

AVIS de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques

L'Agence française de sécurité sanitaire a été saisie le 21 janvier 2009 par madame la Ministre de la Santé sur la part du risque attribuable aux substances cosmétiques reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens.

Cette saisine s'inscrit dans le cadre du «Plan d'action national sur la fertilité» regroupant l'ensemble des agences de sécurité sanitaire, chacune dans son domaine de compétence.

La benzophénone-3 (ou oxybenzone ; CAS n°131-57-7) a été intégrée à la liste des substances réévaluées par l'Afssaps dans le cadre de cette saisine.

L'évaluation du risque lié à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques ainsi que les recommandations relatives à son utilisation ont été approuvées lors des séances plénières de la commission de cosmétologie auprès de l'Afssaps du 10 juin 2010 et du 15 mars 2011 respectivement.

La benzophénone-3 n'est pas classée comme toxique pour la reproduction selon le règlement 1272/2008/CE¹ cependant elle est suspectée d'être un perturbateur endocrinien, d'après le rapport DHI (DHI, 2007)². En effet, dans ce rapport la benzophénone-3 est classée en catégorie 2 sur la base d'une faible activité sur les récepteurs oestrogéniques alpha, dans une étude *in vitro*.

La benzophénone-3 figure à l'annexe VII de la directive cosmétique 76/768/CEE, fixant la liste des filtres ultra-violet (UV) que peuvent contenir les produits cosmétiques, partie 1, entrée 4 (annexe VI du règlement 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques). Dans cette annexe, elle est admise en tant que filtre UV à une concentration maximale de 10 % dans les produits cosmétiques.

Initialement, un dossier a été déposé au niveau de la commission européenne par les représentants de l'Industrie cosmétique en Europe, le COLIPA³, en décembre 2005 à des fins d'évaluation de la sécurité sanitaire et son inscription comme filtre UV à l'annexe VII de la directive cosmétique 76/768/CEE.

Le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC)⁴ a ainsi émis un avis (SCCP/1069/06)⁵ le 19 décembre 2006 sans toutefois pouvoir conclure sur le risque pour le consommateur. En effet, le CSSC a demandé qu'une étude d'absorption cutanée menée selon la ligne directrice de l'OCDE 428 dans les conditions d'utilisation prévues revendiquée par l'industrie (jusqu'à 10 %) a été demandée par le CSSC, afin de pouvoir établir une marge de sécurité et ainsi s'assurer de l'absence du risque pour le consommateur en tant que filtre UV.

Suite à une nouvelle soumission du dossier par le COLIPA en décembre 2007 revendiquant une utilisation de la benzophénone-3 à la concentration de 6 % (et non plus jusqu'à 10 %), un nouvel avis du CSSC a été émis le 16 décembre 2008 (SCCP/1201/08)⁶.

¹ Règlement 1272/2008/CE du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

² Study on enhancing the endocrine disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals (2007). Revised report to DG Environment by Danish Hydraulic Institute (DHI). http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/final_report_2007.pdf

³ COLIPA - European Cosmetics Toiletry and Perfumery Association.

⁴ SCCS /SCCP/ SCCNFP: Scientific Committee on Consumer Safety / Scientific Committee for Consumer Products / Scientific Committee on Cosmetic Products and Non Food Products intended for Consumers sont des dénominations successives du comité scientifique d'évaluation auprès de la Commission européenne.

⁵ Opinion adopted by the SCCP during the 10th plenary of 19 December 2006 (SCCP/1069/06). http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_078.pdf

⁶ Opinion adopted by the SCCP during the 18th plenary of 16 December 2008 (SCCP/1201/08). http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_159.pdf

Sont résumées dans le présent avis, les principales études présentées dans le rapport du CSSC de 2006 (non reprises dans l'avis du CSSC de 2008) ainsi que les nouvelles données fournies et évaluées dans l'avis de 2008. Enfin, sur la question de perturbation endocrinienne l'avis du CSSC de 2001 (SCCP, 2001)⁷ est aussi rapporté.

