Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à la faculté de Pharmacie
de DIJON

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 29 juin 2016

par

BOGÉ Anne-Laure

Née le 4 juin 1992 à BESANÇON (25)

PRODUITS SOLAIRES : QUELS SONT LES EFFETS DES NANOPARTICULES SUR LA SANTÉ ?

Jury : Mme CHAMBIN Odile (Président)
Mme GUYOT Caroline (Directeur)
Mme FLOURIOT Marie (Membre invité)

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à la faculté de Pharmacie
de DIJON

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 29 juin 2016

par

BOGÉ Anne-Laure

Née le 4 juin 1992 à BESANÇON (25)

PRODUITS SOLAIRES : QUELS SONT LES EFFETS DES NANOPARTICULES SUR LA SANTÉ ?

Jury : Mme CHAMBIN Odile (Président)
Mme GUYOT Caroline (Directeur)
Mme FLOURIOT Marie (Membre invité)

LISTE DES ENSEIGNANTS

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie
ANNÉE 2015/2016
Vice-Doyen : M. Yves ARTUR

Professeurs

ARTUR Yves	Biochimie générale et clinique
CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth	Pharmacognosie
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
MARIE Christine	Physiologie
OFFER Anne-Claire	Pharmacognosie
TAN Kimny	Chimie thérapeutique
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc	Physiologie
BELON Jean-Paul	Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAOUI Ali	Pharmacotechnie
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BETELLI Laetitia	Chimie analytique
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
CACHIA Claire	Biomathématiques
COLLIN Bertrand	Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUELDRY Serge	Biologie cellulaire
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
SEIGNEURIC Renaud	Biophysique
TABUTIAUX Agnès	Droit et Economie de la Santé
VIENNEY Fabienne	Biophysique

WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu	Pharmacie clinique
FAGNONI Philippe	Pharmacie clinique
LIRUSSI Frédéric	Toxicologie, toxicovigilance
SAUTOUR Marc	Biodiversité végétale et fongique
SCHMITT Antonin	Pharmacologie, Pharmacie clinique

PRCE

ROUXEL Virginie	Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire	Bactériologie
CRANSAC Amélie	Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra

NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre, des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la maladie et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Je remercie Mme Odile CHAMBIN, pharmacien enseignant-chercheur à la faculté des Sciences de Santé à DIJON, d'avoir accepté de me soutenir lors de l'élaboration de cette thèse et de présider ce jury. Merci infiniment pour vos conseils et nombreuses relectures. Votre soutien et votre accompagnement personnalisé envers chaque étudiant en pharmacie est admirable. Vous resterez, dans mes souvenirs, comme une personnalité-clé de mes six années d'études. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect le plus profond.

Je remercie Mme Caroline GUYOT, pharmacien directrice régionale formation - Laboratoires Avène©, pour avoir accepté d'être la directrice de ma thèse. Vos interventions à la faculté des Sciences de Santé à DIJON sur la dermo-cosmétique sont très captivantes et enrichissantes. Merci pour votre aide et vos relectures profitables.

Je remercie Mme Marie FLOURIOT, pharmacien titulaire et maître de stage, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre accompagnement et vos encouragements tout au long de mon stage de fin d'études furent remarquables. Ce stage au sein de la pharmacie Poincaré m'a permis de mettre en pratique l'ensemble de ma formation et d'apprécier pleinement le métier de pharmacien d'officine.

DÉDICACES

À mes parents, merci pour votre soutien infaillible depuis le début. Vous êtes un support vital pour moi. Vous m'apportez un appui, une protection, un secours. Merci pour cette thèse que vous avez vue grandir pas à pas, pour vos rappels à l'ordre afin que j'y travaille, pour vos nombreuses et parfois difficiles relectures car je n'ai pas toujours été très agréable... Je vous aime.

À ma sœur, malgré des différences nous nous sommes retrouvées. Merci d'être là et de ton soutien durant toutes ces années et particulièrement la dernière. Le choix d'un sujet concernant la dermo-cosmétique est pour toi.

À mes grands-parents, les Chaumontais et les Moulinois, et mes oncles. Vos encouragements et votre confiance en moi ont contribué à ma réussite. Malheureusement, cet hiver papi Armand nous a quitté, curieux de toutes les connaissances, il aurait adoré cette thèse.

À Julie, mon amie d'enfance qui compte tellement à mes yeux. Malgré la distance ton amitié est chère à mon cœur.

À Flora, mon amie pharma avec qui je partage mes bonheurs et mes malheurs. Merci d'être mon pilier depuis la PACES.

Aux amies de la faculté, Élodie, Gwennola et Mylène ; ces années sont passées plus rapidement et bien plus agréablement en votre compagnie. Cette fin d'études ne signifie pas que l'on s'oublie !

À la pharmacie Poincaré à DIJON, vous êtes une équipe formidable. Vous m'avez transmis un véritable savoir-faire et savoir-être. Merci à M. HENRIOT, Carine, Marie, Émilie, Fred, Véro et Momo, pour vos conseils professionnels comme personnels et votre gentillesse envers moi. Je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour moi.

À ma KMX qui a tenté, en vain, de m'empêcher de soutenir ma thèse...

SOMMAIRE

INTRODUCTION p.11

LA PEAU ET LE SOLEIL p.12

I- La physiologie de la peau p.12
1- La structure de la peau p.12
2- Les fonctions de la peau p.16
II- L'absorption percutanée p.23
1- La pénétration et l'absorption p.23
2- Les variabilités intra et interindividuelles p.25
III- Le soleil p.26
1- Le rayonnement solaire p.26
2- Les effets bénéfiques p.28
3- Les effets néfastes p.29
4- La photoprotection naturelle p.35

LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE p.38

I- Les généralités p.38
II- Les types et formulations p.41
1- La composition p.41
2- Les formes galéniques p.44
III- La dangerosité des produits p.46
1- La tolérance locale p.46
2- Les effets systémiques p.46
IV- Les conseils associés p.49

LES NANOPARTICULES DANS LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE p.50

I- Les généralités p.50
1- Les définitions p.51
2- Les caractéristiques p.53
II- Les principales nanoparticules des produits solaires p.55
1- La réglementation p.55
2- Le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc p.56
3- Le MBBT p.60
III- Les risques potentiels des nanoparticules : le dioxyde de titane, l'oxyde de zinc et le MBBT p.61
1- Les dangers des particules ultrafines p.61
2- Le classement du dioxyde de titane comme carcinogène possible p.61
3- Les toxicités des nanoparticules selon la voie d'exposition p.62
IV- Les recommandations p.74

L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT INTERESSÉ OU INQUIET p.76

I- Les interrogations p.76
II- Les réponses à apporter p.77

CONCLUSIONS p.79

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AFSSET : agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

CEE : communauté économique européenne

CIRC : centre international de recherche sur le cancer

CPUVA : coefficient de protection contre les UVA

FPS : facteur de protection solaire

g/cm² : gramme par centimètre carré

INCA : institut national du cancer

INRS : institut national de recherche et de sécurité

IR : infrarouge

kilos : kilogrammes

µm : micromètre

nm : nanomètre

m² : mètre carré

MBBT : methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol

PABA : acide para-aminobenzoïque

SPF : sun protective factor

TiO_2 : dioxyde de titane

UV : ultraviolet

UVA : ultraviolet de type A

UVB : ultraviolet de type B

UVC : ultraviolet de type C

ZnO : oxyde de zinc

INTRODUCTION

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé primordial au sein de la société française. Grâce à la rigueur de ses six années d'études de santé et d'immersion en milieu professionnel, il fait preuve de nombreuses compétences et d'un sens critique essentiel. Ses connaissances, sa proximité et ses qualités d'écoute le rendent très apprécié de ses concitoyens.

Suite à de nombreuses affaires médicales et paramédicales au sujet du Médiator® ou des parabens par exemple, les patients deviennent de plus en plus sceptiques vis à vis des industriels et des produits commercialisés, même en pharmacie. Le pharmacien d'officine doit alors intervenir en répondant aux interrogations des patients, en lien avec leur santé, dans le but les éclairer, de les rassurer, et de leur permettre d'améliorer leur vie quotidienne.

Les nanoparticules sont devenues un sujet d'actualité de santé publique depuis que les agglomérations connaissent des pics de pollution due aux particules fines. La majorité de la population est consciente aujourd'hui que les particules fines en général, causent des problèmes respiratoires et, à long terme, des cancers. Or, actuellement la révolution nanoparticulaire touche de nombreux produits. Certains produits solaires commercialisés en pharmacie contiennent des nanoparticules.

Se pose alors cette question : quels sont les effets des nanoparticules contenues dans les produits solaires sur la santé ?

Pour répondre avec discernement à cette interrogation, notre démarche intellectuelle a procédé par étapes successives : connaître la peau et le soleil ; les produits solaires nécessaires à la protection de la peau, puis la définition des nanoparticules, leur place dans les produits solaires et leurs impacts sur la santé. La proposition d'un accompagnement et de conseils aux patients en matière de protection solaire finalise cette étude.

LA PEAU ET LE SOLEIL

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain. D'une surface de près de 2 m², c'est un tissu souple, résistant, extensible et imperméable (1). C'est un des organes les plus importants en raison de son poids de 5 kilos mais aussi de sa contribution au bon fonctionnement du corps humain grâce à ses différentes fonctions essentielles (2).

La peau est en permanence exposée au soleil et dispose de caractéristiques spécifiques afin de tirer profit du soleil mais la peau doit aussi s'en protéger au risque d'une altération des cellules, ce qui peut conduire par exemple à un cancer cutané.

Nous allons d'abord décrire les différentes structures de la peau afin de comprendre les fonctions qui en découlent, puis aborder les effets du soleil sur la peau.

I- LA PHYSIOLOGIE DE LA PEAU

La peau est un organe dont le fonctionnement a deux desseins (2) :

- assurer la communication entre notre organisme et le milieu environnant
- protéger notre organisme des agressions extérieures.

Pour mieux appréhender les fonctions de cette enveloppe vivante, voyons sa structure.

1- LA STRUCTURE DE LA PEAU

La peau est formée de deux parties (figure n°1) (2) :

- l'épiderme qui est la tranche superficielle externe, le derme qui est une partie plus épaisse et l'hypoderme qui est la couche la plus profonde
- les annexes cutanées.

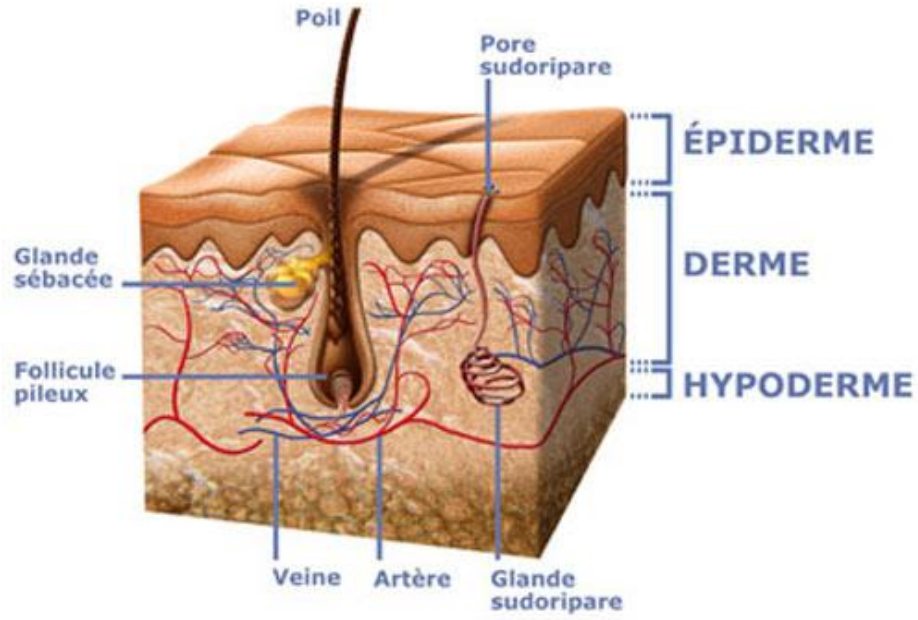


Figure n°1 Coupe de peau humaine

www.savoirs.essonne.fr

a- L'ÉPIDERME

Au plus proche du milieu extérieur se trouve l'épiderme. C'est un épithélium de revêtement stratifié, pavimenteux, en continuel renouvellement (2). Il repose sur le derme par la jonction dermo-épidermique (3).

L'épiderme est composé de quatre types cellulaires (figure n°2) (4) :

- les kératinocytes
- les mélanocytes
- les cellules immunocompétentes (cellules de Langerhans et lymphocytes)
- les cellules de Merkel.

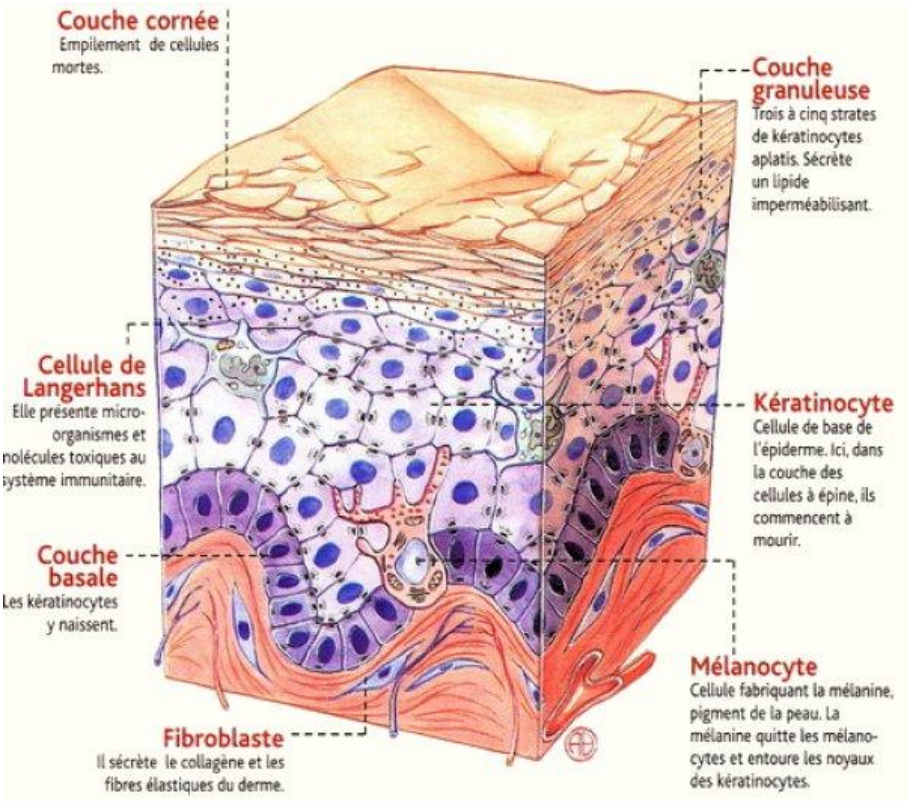


Figure n°2 Coupe de peau humaine montrant les différentes cellules

acces.ens.lyon.fr

Chaque type cellulaire a une fonction bien particulière indispensable au bon développement de la peau et à l'optimisation de son fonctionnement :

- Les kératinocytes se répartissent en quatre couches de la plus profonde à la plus superficielle au sein de l'épiderme (5) :
  - la couche basale ou *stratum basal*
  - la couche spineuse ou *stratum spinosum*
  - la couche granuleuse ou *stratum granulosum*
  - la couche cornée ou *stratum corneum*.

  Cette stratification correspond aux changements de formes et d'aspects des kératinocytes lorsqu'ils migrent en se différenciant, de la profondeur vers la superficie de l'épiderme. Les kératinocytes voyagent ainsi au sein de l'épiderme pendant environ trois semaines (4). Lorsqu'ils atteignent la surface, on observe une desquamation de l'épiderme. Cette desquamation due aux kératinocytes permet le renouvellement de la peau (3).

- Les mélanocytes constituent la deuxième population cellulaire de l'épiderme. Ils sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme (4).
- Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme font partie des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T. Ces cellules sont transépithéliales (4).
- Les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs toujours au contact de terminaisons nerveuses. Elles sont situées dans la couche basale (3). Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds ce qui explique la grande sensibilité au toucher dont disposent ces parties du corps humain (2).

b- LE DERME

En dessous de la couche basale de l'épiderme se trouve le derme. Il est considéré comme le châssis de la peau, le tissu de soutien. Le derme est formé de cellules fixes (fibroblastes) et de vaisseaux sanguins contenant des cellules mobiles (cellules sanguines). Les fibroblastes synthétisent les fibres de collagène et d'élastine qui forment la solidité de cette charpente (3). Les vaisseaux sanguins quant à eux, sillonnent le derme alors que l'épiderme n'en contient pas (2). Cette vascularisation, permet d'apporter de l'énergie et des nutriments indispensables à l'épiderme.

c- L'HYPODERME

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. On dit communément qu'elle contient des graisses (2). En effet, ses cellules nommées adipocytes sont spécialisées dans l'accumulation et le stockage des graisses (3).

d- LES ANNEXES CUTANÉES

En sus des trois couches constituant la peau, des annexes cutanées jalonnent cet organe.

Les annexes cutanées regroupent les phanères (ongles et poils) et les glandes cutanées.

Il existe plusieurs types de glandes cutanées :

- les glandes sudoripares eccrines
- les glandes sudoripares apocrines
- les glandes sébacées (2).

Les glandes sébacées forment avec les poils, les follicules pilosébacés. Ces glandes sont composées de sébocytes qui produisent les lipides formant le sébum à la surface de la peau. Ce sébum participe à l'assemblage du film hydrolipidique cutané (2,3).

Les glandes sudoripares apocrines sont annexées aux follicules pilosébacés dans certaines régions du corps comme les plis axillaires (2,3).

Les glandes sudoripares eccrines restent, quant à elle, indépendantes des poils (2).

En ce qui concerne les phanères, les poils disposent d'un cycle pilaire qui comprend trois phases : la phase anagène, catagène et télogène (2). Pour finir, les ongles ; ils ont de multiples fonctions comme la protection, un plan fixe de contre-pression de la sensibilité pulpaire tactile, un rôle agressif ou esthétique (2).

2- LES FONCTIONS DE LA PEAU

Les fonctions de la peau sont essentielles à la survie de l'organisme. Elles découlent de la structure particulière de la peau que nous avons vue précédemment. Ces fonctions sont nombreuses et toute altération de la peau retentit sur une ou plusieurs activités (2).

a- LA PROTECTION

Quand on parle de la peau, on pense en premier à la barrière cutanée. Cette barrière physique sépare le milieu extérieur de l'intérieur du corps.

Elle permet (2) :

- d’éviter la perte de fluide corporel mais aussi de contrôler l'entrée de substances en prenant le rôle de membrane semi-perméable au contact d’un liquide extérieur
- de se protéger des traumatismes mécaniques, des toxines chimiques, des rayons du soleil, des agents infectieux.

