters with Use of Cosmetics. *Chemosphere* **2010**, *81* (10), 1171–1183. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.09.079>.

(69) Wang, L.; Asimakopoulou, A. G.; Moon, H.-B.; Nakata, H.; Kannan, K. Benzotriazole, Benzothiazole, and Benzophenone Compounds in Indoor Dust from the United States and East Asian Countries. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47* (9), 4752–4759. <https://doi.org/10.1021/es305000d>.

(70) Frederiksen, H.; Nielsen, O.; Skakkebaek, N. E.; Juul, A.; Andersson, A.-M. UV Filters Analyzed by Isotope Diluted TurboFlow-LC-MS/MS in Urine from Danish Children and Adolescents. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2017**, *220* (2), 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.08.005>.

(71) US Department of Health and Human Services / Federal Register/ Vol. 84, No. 38 / Tuesday, February 26, 2019 / Proposed Rules.

- (72) Matta, M. K.; Zusterzeel, R.; Pilli, N. R.; Patel, V.; Volpe, D. A.; Florian, J.; Oh, L.; Bashaw, E.; Zineh, I.; Sanabria, C.; Kemp, S.; Godfrey, A.; Adah, S.; Coelho, S.; Wang, J.; Furlong, L.-A.; Ganley, C.; Michele, T.; Strauss, D. G. Effect of Sunscreen Application Under Maximal Use Conditions on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2019**, *321* (21), 2082. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5586>.
- (73) Matta, M. K.; Florian, J.; Zusterzeel, R.; Pilli, N. R.; Patel, V.; Volpe, D. A.; Yang, Y.; Oh, L.; Bashaw, E.; Zineh, I.; Sanabria, C.; Kemp, S.; Godfrey, A.; Adah, S.; Coelho, S.; Wang, J.; Furlong, L.-A.; Ganley, C.; Michele, T.; Strauss, D. G. Effect of Sunscreen Application on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2020**, *323* (3), 256. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20747>.
- (74) Picot Groz, M.; Martinez Bueno, M. J.; Rosain, D.; Fenet, H.; Casellas, C.; Pereira, C.; Maria, V.; Bebianno, M. J.; Gomez, E. Detection of Emerging Contaminants (UV Filters, UV Stabilizers and Musks) in Marine Mussels from Portuguese Coast by QuEChERS Extraction and GC–MS/MS. *Sci. Total Environ.* **2014**, *493*, 162–169. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.062>.
- (75) Akhiyat, S.; Harken, E. B. O. Update on Human Safety and the Environmental Impact of Physical and Chemical Sunscreen Filters <https://practicaldermatology.com/articles/2019-feb/update-on-human-safety-and-the-environmental-impact-of-physical-and-chemical-sunscreen-filters> (lu le 2021 -04 -17).
- (76) Wang, J.; Pan, L.; Wu, S.; Lu, L.; Xu, Y.; Zhu, Y.; Guo, M.; Zhuang, S. Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2016**, *13* (8), 782. <https://doi.org/10.3390/ijerph13080782>.
- (77) Afssaps. Avis de l'Afssaps relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques de protection solaire http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c22cbd662abd00214ac17e48a8bb1dae.pdf; 2011.
- (78) Schlumpf, M.; Schmid, P.; Durrer, S.; Conscience, M.; Maerker, K.; Henseler, M.; Gruetter, M.; Herzog, I.; Reolon, S.; Ceccatelli, R.; Faass, O.; Stutz, E.; Jarry, H.; Wuttke, W.; Lichtensteiger, W. Endocrine Activity and Developmental Toxicity of Cosmetic UV Filters—an Update. *Toxicology* **2004**, *205* (1–2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.06.043>.
- (79) Schlumpf, M.; Cotton, B.; Conscience, M.; Haller, V.; Steinmann, B.; Lichtensteiger, W. In Vitro and in Vivo Estrogenicity of UV Screens. *Environ. Health Perspect.* **2001**, *6*. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109239>.
- (80) Schreurs, R. H. M. M. Interaction of Polycyclic Musks and UV Filters with the Estrogen Receptor (ER), Androgen Receptor (AR), and Progesterone Receptor (PR) in Reporter Gene Bioassays. *Toxicol. Sci.* **2004**, *83* (2), 264–272. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi035>.
- (81) Matouskova, K.; Jerry, D. J.; Vandenberg, L. N. Exposure to Low Doses of Oxybenzone during Perinatal Development Alters Mammary Gland Morphology in Male and Female Mice. *Reprod. Toxicol.* **2020**, *92*, 66–77. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.08.002>.
- (82) Suzuki, T.; Kitamura, S.; Khota, R.; Sugihara, K.; Fujimoto, N.; Ohta, S. Estrogenic and Antiandrogenic Activities of 17 Benzophenone Derivatives Used as UV Stabilizers and Sunscreens. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2005**, *203* (1), 9–17.

<https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.07.005>.