Etudes de toxicocinétique

- chez l'animal

Le devenir de la benzophénone-3 a été étudié chez le rat par voie orale, cutanée et intraveineuse. La benzophénone-3 est rapidement absorbée, métabolisée et distribuée selon toutes les voies d'administration. La voie urinaire est la principale voie d'élimination. Seules quelques traces ont été mesurées dans les tissus après 72 heures.

Les métabolites principaux ont été identifiés et souvent retrouvés sous forme sulfo- ou glucurono-conjuguée.

Une équipe américaine a étudié le métabolisme de la benzophénone-3 après administration de la dose de 100 mg/kg pc par voie orale à des rats et des souris et par voie cutanée chez le rat.

Trois métabolites majeurs ont été identifiés : le DHB (2,4-Dihydroxybenzophénone), le DHMB (2,2-dihydroxy-4-méthoxybenzophénone) et le THB (2,3,4-Trihydroxybenzophénone). Ces trois formes ont été retrouvées soient libres, soient conjuguées.

Il est à noter que des différences entre espèces ont été observées. Chez le rat, la voie urinaire est la principale voie d'élimination, puis vient l'élimination par les fèces. Chez la souris, l'excrétion est divisée entre les deux voies. De plus, les dosages plasmatiques montrent une courbe biphasique chez le rat, tandis que chez la souris, une courbe monophasique est retrouvée.

Les auteurs ont attribué ces différences, entre le rat et la souris, à une expression différente du cytochrome P450 entre les 2 espèces.

Cependant, chez les 2 espèces considérées, l'absorption, la métabolisation et l'élimination de la benzophénone-3 sont rapides.

- Chez l'homme

Chez l'homme, une étude sur 11 volontaires a été réalisée avec une application sur tout le corps d'une crème solaire contenant 4 % de benzophénone-3. Seule 0,4 % de la dose appliquée de benzophénone-3 a été retrouvée dans les urines des volontaires, 48 heures après l'application.

Dans une autre étude chez 25 volontaires, (9 hommes et 16 femmes), le même protocole a été mené mais l'application a été réalisée, deux fois par jour, matin et soir, pendant 5 jours. Deux groupes ont été constitués : un groupe exposé au rayonnement UV-A et UV-B pendant la pause du déjeuner et l'autre groupe n'a pas été exposé au rayonnement UV. La quantité moyenne d'excrétion urinaire de la benzophénone-3 après 10 jours a été évaluée à 3,7 % (1,2 à 8,7 %).

Etudes d'absorption cutanée

Compte-tenu de la divergence des résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* et de la non-conformité avec les lignes directrices actuelles ainsi que la présence de certains biais méthodologiques, le CSSC en 2006 a demandé une nouvelle étude d'absorption cutanée menée selon les standards internationaux.

A la demande du CSSC, une nouvelle étude a été réalisée *in vitro* selon la ligne directrice OCDE 428, sur 6 échantillons de peau de porc, avec deux concentrations de benzophénone-3, soit 2 %, soit 6 %.

Trois essais indépendants (soit 18 échantillons au total) ont été menés en utilisant une formulation contenant soit 2 % ou soit 6 % et ce avec une application de 10 µl/cm² pendant 24 heures. L'absorption cutanée est estimée, dans l'essai le moins favorable, à 4 % ± 2 % pour la formulation à 2 % et 3,1 % ± 3,4 % pour la formulation à 6 %.

⁷Opinion on the Evaluation of Potentially Estrogenic Effects of UV-filters adopted by the SCCNFP during the 17th plenary meeting of 12 June 2001.

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out145_en.htm

Conformément aux recommandations du CSSC (SCCP, 2006), dans le cas d'un nombre insuffisant d'échantillons de peau testé ou de forte variabilité, le calcul de l'absorption cutanée doit comprendre la moyenne des valeurs, en y ajoutant 2 écarts types.

Le taux d'absorption cutanée ainsi retenu pour le calcul de la marge de sécurité (MoS) pour la benzophénone-3 est de 9,9 % (soit 3,1 % + 2x3,4 %).