La barrière cutanée est schématiquement représentée par des couches de cellules aplaties raccordées entre elles par des jonctions serrées avec un ciment (ou cément) extracellulaire composé principalement de lipides (2). Ce schéma symbolise la couche cornée ou *stratum corneum*. C'est la partie « morte » de l'épiderme. Le rôle protecteur de la couche cornée est le produit de modifications biochimiques, métaboliques et immunologiques au sein de cette partie de la peau. Ces mutations ont lieu dans les kératinocytes tout au long de leur migration de la couche basale à leur desquamation finale. Les kératinocytes perdent leur noyau et se transforment alors en cornéocytes qui constituent la couche cornée (2). Les cornéocytes sont des cellules sans noyau, dites « mortes », mais fonctionnelles, réunies entre elles par un cément, l'ensemble donnant à l'épiderme une fonction de barrière (4).

La fonction barrière de la couche cornée est renforcée à sa surface par la présence d'un film invisible. Ce film est constitué d'un mélange de sueur et de sébum, d'où son nom de film hydrolipidique. Il rend la peau pratiquement imperméable à l'eau mais il laisse passer des petites molécules permettant ainsi d'appliquer certains médicaments et cosmétiques (2).

Il n'y a pas seulement l'épiderme qui joue un rôle dans la fonction de protection. L'hypoderme, lui, permet d'amortir les chocs et sert de protection vis-à-vis du froid par isolation (2).

b- L'ORGANE DE SYNTHÈSE DE LA VITAMINE D

La peau contribue à la synthèse de nombreux composés comme la sueur ou les mélanines. Voyons maintenant la synthèse de la vitamine D.

La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'homéostasie phosphocalcique et le bon développement du squelette (3).

L'homéostasie phosphocalcique est l'équilibre entre deux composés qui sont le calcium et le phosphore. Ceux-ci participent à la constitution mais aussi à la résorption osseuse. Dans ce domaine, le rachitisme est la conséquence d'un déficit en vitamine D lié à une carence en calcium. Il se manifeste par des déformations osseuses des membres inférieurs, du thorax, un retard de croissance et parfois des convulsions (6).

La vitamine D provient de deux sources capitales : l'alimentation et l'exposition solaire. Les poissons gras constituent la principale source alimentaire (6). On estime qu'une exposition au soleil de 5 à 10 minutes deux à trois fois par semaine lors d'une journée ensoleillée d'été d'une petite partie du corps, accompagnée d'une alimentation diversifiée, permet la synthèse d'une quantité maximale de vitamine D (7).

Au niveau de l'exposition solaire, les kératinocytes stimulés par les UV transforment alors un précurseur de la vitamine D en une substance qui va poursuivre son activation dans l'organisme. Cette étape est indispensable au cycle de la vitamine D (2). L'exposition solaire est la principale source de vitamine D de l'organisme. L'alimentation constitue un apport indispensable mais non suffisant (3).

Toutes les fonctions de cette vitamine ne sont pas encore élucidées. Le récepteur à la vitamine D est présent sur de très nombreuses cellules de l'organisme et plus de 200 gènes répondent à la vitamine D. Via l'activation de récepteurs, la différenciation, la prolifération et l'apoptose de la cellule sont alors modifiées (8).

À la fin du 19ème siècle, il a été démontré que la photosynthèse optimale de la vitamine D était obtenue en s'exposant dans des conditions courantes. Puis, au début du 20ème siècle, les irradiations ultraviolettes ont été préconisées pour traiter le rachitisme (pathologie du système osseux).

On sait maintenant que parmi les différents rayons du soleil, ce sont les UVB qui sont indispensables à la production corporelle de vitamine D (8).

Récemment il a été conclu que l'exposition au soleil naturel « dans la vraie vie » permet d'obtenir un taux correct de vitamine D chez la majorité des personnes. Cette exposition est décrite comme trois marches extérieures d'une demi-heure par semaine

avec des vêtements (8). Même si la photoproduction de vitamine D est essentielle, son taux est également lié aux facteurs géographiques, au mode de vie (habitudes alimentaires), à l'âge et aux prises médicamenteuses. Ces facteurs expliquent la variabilité interindividuelle (8). Malheureusement il n'existe pas aujourd'hui de définition consensuelle des normes et aucune définition précise de la notion d'insuffisance en vitamine D. Il n'existe pas non plus d'arguments scientifiques solides démontrant une relation de cause à effet entre le déficit en vitamine D et les pathologies humaines, excepté pour le cancer colorectal (ainsi que bien sûr pour les troubles squelettiques et du métabolisme phosphocalcique). Par ailleurs, aucun argument n'existe en faveur d'un effet préventif des expositions solaires ou de la vitamine D sur la mortalité liée à des affections cancéreuses, cardiovasculaires ou dysimmunitaires (8).

Concernant les supplémentations en vitamine D, une certaine prudence est de mise. En effet, de hautes doses prolongées provoqueraient des calculs urinaires et des calcifications vasculaires et tissulaires. En cas de déficit avéré en vitamine D, une supplémentation orale doit être donnée et en aucun cas des expositions aux ultraviolets naturels ou artificiels ne doivent être préconisées (8).

À ce jour, les études ont montré que la photoprotection externe (utilisation de produits de protection solaire) n'affecte pas les taux circulants de vitamine D et réduit le risque de cancers cutanés et de photovieillissement (8).

c- LA SYNTHÈSE DE MÉLANINES

Les mélanocytes ont pour fonction la synthèse des mélanines : les phéomélanines et les eumélanines. Leur production s'effectue dans des organites intracellulaires des mélanocytes, les mélanosomes. Puis les mélanines sont transférées aux kératinocytes (figure n°3).

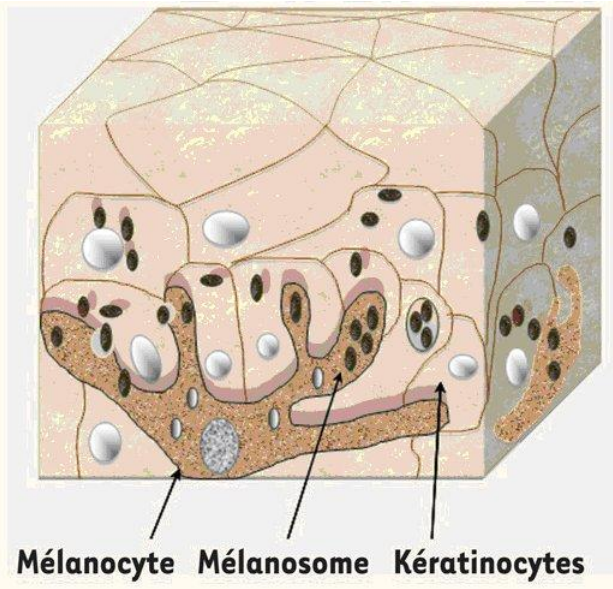


Figure n°3 Coupe de peau humaine montrant la synthèse de mélanine

acces.ens.lyon.fr

Les mélanines ont deux fonctions (4) :

- donner à la peau sa pigmentation constitutive, naturelle
- protéger la peau des radiations lumineuses.

Concernant la pigmentation, les phéomélanines sont des pigments jaune-rouge et les eumélanines des pigments brun-noir (4). On peut alors en déduire que les peaux claires disposent d'un plus grand nombre de phéomélanines que d'eumélanines et inversement pour les peaux foncées.

Les mélanines participent à la défense de la peau vis à vis du soleil via ce qu'on nomme la photoprotection naturelle. Les eumélanines ont un rôle bénéfique contrairement aux phéomélanines qui sont carcinogènes sous l'action des rayons lumineux. Il existe une variation interindividuelle concernant la répartition entre les eumélanines et les phéomélanines. Cette variation de répartition (et non de densité) et de qualité des pigments définit les phototypes cutanés décrits plus loin (4). Cette photoprotection naturelle sera détaillée dans un chapitre suivant.

d- LE MAINTIEN DE LA TEMPÉRATURE CORPORELLE

La peau est la zone privilégiée d'échanges thermiques entre le corps humain et l'extérieur. Elle permet le maintien constant de la température interne concourant au bon fonctionnement du corps (3).

Les glandes eccrines produisent la sueur qui a pour principale tâche de réguler la température corporelle en refroidissant l'organisme. Le rafraîchissement, engendré par l'évaporation en surface de la sueur (transpiration), permet d'éliminer l'excès de chaleur produit lors d'un effort ou par le milieu ambiant (2,3).

La sécrétion de sueur augmente si la température est élevée et diminue lorsque celle-ci décroit (2).

e- UNE RÉSERVE ÉNERGETIQUE

L'énergie du corps humain provient généralement des graisses. Or l'hypoderme est constitué de graisses. Contenues dans les adipocytes de l'hypoderme, elles peuvent être remises en circulation lors d'un effort intense ou lors d'une déficience en apport énergétique. Ces graisses sont alors transformées en énergie (3).

f- UN ORGANE IMMUNITAIRE

Les cellules de Langerhans font partie du groupe des cellules présentatrices d'antigènes. Elles ont alors pour objectif de capturer des exoantigènes et de les présenter aux lymphocytes T (2,4). Les kératinocytes sont capables d'exprimer également des antigènes, ce qui confère à la peau un système de défense immunitaire à part entière (2).

g- UN ORGANE SENSORIEL

La peau est l'organe des sens le plus étendu de l'organisme.

Ses nombreuses terminaisons nerveuses contenues dans l'épiderme permettent de disposer de mécanorécepteurs, de thermorécepteurs et de nocicepteurs (3). La peau a alors une sensibilité à la pression, à la chaleur et à la douleur (2).

h- UN ORGANE DE VASCULARISATION

Au sein des diverses couches de la peau, seul le derme est vascularisé. Ces vaisseaux sanguins représentent 10 % du sang d'un adulte. Ils se contractent lors d'un exercice afin d'expulser le sang du derme vers les muscles pour favoriser leur apport sanguin. Mais ils jouent également un rôle dans la thermorégulation en se dilatant en cas d'excès de chaleur ou via la vasoconstriction si du froid est détecté (2).

i- UN ORGANE MODULANT L'HUMEUR

Via les endorphines sécrétées par les kératinocytes, et sous l'action des UV, la peau participe à la régulation thymique de l'individu (2).

j- UN ORGANE DE RELATION SOCIALE ET DE LA COMMUNICATION

À travers sa couleur, son odeur, sa texture, la peau transmet des messages sociaux et sexuels (2).

Après avoir décrit la structure de la peau et les fonctions qui en découlent, étudions comment des substances passent à travers la peau afin d'atteindre leur organe cible.

II- L'ABSORPTION PERCUTANÉE

La barrière protectrice de la peau n'est pas absolue. Elle est, en effet, perméable à pratiquement toutes les substances, cependant son degré de perméabilité varie. Ce degré de perméabilité dépend de l'état de la peau (saine, lésée...), des propriétés physico-chimiques de la substance (masse moléculaire, lipophilie...) et de la formulation par laquelle le composé entre en contact avec la peau (excipient...) (9).

1- LA PÉNÉTRATION ET L'ABSORPTION

L'absorption percutanée correspond au passage d'un composé à travers la peau depuis le milieu extérieur jusqu'au sang. On observe, en premier lieu, une pénétration puis une résorption par la circulation sanguine ou lymphatique depuis le derme. La pénétration se définit par une diffusion passive à travers chaque structure de la peau, puis la substance atteint la circulation sanguine où elle est éliminée ou stockée (9).

Deux voies se distinguent dans la pénétration cutanée. Les substances passent, soit à travers les espaces intercellulaires de la couche cornée et à travers les cellules cornées (voie transépidermique), soit à travers les annexes cutanées (voie transannexielle). Globalement une substance utilise les deux voies ; c'est à dire un passage transépidermique et un passage par les annexes mais le passage transépidermique est majoritaire (9).

Naturellement, la peau s'oppose à la pénétration de substances exogènes et à la perte de substances endogènes. Cependant, tout changement structurel ou fonctionnel de la peau peut engendrer une perturbation de la fonction barrière et donc avoir des conséquences en termes de pénétration (9).

Le passage d'un composé à travers la peau se fait essentiellement par diffusion passive et est influencé par plusieurs paramètres (9) :

- la structure de la substance qui diffuse (solubilité, taille moléculaire, masse moléculaire, point de fusion, aptitude à se fixer sur les protéines, réactivité chimique)
- l'organisation structurale hétérogène de la peau.

Dans le corps humain, beaucoup de molécules subissent un effet de premier passage, c'est à dire une métabolisation du composé. En ce qui concerne la peau, il existe un éventuel effet de premier passage transcutané mal connu. Cet effet de premier passage est dû à des enzymes situées au sein de l'épiderme. Il peut engendrer une inactivation du composé ou des réactions secondaires générales ou locales (9).

a- LA PÉNÉTRATION TRANSÉPIDERMIQUE

En matière de pénétration transépidermique, c'est la couche cornée qui joue le rôle fondamental. La structure de cette couche permet de définir les diffusions possibles. Les substances hydrophiles sont plutôt attirées par les cellules cornées car elles sont de nature hydrophile, alors que le ciment est plutôt lipophile, ce qui a pour effet de retenir les corps lipophiles (9).

b- LA PÉNÉTRATION À TRAVERS LES ANNEXES CUTANÉES

Cette voie s'intéresse aux follicules pilosébacés et aux glandes sudoripares qui parsèment la couche cornée sur une grande partie du corps humain.

Pour ce qui concerne les glandes sudoripares : elles pourraient intervenir dans les mécanismes de diffusion des électrolytes principalement.

Au niveau des follicules pilosébacés : plusieurs zones se distinguent en fonction de leur densité ce qui va moduler cette pénétration. Les zones possédant une forte densité en follicules pilosébacés (cuir chevelu, aisselles, visage) disposent d'une perméabilité supérieure à celle des sites moins pourvus (avant-bras) ou totalement dépourvus (paumes, plantes). Cette voie est prépondérante surtout pour les molécules peu diffusibles à travers la couche cornée. Par exemple, la caféine ou l'acide benzoïque sont absorbés d'une façon plus importante sur les parties du corps disposant d'une grande quantité de glandes sébacées. De plus, un réservoir folliculaire se forme pour des particules lipophiles. Cette accumulation dans les glandes sébacées présente un intérêt non négligeable en thérapeutique dermatologique. En effet, grâce à l'écoulement du flux sébacé physiologique, les

molécules entreposées peuvent être libérées progressivement à la surface du tégument créant ainsi une véritable forme galénique à effet prolongé (par exemple comme pour les dermocorticoïdes) (9,10).

2- LES VARIABILITÉS INTRA ET INTERINDIVIDUELLES

Pour toutes les voies de pénétration de molécules, des variations existent.

Au niveau anatomique, la peau du scrotum est la plus perméable alors que la zone palmoplantaire est la moins perméable. Cet effet s'explique par des différences de structure de la couche cornée selon le lieu du corps (taille des cornéocytes, teneur en lipides, épaisseur de la membrane, richesse en follicules sébacés). Ces variations sont communes aux individus mais s'ajoutent à d'autres variations interindividuelles (9).

L'hydratation de la peau est l'un des facteurs les plus importants influençant l'absorption cutanée. Une élévation de la teneur en eau de la couche cornée entraîne une perméabilité augmentée (9).

L'âge est aussi à prendre en compte. En effet, le vieillissement cutané se manifeste par une sécheresse du tégument, une diminution de son épaisseur, une décroissance de sa teneur en lipides et des altérations des glandes sébacées. Ces modifications entraînent des différences d'absorption selon l'âge. On peut citer, par exemple, cette différence non négligeable : chez le prématuré, la barrière cutanée est beaucoup moins efficace que celle du nouveau-né. Puis, peu de temps après la naissance, la peau devient identique à celle d'un l'homme adulte (9).

Enfin, les pathologies dermatologiques entraînent des bouleversements dans l'absorption percutanée. On peut évoquer, par exemple, les troubles de la microcirculation sanguine ou encore des troubles au niveau du renouvellement cellulaire comme dans le cas du psoriasis ou de l'eczéma (9).

III- LE SOLEIL

Pour comprendre les effets du soleil sur la peau il faut déjà appréhender ce qui, du soleil, atteint la peau. On peut alors, à partir du rayonnement solaire, en déduire les conséquences sur la peau à court et à long termes ainsi que sur ses fonctions.

1- LE RAYONNEMENT SOLAIRE

Indispensable à la vie sur Terre, le soleil émet un ensemble de rayons lumineux aux caractéristiques différentes (figure n°4). Ce rayonnement est constitué de photons ayant des longueurs d'onde spécifiques ce qui permet de les différencier. La longueur d'onde détermine les propriétés de chaque rayonnement, par exemple, sa capacité de réflexion par la peau (3).

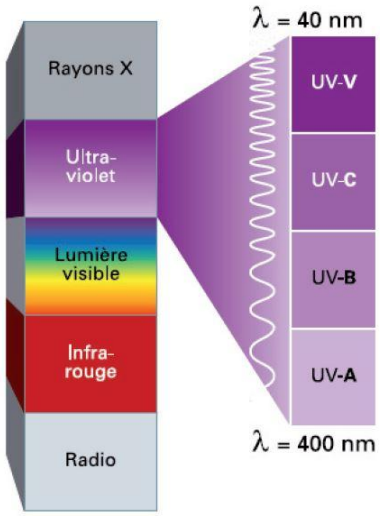


Figure n°4 Les rayonnements ultraviolets dans le spectre électromagnétique

Afsset

Trois types de rayonnements solaires peuvent être distingués (3,11,12) :

- les rayonnements ultraviolets (UV) (longueur d'onde comprise entre 100 et 400 nm)
- les rayonnements visibles (longueur d'onde entre 400 et 800 nm)
- les rayonnements infrarouges (IR) (longueur d'onde entre 800 et 3 200 ou 10^5 nm selon les sources).

Contrairement aux infrarouges et aux rayons visibles, les ultraviolets sont les seuls rayonnements que l'humain ne peut pas percevoir. Les infrarouges sont responsables de la sensation de chaleur ressentie sur la peau alors que les rayons visibles permettent l'éclairage de l'environnement (7).

Parmi les ultraviolets, trois sortes d'UV existent : les UVA (longueur d'onde comprise entre 315 et 400 nm), les UVB (280 - 315 nm) et les UVC (100 - 280 nm) (figure n°5) (13).

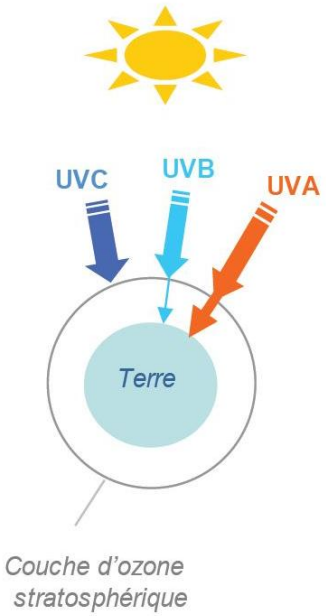


Figure n°5 Émission des rayonnements UV solaires sur Terre

INCa

Les UVC sont arrêtés par la couche d'ozone alors que les UVA et UVB atteignent la surface de la terre (3).

Pour les UVB, ils constituent 0,4 % des rayons solaires et 5 % des UV totaux. 70 % des UVB sont réfléchis par la couche cornée de la peau puis les kératinocytes et mélanocytes de l'épiderme absorbent partiellement le reste de ces UVB mais seuls 10 % d'entre eux atteignent le derme superficiel. Ce sont ces UV qui sont responsables des coups de soleil mais ils provoquent également des mutations de l'ADN donc potentialisent la survenue des cancers de la peau (3,14).

