UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2021
N° 3730

PRODUITS D'HYGIÈNE BUCCO – DENTAIRE ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : ÉTAT DES LIEUX ET CONDUITE À TENIR

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par :

JOANNET Louise

Le 15 juin 2021 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN
Assesseur : Madame le Docteur Catherine RICHARD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Frédéric DENIS
Co-directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

UNIVERSITE DE NANTES
Président **Pr BERNAULT Carine**
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE
Doyen **Pr GIUMELLI Bernard** Assesseurs Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte	M. LESCLOUS Philippe
M. AMOURIQ Yves	Mme LOPEZ-CAZAUX Serena
M. BADRAN Zahi	Mme PEREZ Fabienne
M. GIUMELLI Bernard	M. SOUEIDAN Assem
M. LABOUX Olivier	M. WEISS Pierre
M. LE GUEHENNEC Laurent	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. JEAN Alain	
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	**ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.**
M. AMADOR DEL VALLE Gilles	M. ALLIOT Charles
Mme ARMENGOL Valérie	Mme ARRONDEAU Mathilde
Mme BLERY Pauline	Mme CLOUET Roselyne
M. BODIC François	M. EVRARD Lucas
Mme CLOITRE Alexandra	M. GUIAS Charles
Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie	M. GUILLEMIN Maxime
M. DENIS Frédéric	Mme HASCOET Emilie
Mme ENKEL Bénédicte	Mme HEMMING Cécile
M. GAUDIN Alexis	M. HIBON Charles
M. HOORNAERT Alain	M. KERIBIN Pierre
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline	Mme OYALLON Mathilde
Mme JORDANA Fabienne	Mme QUINSAT Victoire Eugenie
M. LE BARS Pierre	M. REMAUD Matthieu
M. NIVET Marc-Henri	M. RETHORE Gildas
M. PRUD'HOMME Tony	M. SERISIER Samuel
Mme RENARD Emmanuelle	Mme TISSERAND Lise
M. RENAUDIN Stéphane	
Mme ROY Elisabeth	
M. STRUILLOU Xavier	
M. VERNER Christian	
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile	Mme HYON Isabelle
ATTACHÉS HOSPITALIERS	
M. ELHAGE Louis-Marie	Mme RICHARD Catherine
M. GLOMET Jérémy	M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel
Mme PAGBE NDOBO Pauline	M. STRUBE Nicolas
Mme PREVOT Diane	

Par délibération, en date du 6 septembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse

Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Habilité à Diriger les Recherches, PEDR

Chef du Département de Parodontologie

Référent de l'Unité d'Investigation Clinique Odontologie

NANTES

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Frédéric Denis

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Docteur de l'Université de Bourgogne-Franche-Comte

Habilité à Diriger les Recherches

Département de de Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé

Odontologie Légale

NANTES

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail avec une grande disponibilité,
Ainsi que pour tous les précieux conseils que vous m'avez donnés durant mon stage à Tours.

A mon co-directeur de thèse

Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Habilité à Diriger les Recherches

Chef du Département de Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé

Odontologie Légale

NANTES

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury et pour la qualité de votre enseignement.

A **Madame le Docteur Catherine RICHARD**

Praticien Hospitalier Attaché
Département d'Odontologie Conservatrice – Endodontie

NANTES

Merci d'avoir accepté si naturellement de siéger à mon jury et pour votre bienveillance en clinique.

.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION **11**

I. LA PERTURBATION ENDOCRINIENNE **13**

A. RAPPELS D'ENDOCRINOLOGIE *13*
1. Définition 13
2. Les hormones 14
a) Définition 14
b) Périodes de sécrétion et quantités 14
c) Mécanisme et mode d'action des hormones 16
d) Les différents types d'hormones 16
3. Les récepteurs hormonaux 16
4. Les principales glandes endocrines et leurs hormones 18
a) Le complexe hypothalamo hypophysaire 19
(1) L'hypothalamus et l'hypophyse 19
(2) Les hormones du complexe hypothalamo-hypophysaire 19
b) La thyroïde 20
c) Les glandes parathyroïdes 22
d) Les glandes surrénales 22
(1) La corticosurrénale 22
(2) La médullo-surrénale 22
e) Le pancréas 23
f) Les gonades 23
(1) Les testicules 23
(2) Les ovaires 24

B. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS *26*
1. Définitions 26
2. Classification des perturbateurs endocriniens 27
3. Pharmacocinétique des PE 28
a) Absorption 28
b) Métabolisation / biotransformation 28
c) Elimination 29
4. Hypothèse d'action des PE 29
5. Les effets des perturbateurs endocriniens 30
a) Effet agoniste = hormonomimétique 30
b) Effet antagoniste 31
c) Effets différés 31
d) Effet cocktail 31
e) Relation dose-réponse non monotone 32
f) Fenêtre de vulnérabilité et effets transgénérationnels 32
g) Les effets des PE ne s'exercent que sur certains organes 33
6. Effets avérés et suspectés 34
a) Effets systémiques 34
(1) Système reproducteur mâle 34
(2) Système reproducteur femelle 34

(3) Cancers hormono-dépendants 35
(4) Autres effets connus et suspectés 35
b) Effets sur la sphère bucco-dentaire 36
(1) Les glandes salivaires 36
(2) La formation du massif facial 37
(3) Les os 37
(4) Les dents 37

II. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET PRODUITS D'HYGIÈNE BUCCO-DENTAIRE 40

A. LES DENTIFRICES : DÉFINITIONS ET ÉTAT DU MARCHÉ 40

B. LES DENTIFRICES : COMPOSITION 42
1. Les excipients 42
2. Les principes actifs 42

C. ZOOM SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS 43
1. LE TRICLOSAN 43
a) Généralités et mode d'action 43
b) Exposition humaine 44
c) Toxicité potentielle 44
d) Triclosan et perturbation endocrinienne chez l'Homme 45
(1) La fonction thyroïdienne 46
(2) Le système reproducteur féminin 46
(3) Le système reproducteur masculin 46
e) Réglementation européenne 47
2. LE PARABÈNE 48
a) Généralités et mode d'action 48
b) Exposition humaine 49
c) Toxicité potentielle 49
d) Parabènes et perturbation endocrinienne chez l'Homme 50
(1) Cancer du sein 50
(2) Le système reproducteur masculin 50
(3) Le système reproducteur féminin 51
(4) La fonction thyroïdienne 51
e) Réglementation européenne 51
3. LE DIOXYDE DE TITANE 52
a) Généralités et mode d'action 52
b) Exposition humaine 53
c) Toxicité potentielle 53
d) Dioxyde de titane et perturbation endocrinienne chez l'Homme 53
e) Réglementation européenne 54

III. DISCUSSION 55

A. INVENTAIRE DES SUBSTANCES CONTROVERSÉES PRÉSENTES DANS LES DENTIFRICES D'UN HYPERMARCHÉ 55
1. TRICLOSAN 56
2. PARABÈNE 56
3. DIOXYDE DE TITANE 56
4. BILAN 56

B. INTÉRÊTS DES LABELS ÉCOLOGIQUES / BIOS *58*
1. LABELS ÉCOLOGIQUES 58
2. LABELS BIOLOGIQUES..... 59
C. POSITION DES APPLICATIONS D'AIDE AU CHOIX DES COSMÉTIQUES..... *60*
D. PERSPECTIVES : LE DÉVELOPPEMENT D'UN DENTIFRICE SANS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS *64*

CONCLUSION 65

BIBLIOGRAPHIE..... 66

TABLE DES ILLUSTRATIONS 73

TABLE DES TABLEAUX..... 73

ANNEXES 74

INTRODUCTION

Depuis la révolution industrielle et les progrès technologiques, la planète se voit de plus en plus polluée avec l'arrivée massive de produits chimiques de synthèse. Malgré une prise de conscience de plus en plus évidente quant aux hypothétiques effets indésirables de ces composés, le nombre de substances chimiques synthétisées par l'Homme ne cesse d'augmenter.

Parallèlement à l'arrivée de ces produits, nous pouvons observer une augmentation du nombre de personnes atteintes de diverses pathologies telles que l'obésité, le diabète, les pathologies cardio-vasculaires ou les cancers endocriniens. Entre autres causes, il semblerait que cette pollution chimique environnante puisse être en lien avec l'augmentation de l'incidence de ces dernières pathologies.

Effectivement, depuis quelques temps, des études scientifiques laissent à penser que certains composés présents dans divers produits de santé auraient des effets néfastes sur le corps humain, notamment sur les fonctions endocriniennes.

De multiples perturbateurs endocriniens seraient présents dans les produits que nous utilisons en dentisterie : dans le milieu professionnel, ainsi que chez le consommateur au quotidien.

Nous allons nous intéresser à ces-dites substances, et plus particulièrement celles présentes dans les dentifrices : quelles sont-elles ? Quels effets potentiels auraient-elles ? Leur utilisation est-elle règlementée ?