Toxicité aiguë

Les DL₅₀ sont supérieures à 2000 mg/kg pc. La DL₅₀ chez le rat par voie orale est comprise entre 6000 et 12800 mg/kg pc. et une DL₅₀ chez le lapin par voie cutanée supérieure à 16000 mg/kg pc. Ces études ont permis de conclure à une très faible toxicité aiguë de la benzophénone-3. Cependant, il faut noter que les études sont anciennes (deux études réalisées en 1953, une en 1964 et une en 1972) et ne répondent pas aux standards actuels.

Etudes d'irritation cutanée et oculaire et phototoxicité

La benzophénone-3 s'est révélée être non-irritante pour la peau de lapin lors de 3 essais différents.

De même, la benzophénone-3 s'est révélée être non-irritante pour l'œil de lapin lors de 4 essais différents.

Par ailleurs, les essais menés *in vitro* et *in vivo* ont montré que la benzophénone-3 était non phototoxique.

Etudes de sensibilisation/photosensibilisation

La benzophénone-3 est non-sensibilisante dans le test de Magnusson et Kligman et dans le LLNA. De même, la benzophénone-3 n'a pas montré d'effet photosensibilisant après application topique chez le lapin albinos, avec un produit de protection solaire contenant 6 % de benzophénone-3.

Néanmoins, le CSSC (SCCP, 2006) a conclu que la benzophénone-3 pouvait provoquer des réactions photoallergiques étant donné quelques cas rapportés chez l'homme présentés dans le dossier soumis par le COLIPA.

Etudes de toxicité par administration répétée

- Par voie orale

Dans une étude sur 14 jours par voie orale chez le rat F344 (5 rats/sexe/groupe), une légère augmentation du poids du foie et du poids des reins est observée. A la forte dose de 3868 mg/kg pc./j., une réduction du gain de poids corporel est observée chez les mâles. La NOAEL retenue est de 295 mg/kg pc./j. pour les mâles et de 311 mg/kg pc./j. pour les femelles.

Dans une autre étude sur 14 jours menée par voie orale chez la souris B6C3F1 (5 souris/sexe/groupe), une augmentation du poids du foie et du poids des reins est également observée. Ces effets apparaissant à des doses élevées de 2041, 4430, 8648 et 20796 mg/kg pc./j. La NOAEL retenue est de 992 mg/kg pc./j. pour les mâles et de 1050 mg/kg pc./j. pour les femelles.

Chez le rat F344/N, une étude sur 90 jours (10 rats/sexe/groupe) montre une augmentation du poids du foie et des reins. Aux fortes doses de 1702 et 3458 mg/kg pc./j., une diminution du poids corporel est observée. A la dose de 3458 mg/kg pc./j. une diminution de la mobilité des spermatozoïdes est observée. Une NOAEL de 429 mg/kg pc./j. pour les mâles et de 393 mg/kg pc./j. pour les femelles a été retenue, sur la base d'une augmentation du poids du foie.

Chez la souris B6C3F1, une étude sur 90 jours (10 rats/sexe/groupe) montre une augmentation du poids du foie et des reins. Aux fortes doses de 6780 et 16238 mg/kg pc./j., une diminution du poids corporel est observée. Une NOAEL de 1068 mg/kg pc./j. pour les mâles et de 1425 mg/kg pc./j. pour les femelles a été retenue, sur la base d'une augmentation du poids du foie.

- Par voie cutanée

Dans une étude sur 14 jours chez la souris B6C3F1 par voie cutanée (5 souris/sexe/dose), une légère augmentation du poids du foie est aussi observée. La NOAEL retenue est de 384 mg/kg pc./j. pour les mâles et de 432 mg/kg pc./j. pour les femelles.

Chez le rat F344/N, une étude sur 90 jours par voie cutanée (10 rats/sexe/groupe) montre une légère augmentation non dose dépendante du poids des reins chez les femelles ainsi qu'une légère diminution du nombre de réticulocytes. Une NOAEL de 200 mg/kg pc./j. pour les mâles et les femelles a été retenue.