Concernant les UVA, ils représentent 4 % des rayons solaires et 95 % des UV. Ils pénètrent profondément dans la peau et entraînent, entre autres, une pigmentation immédiate de la mélanine (14).

Ces différents rayonnements émis par le soleil sont influencés par la saison, la latitude, l'heure et la couverture nuageuse dans la journée (7). Les rayonnements atteignent alors la peau où leur absorption est due principalement à la couche cornée (7,14).

Le soleil entraîne de nombreux effets sur la peau ; quelques exemples sont rassemblés dans la figure n°6. Ces effets sont détaillés plus loin.

	UVB	UVA	Bronzage par UV artificiels
Production de vitamine D	oui	faible	cf. note bas de tableau
« Bronzage » avec effet protecteur	oui	faible	faible
Pigmentation immédiate de la peau	non	oui	oui
« Coup de soleil »	oui	faible	faible
Dommage à l'ADN	oui	oui	oui
Cancers cutanés	oui	oui	oui
Vieillissement cutané	oui	oui	oui
Effets sur l'œil (cataracte...)	oui	oui	oui
Affaiblissement des défenses immunitaires et inflammation	oui	oui	oui

Aucune étude n'a été réalisée sur des appareils répondant aux caractéristiques strictement définies par la réglementation française.

Figure n°6 Principaux effets biologiques des UVB et UVA du soleil, et du bronzage par des UV artificiels

INCa

2- LES EFFETS BÉNÉFIQUES

Les effets bénéfiques du soleil sur l'organisme sont nombreux et avérés.

Des études épidémiologiques ont montré le rôle protecteur des expositions solaires (en évitant de s'exposer aux heures les plus ensoleillées et en utilisant des photoprotections adaptées), en réduisant la survenue et la mortalité de pathologies

cancéreuses et dysimmunitaires ou encore des maladies cardiovasculaires et métaboliques (8). Ces effets proviendraient, sans preuve évidente, d'une synthèse accrue en vitamine D (8).

Un autre pouvoir du soleil est son effet anti-dépresseur dû à une diminution de la sécrétion de mélatonine qui régule le rythme circadien. Certaines dermatoses sont améliorées via un effet immunosuppresseur local (3).

3- LES EFFETS NÉFASTES

Le soleil est également dangereux pour l'organisme. Plusieurs dangers peuvent être décrits selon les cibles altérées.

a- L'ÉRYTHÈME ACTINIQUE

L'érythème actinique ou coup de soleil, est un des premiers effets néfastes du soleil qui soit visible. Cette brûlure, causée par une exposition de la peau au rayonnement du soleil, est précoce mais non immédiate. Elle est induite par les rayonnements UVB principalement, et dans une moindre mesure par les UVA (14). Les UVA sont responsables d'une photoaggravation de l'érythème induit par les UVB (3).

Il faut dissocier cet érythème de l'allergie solaire (ou lucite), et de la photosensibilisation (15).

L'intensité de l'érythème est mesurée selon une échelle clinique composée de quatre grades (14) :

- 1er degré : érythème rose pâle, fugace qui disparaît sans desquamation ni bronzage
- 2nd degré : érythème rouge vif, peu douloureux qui diminue en 72 heures avec une discrète exfoliation suivie d'une pigmentation transitoire
- 3ème degré : érythème cyanique avec œdème palpable et démangeaisons qui surviennent entre la 2ème et 6ème heure et suivi d'une pigmentation durable

- 4ème degré : phlyctènes dues à une brûlure du 2nd degré, associées à des douleurs et à des signes d'altération de l'état général (céphalées, vomissements...) suivies d'une exfoliation importante sans pigmentation secondaire.

Pour définir la gravité d'une brûlure, il faut prendre en compte, en plus de l'aspect clinique, les circonstances d'exposition (durée..), le profil du patient (âges extrêmes de la vie...), la localisation de la brûlure (visage...), son étendue (5 % de la surface corporelle d'un enfant...) et sa profondeur (phlyctènes, nécrose cutanée...) (15).

La cinétique de l'érythème peut se décrire en deux phases (3) :

- l'érythème induit par les UVB apparaît entre 3 et 5 heures après l'exposition solaire, avec un effet maximal entre 12 et 24 heures et un palissement après 72 heures
- l'érythème induit par les UVA apparaît entre 24 et 72 heures, dure de 6 à 7 jours et laisse une certaine pigmentation.

Une exposition réitérée au soleil avec une répétition des coups de soleil accroît le risque de développement de cancers cutanés (15).

b- LE COUP DE CHALEUR, L'INSOLATION ET LA DÉSHYDRATATION

Le coup de chaleur, l'insolation ou la déshydratation sont des conséquences précoces et parfois graves dues à une ou plusieurs expositions solaires très importantes. C'est l'effet le plus nocif et le plus redouté à court terme du soleil sur l'organisme.

Le coup de chaleur est une défaillance du système spontané de thermorégulation. Il est observé surtout chez les enfants ou les personnes âgées qui sont les individus les plus fragiles. Une trop forte chaleur ambiante (> 30°C), l'humidité et l'absence de vent sont des facteurs favorisants du coup de chaleur. Les symptômes courants sont une fièvre supérieure à 39,5°C, une peau sèche et brûlante, des maux de tête et des nausées/vomissements. Sans traitement, ce syndrome peut évoluer

vers des douleurs musculaires, des troubles du comportement, le coma puis la mort (15). Le traitement consiste à refroidir le corps en allongeant la personne à l'ombre, en la couvrant de draps humides et en la faisant boire des boissons fraîches non glacées (15).

L'insolation, quant à elle, est provoquée par l'irradiation solaire au niveau de la nuque et de la tête. Les signes sont une sensation de chaleur sur le visage puis des céphalées avec une impression de malaise, une oppression thoracique, une tachycardie, des nausées/vomissements, une somnolence et des bourdonnements d'oreille (15). Un avis médical est nécessaire au traitement de cette pathologie.

Une autre conséquence délétère du soleil est la déshydratation. Elle peut être mortelle, surtout chez les enfants et les personnes âgées (15). La plupart du temps elle doit être traitée en milieu hospitalier.

c- LES CANCERS CUTANÉS

Les ultraviolets ont des effets carcinogènes certains. C'est le principal facteur de risque environnemental des cancers de la peau (7). Il est établi que l'exposition chronique aux ultraviolets naturels ou artificiels augmente le risque de cancers cutanés (3).

Deux types de cancers cutanés existent : les carcinomes épithéliaux (figure n°7) et les mélanomes (figure n°8) (3).



Figure n°7 Carcinome épithélial

campus.cerimes.fr



Figure n°8 Mélanome

futura-sciences.com

Les carcinomes épithéliaux touchent les kératinocytes de la couche basale ou spineuse alors que les mélanomes touchent les mélanocytes (3).

Les UVB et UVA sont impliqués dans cette carcinogénèse cutanée. Les UVB provoquent des lésions de l'ADN qui modifient le comportement cellulaire, alors que les UVA participent au stress oxydant, favorisant alors la formation de la tumeur (3).

Un stress oxydant est une circonstance anormale caractérisée par la formation de radicaux libres qui peuvent être neutralisés par la cellule. Quand ce système anti-oxydant est dépassé, les radicaux engendrent des anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, telles que des proliférations ou des morts cellulaires, des troubles immunitaires, des mutagénèses, des dépôts de protéines dans les tissus (16).

À ces effets carcinogènes s'ajoute le phénomène d'immunosuppression, engendré par les UV. Cette immunosuppression limite la capacité de l'organisme à éliminer des cellules tumorales (3).

Toutefois, la survenue d'un cancer cutané dépend également d'autres facteurs de risques tels que le phototype des individus (leur sensibilité au soleil), la prise de certains médicaments, les expositions fortes pendant l'enfance, la présence de nombreux grains de beauté, l'activité professionnelle en extérieur... (7).

d- LA PHOTOSENSIBILISATION

Une photosensibilisation correspond à l'interaction entre une longueur d'onde et une substance photosensibilisante qui s'active après absorption du rayon lumineux (3). Les ultraviolets activent ce composé appelé photosensibilisant et créent l'état de photosensibilisation cutanée (17).

Deux réponses distinctes peuvent être observées, une réaction phototoxique ou une réaction photoallergique :

- la phototoxicité est une réaction photochimique qui aboutit à la formation de photoproduits toxiques pour l'environnement cellulaire. On observe un érythème évoquant un coup de soleil (3). Cette rougeur touche les parties du corps imprégnées du produit photosensibilisant et exposées au soleil. Elle apparaît en quelques minutes ou en quelques heures mais n'est pas associée à un prurit (17).
- la photoallergie est une réaction immunologique se traduisant par des lésions de type eczéma. Les zones exposées au soleil sont touchées puis le phénomène peut atteindre d'autres sites si le photoallergène n'est pas évincé. Cette réaction touche des patients prédisposés (3).

e- LA DÉGRADATION DE L'OEIL

Il existe une réaction oculaire semblable au coup de soleil qui touche les tissus les plus sensibles de l'œil (3).

Une inflammation de l'œil, autrement appelée photokératite, peut apparaître à cause des rayons UV. On peut également observer une photoconjonctivite ou une inflammation de la cornée (7). Les UV ont donc un effet néfaste sur toutes les structures de l'œil. Pour ce qui est du cristallin, l'altération due au soleil est une opacification du cristallin, soit la cataracte. Enfin, pour la rétine, les UV s'avèrent être un facteur de risque de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (3). Cependant, la cornée a la capacité de se réparer grâce à son renouvellement cellulaire.

f- LE PHOTOVIEILLISSEMENT

Le vieillissement cutané est une part non négligeable du processus général de vieillissement de l'organisme. C'est la partie la plus visible du vieillissement de l'être humain.

Ce vieillissement cutané dépend de facteurs génétiques (non modifiables) et d'agents environnementaux (modifiables). Il comprend deux aspects (3) :

- le vieillissement intrinsèque lié à l'âge
- le vieillissement extrinsèque lié à des facteurs comportementaux (mauvaise hygiène de vie), mécaniques (force de gravitation) ou environnementaux (irradiation solaire).

L'irradiation chronique par les rayons solaires entraîne des altérations de la peau, particulièrement au niveau des zones les plus exposées comme le visage, le cou ou le dos des mains (3). La cause du vieillissement cutané prématuré est le rayonnement UVA (18).

Parmi les conséquences du soleil sur le vieillissement de la peau, on peut mentionner le stress oxydant. Les radicaux libres provoquent une peroxydation lipidique et des altérations de l'ADN qui concourent à ce photovieillissement (3). De plus, les capacités anti-oxydantes de l'organisme s'affaiblissent avec le vieillissement ce qui favorise l'apparition de pathologies (16).

g- L'IMMUNOSUPPRESSION

La peau, cet organe immunitaire indispensable, est exposée continuellement à des antigènes exogènes. Or, on sait que le soleil inhibe ce système immunitaire (3).

En effet, en atteignant la peau, les UV inhibent préférentiellement les réponses immunitaires à médiation cellulaire (mises en jeu au cours des réactions d'hypersensibilité de contact et d'hypersensibilité retardée), et favorisent le changement de réponses immunitaires au profit de la réponse humorale. Le mécanisme est que ces UV entraînent une diminution de la fonction de présentation des antigènes des cellules de Langerhans (3).

Cette modulation favorise les phénomènes de tolérance spécifique d'haptènes et déclenche ainsi une immunosuppression locale (3).

4- LA PHOTOPROTECTION NATURELLE

Plusieurs processus naturels se mettent en place, limitant les effets dommageables du soleil sur la peau.

D'une part, le système pileux permet d'affaiblir l'arrivée directe des rayons du soleil sur la peau (15). À cela s'ajoute le rôle de la kératine qui, grâce à ses capacités de réflexion, de diffraction et d'absorption photonique, va entraîner une hyperkératose. Cette hyperkératose augmente l'effet photoprotecteur de la barrière cutanée (3).

D'autre part, la mélanine absorbe environ 90 % des rayons. En effet, les mélanocytes, stimulés par les UV, vont augmenter leur synthèse de mélanine noire, les pigments d'eumélanines. L'eumélanine est primordiale dans la protection vis à vis du soleil car elle a une capacité de diffraction et de réflexion de la lumière, d'absorption photonique et de piégeur de radicaux libres (3).

La mélanine migre ensuite vers les kératinocytes situés dans la surface cutanée (15). La peau se teinte alors d'une couleur rosacée, la couche cornée va s'épaissir et la pigmentation augmenter (15). C'est le bronzage tant désiré qui offre à la peau une protection de base contre le rayonnement solaire.

Les variations de réactions face au soleil donc de pigmentations, permettent de distinguer plusieurs types de peau.

a- LES PHOTOTYPES DE LA PEAU

Nos gènes déterminent notre pigmentation sans action du soleil et déterminent notre protection naturelle face au soleil. Cette pigmentation permet un classement des individus selon la couleur de la peau, des cheveux, de l'aptitude au bronzage et de l'apparition de coups de soleil (14). C'est ce qu'on appelle les phototypes cutanés (figure n°9).

Les phototypes « bas » montrent une moins bonne adaptation aux rayonnements solaires donc une plus grande sensibilité aux coups de soleil (14). Inversement, les phototypes « hauts » décrivent une peau plutôt foncée avec une bonne adaptation naturelle au soleil.

Un phototype particulier concerne les personnes dont la peau présente des anomalies dans la biosynthèse de mélanines, c'est l'albinisme. Cette affection entraîne une hypersensibilité aux rayons UV pouvant donner lieu, entre autres, à des carcinomes ou des syndromes ophtalmiques d'une façon plus fréquente par rapport à la population générale (19). Dans ce cas, la protection vestimentaire et l'utilisation de produits de protection solaire accompagnées d'une éducation thérapeutique sont indispensables voire vitales (19).

	CARACTÉRISTIQUES	RÉACTION AU SOLEIL
Phototype I	· Peau très blanche · Cheveux roux ou blonds · Yeux bleus/verts · Souvent des taches de rousseur	· Coups de soleil systématiques · Ne bronze jamais, rougit toujours
Phototype II	· Peau claire · Cheveux blonds-roux à châtains · Yeux clairs à bruns · Parfois apparition de taches de rousseur	· Coups de soleil fréquents · Bronze à peine ou très lentement
Phototype III	· Peau intermédiaire · Cheveux châtains à bruns · Yeux bruns	· Coups de soleil occasionnels · Bronze graduel-lement
Phototype IV	· Peau mate · Cheveux bruns/noirs · Yeux bruns/noirs	· Coups de soleils occasionnels lors d'expositions intenses · Bronze bien
Phototype V	· Peau brun foncé · Cheveux noirs · Yeux noirs	· Coups de soleil rares · Bronze beaucoup
Phototype VI	· Peau noire · Cheveux noirs · Yeux noirs	· Coups de soleil très exception-nels

Figure n°9 Phototypes cutanés

INCa

b- LES MESURES DE PRÉVENTION

Des mesures de prévention sont à conseiller à la population afin qu'elle sache se prémunir des effets nuisibles du soleil. Il s'agit de mesures générales et de mesures précises concernant l'utilisation de produits spécifiques.

Certaines recommandations sont applicables en toutes circonstances alors que d'autres dépendent de conditions particulières. Par exemple, les risques diffèrent selon le contexte d'exposition : les rayons du soleil sont peu réfléchis par l'herbe et l'eau, d'une façon plus importante par le sable et très fortement par la neige (18).

Les différents conseils sont les suivants (18):

- éviter les bains de soleil, principalement entre 11 heures et 14 heures
- l'exposition au soleil doit être progressive ; en zone tropicale ne pas dépasser 15 minutes dans les premiers jours
- proscrire les efforts pendant les heures les plus chaudes de la journée
- boire en quantité suffisante
- augmenter, en cas de grosse chaleur, les apports en sel pour éviter la déshydratation
- porter des vêtements amples (proscrire le nylon), un chapeau à larges bords, et des lunettes de soleil
- conserver une bonne hygiène de la peau pour prévenir les mycoses et les irritations
- éviter les cosmétiques contenant du citron, de la lavande ou de l'essence de bergamote, ainsi que les parfums et les déodorants mais aussi les médicaments photosensibilisants
- protéger particulièrement les enfants et ne jamais exposer au soleil les bébés de moins de 1 an
- porter un chapeau et des lunettes.

À ces mesures indispensables s'ajoute un comportement essentiel, l'application de produits de protection solaire.

LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE

L'application de produits solaires est capitale dans la prévention des effets néfastes du soleil. Elle doit compléter les précautions vues précédemment. À cet effet, des recommandations de bon usage des produits solaires à l'attention des utilisateurs ont été rappelées par l'AFSSAPS en 2006 (renommée l'ANSM) (20).

I- LES GÉNÉRALITÉS

Une photoprotection idéale doit prémunir contre tous les effets délétères du soleil avec une égale efficacité (20). Pour cela, le produit de protection topique doit avoir un large spectre UVA/UVB, être bien toléré, avoir une bonne rémanence et une bonne photostabilité (21).

Les produits de protection solaire, à travers leur composition en filtres, n'absorbent que certaines longueurs d'onde bien définies. Il existe deux types de filtres, des filtres chimiques (organiques) et des filtres minéraux (inorganiques). Les filtres chimiques absorbent certaines longueurs d'onde du spectre solaire alors que les filtres minéraux ont comme action de réfléchir la lumière (3). Le produit fini est souvent composé d'une association de ces molécules, afin d'étendre le spectre de protection et d'accroître le niveau de protection (20).

Des filtres naturels existent, tels que l'huile de coco, l'huile de sésame, mais leur pouvoir photoprotecteur est faible (3).

Les produits de protection solaire sont d'une très grande efficacité pour se prémunir du coup de soleil à condition de les utiliser de manière optimale et d'avoir choisi le bon produit avec le bon facteur de protection et la bonne forme galénique (20).

Dans son rapport, l'AFSSAPS a précisé les critères nécessaires pour revendiquer le qualificatif de produit de protection solaire en termes de qualités intrinsèques (rémanence et photostabilité) et d'efficacité dans la photoprotection.

Ces critères sont (20) :

- une protection contre les UVA de grande longueur d'onde

- une définition des méthodes pour mesurer les coefficients de protection contre les UVB (FPS ou SPF) et contre les UVA (CPUVA)
- une protection UVA/UVB harmonieuse avec un ratio SPF/CPUVA inférieur ou égal à 3, et une valeur minimale de 6 pour le SPF.

La photostabilité est le fait qu'un produit ne se dégrade pas sous l'effet de l'irradiation solaire et qu'il n'engendre pas de photoproduits à la suite d'une absorption photonique. La rémanence est l'aptitude d'un produit à garder son efficacité dans des conditions normales d'utilisation (sudation...) (3).

L'étiquetage des produits photoprotecteurs est très règlementé au niveau européen. Il doit indiquer, entre autres, la catégorie de niveau de protection parmi les quatre suivantes (20):

- faible protection (SPF mesuré de 6 à 14, affiché 6 ou 10)
- protection moyenne (SPF mesuré de 15 à 29, affiché 15, 20 ou 25)
- haute protection (SPF mesuré de 30 à 59, affiché 30 ou 50)
- très haute protection (SPF mesuré supérieur ou égal à 60, affiché 50+).