- (83) Nashev, L. G.; Schuster, D.; Laggner, C.; Sodha, S.; Langer, T.; Wolber, G.; Odermatt, A. The UV-Filter Benzophenone-1 Inhibits 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 3: Virtual Screening as a Strategy to Identify Potential Endocrine Disrupting Chemicals. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *79* (8), 1189–1199. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.12.005>.
- (84) Watanabe, Y.; Kojima, H.; Takeuchi, S.; Uramaru, N.; Sanoh, S.; Sugihara, K.; Kitamura, S.; Ohta, S. Metabolism of UV-Filter Benzophenone-3 by Rat and Human Liver Microsomes and Its Effect on Endocrine-Disrupting Activity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2015**, *282* (2), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.12.002>.
- (85) Suh, S.; Pham, C.; Smith, J.; Mesinkovska, N. A. The Banned Sunscreen Ingredients and Their Impact on Human Health: A Systematic Review. *Int. J. Dermatol.* **2020**, *59* (9), 1033–1042. <https://doi.org/10.1111/ijd.14824>.
- (86) Wolff, M. S.; Engel, S. M.; Berkowitz, G. S.; Ye, X.; Silva, M. J.; Zhu, C.; Wetmur, J.; Calafat, A. M. Prenatal Phenol and Phthalate Exposures and Birth Outcomes. *Environ. Health Perspect.* **2008**, *116* (8), 1092–1097. <https://doi.org/10.1289/ehp.11007>.
- (87) Huo, W.; Cai, P.; Chen, M.; Li, H.; Tang, J.; Xu, C.; Zhu, D.; Tang, W.; Xia, Y. The Relationship between Prenatal Exposure to BP-3 and Hirschsprung's Disease. *Chemosphere* **2016**, *144*, 1091–1097. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.09.019>.
- (88) Buckley, J. P.; Quirós-Alcalá, L.; Teitelbaum, S. L.; Calafat, A. M.; Wolff, M. S.; Engel, S. M. Associations of Prenatal Environmental Phenol and Phthalate Biomarkers with Respiratory and Allergic Diseases among Children Aged 6 and 7 Years. *Environ. Int.* **2018**, *115*, 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.03.016>.
- (89) Fediuk, D. J.; Wang, T.; Raizman, J. E.; Parkinson, F. E.; Gu, X. Tissue Deposition of the Insect Repellent DEET and the Sunscreen Oxybenzone From Repeated Topical Skin Applications in Rats. *Int. J. Toxicol.* **2010**, *29* (6), 594–603. <https://doi.org/10.1177/1091581810380147>.
- (90) Axelstad, M.; Boberg, J.; Hougaard, K. S.; Christiansen, S.; Jacobsen, P. R.; Mandrup, K. R.; Nellemann, C.; Lund, S. P.; Hass, U. Effects of Pre- and Postnatal Exposure to the UV-Filter Octyl Methoxycinnamate (OMC) on the Reproductive, Auditory and Neurological Development of Rat Offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2011**, *250* (3), 278–290. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.10.031>.
- (91) Jiménez-Díaz, I.; Molina-Molina, J. M.; Zafra-Gómez, A.; Ballesteros, O.; Navalón, A.; Real, M.; Sáenz, J. M.; Fernández, M. F.; Olea, N. Simultaneous Determination of the UV-Filters Benzyl Salicylate, Phenyl Salicylate, Octyl Salicylate, Homosalate, 3-(4-Methylbenzylidene) Camphor and 3-Benzylidene Camphor in Human Placental Tissue by LC–MS/MS. Assessment of Their in Vitro Endocrine Activity. *J. Chromatogr. B* **2013**, *936*, 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.08.006>.
- (92) Schreurs, R.; Lanser, P.; Seinen, W.; van der Burg, B. Estrogenic Activity of UV Filters Determined by an in Vitro Reporter Gene Assay and an in Vivo Transgenic Zebrafish Assay. *Arch. Toxicol.* **2002**, *76* (5), 257–261. <https://doi.org/10.1007/s00204-002-0348-4>.
- (93) Seidlovawuttke, D.; Jarry, H.; Christoffel, J.; Rimoldi, G.; Wuttke, W. Comparison of Effects of Estradiol (E2) with Those of Octylmethoxycinnamate (OMC) and 4-Methylbenzylidene Camphor (4MBC) — 2 Filters of UV Light – on Several Uterine, Vaginal and Bone Parameters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2006**, *210* (3), 246–254.

<https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.05.006>.

(94) Schmutzler, C.; Hamann, I.; Hofmann, P. J.; Kovacs, G.; Stemmler, L.; Mentrup, B.; Schomburg, L.; Ambrugger, P.; Grüters, A.; Seidlova-Wuttke, D.; Jarry, H.; Wuttke, W.; Köhrle, J. Endocrine Active Compounds Affect Thyrotropin and Thyroid Hormone Levels in Serum as Well as Endpoints of Thyroid Hormone Action in Liver, Heart and Kidney. *Toxicology* **2004**, *205* (1–2), 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.06.041>.