Chez la souris B6C3F1, une étude sur 90 jours par voie cutanée (10 rats/sexe/groupe) a été réalisée, montrant une légère augmentation du poids des reins chez les mâles, associée à une diminution de la densité spermique dans l'épididyme. Une NOAEL de 364 mg/kg pc./j. pour les mâles et les femelles a été retenue sur la base d'une augmentation du poids des reins.

En conclusion le CSSC (SCCP, 2006) indique que la benzophénone-3 présente une faible toxicité systémique. Après administrations répétées par voie orale chez le rat et la souris, les effets néfastes ont été observés à des fortes doses. En effet, ces effets ont été observés à des doses supérieures ou égales à 1000 mg/kg pc./j. Ces effets correspondent à des effets non spécifiques, comme par exemple une diminution de la consommation alimentaire, un retard du gain de poids corporel, et des effets sur le poids de certains organes, notamment les reins et le foie. L'augmentation du poids du foie et l'augmentation du poids des reins sont des effets qui semblent être reliés à l'administration de la substance. Il est à noter qu'aucune modification histologique n'a été rapportée et ceci quelle que soit la dose, l'espèce ou le sexe. L'effet sur le poids du foie est à considérer comme lié au traitement, et est considéré comme une réponse adaptative dans cet organe.

Dans les études sur 90 jours par voie orale, les NOAEL de 429 et 394 mg/kg pc./j. (mâles et femelles respectivement) ont été retenues chez les rats et 1068 et 1425 mg/kg pc./j. chez la souris (mâles et femelles respectivement).

Dans les études de 90 jours par voie cutanée, la NOAEL de 200 mg/kg pc./j. a été retenue chez le rat et de 394 mg/kg pc./j. chez la souris.

Génotoxicité

Concernant le potentiel génotoxique, la benzophénone-3 montre des résultats négatifs *in vitro* avec le test d'Ames (TA97, TA98, TA100, TA1535 et TA1537).

Dans un rapport de l'US-NTP (*National toxicology program*) une brève description est disponible sur les études cytogénétiques (échanges entre chromatides sœurs (SCE) et aberrations chromosomiques (CA)) sur des cellules d'hamster chinois (CHO). Les résultats montrent des réponses positives avec le test SCE (concentrations effectives entre 5-50 µg/ml) et avec le test CA (concentrations effectives entre 20-45 µg/ml) en présence de l'activation métabolique. Il est à noter qu'un essai donne des résultats douteux alors que le second essai est clairement négatif.

In vivo, la benzophénone-3 montre des résultats négatifs dans deux tests de micronoyau chez la souris et le rat.

En se fondant sur les résultats disponibles la benzophénone-3 est considérée comme une substance non génotoxique.

Par ailleurs, les études de photogénotoxicité menées avec le test d'Ames ou avec le test d'aberrations chromosomiques sur V79 (Chinese hamster lung cells) sont négatives.

Etudes de toxicité sur la reproduction et le développement

Différentes études de «range-finding» ont été réalisées pour déterminer le niveau des doses adéquat.

Une étude sur 90 jours par voie orale chez le rat incluant une analyse des paramètres sexuels, a été réalisée. Une diminution du poids de l'épididyme et des testicules a été notée ainsi qu'une diminution du nombre de spermatozoïdes à la dose de 3458 mg/kg pc./j. Chez les femelles, une augmentation de la durée du cycle a été observée à cette dose forte de 3458 mg/kg pc./j. Une NOAEL de 828 mg/kg pc./j. a ainsi été proposée pour cette première étude.

Une étude sur 90 jours par voie orale chez la souris, comprenant une analyse des paramètres sexuels, a été réalisée. Une diminution du nombre de spermatozoïdes et une augmentation des spermatozoïdes anormaux ont été observées à la dose de 16238 mg/kg pc./j. Chez les femelles, aucun effet n'a été observé. Une NOAEL de 2860 mg/kg pc./j. a ainsi été proposée.

Une étude de 90 jours par voie cutanée chez la souris B6C3F1 avec une analyse des paramètres sexuels a été réalisée. Aucune variation dans le poids des organes sexuels, ni de différence dans la concentration et la mobilité des spermatozoïdes n'a été rapportée. Une NOAEL de 400 mg/kg pc./j. a été proposée.