Dans ce rapport, ont été définies des conditions de bon usage des produits de protection solaire afin d'assurer leur efficacité. D'une part, la quantité appliquée doit être de 2 g/cm² (soit quatre fois plus qu'une application habituelle) (20). De plus, les applications doivent être régulières. En effet, une étude a montré que l'utilisation quotidienne d'un SPF 15 procure une protection supérieure à celle offerte par un produit de SPF double mais utilisé de manière intermittente (20).

L'utilisation de topiques photoprotecteurs prévient des coups de soleil mais ils ont d'autres effets très intéressants.

Des kératoses actiniques et des carcinomes épidermoïdes sont réduits par un usage régulier de ces produits. Ce résultat est obtenu dans la population générale avec un produit de protection faible à moyenne (20).

Une autre étude a montré que l'emploi régulier pendant cinq ans d'un produit de SPF 15 prévenait la survenue de mélanome dans les années postérieures (20). L'efficacité en termes de prévention des cancers cutanés dépend d'une protection contre les UVA harmonieuse par rapport à la protection contre les UVB (3).

Un autre effet intéressant est une certaine protection contre l'immunosuppression. L'application de produits de protection solaire protègerait les cellules de Langerhans de l’altération de leur l'ADN et limiterait leur diminution (3).

Le photovieillissement est également ralenti si l'on se protège du soleil (3).

II- LES TYPES ET FORMULATIONS

De très nombreux produits sont commercialisés par de nombreux fabricants. Il est même devenu difficile de faire un choix optimal entre les différentes gammes.

Le filtre photoprotecteur idéal doit avoir les qualités suivantes (22) :

- absorber les irradiations nocives du soleil (UVA et UVB)
- avoir une totale innocuité
- présenter une stabilité à la lumière et à la chaleur
- résister à l'eau
- être substantif (se fixer aux couches supérieures de la peau)
- être rémanent (maintenir une filtration correcte le plus longtemps possible)
- obtenir un SPF élevé à faible dose.

Les différences majeures entre les produits proviennent des substances utilisées comme filtres des rayons du soleil, de la photostabilité et de la forme galénique (formulation) du produit.

1- LA COMPOSITION

a- LES FILTRES MINÉRAUX OU INORGANIQUES

L'action centrale des filtres minéraux provient du fait qu'ils réfléchissent et diffusent tout le spectre de la lumière (3,22). Deux filtres utilisés sont à signaler, le dioxyde de titane (TiO_2) et l'oxyde de zinc (ZnO). Ces poudres inertes obtenues par broyage, sont de véritables écrans physiques entre la peau et le rayonnement solaire (21). De plus, ces filtres ne pénètrent pas dans la peau et n'induisent pas d'allergie tout en procurant une protection contre les UVB et les UVA. C'est pourquoi, ces produits sont particulièrement préconisés chez les enfants et les personnes ayant une peau intolérante ou atopique (21). Pourtant, leur taille engendre à l'application sur la peau « un effet blanc » à partir d'une certaine concentration, ce qui leur a valu une mauvaise réputation auprès des utilisateurs (21). Les fabricants se dirigent

actuellement vers une disparition de cet aspect blanchâtre en diminuant la taille des substances jusqu'à aller vers des nanoparticules. Ces nanoparticules posent de nombreuses interrogations que nous étudierons dans une autre partie.

b- LES FILTRES CHIMIQUES OU ORGANIQUES

Les filtres chimiques sont des composés de synthèse contenant un cycle benzénique qui a la propriété d'absorber les photons lumineux (21,22). Tout filtre UV incorporé dans une formulation de produit de protection solaire doit être inscrit sur une liste positive émis par la commission européenne (23). Chaque substance n'absorbant que certaines longueurs d'onde, on peut les différencier selon leur spectre d'absorption (3,22).

Les filtres UVB seuls sont (3,21,22,24,25) :

- l'acide para-amino-benzoïque (PABA) et ses esters. Ils subsistent à la baignade et à la sudation (bonne rémanence). Ils sont peu utilisés en France et le PABA lui-même, étant allergisant, est désormais interdit.
- les cinnamates. Ils sont efficaces et bien tolérés, cependant ils sont peu photostables. L'octocrylène en est un exemple ; il occupe une part importante des formules car il augmente la photostabilité des substances à son contact mais couvre aussi une partie des UVA. Cependant, en France, son utilisation dans les formules tend à diminuer du fait qu'il est responsable d'allergies immédiates chez les enfants et d'allergies croisées avec le kétoprofène chez les adultes.
- les dérivés du benzydilène camphre. Ils ont une bonne efficacité et une photostabilité correcte.
- les esters de l'acide salicylique, bien tolérés mais peu efficaces ; ils sont très peu utilisés en France.
- les benzimidazoles. Ils sont hydrosolubles.

Les filtres à large spectre absorbant les UVB et une partie des UVA sont (3,21,22,24) :

- les benzophénones, avec une bonne photostabilité et deux pics d'absorption dans les UVB et UVA
- les dérivés du dibenzoyl-méthane, dont le butyl-méthoxy-dibenzoyl-méthane. Ils ont plutôt une mauvaise photostabilité, qui peut être améliorée en association à d'autres filtres. Ils couvrent tous les UVA.
- le meroxyl SX (hydrosoluble), le meroxyl XL (liposoluble). Photostables, ils couvrent largement les UVB et les UVA
- le Tinosorb® M et Tinosorb® S. Ils ont une action d'écran en réfléchissant la lumière et une action de filtre car ils absorbent les UVB et les UVA.

c- LES EXCIPIENTS

Les excipients participent aux propriétés d'étalement (l'épaisseur de la couche du produit sur la peau influe directement l'efficacité) et la substantivité (capacité d'adhérence à la couche cornée) (3). D'autres composés appelés boosters, améliorent quant à eux, la solubilité ou la capacité d'absorption des filtres (24). Des huiles végétales sont souvent associées car elles contribuent à l'adhérence et à la viscosité du produit (3).

Les silicones ont longtemps fait partie des excipients des produits solaires du fait de leur caractère hydrophobe très recherché (26). Cependant, ce groupe de composés est de moins en moins employé du fait de leur impact néfaste sur l'environnement lors de leur dégradation (27).

d- LES ADDITIFS

Concernant les additifs, des anti-oxydants, des hydratants, des apaisants, des accélérateurs de bronzage peuvent être incorporés, comme par exemple (3,21) :

- le dihydroxyacétone qui provoque un bronzage artificiel (auto-bronzant)

- les molécules anti-inflammatoires (acide beta-glycyrrhétinique...) dont le coefficient de protection est alors augmenté grâce à la suppression de la réponse érythémateuse
- les molécules anti-oxydantes. En effet, il a été prouvé que l'ajout d'antioxydants au sein des produits solaires protège la peau des effets délétères des rayons UV (28). Les antioxydants cutanés les plus efficaces sont la vitamine C et E combinées. Les précurseurs des antioxydants sont ainsi incorporés aux produits solaires. Appliqués localement ils complètent les systèmes antioxydants endogènes de la peau en diminuant les phénomènes de radicaux libres s'attaquant à l'ADN. Ainsi les antioxydants réduisent le vieillissement cutané et le risque de cancers cutanés (28).

2- LES FORMES GALÉNIQUES

Plusieurs formes galéniques sont disponibles en cosmétique. La forme a une influence sur la formulation qui est alors adaptée. Le choix de la forme galénique par le consommateur se fait principalement selon ses préférences.

Les solutions : elles sont le plus souvent huileuses, faciles à étaler mais leur pouvoir protecteur est faible car peu de filtres performants peuvent y être incorporés (3). Les huiles créent un film continu et protecteur cutané lors de leur application (24). Leurs inconvénients principaux sont l'impossibilité d'introduire dans la formule des composés hydrophiles et leur texture grasse sur la peau (24). Cependant il n'y a pas de tensioactif dans ces formules ce qui réduit grandement la potentielle irritation cutanée (24). En 2016, plusieurs laboratoires dermatologiques disposent au sein de leurs gammes solaires, des huiles solaires présentées SPF 50+. Les huiles utilisées sont l'huile de paraffine, principalement, et l'huile de racine de courge (29–31).

Les émulsions : cette présentation est la plus utilisée. Il existe des crèmes ou encore des laits. Des filtres hydrosolubles comme liposolubles peuvent faire partie des ingrédients puisqu'une émulsion est un mélange d'une phase grasse et d'une phase

aqueuse (3). Toutefois, les émulsions sont assez difficiles à stabiliser et nécessitent des tensioactifs (24).

Les gels : ils peuvent être aqueux ou alcooliques. Leur phase lipophile permet d'utiliser des filtres lipophiles (24).

Les sprays : ils minimisent la quantité réellement appliquée. Des émulsions très fluides sont le plus souvent utilisées.

Les sticks : réservés à des applications localisées (nez, oreilles, lèvres, cicatrices), ils procurent une grande protection ciblée.

III- LA DANGEROSITÉ DES PRODUITS PHOTOPROTECTEURS

Comme tous les produits de santé, les produits de protection solaire peuvent présenter des effets non anodins. Cependant, leurs risques sur la santé ne doivent pas servir d'argument aux individus pour ne pas utiliser ces produits de protection solaire (20).

1- LA TOLÉRANCE LOCALE

On sait depuis longtemps que les filtres solaires peuvent entraîner des dermites allergiques de contact, des dermites irritatives et des photosensibilisations. Le risque de survenue de ces signes serait majoré par des applications répétées (20).

Les filtres les plus incriminés ont été les benzophénones, le butylméthoxydibenzoylméthane, le méthoxycinnamate, le méthylbenzylidène-camphre et le PABA. Leur utilisation a été progressivement limitée (20).

Récemment, c'est l'octocrylène qui est tenu pour responsable d'une certaine sensibilisation et photosensibilisation.

Les filtres entraineraient (20) :

- chez les enfants jeunes voire très jeunes, un eczéma de contact
- chez des adultes ayant des antécédents de photoallergie au kétoprofène, un eczéma photoaggravé.

Les différents effets indésirables locaux restent cependant très peu fréquents au regard de la très large utilisation des produits de protection solaire. Mais il faut être prudent vis-à-vis des patients présentant une lucite idiopathique (20).

2- LES EFFETS SYSTÉMIQUES

Pour engendrer des effets systémiques, il faut que les substances pénètrent au sein de l'organisme. Pour cela un passage transcutané est nécessaire.

Ce passage dépend du filtre, du véhicule utilisé, de l'interaction entres plusieurs filtres, de la surface d'application, de l'âge de l'individu, de l'état de la peau. En effet,

une peau lésée par un érythème permet une pénétration des substances multipliée par trois voire multipliée par sept en cas de fort coup de soleil (20).

On peut éviter un passage transcutané en favorisant la rétention des substances dans la couche cornée. Cela peut être obtenu soit par un changement de l'excipient soit par l'encapsulation des produits actifs dans des microsphères lipidiques (20).

a- LES FILTRES MINÉRAUX

Chez le jeune enfant, les filtres minéraux ont été pendant longtemps préférés aux filtres chimiques car ils ne provoquaient pas de photosensibilisation. Toutefois cette solution n'est plus convaincante depuis que le TiO_2 et le ZnO sont utilisés sous forme de nanoparticules (20).

Les risques potentiels induits par les nanoparticules seront décrits plus loin.

b- LES FILTRES CHIMIQUES

Les filtres chimiques auraient un effet perturbateur endocrinien. Ainsi, une étude a montré un effet oestrogénique de certains filtres, sur des lignées cellulaires de tumeurs mammaires, après l'application de topiques et/ou par ingestion chez la rate. Pourtant, une autre étude démontre un pouvoir oestrogénique plus faible que celui des phytoestrogènes (20).

En l'état actuel des connaissances, seuls certains filtres ont, à ce jour, été démontrés comme ayant un potentiel de perturbation endocrinienne et les agences sanitaires ont déjà pris des mesures de retrait ou de réévaluation.

Ainsi, il est souhaitable :

- de limiter la multiplication et la concentration des filtres chimiques dans la composition des produits
- de limiter l'addition de filtres chimiques dans les autres produits cosmétiques, voire dans les produits industriels, de façon à réduire la multiplication des sources de pénétration cutanée ainsi que la contamination de la biosphère et donc de la chaîne alimentaire (20).

Les industriels doivent utiliser les filtres présents sur une liste positive émise par les autorités de santé européenne.

c- L'INHIBITION DES EFFETS SYSTÉMIQUES DU SOLEIL

On pourrait penser que l'utilisation régulière de produits de protection solaire altère les fonctions de la peau dépendantes du soleil. Or, il n'y a apparemment pas de motif à craindre cet effet car il n'y aurait pas d'impact négatif sur la vitamine D chez les sujets sains. Par contre, chez des sujets devant appliquer des mesures de photoprotection très strictes (greffés par exemple), il faut être prudent et parfois les supplémenter en vitamine D (20).

d- L'INDUCTION D'UN COMPORTEMENT DANGEREUX FACE AUX DANGERS DU SOLEIL

Une conduite dangereuse face aux méfaits du soleil correspond à celle d'un individu qui s'expose d'une façon inappropriée au soleil (sans vêtements, ni produit solaire, aux heures les plus chaudes...).

Des comportements inadéquats se développent puisque des études montrent un allongement des durées d'exposition solaire au prorata de la hauteur de l'indice de protection solaire utilisée, car pour la population, l'usage des produits de protection solaire aurait pour but de permettre un bronzage sans coup de soleil. Ce type de comportement peut favoriser la survenue de cancers cutanés (20).

IV- LES CONSEILS ASSOCIÉS

Le choix de la classe du produit de protection solaire doit prendre en compte les conditions d'exposition, c'est-à-dire si ces expositions sont intenses (glaciers, tropiques), importantes (plages, activités extérieures de longue durée) ou modérées (vie au grand air, jardinage). À la prise en compte de l'exposition s'ajoute la prise en compte du phototype du sujet (20).

Les recommandations européennes sont les suivantes (20) :

	Exposition modérée	***Exposition importante***	***Exposition intense***
Phototype I	Protection haute	Protection très haute	Protection très haute
Phototype II	Protection moyenne	Protection haute	Protection très haute
Phototype III	Protection faible	Protection moyenne	Protection haute
Phototype IV et V	Protection faible	Protection faible	Protection moyenne

Tableau n°1 Choix du niveau de protection solaire selon le phototype et l'exposition solaire

Le renouvellement de l'application du produit de protection solaire doit être fait après un bain, une activité physique ou encore après une sudation intense (20).

Dans les recommandations d'utilisation, on peut citer qu'il ne faut pas prolonger les expositions sous prétexte d'avoir mis un produit de protection solaire, ne pas réduire la quantité appliquée sous prétexte d'avoir choisi un très haut SPF et la nécessité d'une protection même en cas de faible couverture nuageuse (20).

LES NANOPARTICULES DANS LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE

Le concept de nanoparticules a émergé un soir de 1959 lors d'une soirée organisée par la société américaine de physique. Richard P. FEYNMAN racontait la perspective proche d'une manipulation de la matière, atome par atome, dans le but d'obtenir des propriétés fabuleuses (32). Ce fut le commencement d'une grande aventure que l'on essaye encore aujourd'hui de maîtriser et d'optimiser.

I- LES GÉNÉRALITÉS

Depuis les années 60, de très nombreux scientifiques travaillent sur les nanoparticules et leur utilisation.

La maîtrise de ce concept présente un tel enjeu mondial, que chaque puissance souhaite le contrôler. En 2005, 10 milliards de dollars dans le monde ont été consacrés à la recherche et au développement des nanotechnologies. Seulement 40 millions soit 0,4 % étaient dédié aux recherches sur leurs risques (32).

L'évolution de cette technologie a pris de la vitesse pour arriver à une diffusion telle qu'en 2009, par exemple, plus de mille nano-produits existaient sur le marché mondial (5). Au sein des produits cosmétiques, 137 références étaient répertoriées dont 33 pour les crèmes solaires (5).

Dans la course aux nanoparticules, la France a affirmé le 12 juillet 2012 dans sa loi Grenelle II, les objectifs suivants (33) :

- une meilleure connaissance des nanomatériaux, dont leur identité, les quantités manipulées, les usages...
- une traçabilité depuis le fabriquant jusqu'au dernier utilisateur professionnel
- le rassemblement des connaissances sur les nanomatériaux afin d'évaluer les risques et d'informer le public.

1- LES DÉFINITIONS

De nombreux termes disposent du préfixe *nano*. Ce préfixe indique le domaine du nanomètre.

Les nanotechnologies rassemblent les méthodes pour observer, manipuler, fabriquer et modifier des éléments à la taille nanométrique (34).

Pour la commission européenne : « on entend par « nanomatériau » un corps naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins la moitié des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 et 100 nm » (35).

Le règlement cosmétique a émis la définition suivante : « un nanomatériau est un matériau insoluble ou bio-persistant, fabriqué intentionnellement, et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm » (5). Les nanomatériaux sont composés, soit de nano-objets, soit de produits nanostructurés (36,37).

Au sein des nano-objets, plusieurs éléments se distinguent (34,36,37) :

- les nanofeuillets : une dimension nanométrique
- les nanotubes ou nanofils : deux dimensions nanométriques. Des atomes agencés sous forme de pentagones, d'hexagones et/ou d'heptagones constituent la configuration tubulaire.
- les nanoparticules : trois dimensions nanométriques.

Les nanomatériaux nanostructurés, quant à eux, présentent une structure interne ou de surface, de l'ordre du nanomètre (34,37). Un agglomérat de nanoparticules en est un exemple (34,37).

Enfin pour le Scientific Committee on Consumer Products : « les nanoparticules sont des particules ayant au moins une dimension à l'échelle nano. Ces nanoparticules se divisent en deux groupes : les particules solubles et/ou dégradables lorsqu'elles sont appliquées sur la peau (liposomes...) et les particules insolubles (TiO_2...) » (38).

La taille (inférieure à 100 nm) est donc le critère essentiel décrivant une nanoparticule (figure n°10) et lui conférant de nouvelles propriétés par rapport au même matériau sans la caractéristique nano (38).



Figure n°10 Échelle de taille de différents objets sur Terre

http://tpe-nano-cancer2.e-monsite.com

Cependant, la taille nanométrique définit deux termes : les particules ultrafines et les nanoparticules. Les particules ultrafines se trouvent dans le milieu ambiant (résultant d'évènements naturels) ou elles proviennent de l'activité humaine (automobile...) (32,39). Elles sont des produits de réaction secondaires et indésirables ; contrairement aux nanoparticules manufacturées qui sont produites intentionnellement pour leurs propriétés physico-chimiques particulières (32,39,40).

Actuellement, les nanoparticules ont envahi notre quotidien et nos produits de tous les jours. Par exemple, afin de dépolluer l'eau et l'air, ou pour créer des surfaces autonettoyantes, les industriels utilisent les nanoparticules de dioxyde de titane (5). On peut citer également le sel de table qui contient des nanosilices ou encore du nanoargent dans des chaussettes (41).

Quant aux produits de santé contenant des particules nanométriques, on trouve les antifongiques, les compléments alimentaires (par exemple des multivitamines de la marque Juvamine® (42)) mais encore les crèmes pour le soulagement des

douleurs articulaires et musculaires (32). On peut citer également des textiles pour chirurgie et revêtements de sols antibactériens pour les hôpitaux (43).