Après un rappel sur les fonctions endocriniennes du corps humain, nous commencerons par définir les perturbateurs endocriniens en général, étudier leurs modes d'action, ainsi que leurs potentiels effets (cumulatifs ou individuels) sur le corps humain.

Nous porterons ensuite notre attention sur les substances perturbatrices endocriniennes les plus décriées dans les dentifrices. Enfin, nous référencerons certains dentifrices commercialisés afin d'en déterminer la proportion contenant ces substances.

Après avoir discuté de l'intérêt des nouveaux labels florissants dits écologiques ou biologiques quant à leurs positions par rapport aux perturbateurs endocriniens, nous discuterons finalement de l'intérêt des applications mobiles d'aide au choix des cosmétiques et nous nous intéresserons au développement d'un dentifrice garanti sans perturbateurs.

Cette thèse sera complémentaire de celle de Manon LEROY qui s'intéressera quant à elle aux substances perturbatrices endocriniennes présentes dans les produits utilisés dans le milieu professionnel du cabinet dentaire.

I. LA PERTURBATION ENDOCRINIENNE

A. RAPPELS D'ENDOCRINOLOGIE

1. Définition

Pour tenter de comprendre les principes de la perturbation endocrinienne, il semble nécessaire de rappeler les bases de l'endocrinologie. S'agissant d'une discipline particulièrement complexe, nous tenterons ici de simplifier au maximum ses principes de base.

Étymologiquement, le mot endocrinologie provient du grec *endon* (dedans, à l'intérieur) et *krinein* (sécréter). Il s'agit de la « Science qui étudie la physiologie et la pathologie des hormones et celles de leurs organes producteurs, les glandes endocrines, ainsi que le traitement de cette pathologie » (1).

Le corps humain comporte un grand nombre d'organes qui communiquent entre eux grâce à deux importants systèmes :

- Le système nerveux : médié par des influx nerveux, il permet une réponse de l'organisme rapide et brève.
- Le système hormonal (ou système endocrinien) : il permet quant à lui une réponse lente mais soutenue. Il est médié par les hormones et son bon fonctionnement est essentiel pour une bonne régulation du corps humain et le maintien de l'homéostasie.

L'étroite collaboration entre ces deux systèmes permet le contrôle de l'organisme et son adaptation à l'environnement (2).

Il sera ici question du système endocrinien qui contrôle la plupart des fonctions de l'organisme, de la reproduction à la croissance en passant par le rythme biologique ou la réaction face au stress et bien d'autres. Il met en jeu trois acteurs essentiels : les hormones, les glandes endocrines et leurs récepteurs.

2. Les hormones

a) Définition

Une hormone est définie comme une « substance sécrétée par une glande endocrine, libérée dans la circulation sanguine et destinée à agir de manière spécifique sur un ou plusieurs organes cibles afin d'en modifier le fonctionnement » (3).

C'est donc en quelques sortes un « messager chimique » qui permet de délivrer des informations dans tout l'organisme.

b) Périodes de sécrétion et quantités

Les hormones sont sécrétées à faibles doses et agissent à très faible concentration. Effectivement, elles circulent à des concentrations généralement proches du nanogramme par millilitre, voire du picogramme par millilitre. C'est la très forte affinité des hormones pour leurs récepteurs qui permettra à ces faibles concentrations de produire de si grands effets biologiques.

Cela sous-entend que si les hormones sont capables d'induire une réaction biologique à de telles concentrations, alors les composés chimiques seront potentiellement aptes à perturber la fonction endocrinienne en très faibles quantités, parfois insoupçonnables.

Les hormones présentent une courbe dose-réponse sigmoïdale. Cela signifie que plus la concentration d'une hormone augmente, plus la réponse biologique augmentera, jusqu'à saturation des récepteurs.