La benzophénone-3 n'a montré aucun effet sur la fertilité même avec des fortes doses dans une étude sur une génération (*Reproductive Assessment by Continuous Breeding*) chez la souris. Les NOAEL pour la fertilité sont par conséquent les plus fortes doses testées soit 8600 et 9500 mg/kg pc./j. chez les mâles et femelles respectivement. Pendant cette étude de performance de la fonction reproductrice a été légèrement affectée par la baisse du nombre des petits à la naissance. Cependant, ces effets ont été observés chez les parents ayant montré une forte toxicité. En conclusion, les NOAEL retenues à partir de cette étude sont fondées sur les effets systémiques observés. Elles correspondent à 1800 et 1900 mg/kg pc./j. chez les mâles et les femelles respectivement.

Une étude sur le développement prénatal a été réalisée (anciennement étude de tératogénèse), réalisée suivant la ligne directrice OCDE 414, chez le rat Wistar par voie orale aux doses de 40, 200 et 1000 mg/kg pc./j. Une légère réduction de la consommation alimentaire ainsi qu'une diminution du gain de poids ont été observées à la dose de 1000 mg/kg pc./j. De même, une ossification incomplète de certains os des fœtus a été rapportée à cette dose. Une NOAEL de 200 mg/kg pc./j. a ainsi été retenue.

En conclusion, la benzophénone-3 n'est pas tératogène mais provoque certaines incomplétudes de l'ossification, une NOAEL sur la base de ces derniers effets à 200 mg/kg pc./j. a été retenue.

Données chez l'homme

Une étude a porté sur 32 volontaires où 2 mg/cm² d'une formulation à base de crème ont été appliqués une fois par jour pendant 4 jours puis 2 mg/cm² d'une crème solaire contenant 10 % de benzophénone-3 a été ensuite appliquée une fois par jour pendant 4 jours. Des dosages plasmatiques et urinaires ont été réalisés. Aucune variation du niveau des hormones n'a été observée (testostérone, œstradiol, etc...).

Données sur la perturbation endocrinienne

Certaines données de la littérature et notamment le rapport européen (DHI, 2007) ont incriminé la benzophénone-3 comme étant susceptible d'être un perturbateur du système endocrinien. Elle a été classée comme perturbateur endocrinien de catégorie 2, c'est-à-dire qu'aucune donnée *in vivo* ne montrait d'effet perturbateur endocrinien mais que certaines études *in vitro* indiquaient un potentiel de perturbateur endocrinien.

En effet, un test *in vitro* a montré que la benzophénone-3 provoquait la prolifération dose-dépendante de cellules MCF7 (lignée cellulaire issue d'une tumeur mammaire dépendant des œstrogènes). Néanmoins, la benzophénone-3 n'a pas d'activité œstrogénique (aucune fixation détectée au récepteur aux œstrogènes).

L'Afssaps considère que les études menées *in vitro* peuvent être utilisées afin d'élucider les mécanismes d'action impliqués dans la perturbation endocrinienne. Les études toxicologiques classiques disponibles dans les deux avis du CSSC (SCCP, 2006 et 2008) permettent de décrire le profil toxicologique de la benzophénone-3 et de retenir la NOAEL de 200 mg/kg pc./j la plus appropriée pour l'évaluation du risque de cette substance.

De plus, un avis du CSSC (SCCP, 2001) concernant un éventuel potentiel de perturbation endocrinienne des filtres UV a déjà été émis en 2001, prenant en compte les 2 études citées sur la benzophénone-3. Le CSSC n'a pas modifié son évaluation en 2008 sur la base de ces études.

Conclusion de l'Afssaps sur l'évaluation du risque

L'étude d'absorption cutanée a été considéré acceptable et le taux d'absorption cutanée retenu est de 9,9 %.

La NOAEL de 200 mg/kg pc./j. est retenue sur la base d'une ossification incomplète de certains os des fœtus observée à la dose de 1000 mg/kg pc./j, dans une étude de développement prénatal.