Dans le domaine du médicament, des nanovecteurs devraient permettre d'atteindre les cellules malades sans altérer les cellules saines (44). Une nanoparticule pourrait amener un principe actif à sa cible sans engendrer d'effets indésirables (32). Les nanotechnologies ont également favorisé le développement des puces à ADN (44). Ces puces auraient l'aptitude de stocker l'ensemble du génome humain (44). Cette miniaturisation caractériserait le génome d'un individu à partir de traces de sang ou de salive (44). Dans le secteur de la thérapie génétique, les gènes sont les médicaments nécessaires à la guérison ; c'est pourquoi une encapsulation de ces gènes dans des nanomatériaux les amèneraient aux cellules à réparer (44).

Au niveau de la cosmétique, des nanoparticules de zinc sont présentes dans les baumes à lèvres disposant d'une protection solaire, et les crèmes solaires (32). Les nanoparticules de titane, quant à elles, rentrent dans la composition des crèmes solaires (32). D'autres nanomatériaux sont contenus dans les crèmes anti-âge, les poudres maquillantes, les sérums pour les yeux, les sprays...(32). Cette incorporation de nanoparticules au sein de produits cosmétiques doit apparaître dans la liste des ingrédients. Les modalités seront expliquées dans une prochaine partie.

2- LES CARACTÉRISTIQUES

Les caractéristiques physico-chimiques des nanoparticules sont (35) :

- leur taille et leur distribution : diminuer la taille permet d'augmenter considérablement la surface de contact avec l'environnement, les particules peuvent franchir les barrières physiologiques pour se distribuer dans le corps humain (32). Une réduction de la taille est corrélée à une élévation de la réactivité de surface (40,44). Cette spécificité peut être l'objectif recherché ou une conséquence possiblement nocive (32,44).
- leur forme
- leur agglomération/agrégation
- leurs propriétés de surface
- leur solubilité

- leur cristallinité.

Ces propriétés, particulièrement la réactivité de surface, expliquent les inquiétudes actuelles. De plus, il existe une analogie entre les dispositifs biologiques et les nanomatériaux manufacturés (35). La nanotoxicologie montre que ces éléments peuvent entraîner des interactions biologiques jusque là inconnues (35).

À la taille nanométrique, des particules peuvent acquérir un potentiel toxique, inexistant à la taille micrométrique (35,45).

II- LES PRINCIPALES NANOPARTICULES DES PRODUITS SOLAIRES

De nombreuses nanoparticules sont utilisées en cosmétologie. Elles sont présentes dans diverses références : produits de maquillage, soins anti-âge, déodorants, produits de protection solaire (annexe n°1) ... (46). Certaines particules ont pour but de faire pénétrer des ingrédients actifs dans la peau (46). D'autres ont une action propre dans la protection solaire comme le dioxyde de titane, l'oxyde de zinc et le MBBT (Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol) qui sont les plus utilisés de nos jours (46).

1- LA RÉGLEMENTATION

Au niveau de la réglementation, tout ingrédient présent sous forme d'un nanomatériau doit être clairement indiqué dans la liste des composés (46). Le nom de l'ingrédient est alors suivi de nano entre crochets (46).

Pour que soit incorporé un filtre solaire dans une formulation, il faut que cette substance soit inscrite sur une liste positive définie par la réglementation cosmétique (EC 1223/2009). La directive cosmétique 76/768/CEE comporte cette liste.

Par exemple, le TiO_2 figure à l'annexe VII relative aux filtres UV de la directive, avec une restriction d'utilisation à un maximum de 25 % du poids du produit (47,48). Sa forme nano a été ajoutée à cette liste en 2016 (49,50).

Concernant l'oxyde de zinc, son incorporation, dans sa forme nanométrique, est autorisée depuis la publication de l'amendement 32016/R0621 (50,51). Cette autorisation comporte des modalités comme le fait de ne pas utiliser le nano-ZnO dans des applications pouvant donner lieu à une inhalation de ces particules. Elle comprend également des caractéristiques obligatoires que doit disposer le nano-ZnO afin d'être utilisé comme filtre UV dans les produits de protection solaire (51). L'oxyde de zinc sous la forme nanométrique peut être incorporé comme filtre UV dans des formulations jusqu'à une concentration de 25 % (51).

Une autre nanoparticule souvent intégrée dans les topiques solaires est le MBBT (Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol) dont l'alliance avec d'autres composés donne le Tinosorb® M (52). Le MBBT, dans sa forme conventionnelle, est inscrit dans la liste des filtres UV autorisés alors que sa forme nano ne l'est pas. Or, ce

nano-MBBT est d'ores et déjà incorporé dans certains produits de protection solaire. La réglementation européenne ne devrait pas tarder à mettre à jour la liste des filtres UV autorisés.

2- LE DIOXYDE DE TITANE ET L'OXYDE DE ZINC

a- L'ÉVOLUTION D'UTILISATION DU DIOXYDE DE TITANE ET DE L'OXYDE DE ZINC

Au niveau des produits solaires, nous avons vu que les filtres ultraviolets peuvent être divisés en deux catégories (5). Le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc sont des filtres inorganiques (5).

Initialement, le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc, sous forme micronisée, ont été introduits aux produits de protection solaire car ils ne causent ni irritation ni sensibilisation (53). Le dioxyde de titane, non-nanométrique, est biologiquement inerte pour les humains et les animaux (54). Cependant, le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc ont l'inconvénient, à taille conventionnelle, d'être difficiles à appliquer sur la peau, d'être opaques à la lumière visible et de donner un aspect blanchâtre, crayeux, à la peau lors de l'application de ces formulations (5,46,53).

C'est pourquoi, dans le but d'améliorer le spectre d'absorption dans les UV et l'esthétique de ces produits, le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc sont dorénavant utilisés sous forme nanométrique (5,46,48,55). En complément d'autres filtres UV, ces substances jouent un rôle essentiel dans la prévention des cancers cutanés (56).

Ces nanoparticules sont semi-conductrices et atténuent les rayonnements UV via leur absorption, leur déflection et leur diffusion (57). Le TIO_2 et le ZnO renvoient physiquement les ultraviolets et les photons irradiants qui sont captés dans leur matrice cristalline (48,53).

La taille est le facteur indispensable pour bénéficier de ces caractéristiques essentielles à une protection solaire correcte. Pour l'oxyde de zinc, celui-ci doit être inférieur à 200 nm alors que le TiO_2 doit être inférieur à 20 nm (46). Ces tailles réduites leur permettent d'être transparents et de présenter une meilleure efficacité face au soleil (5).

Ils plaisent alors davantage aux consommateurs, plus enclins à apposer un produit transparent, qui ne laisse pas une trace blanche sur la peau tout en fournissant une protection solaire efficace (53,56).

Ces filtres UV sont donc incontournables dans nos produits solaires actuels.

b- LE DIOXYDE DE TITANE

Le dioxyde de titane est l'élément le plus utilisé sous forme de nanoparticules dans les produits de protection solaire.

i- LA PROPRIÉTÉ DE PHOTOCATALYSE

Les nanoparticules de dioxyde de titane, semi-conductrices, ont des propriétés de photocatalyse. La photocatalyse se définit par la genèse d'espèces oxydantes en présence d'oxygène dissout, après exposition aux rayons ultraviolets (5,57). Ces propriétés photocatalytiques font que le TiO_2 possède un effet antibactérien et est utilisé comme désinfectant des eaux usées (54). Toutefois, dans la cosmétique, ces aptitudes ne sont pas recherchées et sont même évitées (les espèces réactives de l'oxygène pouvant léser les cellules humaines) (5). Cette illumination par ultraviolet augmenterait la cytotoxicité des nanoparticules de dioxyde de titane (35,54). La production d'espèces réactives de l'oxygène est détaillée un peu plus loin.

Heureusement, la photocatalyse peut être modulée par différents facteurs : la structure cristalline, l'agglomération/agrégation ou encore l'enrobage.

ii- LES STRUCTURES CRISTALLINES

Les nanoparticules qui ont la même composition chimique peuvent se présenter sous plusieurs formes de structures « cristallines » (35). Pour le TiO_2 les formes cristallines sont la forme anatase, rutile, et brookite (5,35,48). Chaque forme présente des différences en termes de propriétés physico-chimiques et toxicologiques (5,35,48). Par exemple, les configurations anatase et rutile, formes semi-conductrices

absorbant les UVA aux environ de 400 nm, catalysent les espèces réactives de l'oxygène (5,54). Autre exemple, la forme anatase est cent fois plus nocive que la forme rutile (35). En effet, elle exerce des effets plus marqués sur la morphologie cellulaire, sur la production d'espèces réactives de l'oxygène, que la forme rutile, et ceci pour des concentrations en nanoparticules moins élevées et des temps d'exposition plus courts (58). La forme anatase présente ainsi une activité photocatalytique et un effet cytotoxique plus conséquents que la forme rutile (5,54). Cette différence marquée provient des caractéristiques de leur surface (40).

Néanmoins, en l'absence de photoactivation, les particules de TiO_2, dans leur forme anatase, engendrent sur l'ADN des dommages oxydatifs et sur une lignée humaine de cellules bronchiques, une peroxydation lipidique (oxydation des lipides entraînant des perturbations des cellules) (54,59).

En conclusion, les industriels de la cosmétique privilégient la forme rutile ou un mélange anatase/rutile dans leurs formulations, dans un but d'amoindrir cet effet parasite délétère (5,57).

iii- L'ENROBAGE ET LE DOPAGE

Une grande majorité des nanoparticules de TiO_2 subissent un traitement post-production qui consiste en l'ajout de substances minérales ou organiques (5,40). Cette étape est l'enrobage et/ou le dopage des nanoparticules. Ces deux procédés ont pour but la réduction de la production d'espèces réactives de l'oxygène par ces nanoparticules avant que ces éléments n'altèrent les autres composés de la formule ou les molécules viables de la peau, mais ont aussi pour objectif l’amélioration de l'incorporation du dioxyde de titane dans les formules (5,48).

Les molécules utilisées pour l'enrobage sont des matériaux non semi-conducteurs (silice, zirconium) ou des matériaux hydrophobes (48). Ce recouvrement empêche, entre autres, la nanoparticule d'adhérer à la membrane cellulaire et évite ainsi sa pénétration (58). Par exemple, un enrobage de particules de TiO_2 composé de dioxyde de silicone et d'alumine peut réduire de 99 % l'activité photocatalytique (5). Un autre enrobage efficace est le mélange diméthicone/alumine (5).

Le dopage consiste, quant à lui, à l'ajout de métaux qui accroit la photostabilité des nanoparticules de TiO_2 (5). Ces métaux peuvent être le manganèse, le chrome, le vanadium ou le fer (5).

Sur la nanoparticule enrobée sont ajoutés des éléments organiques pour fonctionnaliser chimiquement la nanoparticule, assurant ainsi sa bonne dispersion au sein des formulations (57). Les groupes fonctionnels ayant des charges différentes, la toxicité des nanoparticules de TiO_2 en sera modifiée (35). Chaque groupe aura une capacité d'interagir avec les membranes biologiques et de favoriser ou non l'accumulation et l'internalisation des nanoparticules (35).

L'enrobage et l'utilisation de la seule configuration rutile, permettent de réduire grandement les effets photocatalytiques des nanoparticules de dioxyde de titane (57).

c- L'OXYDE DE ZINC

Concernant l'oxyde de zinc, il existe sous trois formes cristallographiques : la forme cubique, la forme blende, et la forme hexagonale (5). La forme hexagonale compacte est le forme la plus stable en terme thermodynamique (5).

d- L'AJOUT D'ANTI-OXYDANT

Les fabricants, pour lutter contre l'impact néfaste des espèces réactives de l'oxygène, incluent parmi les ingrédients des anti-oxydants (5). L'alphatocophérol (vitamine E), l'acide ascorbique ou le beta-carotène en sont des exemples (5).

e- LA PROPRIÉTÉ D'AGGLOMÉRATION

Les nanoparticules de TiO_2 et de ZnO ont la particularité de s'agglomérer lorsqu'elles sont en suspension, et de s'agréger en éléments de 1 à 3 micromètres, ce qui affaiblit leurs propriétés photocatalytiques (5,56,57,60).

3- Le MBBT (2,2’-METHYLENE-BIS-(6-(2H-BENZOTRIAZOL-2-YL)-4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL)PHENOL)

Le nano-MBBT est un filtre UV incorporé dans les produits de protection solaire, les produits de soins de jour et ceux éclaircissant la peau. Il peut être employé à une concentration maximale de 10 % dans une formule cosmétique (61). Ce filtre organique est liposoluble et reste stable sous l'influence de la lumière (24,52).

Le Tinosorb® M est un mélange industriel contenant le nano-MBBT ainsi que d'autres composés stabilisateurs. La taille moyenne des nanoparticules de MBBT est de 77 nm (52). La taille est importante car l'efficacité de ce filtre en dépend. En effet, plus la particule est petite, plus elle absorbe dans l'UV (52). Ceci est du à une plus grande surface et une meilleure distribution au sein de la formulation comparée aux particules plus grosses (52).

Après avoir décrit les principales nanoparticules utilisées dans les produits de protection solaire, considérons leurs effets sur la santé, sur le corps humain. En effet, des substances inertes peuvent devenir biologiquement actives lorsqu'elles sont de taille nanométrique (40).

III- LES RISQUES POTENTIELS DES NANOPARTICULES : LE DIOXYDE DE TITANE, L'OXYDE DE ZINC ET LE MBBT

Les risques estimés des nanomatériaux concernent deux domaines : la réactivité cellulaire et tissulaire, et le risque de traverser des barrières physiologiques (56). En effet, nous avons vu que leur taille leur permettait d'interagir avec les cellules biologiques.

1- LES DANGERS DES PARTICULES ULTRAFINES

Les particules ultrafines sont de même dimension que les nanoparticules. On peut donc s'attendre à ce que leurs effets, dont leur toxicité, soient semblables (44).

Les particules ultrafines pénètrent dans l'organisme principalement par inhalation et se déposent dans les poumons où elles atteignent alors le cerveau en passant par les nerfs olfactifs (40). Il est admis que ces particules ultrafines ont aussi la capacité d'atteindre le système sanguin (40).

Les particules ultrafines provoquent chez des animaux, une inflammation pulmonaire (40). Cette inflammation entraîne des changements histopathologiques et une translocation des particules vers des tissus extra-pulmonaires (40).

Chez l'homme, des études épidémiologiques ont montré des altérations du rythme cardiaque, du diamètre artériel et de la viscosité du plasma, dues aux particules inhalées (40). Ces effets néfastes s'observent dans la vie courante comme dans le milieu professionnel, en raison de l'omniprésence des particules ultrafines (par exemple lors d'un pic de pollution aux particules).

2- LE CLASSEMENT DU DIOXYDE DE TITANE COMME CARCINOGÈNE POSSIBLE

Les inquiétudes vis à vis du dioxyde de titane n'ont été réellement affirmées que lorsque le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) a classé, en 2006, le TiO_2 en classe 2B, comme carcinogène possible chez l'homme, par inhalation (il a été montré des effets toxiques pulmonaires chez le rat) (5,56).

3- LES TOXICITÉS DES NANOPARTICULES SELON LA VOIE D'EXPOSITION

Il est bien établi, aujourd'hui, que les nanoparticules ont la capacité de franchir des barrières cellulaires et d'interférer avec les structures sous-cellulaires (35,62). Leurs toxicités proviennent principalement de l'induction d'un stress oxydatif (62).

Concernant les nanoparticules, plusieurs voies d'accès potentiel sont déterminées : la peau, l'appareil digestif et l'appareil respiratoire (44). On peut ajouter la voie parentérale dans une situation plus médicale (39).

En cosmétique, les dangers concernant le dioxyde de titane, l'oxyde de zinc et le MBBT, sont surtout redoutés au niveau de la pénétration transcutanée et de l'absorption orale (20). L'exposition cutanée est directement liée aux produits de protection solaire affichant une très forte protection et contenant des nanoparticules (35). Toutefois la voie respiratoire n'est pas à exclure via l'emploi des sprays (20).

Le mécanisme d'action de leur toxicité potentielle est le suivant : les particules étant trop petites pour être phagocytées (absorbées et digérées par des cellules dédiées de l'organisme), elles pénètrent alors dans les cellules via les vésicules d'endocytose puis les nanoparticules demeurent libres au niveau du cytoplasme, du noyau ou des mitochondries (45). Cette internalisation est le point de départ du stress oxydatif, effet néfaste le plus constant des nanoparticules (45).

Les nanoparticules peuvent alors franchir les dispositifs de protection de l'organisme au niveau respiratoire, cutané ou gastro-intestinal puis se distribuer et être stockées dans différents organes dont le cerveau (40).

Le taux d'absorption des nanoparticules dépend essentiellement de leur taille, de leur concentration en nombre et de leur surface totale (40).

Faisons un point sur la voie systémique : la plupart des écrits démontre qu'il n'y a pas d'absorption donc pas de passage vers la voie systémique (57). Or, une étude affirme le contraire : après absorption cutanée, une élévation des marqueurs de stress oxydatif dans le foie et la peau est constatée (58). Les nanoparticules vont surtout s'accumuler dans la rate, le cœur, le foie puis le rein mais elles ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique (44,57). Toutefois, les études toxicologiques relatives

au MBBT ne démontre pas d'organes cibles et son application locale n'induit pas d'exposition systémique significative (52).

Considérons maintenant chaque voie d'exposition potentielle dans l'utilisation des produits de protection solaire.

a- LA VOIE CUTANÉE

L'exposition cutanée est la plus importante en ce qui concerne les cosmétiques à appliquer sur la peau, c'est pourquoi cette voie est aussi la plus étudiée concernant plus particulièrement le dioxyde de titane.

L'absorption cutanée des nanomatériaux est la somme de la pénétration (l'entrée dans une couche cutanée), de la perméation (la migration d'une couche à une autre) et enfin de la résorption (le passage dans la circulation sanguine ou lymphatique) (58).

La pénétration est une diffusion passive pouvant emprunter deux voies (40,58,63) :

- la voie transépidermique, majeure. C'est la voie des molécules liposolubles à travers les espaces intercellulaires ou à travers les cellules de la couche cornée (transcellulaire)
- la voie transannexielle, via les orifices sudoripares, les glandes sébacées ou les follicules pileux.

Cette absorption peut être influencée par différents paramètres (58) :

- les propriétés physiques et chimiques de la substance
- le type et la composition de la formulation
- l'occlusion cutanée
- la concentration de la substance dans la formulation
- le mode d'exposition
- le site sur le corps de la peau testée
- les caractéristiques techniques des tests *in vitro*.

Pour considérer dans quelles mesures les nanoparticules des produits photoprotecteurs traversent la peau, il faut voir, d'une part l'application sur une peau

saine, d'autre part l'application sur une peau lésée. La structure et les fonctions de la peau étant bouleversées sur une peau lésée, les résultats en seront différents.

i- L'APPLICATION SUR LA PEAU SAINE

La pénétration cutanée des nanoparticules, en particulier du dioxyde de titane, a fait l'objet de nombreuses études sur la peau saine. La conclusion commune est l'absence d'absorption cutanée du TiO_2 dans les tissus vivants de l'épiderme et une faible probabilité de pénétration au-delà du derme et du passage dans la circulation sanguine (5,40,53).