(95) Klammer, H.; Schlecht, C.; Wuttke, W.; Schmutzler, C.; Gotthardt, I.; Köhrle, J.; Jarry, H. Effects of a 5-Day Treatment with the UV-Filter Octyl-Methoxycinnamate (OMC) on the Function of the Hypothalamo-Pituitary–Thyroid Function in Rats. *Toxicology* **2007**, *238* (2–3), 192–199. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.06.088>.

(96) Verhulst, L.; Goossens, A. Cosmetic Components Causing Contact Urticaria: A Review and Update. *Contact Dermatitis* **2016**, *75* (6), 333–344. <https://doi.org/10.1111/cod.12679>.

(97) Manasfi, T.; Coulomb, B.; Ravier, S.; Boudenne, J.-L. Degradation of Organic UV Filters in Chlorinated Seawater Swimming Pools: Transformation Pathways and Bromoform Formation. *Environ. Sci. Technol.* **2017**, *51* (23), 13580–13591. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b02624>.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Constance Depussay,

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

21201639

41

N° Étudiant :

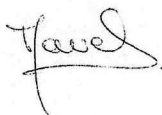
N° Thèse :

Nom et Prénom : Depussay Constance

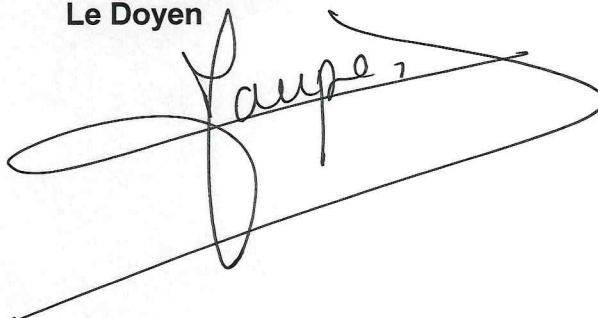
Sujet : Impacts des filtres solaires sur l'environnement et la santé humaine :
cas de l'oxybenzone et de l'octinoxate
.....
.....

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : DEPUSSAY, CONSTANCE	N° 41
<p align="center">TITRE DE LA THÈSE :</p> <p align="center">Impacts des filtres solaires sur l'environnement et la santé humaine : cas de l'oxybenzone et de l'octinoxate</p>	
<p align="center">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>Les Palaos, îles de Micronésie, ont interdit en 2020 l'importation, la fabrication et la vente de tous les « écrans solaires toxiques pour les récifs ». Cette loi sur l'éducation au tourisme responsable de la République des Palaos prévoit l'interdiction de dix substances dont l'oxybenzone (structure benzophénone) et de l'octinoxate (dérivé phénolique) dans le but de protéger les coraux, nécessaires à l'écosystème et prisés par de nombreux plongeurs. Les gouvernements d'Hawaï et des îles d'Aruba et Bonaire interdisent eux aussi l'utilisation et la vente de crèmes solaires contenant de l'oxybenzone ou de l'octinoxate sur leur territoire. Ces deux filtres solaires organiques sont largement utilisés dans les produits de protection solaire ou en tant que protecteur de formule. Les risques de cancer de la peau dus à l'exposition aux rayons UV font de ce débat une équation complexe entre santé humaine et protection de l'environnement. Dans ce contexte, il semble intéressant de faire un état des lieux des études traitant de l'oxybenzone et de l'octinoxate. Premièrement, ces filtres ont été détectés dans le biote et les eaux douces et marines dans des régions peuplées et non peuplées, ce qui confirme leur présence mondiale. L'impact négatif de l'oxybenzone et de l'octinoxate sur les récifs coralliens a été mis en évidence au travers de différentes études citées dans cette thèse. Des études suggèrent que l'octinoxate a des effets sur le système endocrinien et neurotoxiques sur plusieurs espèces marines. Deuxièmement, l'impact de ces filtres sur l'Homme a lui aussi été étudié, et est détaillé ici. L'absorption systémique de l'oxybenzone est une évidence. De l'oxybenzone fut détecté dans des échantillons d'urines et de lait maternel. Divers essais biologiques <i>in vivo</i>, <i>in vitro</i> et <i>in silico</i>, ont montré de multiples effets perturbateurs endocriniens des benzophénones. Pour répondre à cet important enjeu environnemental et aux demandes des consommateurs, les industries cosmétiques se doivent d'innover en créant des produits de protection solaire avec un impact minimum sur l'environnement.</p>	
<p>MOTS-CLÉS : <i>Filtres UV, Oxybenzone, Octinoxate, Environnement, Coraux, Espèces marines, Crème solaire</i></p>	
<p align="center">JURY</p> <p>PRÉSIDENT : Mme Emilie Munnier, MCF-HDR Pharmacie Galénique, UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours, Pharmacien</p> <p>MEMBRES :</p> <p>Directrice de thèse : Mme Sylvie Mavel, MCF-HDR Chimie Thérapeutique, UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours</p> <p>Mme Leslie Boudesocque, MCF-HDR Pharmacognosie, UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours</p> <p>Mme Clémence Damiet, Pharmacien titulaire, Pharmacie de l'Avenir</p>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Tours, le 7 juin 2021</p>	