En retenant un taux d'absorption cutanée de 9,9 %, une NOAEL de 200 mg/kg pc./j., une quantité de produit appliquée de 18 g/j et un poids corporel de 60 kg, la marge de sécurité de 112 est calculée pour les produits contenant au maximum 6 % de benzophénone-3 utilisée comme filtre UV et une

MoS de 1686 est calculée dans le cas d'utilisation à 0,5 % dans les autres produits cosmétiques en tant que protecteur de formule.

L'Afssaps considère que ces éléments relatifs à la perturbation endocrinienne ne sont pas de nature à modifier l'évaluation des risques ni les conclusions émises par le CSSC en 2008.

Compte-tenu des marges supérieures à 100, l'utilisation de la benzophénone-3 est sans risque pour le consommateur adulte pour ces différents usages (au maximum de 6 % comme filtre UV et au maximum de 0,5 % dans les autres produits cosmétiques hors usage de filtre UV).

De plus, l'Afssaps propose de calculer les MoS chez les enfants aux différents âges :

Deux méthodes ont été utilisées :

- a. Méthode fondée sur les ratios retenus par le CSSC (SCCP, 2006) d'après les propositions de Renwick (1998) :

MoS chez l'adulte = 112

- 2,3 fois à la naissance, (MoS = $112/2,3 = 48,7$) <100
- 1,8 fois à 6 mois, (MoS = $112/1,8 = 62$) <100
- 1,6 fois à 12 mois, (MoS = $112/1,6 = 70$) <100
- 1,5 fois à 5 ans, (MoS = $112/1,5 = 75$) <100
- 1,3 fois à 10 ans, (MoS = $112/1,3 = 86$) <100

- b. Méthode fondée sur :

- Scénario 1 : les recommandations du SCCS (2006),
- Scénario 2 : la recommandation de la Commission européenne (2006) relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité à la protection (2006/647/CE)⁸ [calcul détaillé en annexe]

Calcul des MoS chez les enfants de moins de trois ans

1. Scénario 1 (recommandation SCCP, 2006)

MoS = NOAEL / SED = $200/3,95 = 50$

2. Scénario 2 (recommandation de la Commission européenne, 2006)

MoS = NOAEL / SED = $200/7,91 = 25$

Les résultats, relatifs à l'utilisation de la benzophénone-3 à 6 % dans les produits cosmétiques de protection solaire, montrent que la marge de sécurité chez les enfants est inférieure à 100. Par conséquent, son utilisation dans les filtres solaires à 6 % ne peut être considéré comme sans risque chez les enfants jusqu'à l'âge de dix ans.

Conclusion générale

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé émet un **AVIS FAVORABLE** à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques destinés aux **adultes** pour les usages suivants :

- jusqu'à une concentration maximale de 6 % comme filtre UV et ;
- jusqu'à une concentration maximale de 0,5 % en tant que protecteur de formule dans les produits cosmétiques.

Les risques allergique et photo-allergique liés à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques devront être évalués dans un second temps.

⁸ Recommandation de la Commission du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité (2006/647/CE).

En conséquence, il convient d'appeler l'attention de la Commission européenne :

- d'une part, sur la traduction réglementaire de l'avis du CSSC (SCCP, 2008) sur la benzophénone 3, c'est-à-dire pour une diminution de la concentration maximale autorisée à 6 % ;
- d'autre part, sur les risques allergique et photo-allergique de cette substance conformément à l'avis du CSSC et le présent avis de la commission de cosmétologie.

Par ailleurs, l'Afssaps émet un **AVIS DEFAVORABLE** à l'utilisation **chez les enfants jusqu'à l'âge de dix ans** de la benzophénone-3 à la concentration de 6% en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques.

L'Afssaps a transmis le 21 décembre 2010 ses conclusions à la Commission européenne en vue de :

- restreindre la concentration à 6% chez l'adulte dans les produits cosmétiques de protection solaire et,
- interdire son utilisation à la concentration de 6% dans les produits cosmétiques de protection solaire chez les enfants.