En effet, le dioxyde de titane est retrouvé dans la couche la plus externe du *stratum corneum* mais pas dans les couches plus profondes de l'épiderme (les tissus vivants) ni le derme (5,35,55). Cependant, des particules de TiO_2 ont été détectées dans le *stratum granulosum*, juste en dessous du *stratum corneum*, et même dans le *stratum basal* sans atteindre le derme (5,57). La traversée la plus profonde, allant jusqu'à la couche basale de l'épiderme, concerne les nanoparticules de petite taille (4 nm) (57). La taille est donc un facteur déterminant l'étendue de l'absorption cutanée (5,57).

Le dioxyde de titane peut également être présent dans les follicules pileux ou dans les glandes sudoripares (5,35). Ces follicules pileux sont le lieu privilégié des nanoparticules insolubles où elles y persistent sans y pénétrer (35,57). Cette accumulation serait due au massage de la peau, lors de l'application d'une crème (5). Les particules, pour être éliminées, sont intégrées dans le processus long de croissance du poil ou du flux sébacé (5).

Une étude est particulièrement intéressante vis-à-vis de la pénétration cutanée des nanoparticules de dioxyde de titane. Les auteurs Sadrieh *et al.* ont appliqué des crèmes solaires contenant du dioxyde de titane sur des mini-porcs (48). Ils ont ainsi montré une concentration élevée de dioxyde de titane dans l'épiderme (48). Le dioxyde de titane est présent sous forme agrégée principalement au sein des différentes couches du *stratum corneum* (48). Toutefois, des molécules isolées de TiO_2 ont été détectées dans le derme de ces animaux (48). Cette absorption dermique

n'est finalement pas significative d'après les auteurs (48). De plus, ils ont remarqué une élévation statistiquement significative des taux de dioxyde de titane dans les ganglions lymphatiques inguinaux, pour les groupes traités avec les formulations composées de dioxyde de titane non enrobés et submicroniques (300 - 500 nm) (5). Néanmoins, en combinant les résultats de tous les ganglions analysés, les auteurs ne perçoivent aucune augmentation significative (5).

La conclusion de cette publication décrit l'absence de pénétration significative des nanoparticules de dioxyde de titane via un épiderme intact ; et ceci pour les nanoparticules composant les produits de protection solaire (48). Par conséquent, l'usage de ces nanoparticules ne semble pas être une menace pour l'homme sur une peau saine (48).

L'atteinte de certains ganglions lymphatiques *in vivo*, mise en exergue dans l'étude de Sadrieh *et al*., ne permet pas d'évincer une éventuelle diffusion systémique des nanoparticules de dioxyde de titane (5). Il existe donc une possibilité que les nanoparticules de TiO_2 infiltrent le derme (48).

Au sujet de l'oxyde de zinc, sur une peau saine, les nanoparticules demeurent au sein du *stratum corneum* (5,53). Ce phénomène s'observe quelque soit la taille des nanoparticules, similaire ou non aux nanoparticules de TiO_2. Mais certains excipients auraient l'aptitude à favoriser l'absorption cutanée de ces nanoparticules (5). Le zinc traverse la peau, via les follicules pileux ou les glandes sudoripares, (un ensemble des voies est envisageable) puis le zinc est détecté dans le sang et les urines (5). Le taux de passage à travers les annexes est faible car elles sont le lieu d'excrétion de sébum et de sueur.

Néanmoins, ce risque n'est pas très avéré du fait que les taux de zinc relevés ne représentent que 1/1000 du taux de zinc sanguin total (5).

Concernant le MBBT dans sa forme nano, après 24 heures d'application sur une peau humaine saine, seulement 0,01 % de la dose appliquée a entièrement traversé les membranes cutanées (52). En effet, la majorité de la dose subsiste en surface et environ 13 % de la dose est retrouvée dans le *stratum corneum* (52).

Ainsi, nous pouvons dire que la peau saine semble être une défense efficace vis-à-vis des nanoparticules (58). Le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc ne pénètrent pas

la peau et ne présentent pas un danger local ou systémique à partir d'une exposition cutanée ; cependant une diffusion ne peut être exclue (38,53,58). Le MBBT quant à lui ne traverse la peau qu'à des taux extrêmement faibles (52,61).

Des études sont poursuivies dans ce domaine avec la création de nouvelles méthodes d'analyse comme la microscopie électronique en transmission (64).

ii- L'APPLICATION SUR LA PEAU LÉSÉE

Les altérations cutanées peuvent être dues à des processus mécaniques, physiques ou chimiques (de nature pathologique ou exogène) et donner lieu à une rupture de la barrière cutanée (5,38,53). Par exemple, dans le cas du psoriasis, le *stratum corneum* est désorganisé en raison d'un manque de cohésion entre les cornéocytes, ce qui entraîne une pénétration du dioxyde de titane sans affecter les tissus vivants de l'épiderme (5,53). L'exposition aux ultraviolets provoque elle aussi un type de lésion de la peau, comme le coup de soleil. Ces différentes lésions entraîneraient une augmentation de la pénétration des particules au sein des couches profondes de l'épiderme et dans le derme (5). Les sites de flexion de l'organisme (comme le pli du coude ou le cou) vont favoriser la translocation (expédition des nanoparticules dans d'autres organes) (35).

Sur une peau endommagée par des UV, une légère élévation de la pénétration des nanoparticules dans la couche cornée est constatée (35). Le dioxyde de titane passe plus profondément à travers une peau lésée qu'à travers une peau intacte sans accéder au *stratum granulosum* (5,53,57). La pénétration de l'oxyde de zinc est également favorisée mais sans affecter le derme (53). Cependant, le MBBT présente une pénétration cutanée identique sur une peau saine et sur une peau lésée. Seul 0,01 % de la dose appliquée sur la peau endommagée traverse les couches cutanées (52).

Par conséquent, les formulations solaires contenant du TiO_2 vont persister à la surface de la peau d'une façon plus importante que les formulations de ZnO (53). Le MBBT, quant à lui, ne pénètre la peau lésée que très faiblement (52).

De la même façon que sur une peau saine, les nanoparticules de dioxyde de titane situées dans les follicules pileux, seront éliminées via le flux de sébum (53).

Des auteurs exploitant les nanoparticules de dioxyde de titane de 20 et 60 nm sur une peau irradiée ont démontré que ces nanoparticules ne sont pas détectées dans les parties viables de l'épiderme, mais légèrement au niveau de sa couche supérieure (65). Ces mêmes auteurs ont, dans un autre article, établi que les nanoparticules ne franchissent pas la peau au-delà du *stratum corneum* concernant quatre filtres solaires couramment commercialisés et ce, sur peau intacte et sur peau lésée irradiée (66).

Quant à l'analyse d'une peau lésée obtenue par « stripping » (prélèvement de la couche cornée à l'aide d'adhésif), il est montré une absence d'absorption du TiO_2 au niveau du tissu vivant de l'épiderme et du derme ainsi qu'une absence de pénétration pour le ZnO (5).

À ces constats s'ajoute une étude publiée d'une revue de la littérature réalisée en 2006 par le ministère de la santé d'Australie. Cette dernière précise que les nanoparticules de dioxyde de titane ne franchissent pas l'épiderme en-deçà de la couche cornée de la peau (56).

Pour finir, nous pouvons dire que le dioxyde de titane, sous forme nano, enrobé ou non, avec des formes et des tailles différentes, ne pénètre pas dans les couches vivantes de la peau, au-delà de la couche cornée, que ce soit sur une peau saine ou sur une peau lésée (56,66). Cependant, sur une peau lésée, il n'est pas possible de conclure sur l'absence de pénétration cutanée même si aucune preuve n'a été démontrée dans ce sens (47).

Relativement à l'oxyde de zinc, ces nanoparticules ne présentent pas de risque au niveau de l'absorption cutanée (51).

Au sujet du MBBT, cette nanoparticule est considérée comme ne pénétrant pas la peau humaine (52). Son emploi dans les produits de protection solaire n'est donc pas considéré comme dangereux pour une application sur une peau saine (52).

Les données semblent rassurantes et l'impact de cette voie sur des potentiels risques sur la santé n'apparait pas prédominant mais plutôt hypothétique (39).

iii- LA TOXICITÉ LOCALE CELLULAIRE

En plus de l'absorption cutanée des nanoparticules, il faut aussi prendre en compte leur potentielle toxicité cutanée.

Des études constatent *in vivo*, chez l'animal, une aggravation des lésions atopiques et des protéines de l'inflammation provoquée par le TiO_2 et le ZnO (58). En effet, leur solubilité, et ce quelque soit leur taille, leur permet de délivrer des ions engendrant une altération de la morphologie cellulaire, des fonctions cellulaires et du noyau (58). Un contact cutané prolongé va générer des radicaux libres, du stress oxydant et un appauvrissement en collagène donc un vieillissement de la peau (57). Cependant, une autre étude ne démontre aucune atteinte histopathologique de la peau (5).

Concernant le MBBT, il a été montré comme non irritant pour la peau humaine (52). De plus, ce filtre ne provoque pas photosensibilisation (52).

Il est essentiel que d'autres études complètent ces connaissances.

b- LA VOIE PULMONAIRE

Après la voie cutanée, la voie pulmonaire est la plus documentée sur les nanoparticules en général.

Lors de leur inhalation, les particules se déposent dans le système respiratoire. Leur taille détermine leur site de dépôt. En effet, plus la particule est petite, plus elle se dépose profondément, jusqu'à un maximum atteint pour certaines nanoparticules (34,40). Les différents emplacements de particules sont (44) :

- les régions nasopharyngée et trachéobronchiale (mécanisme d'élimination rapide, c'est la clairance mucocilliaire)
- la région alvéolaire (élimination lente, c'est la clairance macrophagique).

Les substances les plus grosses (< 5 µm) vont se placer dans la région nasopharyngée, celles de 1 à 5 µm s'arrêtent dans la région trachéobronchiale et les nanoparticules (< 1 µm) atteignent les régions bronchiolaires et alvéolaires et y

subsistent (44). En dessous de 1 µm, le dépôt des particules n'est pas homogène (figure n°11) (67).

Il a été montré que les nanoparticules accédant aux alvéoles devaient être de l'ordre de 20 nm ; alors que les nanoparticules d'environ 1 nm sont essentiellement retenues au sein du nez et du pharynx, et sont exhalées très rapidement (34).

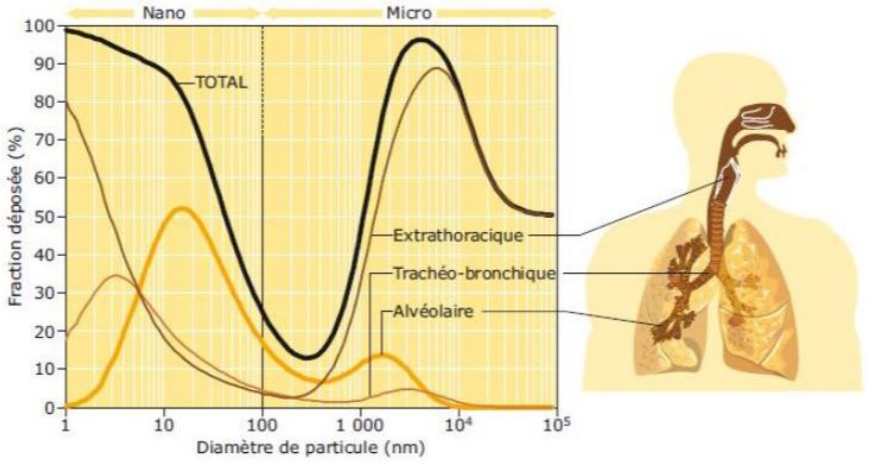


Figure n°11 Dépôt total et régional chez l'homme de particules inhalées, en fonction de leur diamètre

INRS

Néanmoins, l'appareil respiratoire dispose de systèmes de défense (40,67) :

- la dissolution chimique (pour les particules solubles)
- la translocation physique (les particules insolubles ou peu solubles sont expédiées ailleurs dans le corps humain. Cela représente environ 1 % de la quantité totale des nanoparticules inhalées).

Les nanoparticules se retrouvant au niveau alvéolaire, sont difficilement phagocytées. Elles s'y accumulent et interagissent avec l'épithélium alvéolaire qu'elles peuvent franchir pour se retrouver par la suite dans la circulation sanguine ou dans les nodules lymphatiques (40,44). La saturation de la clairance pulmonaire engendre alors divers préjudices (5).

Les impacts nocifs d'une inhalation de nanoparticules sont les suivants (5,39,68) :

- une inflammation pulmonaire
- la production d'espèces réactives de l'oxygène
- un effet pro-thrombotique
- une diminution des mécanismes de défense
- une altération des cellules
- une prolifération cellulaire
- une fibrose
- une élévation des pathologies respiratoires chroniques. Il y aurait des similitudes dans les effets engendrés par l'inhalation de nanomatériaux et une exposition à l'amiante.

D'après des études sur des rats, certaines particules peuvent même générer des lésions néoplasiques et des tumeurs pulmonaires (40).

De plus, de légers taux en nanoparticules sont détectés dans les organes secondaires étudiés, dont le cerveau et le cœur (35).

Toutefois, il faut être prudent vis-à-vis des données de cancérogénèse, puisque les nanoparticules utilisées n'étaient pas enrobées et/ou dopées comme elles l'auraient été au sein des formulations solaires (5).

Concernant les études sur le TiO_2, un accroissement des paramètres de l'inflammation est également retrouvé en plus d'une certaine cancérogénèse chez l'animal (40). C'est pourquoi le CIRC a défini en 2006 le TiO_2 comme potentiellement cancérogène pour l'homme (40).

Des données sont également retrouvées sur l'administration intratrachéale. Les nanoparticules de TiO_2 de 20 nm déclenchent une réponse inflammatoire pulmonaire plus élevée que l'administration de la même masse de particules de 250 nm (44). Il est retrouvé également une accumulation de macrophages, une apoptose de cellules épithéliales et un emphysème pulmonaire (40).

Néanmoins, ces résultats au niveau pulmonaire sont à modérer car cette voie ne reflète pas une exposition pulmonaire lors de l'utilisation de sprays aérosols cosmétiques (47).

Á propos du MBBT, les données concernant l'inhalation des nanoparticules décrivent une toxicité comprenant des signes inflammatoires sévères (52,61). C'est pourquoi, il faut éviter toute utilisation du nano-MBBT pouvant donner lieu à une exposition par voie pulmonaire, c'est à dire l'utilisation de sprays (52,61).

De plus, l'emploi de sprays contenant des nanoparticules d'oxyde de zinc est considéré à risque (51). Les sprays entraîneraient une inhalation des nanoparticules donc une toxicité pulmonaire (51).

Enfin, la fabrication industrielle des cosmétiques et l'utilisation importante des nanoparticules font que ce milieu de travail est un environnement à risque. Des études complémentaires sur les effets biologiques des nanoparticules sont indispensables et des mesures de prévention appropriées peuvent s'avérer vitales (68).

c- LA VOIE GASTRO-INTESTINALE

Des souris ont été exposées à des nanoparticules de zinc (40). Il en ressort un œdème au niveau du foie, une légère enflure des glomérules rénaux, une légère inflammation de l'estomac et une dégénérescence graisseuse au sein des cellules cardiovasculaires du cœur (40).

d- LE STRESS OXYDANT ET LA CYTOTOXICITÉ

Le stress oxydant correspond à la production d'espèces réactives de l'oxygène dont des radicaux, qui peuvent léser l'ADN en oxydant ou en cassant les brins (5). Des dommages de l'ADN couplés à une inflammation chronique sont les signes d'une génotoxicité et d'une cytotoxicité pouvant donner lieu à des cancers (39).

Il est établi que les nanoparticules, TiO_2 et ZnO inclus, provoquent un stress oxydatif et une production de radicaux libres au sein des cellules cutanées épidermiques ou dermiques, humaines ou animales (40,58). Cette production d'espèces réactives de l'oxygène se réalise, pour le TiO_2 et le ZnO, en présence comme en absence de rayonnement ultraviolet (propriété photocatalytique du TiO_2 en

présence d'ultraviolet) (5,46). Pourtant, un article a établi que, sans irradiation UV, les nanoparticules de dioxyde de titane n'induisent ni inflammation ni dommages à l'ADN (54).

Les nanoparticules d'oxyde de zinc altèrent certains gênes engagés dans les réponses cellulaires au stress oxydant (5).

Les conséquences du TiO_2 détectées sont (5,39,58) :

- une diminution de la prolifération cellulaire
- des lésions mitochondriales
- une inflammation, pouvant devenir chronique à cause de la biopersistance des nanoparticules
- une apoptose
- une diminution des fonctions cellulaires comme la différenciation des kératinocytes
- une génotoxicité qui peut provenir d'un mécanisme direct (dommages à l'ADN) ou indirect (stress oxydant). Plus le stress oxydant est important, plus la génotoxicité l'est aussi.

Cependant, ces effets cytotoxiques dus aux nanoparticules de dioxyde de titane semblent être bien inférieurs à la cytotoxicité d'autres nanoparticules (54).

Concernant le nano-MBBT, il ne semble pas disposer d'un potentiel mutagène (52). Cette particularité a été prouvée par plusieurs études *in vitro* (52).

Les paramètres influençant la cytotoxicité sont (5,40,44,54,57,58) :

- la taille de la nanoparticule. Plus la taille est faible, plus la production de radicaux libres et l'inflammation sont élevées
- la forme. La structure anatase provoque 100 fois plus de dommages oxydatifs que la structure rutile
- l'illumination dans l'ultraviolet. C'est un facteur favorisant la formation de radicaux libres. En l'absence de photoactivation, le dioxyde de titane est considéré comme biocompatible.

Actuellement, aucune conclusion formelle ne peut être établie concernant le potentiel cancérigène des nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc chez l'homme (35). En effet, les études de génotoxicité sont contradictoires : certaines

révèlent l'absence de capacité mutagène (études avec des nanoparticules enrobées) tandis que d'autres attestent de la réduction significative de la durée de vie de souris (sans élévation du nombre de tumeurs) (5,47).

Toutefois, parmi les nanoparticules contenues dans les produits solaires, le nano-MBBT ne présente pas de caractère génotoxique (52,61).

Au vu des différentes études démontrant les effets plutôt délétères des nanoparticules, plusieurs autorités sanitaires françaises exposent des recommandations aux consommateurs et des lignes directrices pour le développement futur de cette technologie.

IV- LES RECOMMANDATIONS

De nombreuses recommandations on été établies par différents organismes sanitaires en France.

L'ANSES préconise (57) :

- d'informer les consommateurs sur les produits contenant des nanomatériaux
- de limiter préventivement l'exposition des consommateurs et la dissémination des nanoparticules dans l'environnement ; si des produits équivalents exempts de nanomatériaux existent, il est préférable de les utiliser
- de promouvoir la recherche dans l'évaluation de l'exposition, la toxicologie et l'écotoxicologie.

Pour le comité de la prévention et de la précaution dépendant du ministère du développement durable, il faut (69) :

- recenser les nanoparticules et les canaux de production
    * standardiser la nomenclature des nanoparticules afin de les identifier
    * garantir la transparence de la production et des usages
- constituer de nouvelles connaissances
    * identifier les populations concernées
    * développer la métrologie pour en mesurer les expositions
- mieux appréhender les dangers et les risques, chez l'homme, pour les espèces et les écosystèmes
- stimuler et coordonner les recherches sur les dangers et les risques
- adopter des mesures de précaution
    * protéger les travailleurs, la population générale et les écosystèmes
    * élaborer un dispositif national réglementaire en cohérence avec les recommandations de la commission européenne
- prendre en compte les aspects sociétaux (« observatoire sociétal »).

Pour l'ANSM, les topiques solaires contenant du nano-TiO_2 et nano-ZnO, ne doivent pas être appliqués sur une peau lésée (suite à un érythème solaire par exemple), sur le visage, ni utilisés dans des locaux fermés si le produit est sous forme de spray aérosol (5,47).

Des auteurs de publications émettent aussi des conseils. Pour Béani *et al.*, (ils rejoignent les recommandations de l'ANSM) la peau lésée et le visage ne doivent pas être exposés aux produits de protection solaire contenant des nanoparticules en général ; quant aux sprays aérosols il ne faut pas les utiliser dans des locaux fermés (20).

Compte tenu des différentes recommandations des instances sanitaires, le principe de précaution semble donc s'imposer dans ce domaine.

Le principe de précaution est défini par l'article 5 de la charte de l'environnement de 2004 : « lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage » (70).

La protection sanitaire de la population étant essentielle, un système de surveillance des effets indésirables des produits cosmétiques a été créé depuis 2009 (71). La cosmétovigilance concerne tous les produits cosmétiques après leur mise sur le marché. Ainsi, si une substance se révèle avoir des effets toxiques, la cosmétovigilance en sera avertie et pourra déterminer l'imputabilité de la substance (71). Ce dispositif, semblable à la pharmacovigilance pour les médicaments, est indispensable pour la sécurité d'emploi des produits cosmétiques.

L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT INTÉRESSÉ OU INQUIET

Le pharmacien est le plus accessible des professionnels de santé. Il est souvent le premier interlocuteur en cas de questionnement médical des patients. La confiance de ces derniers envers leur pharmacien est telle que, si un patient s'interroge sur un sujet, il viendra en discuter spontanément avec son pharmacien de proximité.

Cette démarche du patient s'observe aussi au sujet des nanoparticules contenues dans les produits cosmétiques solaires. Il est donc essentiel de connaître les interrogations les plus courantes et d'y apporter le discours adéquat.

I- LES INTERROGATIONS

À l'officine, les questions récurrentes sont :

- qu'est une nanoparticule ?
- est-ce dangereux pour nous ?
- quels sont les produits qui en contiennent ?

Cependant, devant l'ampleur que prend internet vis-à-vis des patients, il m'a paru utile de relever des interrogations des internautes.

Leurs questions les plus courantes sont :

- doit-on craindre les nanoparticules ? Est-ce dangereux ?
- dans quels produits les trouve-t-on ? Comment les repérer ?
- quel est l'impact sur l'environnement ?

II- LES RÉPONSES À APPORTER

Le discours des professionnels de santé doit être uniforme et basé sur des preuves scientifiques. Il est essentiel de fournir une information objective à nos patients (46).

Pour cela, le pharmacien doit se tenir informé des faits scientifiques et des nouveautés. Selon les recommandations des autorités sanitaires, il faut expliquer au patient que les dangers du soleil, sans protection cutanée, sont bien supérieurs aux risques liés à la toxicité des nanoparticules contenues dans les produits de protection solaire (46). Le message à transmettre est qu'il est primordial de se protéger du soleil avec les différents moyens possibles, dont les produits solaires.

Le pharmacien doit expliquer les principaux aspects des nanoparticules avec des mots clairs et choisis :

"Une nanoparticule est un élément infiniment petit, plus petit qu'une bactérie par exemple. Cette petite taille est très recherchée par les industriels car cela permet d'éliminer l'effet blanc sur la peau engendré par certaines crèmes solaires. Cette taille permet aussi d'améliorer l'efficacité de certains filtres UV.

Bien sûr, du fait de la petite dimension de la particule, on peut s'attendre à ce qu'elle pénètre dans le corps humain et qu'elle y exerce des effets. Des expérimentations sont engagées dans ce sens, pour l'administration de médicaments ciblant un organe précis du corps humain. Cependant, ce passage dans le corps peut faire craindre une certaine toxicité. Il a été montré que les nanoparticules entraînaient au niveau des cellules un stress pouvant engendrer des dommages. Des études ont alors été menées pour mesurer la pénétration cutanée des crèmes solaires ; pour une peau saine, les nanoparticules ne traversent pas la peau plus profondément que la partie superficielle de la peau. Les résultats sont plus hétérogènes au niveau d'une peau lésée.

C'est pourquoi, les autorités de santé recommandent de ne pas utiliser de produits de protection solaire contenant des nanoparticules sur une peau lésée, par exemple, sur un important coup de soleil. Il est également préconisé de ne pas les appliquer sur le visage ni d'utiliser de sprays aérosols dans un lieu fermé pour éviter leur inhalation.

Afin de repérer les nanoparticules incorporées au sein des produits solaires, il est nécessaire d'examiner la liste des ingrédients. En effet, le terme « nano » entre crochets suit tout ingrédient présent sous la forme nanométrique.

Concernant l'impact sur l'environnement, la majorité des recherches démontre une toxicité cellulaire des nanoparticules vis-à-vis des organismes vivants (72). Ceci est vrai pour des concentrations en nanoparticules élevées dans les écosystèmes, concentrations que l'activité industrielle ne devrait pas provoquer (72). Des études supplémentaires sont en cours pour approfondir ce point."

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

THÈSE SOUTENUE PAR Mme BOGÉ ANNE-LAURE

CONCLUSIONS

Dans un monde caractérisé par la course à la technologie, utiliser des molécules à la taille nanométrique se présente comme une voie d'avenir de la chimie actuelle. Les nanotechnologies sont une innovation qui permet aux industries d'envisager de nouvelles opportunités extrêmement remarquables. Dix millions de fois plus petites qu'un centimètre, elles sont dès aujourd'hui présentes partout dans notre quotidien et les industries utilisatrices sont diverses. On peut citer l'électronique, la cosmétique ou encore le domaine médical.

Concernant l'industrie cosmétique, des nanoparticules sont incorporées notamment dans des produits solaires. La peau disposant de moyens de protection rapidement inefficaces, ces produits solaires sont indispensables à l'être humain en complément de mesures physiques de protection cutanée comme le port de vêtements, afin de le protéger des dangers du soleil. En effet, le soleil émet des rayons ultraviolets ayant la capacité de provoquer des dommages cutanés comme des érythèmes ou, à plus long terme, des cancers.

Trois composés sont principalement incorporés dans les produits de protection solaire, sous leur forme nanométrique. Il s'agit du dioxyde de titane, de l'oxyde de zinc et du MBBT. Cette taille extrêmement réduite leur procure des caractéristiques intéressantes, différentes de celles obtenues avec une taille conventionnelle. Cependant, il est avéré que les nanoparticules engendrent des lésions au sein du corps humain de type cytotoxique. Il a été démontré l'apparition de tumeurs pulmonaires suite à l'inhalation de nanoparticules.

En ce qui concerne les produits solaires, La question qui se pose alors est la capacité de pénétration cutanée des nanoparticules lors de leur application du produit solaire. Plusieurs études montrent qu'il y a absence de passage transcutané du dioxyde de titane de titane et de l'oxyde de zinc en deçà de la couche superficielle de la peau, et ce, sur une peau saine. Au niveau de la peau lésée, les avis divergent. Cependant, ces nanoparticules ne semblent pas traverser la peau lésée. Concernant le MBBT, une très faible absorption cutanée a toutefois été montrée sur peau saine, mais il ne présente pas de potentiel génotoxique.

Malgré ces données plutôt rassurantes, d'autres études sont nécessaires afin de connaître et de maîtriser les effets des nanoparticules. Par exemple, en Bourgogne, le pôle de nanotoxicologie étudie les bienfaits et les dangers de ces substances.

Au regard des connaissances actuelles, les autorités de santé recommandent de ne pas appliquer de produits de protection solaire contenant des nanoparticules sur la peau lésée et sur le visage ni d'utiliser de sprays dans des lieux fermés au risque d'inhaler des nanoparticules.

En dépit de ces recommandations et des doutes de la communauté scientifique sur l'utilisation des nanoparticules, elles sont d'ores et déjà incontournables compte tenu des bénéfices qu'elles apportent. Tout l'enjeu réside dans la maîtrise de leurs effets sur l'être humain.

Le Directeur de thèse,

Le Président,

Vu pour l'autorisation de Soutenance

Dijon, le 30 mai 2015

Le Vice-Doyen,

Y. ARTUR

BIBLIOGRAPHIE

1. Dossier SagaScience - Chimie et Beauté [Internet]. [cité 7 oct 2015]. Disponible sur: http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/

2. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Vénéréologie. oct 2009;136, Supplement 6:S247-51.

3. Joffin R. Dangers du soleil: sensibilisation, prévention et protection [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Bourgogne; 2015.

4. Structure de la peau. Httpwwwem-Premiumcomdatarevues01519638013211-C27 [Internet]. 2005 [cité 6 oct 2015]; Disponible sur: http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/155230/resultatrecherche/10

5. Nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques : Etat des connaissances sur la pénétration cutanée, génotoxicité et cancérogenèse - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - rapport [Internet]. [cité 20 déc 2015]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nanoparticules-de-dioxyde-de-titane-et-d-oxyde-de-zinc-dans-les-produits-cosmetiques-Etat-des-connaissances-sur-la-penetration-cutanee-genotoxicite-et-cancerogenese-Point-d-information

6. Prescrire. Prévenir le rachitisme par la vitamine D. Prescrire. déc 2013;(362):916-22.

7. Rayonnements ultraviolets et risques de cancer - Ref : FRRAYUV11 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 30 oct 2015]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rayonnements-ultraviolets-et-risques-de-cancer

8. Leccia M-T. Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses. Ann Dermatol Vénéréologie. mars 2013;140(3):176-82.

9. Lafforgue C, Marty J-P. Absorption percutanée. Httpwwwem-Premiumcomdatarevues0151963801343-C218 [Internet]. 27 mars 2008 [cité 6 oct 2015]; Disponible sur: http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/130653/resultatrecherche/6

10. Dermocorticoïdes - EM Premium [Internet]. [cité 5 déc 2015]. Disponible sur: http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/301724/resultatrecherche/6

11. Tous les rayons solaires ne sont pas sur la même longueur d'onde [Internet]. [cité 9 mai 2016]. Disponible sur: http://www.skin-science.fr/_int/_fr/topic/topic_sousrub.aspx?tc=SKIN_SCIENCE_ROOT%5ETHE_SUN_BE_CAUTIOUS%5ENOT_ALL_RAYS_HAVE_THE_SAME_WAVELENGTH

12. Démarchez M. Le rayonnement solaire et la peau : définitions [Internet]. http://biologiedelapeau.fr. 2012 [cité 9 mai 2016]. Disponible sur: http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article67

13. OMS | Effets du rayonnement UV sur la santé [Internet]. WHO. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/uv/uv_and_health/fr/

14. Clere N. Le soleil, un ami dont il faut se protéger. Actual Pharm. juin 2012;51(517):37-8.

15. Clere N. Gare au soleil et à ses mauvais coups ! Actual Pharm. juill 2009;48(487):35-7.

16. Favier A. Stress oxydant et pathologies humaines. Httpwwwem-Premiumcomdatarevues00034509006400063 90 [Internet]. 20 févr 2008 [cité 30 oct 2015]; Disponible sur: http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/87978/resultatrecherche/6

17. Béani J-C. Les photosensibilisations graves. Ann Dermatol Vénéréologie. janv 2009;136(1):76-83.

18. Buxeraud J. Une protection efficace contre les méfaits du soleil. Actual Pharm. août 2008;47(476):22.

19. Rooryck C, Morice F, Mortemousque B, Lacombe D, Taïeb A, Arveiler B. Albinisme oculo-cutané. Ann Dermatol Vénéréologie. mai 2007;134(5, Part 2):55-64.

20. Béani J-C. Produits de protection solaire : efficacité et risques. Ann Dermatol Vénéréologie. avr 2012;139(4):261-72.

21. Beylot G. Les protections solaires. Actual Pharm. juin 2010;49(497):55-8.

22. Couteau Céline, Coiffard Laurence. La formulation cosmétique à l'usage des professionnels et des amateurs. Moniteur des pharmacies. 2014. 246 p. (Pro-officina).

23. EUR-Lex - 32009R1223 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223

24. Pensé-Lhéritier A-M. Conception des produits cosmétiques : la formulation. Lavoisier. 2014. 444 p.

25. CNanoS. Produits solaires et nanoparticules | Collectif citoyen Nanotechnologies du Plateau de Saclay [Internet]. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: http://www.collectif-nanosaclay.fr/?p=1329

26. Silicones ou siloxanes - Structure et propriétés - - Structure et propriétésPropriétés des élastomères | Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 5 mars 2016]. Disponible sur: http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/materiaux-th11/caoutchoucs-42615210/silicones-ou-siloxanes-n2880/proprietes-des-elastomeres-n2880niv10004.html

27. Fin de vie des silicones | Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 5 mars 2016]. Disponible sur: http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/materiaux-th11/caoutchoucs-42615210/fin-de-vie-des-silicones-j3990/

28. Lin J-Y, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. J Am Acad Dermatol. juin 2003;48(6):866-74.

29. Anthelios XL Huile nutritive Invisible SPF 50+, Anthelios de La Roche-Posay [Internet]. La Roche-Posay. [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: http://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=11694

30. Huile Sèche SPF 50 IDEAL SOLEIL - Cosmétique, soin du visage et produits de beauté - Vichy [Internet]. [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: http://www.vichy.fr/site/pages/ProductPage.aspx?ProductId=15422

31. Photoderm BRONZ Huile sèche SPF 50+ [Internet]. BIODERMA France. [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: http://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/photoderm/bronz-huile-seche-spf-50

32. Lenglet R. Nanotoxiques: une enquête. Arles, France: Actes Sud, impr. 2014; 2014. 232 p.

33. R-Nano.fr [Internet]. [cité 6 déc 2015]. Disponible sur: https://www.r-nano.fr/

34. Prosie F, Lesage F-X, Deschamps F. Nanoparticules : structures, utilisations et effets sur la santé. Presse Médicale. oct 2008;37(10):1431-7.

35. Guadagnini R, Marano F. Toxicité des nanoparticules manufacturées. EMC - Pathol Prof Environ. avr 2013;8(2):1-10.

36. Dubus J-C, Bosdure E, David M, Stremler-Lebel N. Nanoparticules et santé. Arch Pédiatrie. juin 2010;17(6):600-1.

37. Gaffet E. Nanomatériaux : Une revue des définitions, des applications et des effets sur la santé. Comment implémenter un développement sûr. Comptes Rendus Phys. sept 2011;12(7):648-58.

38. Public Health Europe - European Commission - EU - European Commission [Internet]. [cité 18 déc 2015]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/index_en.htm

39. Nanomatériaux, nanoparticules et risques de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 6 déc 2015]. Disponible sur: http://www.cancer-environnement.fr/402-Nanomateriaux.ce.aspx

40. Ostiguy C, IRSST (Québec). Les effets à la santé reliés aux nanoparticules [Internet]. Montréal, Que.: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité to travail du Québec; 2008 [cité 29 sept 2015]. Disponible sur: http://site.ebrary.com/id/10222665

41. Follenfant T. Nanomatériaux, la révolution industrielle [Internet]. Equateur - RCF. 2016. Disponible sur: https://rcf.fr/vie-quotidienne/vie-pratique/nanomateriaux-la-revolution-industrielle

42. Produits contenant des nanoparticules [Internet]. NanoSante. 2016 [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: http://nanosante.net/produits-contenant-des-nanoparticules/

43. AVICENN. VeilleNanos - Information sur les nanoparticules dans les produits de santé. 2016.

44. Marano F. Universalis : NANOTECHNOLOGIES (enjeux et risques) [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: http://www.universalis-edu.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/encyclopedie/nanotechnologies-enjeux-et-risques/

45. Masse R, Boudène C. Les nanoparticules constituent-elles une nouvelle classe de toxiques environnementaux ? Arch Mal Prof Environ. juin 2013;74(3):316-9.

46. Maître ML. Les nanoparticules en cosmétologie. Derm Mag. 1 janv 2014;2(1):61-2.

47. Nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques : Etat des connaissances sur la pénétration cutanée, génotoxicité et cancérogenèse - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - recos [Internet]. [cité 20 déc 2015]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nanoparticules-de-dioxyde-de-titane-et-d-oxyde-de-zinc-dans-les-produits-cosmetiques-Etat-des-connaissances-sur-la-penetration-cutanee-genotoxicite-et-cancerogenese-Point-d-information

48. Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV, Zheng J, Haines D, Parmiter D, et al. Lack of Significant Dermal Penetration of Titanium Dioxide from Sunscreen Formulations Containing Nano- and Submicron-Size TiO2 Particles. Toxicol Sci. mai 2010;115(1):156-66.

49. Le Titanium dioxide [nano] dans l'Annexe VI en 2016 - L'Observatoire des Cosmétiques [Internet]. [cité 13 mai 2016]. Disponible sur: http://www.observatoiredescosmetiques.com/pro/actualite/la-reglementation-cosmetique/le-titanium-dioxide-[nano]-dans-lannexe-vi-en-2016-3370

50. Lores M, Llompart M, Alvarez-Rivera G, Guerra E, Vila M, Celeiro M, et al. Positive lists of cosmetic ingredients: Analytical methodology for regulatory and safety controls – A review. Anal Chim Acta. 7 avr 2016;915:1-26.

51. EUR-Lex - 32016R0621 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 13 mai 2016]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32016R0621

52. SCCS - Opinion on 2,2'-Methylene-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (nano form) [Internet]. SCCS - Opinions 2013 -2016 | Scientific Committees. 2015 [cité 9 mai 2016]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/sccs_13-16/opinions_en.htm

53. Monteiro-Riviere NA, Wiench K, Landsiedel R, Schulte S, Inman AO, Riviere JE. Safety Evaluation of Sunscreen Formulations Containing Titanium Dioxide and Zinc Oxide Nanoparticles in UVB Sunburned Skin: An In Vitro and In Vivo Study. Toxicol Sci. 9 janv 2011;123(1):264-80.

54. Gurr J-R, Wang ASS, Chen C-H, Jan K-Y. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. Toxicology. 15 sept 2005;213(1–2):66-73.

55. Schulz J, Hohenberg H, Pflücker F, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S, et al. Distribution of sunscreens on skin. Adv Drug Deliv Rev. 1 nov 2002;54, Supplement:S157-63.

56. Actualités - Cahier d'acteur de la FEBEA sur les produits cosmétiques et les nanotechnologies [Internet]. [cité 29 sept 2015]. Disponible sur: http://www.febea.fr/index.php?id=205&tx_ttnews[tt_news]=1099002&cHash=18e8f2e81359f7437e40c2ca32cce760

57. Évaluation des risques liés aux nanomatériaux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 29 sept 2015]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/%C3%A9valuation-des-risques-li%C3%A9s-aux-nanomat%C3%A9riaux

58. Baert C, Novack L, Lison D. Exposition professionnelle aux nanoparticules et protection cutanée. Arch Mal Prof Environ. nov 2013;74(5):488-98.

59. peroxydation lipidique/peroxydation des lipides - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 3 avr 2016]. Disponible sur: http://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot152

60. INERIS [Internet]. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: http://www.ineris.fr/

61. Doak SH. Opinion of the Scientific Committee on consumer safety (SCCS) - Opinion on the use of 2,2'-methylene-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (nano) – S79 – In cosmetic products. Regul Toxicol Pharmacol. avr 2016;76:215-6.