Dans l'attente d'une modification de la réglementation européenne, l'Afssaps recommande aux opérateurs économiques du secteur cosmétique de :

1. limiter chez **l'adulte** l'incorporation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de :

- 6% en tant que filtre UV,
- 0,5% en tant que protecteur des formules.

2. ne pas utiliser chez les **enfants jusqu'à l'âge de dix ans** la benzophénone-3 à la concentration de 6% dans les produits cosmétiques.

Annexe : Calcul de la marge de sécurité de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques de protection solaire chez les enfants de moins de trois ans

Calcul de la quantité appliquée :

- ✓ les quantités appliquées sont calculées à partir de celles définies par le CSSC (SCCP, 2006) chez un adulte avec une surface corporelle de 17500 cm², rapportées à la surface corporelle de l'enfant de 2200 cm²,
- ✓ Fréquence maximale d'utilisation quotidienne : 1 fois par jour.

Hypothèse du calcul d'exposition chez l'enfant de moins de trois ans :

- Dose appliquée (sunscreen) : 18 g/jour (SCCP, 2006) ou 36 g/j (recommandations de la Commission, 2006).

Le calcul pour les enfants est effectué avec deux scénarios (18 g/j (SCCP, 2006) ou 36 g/j (recommandations de la Commission)⁹ :

Scénario 1 : $X = (18 \times 2200) / 17500 = 2,26 \text{ g/jour}$ (SCCP, 2006).

Scénario 2 : $X = (36 \times 2200) / 17500 = 4,53 \text{ g/jour}$ (recommandation de la Commission, 2006).

- Concentration maximale (%) pour la benzophénone-3 dans les produits solaires : **6 %** (Cf. SCCP/1201/08)

- Absorption cutanée (formulation 6 %) : **9,9 %** [(3,1 %) + 2 SD (2*3,4 %)] (Cf. SCCP/1201/08)

- Poids de l'enfant retenu (~nouveau-né) : **3,4 kg**.

- NOAEL (No observed effect level NOAEL): **200 mg/kg pc./j** (Cf. SCCP/1201/08)

- Calcul de la dose d'exposition systémique (Systemic exposure dose (SED)) Chez l'enfant

Calcul de la dose d'exposition systémique (SED) :

$$\text{SED} = \frac{\text{A (g/day)} \times 1000\text{mg/g} \times \text{C (\%)/100} \times \text{DAp (\%)/100}}{60 \text{ kg}}$$

avec : **SED** (mg/kg pc./jour) = dose d'exposition systémique

A (g/jour) = quantité du produit cosmétique appliqué par jour (Cf. the daily exposure values for different cosmetic product types (Cf. 6-2, SCCP, 2006)),

C (%) = Concentration de la substance dans le produit cosmétique,

DAp (%) = Absorption cutanée exprimée en pourcentage

3,4 kg = ~ poids corporel moyen d'un nouveau-né

- Calcul de la marge de sécurité (MoS)

Scénario 1 (recommandation SCCP, 2006)

$$\text{SED} = (2,26 \cdot 10^3 \cdot 6/100 \cdot 9,9/100) / 3,4 \text{ kg}$$

$$\text{SED} = (2260 \cdot 0,06 \cdot 0,099) / 3,4$$

$$\text{SED} = 13,4 / 3,4 = 3,95 \text{ mg/kg pc./j.}$$

$$\text{MoS} = \text{NOAEL} / \text{SED} = 200/3,95 = 50$$

Scénario 2 (recommandation de la Commission, 2006)

$$\text{SED} = (4,53 \cdot 10^3 \cdot 6/100 \cdot 9,9/100) / 3,4 \text{ kg}$$

$$\text{SED} = (4530 \cdot 0,06 \cdot 0,099) / 3,4$$

$$\text{SED} = 26,9 / 3,4 = 7,91 \text{ mg/kg pc./j.}$$

$$\text{MoS} = \text{NOAEL} / \text{SED} = 200/7,91 = 25$$

⁹ Recommandation de la Commission du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité (2006/647/CE).