62. Oberdörster G, Stone V, Donaldson K. Toxicology of nanoparticles: A historical perspective. Nanotoxicology. 1 janv 2007;1(1):2-25.

63. Monteiro-Riviere NA, Inman AO. Challenges for assessing carbon nanomaterial toxicity to the skin. Carbon. mai 2006;44(6):1070-8.

64. CEMES - CNRS - Nouvelles méthodes d'analyse locale de propriétés magnétiques [Internet]. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: http://www.cemes.fr/Nouvelles-methodes-d-analyse

65. C. Miquel-jeanjean, F. Crepel, H. Duplan. In vitro percutaneous absorption of formulated nanosize titanium dioxyde on altered irradiated porcine skin. Pierre fabre dermocosmetique; 2010.

66. Jacques C, Jeanjean-Miquel C, Bessou-Touya S, Duplan H. Development of a compromised skin model and evaluation of sunscreens filtrers after topical application on damaged skin and irradiated skin. Pierre fabre dermocosmetique; 2010.

67. Nanomatériaux, nanoparticules. Ce qu'il faut retenir - Risques - INRS [Internet]. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/ce-qu-il-faut-retenir.html

68. Andujar P, Lanone S, Brochard P, Boczkowski J. Effets respiratoires des nanoparticules manufacturées - EM|consulte [Internet]. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/rmr/article/221986

69. Le comité de la prévention et de la précaution - Ministère du Développement durable [Internet]. [cité 29 sept 2015]. Disponible sur: http://www.developpement-durable.gouv.fr/Le-comite-de-la-prevention-et-de,15001.html

70. NEXINT. Conseil Constitutionnel [Internet]. 2008 [cité 6 déc 2015]. Disponible sur: http://www.conseil-constitutionnel.fr/conseil-constitutionnel/francais/la-constitution/la-constitution-du-4-octobre-1958/charte-de-l-environnement-de-2004.5078.html

71. Cosmétovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 juin 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0

72. Science P la. Les nanomatériaux : quels risques pour l'environnement et la santé ? [Internet]. Pourlascience.fr. [cité 20 mars 2016]. Disponible sur: http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/article-les-nanomateriaux-quels-risques-pour-l-environnement-et-la-sante-23807.php

ANNEXE N°1 : Exemples de formules de produits solaires contenant des nanoparticules

VICHY IDEAL SOLEIL
Crème onctueuse perfectrice de peau SPF 50+
Crème solaire - Protection Visage
Composition AQUA / WATER - GLYCERIN - DIISOPROPYL SEBACATE - ETHYLHEXYL SALICYLATE - BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE - DIMETHICONE - ALCOHOL DENAT. - BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE - OCTOCRYLENE - TITANIUM DIOXIDE [NANO] / TITANIUM DIOXIDE - ALUMINUM STARCH OCTENYLSUCCINATE - DROMETRIZOLE TRISILOXANE - DIETHYLHEXYL BUTAMIDO TRIAZONE - STEARIC ACID - TRIETHANOLAMINE - POTASSIUM CETYL PHOSPHATE - PARFUM / FRAGRANCE - SYNTHETIC WAX - ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER - ALUMINUM HYDROXIDE - CAPRYLYL GLYCOL - DIMETHICONE CROSSPOLYMER - DISODIUM EDTA - GLYCERYL STEARATE - PALMITIC ACID - PEG-100 STEARATE - PHENOXYETHANOL - SODIUM HYALURONATE - TEREPHTHALYLIDENE DICAMPHOR SULFONIC ACID - TITANIUM DIOXIDE - TOCOPHEROL - XANTHAN GUM

VICHY IDEAL SOLEIL
Emulsion Toucher Sec SPF 50
BB crème solaire - Protection Visage
Composition AQUA / WATER - ALCOHOL DENAT. - DIISOPROPYL SEBACATE - SILICA - BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE - CI 77891 / TITANIUM DIOXIDE - C12-15 ALKYL BENZOATE - OCTOCRYLENE - ISOPROPYL LAUROYL SARCOSINATE - ZEA MAYS STARCH / CORN STARCH - ETHYLHEXYL TRIAZONE - POLY C10-30 ALKYL ACRYLATE - GLYCERYL STEARATE - BEHENYL ALCOHOL - METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL [NANO] / METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL - AMMONIUM POLYACRYLDIMETHYLTAURAMIDE / AMMONIUM POLYACRYLOYLDIMETHYL TAURATE - CAPRYLYL GLYCOL - CETYL ALCOHOL - DECYL GLUCOSIDE - DISODIUM EDTA - DISODIUM ETHYLENE DICOCAMIDE PEG-15 DISULFATE - DROMETRIZOLE TRISILOXANE - GLYCERYL STEARATE CITRATE - PHENOXYETHANOL - SODIUM HYALURONATE - TEREPHTHALYLIDENE DICAMPHOR SULFONIC ACID - TRIETHANOLAMINE - XANTHAN GUM - PARFUM / FRAGRANCE

AVENE PROTECTION SOLAIRE - PEAUX SENSIBLES
Crème SPF 50+
Composition AVENE THERMAL SPRING WATER (AVENE AQUA). C12-15 ALKYL BENZOATE. METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL [NANO]. WATER (AQUA). DIISOPROPYL ADIPATE. PENTAERYTHRITYL TETRACAPRYLATE/TETRACAPRATE. DICAPRYLYL CARBONATE. BISETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE. DIETHYLHEXYL BUTAMIDO TRIAZONE. ALUMINUM STARCH OCTENYLSUCCINATE. BUTYLENE GLYCOL. BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE. POTASSIUM CETYL PHOSPHATE. DECYL GLUCOSIDE. GLYCERYL STEARATE. PEG-100 STEARATE. ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER. BENZOIC ACID. CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE. CAPRYLYL GLYCOL. DISODIUM EDTA. FRAGRANCE (PARFUM). GLYCERYL BEHENATE. GLYCERYL DIBEHENATE. HYDROGENATED PALM GLYCERIDES. HYDROGENATED PALM KERNEL GLYCERIDES. PROPYLENE GLYCOL. SODIUM HYDROXIDE. TOCOPHEROL. TOCOPHERYL GLUCOSIDE. TRIBEHENIN. XANTHAN GUM.

AVENE PROTECTION SOLAIRE - PEAUX SENSIBLES
Crème minérale 50+
Composition AVENE THERMAL SPRING WATER (AVENE AQUA). TITANIUM DIOXIDE [NANO]. ISODECYL NEOPENTANOATE. TRIETHYLHEXANOIN. C12-15 ALKYL BENZOATE. GLYCERIN. CYCLOPENTASILOXANE. POLYGLYCERYL-4 ISOSTEARATE. CETYL PEG/PPG-10/1 DIMETHICONE. HEXYL LAURATE. ALUMINA. C30-45 ALKYL METHICONE. WATER (AQUA). C30-45 OLEFIN. CYCLOHEXASILOXANE. STEARIC ACID. CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE. CAPRYLYL GLYCOL. DISODIUM EDTA. IRON OXIDES (CI 77492) (CI 77491). OCTYLDODECANOL. PENTAERYTHRITYL TETRA-DI-T-BUTYL HYDROXYHYDROCINNAMATE. SILICA DIMETHYL SILYLATE. SODIUM CHLORIDE. SODIUM MYRISTOYL GLUTAMATE. SORBIC ACID. TALC. TITANIUM DIOXIDE (CI 77891). TOCOPHERYL GLUCOSIDE. TRIETHOXYCAPRYLYLSILANE. XANTHAN GUM.

BIODERMA PHOTODERM
MAX Crème SPF 50+
Composition AQUA/WATER/EAU, DICAPRYLYL CARBONATE, OCTOCRYLENE, METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL [NANO], BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, CYCLOPENTASILOXANE, C20-22 ALKYL PHOSPHATE, GLYCERYL STEARATE, PEG-100 STEARATE, ECTOIN, MANNITOL, XYLITOL, RHAMNOSE, FRUCTOOLIGOSACCHARIDES, LAMINARIA OCHROLEUCA EXTRACT, C20-22 ALCOHOLS, DECYL GLUCOSIDE, CYCLOHEXASILOXANE, HYDROXYETHYL ACRYLATE/ SODIUM ACRYLOYLDIMETHYL TAURATE COPOLYMER, PENTYLENE GLYCOL, XANTHAN GUM, PROPYLENE GLYCOL, CITRIC ACID, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, SODIUM HYDROXIDE, DISODIUM EDTA, PHENOXYETHANOL, CHLORPHENESIN. [BI543]

DUCRAY MELASCREEN UV
Crème riche SPF50+ UVA
Composition WATER (AQUA), C12-15 ALKYL BENZOATE, METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL [NANO], DIISOPROPYL ADIPATE, PENTAERYTHRITYL TETRACAPRYLATE/TETRACAPRATE, DICAPRYLYL CARBONATE, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, DIETHYLHEXYL BUTAMIDO TRIAZONE, ALUMINUM STARCH OCTENYLSUCCINATE, BUTYLENE GLYCOL, BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, POTASSIUM CETYL PHOSPHATE, DECYL GLUCOSIDE, BIS-ETHYLHEXYL HYDROXYDIMETHOXY BENZYLMALONATE, C10-18 TRIGLYCERIDES, GLYCERYL STEARATE, PEG-100 STEARATE, VP/EICOSENE COPOLYMER, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, BENZOIC ACID, CAPRYLYL GLYCOL, DISODIUM EDTA, GLYCERYL BEHENATE, GLYCERYL DIBEHENATE, PROPYLENE GLYCOL, SODIUM HYDROXIDE, TOCOPHEROL, TRIBEHENIN, XANTHAN GUM

POLYSIANE SOINS PROTECTEURS
Fluide velouté SPF 50
Composition WATER (AQUA), C12-15 ALKYL BENZOATE, METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL [NANO], CETEARYL ISONONANOATE, DIISOPROPYL ADIPATE, ISODECYL NEOPENTANOATE, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, DIETHYLHEXYL BUTAMIDO TRIAZONE, ALUMINUM STARCH OCTENYLSUCCINATE, BUTYL , ETHOXYDIBENZOYLMETHANE, POTASSIUM CETYL PHOSPHATE, DECYL GLUCOSIDE, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, BENZOIC ACID, BENZYL,

LICYLATE, CAPRYLYL GLYCOL, CINNAMYL ALCOHOLCITRONELLOL, COCOS NUCIFERA (COCONUT) OIL (COCOS NUCIFERA OIL), DISODIUM EDTA, FRAGRANCE (PARFUM), GARDENIA TAHITENSIS FLOWER, GLYCERYL BEHENATE, GLYCERYL DIBEHENATE, HEXYL CINNAMAL, HYDROGENATED PALM GLYCERIDES, HYDROGENATED PALM KERNEL GLYCERIDES, HYDROXYCITRONELLAL, LIMONENE, LINALOOL, MORINDA CITRIFOLIA FRUIT EXTRACT, PROPYLENE GLYCOL, SILICA, SODIUM HYDROXIDE, TOCOPHEROL, TOCOPHERYL ACETATE, TRIBEHENIN, XANTHAN GUM

DAYLONG™ SUN&SNOW SPF 50+

Stick

Composition RICINUS COMMUNIS SEED OIL, LIMNANTHES ALBA SEED OIL, CANDELILLA CERA, HYDROGENATED COCO-GLYCERIDES, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, C12-15 ALKYL BENZOATE, OCTOCRYLENE, BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, TITANIUM DIOXIDE (NANO), COPERNICIA CERIFERA CERA, CERA ALBA, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, TRIACONTANYL PVP, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, SILICA, VANILIN, DIMETHICONE, TOCOPHEROL, LECITHIN, ASCORBYL PALMITATE, GLYCERYL STEARATE, GLYCERYL OLEATE, CITRIC ACID

DAYLONG™ EXTREME SPF 50+ GEL

Composition AQUA, ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE, ALCOHOL, C12-15 ALKYL BENZOATE, DIETHYLAMINO HYDROXYBENZOYL HEXYL BENZOATE, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, DIBUTYL ADIPATE, TITANIUM DIOXIDE (NANO), DIMETHICONE, VP/EICOSENE COPOLYMER, CYCLODEXTRIN, ETHYLHEXYL TRIAZONE, METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL (NANO), TOCOPHEROL, POLYGLYCERYL-2 DIPOLYHYDROXYSTEARATE, SILICA, DECYL GLUCOSIDE, TRIETHANOLAMINE, XANTHAN GUM, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, TRISODIUM ETHYLENEDIAMINE DISUCCINATE, LAURYL GLUCOSIDE, BHT, PROPYLENE GLYCOL

LISTE DES ANNEXES

Annexe n°1 Exemples de formules de produits solaires contenant des nanoparticules p.87

LISTE DES FIGURES

Figure n°1	Coupe de peau humaine	p.13
Figure n°2	Coupe de peau humaine montrant les différentes cellule	p.14
Figure n°3	Coupe de peau humaine montrant la synthèse de mélanine	p.20
Figure n°4	Les rayonnements ultraviolets dans le spectre électromagnétique	p.26
Figure n°5	Émission des rayonnements UV solaires sur Terre	p.27
Figure n°6	Principaux effets biologiques des UVB et UVA du soleil, et du bronzage par des UV artificiels	p.28
Figure n°7	Carcinome épithélial	p.31
Figure n°8	Mélanome	p.32
Figure n°9	Phototypes cutanés	p.36
Figure n°10	Échelle de taille de différents objets sur Terre	p.52
Figure n°11	Dépôt total et régional chez l'homme de particules inhalées, en fonction de leur diamètre	p.69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°1 Choix du niveau de protection solaire selon le phototype et l'exposition solaire p.49

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE p.8

LISTE DES ABRÉVIATIONS p.10

INTRODUCTION p.11

LA PEAU ET LE SOLEIL p.12

I- La physiologie de la peau p.12

1- La structure de la peau p.12

a- L'épiderme p.13

b- Le derme p.15

c- L'hypoderme p.15

d- Les annexes cutanées p.16

2- Les fonctions de la peau p.16

a- La protection p.17

b- L'organe de synthèse de la vitamine D p.18

c- La synthèse de mélanines p.19

d- Le maintien de la température corporelle p.21

e- Une réserve énergétique p.21

f- Un organe immunitaire p.21

g- Un organe sensoriel p.21

h- Un organe de vascularisation p.22

i- Un organe modulant l'humeur p.22

j- Un organe de relation sociale et de la communication p.22

II- L'absorption percutanée p.23

1- La pénétration et l'absorption p.23

a- La pénétration transépidermique p.24

b- La pénétration à travers les annexes cutanées p.24

2- Les variabilités intra et interindividuelles p.25

III- Le soleil p.26

1- Le rayonnement solaire p.26

2- Les effets bénéfiques p.28
3- Les effets néfastes p.29
a- L'érythème actinique p.29
b- Le coup de chaleur, l'insolation et la déshydratation p.30
c- Les cancers cutanés p.31
d- La photosensibilisation p.33
e- La dégradation de l'œil p.33
f- Le photovieillissement p.34
g- L'immunosuppression p.34
4- La photoprotection naturelle p.35
a- Les phototypes de la peau p.35
b- Les mesures de prévention p.37

LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE p.38
I- Les généralités p.38
II- Les types et formulations p.41
1- La composition p.41
a- Les filtres minéraux ou inorganiques p.41
b- Les filtres chimiques ou organiques p.42
c- Les excipients p.43
d- Les additifs p.43
2- Les formes galéniques p.44
III- La dangerosité des produits photoprotecteurs p.46
1- La tolérance locale p.46
2- Les effets systémiques p.46
a- Les filtres minéraux p.47
b- Les filtres chimiques p.47
c- L'inhibition des effets systémiques du soleil p.48
d- L'induction d'un comportement dangereux face aux dangers du soleil p.48
IV- Les conseils associés p.49

LES NANOPARTICULES DANS LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE p.50
I- Les généralités p.50

1- Les définitions p.51
2- Les caractéristiques p.53
II- Les principales nanoparticules de produits solaires p.55
1- La réglementation p.55
2- Le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc p.56
a- L'évolution d'utilisation du dioxyde de titane et de l'oxyde de zinc p.56
b- Le dioxyde de titane p.57
i- La propriété de photocatalyse p.57
ii- Les structures cristallines p.57
iii- L'enrobage et le dopage p.58
c- L'oxyde de zinc p.59
d- L'ajout d'antioxydant p.59
e- La propriété d'agglomération p.59
3- Le MBBT p.60
III- Les risques potentiels des nanoparticules : le dioxyde de titane, l'oxyde de zinc et le MBBT p.61
1- Les dangers des particules fines p.61
2- Le classement du dioxyde de titane comme cancérigène possible p.61
3- Les toxicités des nanoparticules selon la voie d'exposition p.62
a- La voie cutanée p.63
i- L'application sur la peau saine p.64
ii- L'application sur la peau lésée p.66
iii- La toxicité locale cellulaire p.68
b- La voie pulmonaire p.68
c- La voie gastro-intestinale p.71
d- Le stress oxydant et la cytotoxicité p.71
IV- Les recommandations p.74

L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT INTÉRESSÉ OU INQUIET p.76
I- Les interrogations p.76
II-Les réponses à apporter p.77

CONCLUSIONS p.79

BIBLIOGRAPHIE p.81

LISTE DES ANNEXES p.90

LISTE DES FIGURES p.91

LISTE DES TABLEAUX p.92

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

TITRE DE LA THÈSE :

Produits solaires : quels sont les effets des nanoparticules sur la santé ?

AUTEUR : BOGÉ Anne-Laure

RÉSUMÉ :

Les nanoparticules sont une innovation scientifique majeure. On les trouve dans de nombreux produits du quotidien (peintures, produits pharmaceutiques, alimentaires, vestimentaires, cosmétiques...). Ainsi, l'industrie cosmétique a investi massivement dans cette innovation. Elle incorpore des nanoparticules dans les produits solaires afin de les optimiser. En effet, celles-ci disposent de propriétés très intéressantes grâce à leur taille nanométrique.

De plus en plus de produits de protection solaire contenant des nanoparticules étant utilisés par la population, il devient indispensable de vérifier leur innocuité vis à vis de l'être humain. Leurs effets diffèrent selon la voie d'exposition et leur constitution. Concernant les produits solaires, la voie d'exposition principale est la voie cutanée et les composants des nanoparticules généralement incorporées sont le dioxyde de titane, l'oxyde de zinc et le MBBT (Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol).

De nombreux projets et études apportent des connaissances dans le domaine des nanoparticules mais doivent être complétés par d'autres démarches scientifiques.

Actuellement, l'utilisation, dans des conditions normales, des produits solaires contenant des nanoparticules ne s'avère pas néfaste. Cependant, les autorités sanitaires recommandent d'éviter leur application sur le visage et sur une peau lésée, ainsi que l'emploi de sprays afin de prévenir une exposition pulmonaire par inhalation.

Malgré les doutes de la communauté scientifique, les nanoparticules représentent l'avenir mais tout l'enjeu réside dans la maîtrise de leurs effets sur l'être humain.

MOTS-CLÉS : nanoparticules, produits solaires, dioxyde de titane, oxyde de zinc, MBBT, toxicité, innocuité