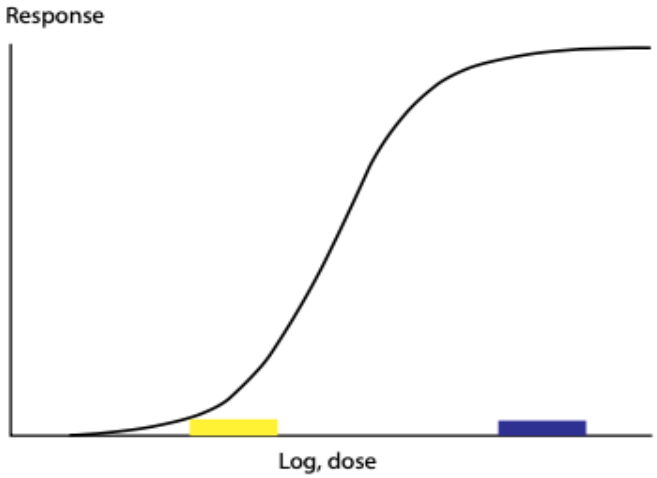


Figure 1 : courbe dose-effet d'une hormone (4). Un petit changement de concentration hormonale à l'extrémité inférieure de la courbe (rectangle jaune) aura des effets beaucoup plus importants sur la réponse qu'un changement similaire de concentration hormonale à l'extrémité supérieure de la courbe (rectangle bleu).

Les hormones ne sont pas synthétisées de manière linéaire : leur concentration dépend des besoins de l'organisme selon le principe d'homéostasie. Effectivement, la sécrétion des différentes hormones n'est pas la même en fonction des périodes de développement du corps : de la vie intra-utérine jusqu'à l'âge adulte et le vieillissement en passant par l'enfance et la puberté.

Notons également que la période de sécrétion d'une hormone est un déterminant important quant à la puissance de son action : chez l'adulte, les effets des hormones seront plutôt transitoires, tandis que chez le fœtus les hormones pourront provoquer des effets permanents en déclenchant des évènements développementaux précoces.

Cela signifie que les effets de certaines hormones produits lors de périodes critiques du développement auront des conséquences pour la vie entière de cet organisme.

Par exemple, les cycles menstruels et la fertilité de la femme sont déterminés lors du développement fœtal par l'exposition du fœtus aux œstrogènes et androgènes (5). C'est pourquoi des perturbations de la fonction endocrinienne intervenant lors de la vie intra-utérine peuvent avoir des conséquences sur la reproduction et la fertilité.

c) Mécanisme et mode d'action des hormones

Les hormones peuvent avoir une action locale ou à distance (2). Concernant l'action d'une hormone à distance, on parle d'une action endocrine : les hormones sont diffusées dans l'organismes par les glandes endocrines, elles sont transmises via le sang ou les fluides biologiques jusqu'à atteindre les cellules ou organes cibles. Elles sont alors reçues par leurs récepteurs hormonaux membranaires ou intracellulaires, propres à chacune. Il en résulte une cascade de réactions biochimiques intracellulaires permettant une réponse physiologique au message hormonal donné par les glandes endocrines.

d) Les différents types d'hormones

Nous retrouvons notamment trois grands types d'hormones selon leur structure chimique (2) :

- Les hormones polypeptidiques. La sécrétion de ces hormones étant peu impactée par les perturbateurs endocriniens, elles ne seront pas décrites ici.
- Les hormones stéroïdes : ce sont des lipides dérivés du cholestérol qui traversent librement les membranes biologiques. Ce sont à elles que nous nous intéresserons principalement, étant donné que leur sécrétion est largement impactée par les perturbateurs endocriniens.
- Les hormones dérivées de la tyrosine, telles que les hormones thyroïdiennes dont il sera également question en terme de perturbation endocrinienne.

3. Les récepteurs hormonaux

Les hormones présentent une constitution tridimensionnelle correspondant à la forme d'un ou plusieurs récepteurs particuliers. Ce mécanisme de « clé – serrure » intervenant lors de la liaison entre une hormone et son récepteur est à l'origine de la réponse des cellules cibles. Chaque hormone possède un ou plusieurs récepteurs qui lui sont spécifiques et qui peuvent être localisés dans différents organes : une même hormone pourra donc avoir plusieurs actions différentes.

Notons que les membranes cellulaires sont constituées de lipides. C'est pourquoi les molécules lipophiles telles que les hormones stéroïdes ou thyroïdiennes présentent des facilités à pénétrer dans ces dites cellules, contrairement aux molécules hydrophiles qui ne peuvent pas traverser leurs membranes.

Etant donnée cette caractéristique hydrophile ou lipophile, nous retrouvons deux types de récepteurs hormonaux :

- Les récepteurs membranaires sont destinés aux hormones hydrophiles ne pouvant pas traverser la membrane plasmique, plus particulièrement les hormones non stéroïdes.
- Les récepteurs intracellulaires ou nucléaires quant à eux sont destinés aux hormones lipophiles pouvant pénétrer à l'intérieur des cellules, c'est-à-dire principalement les hormones thyroïdiennes et stéroïdes. Ces récepteurs agissent au niveau du noyau cellulaire où ils régulent la transcription de certains gènes.

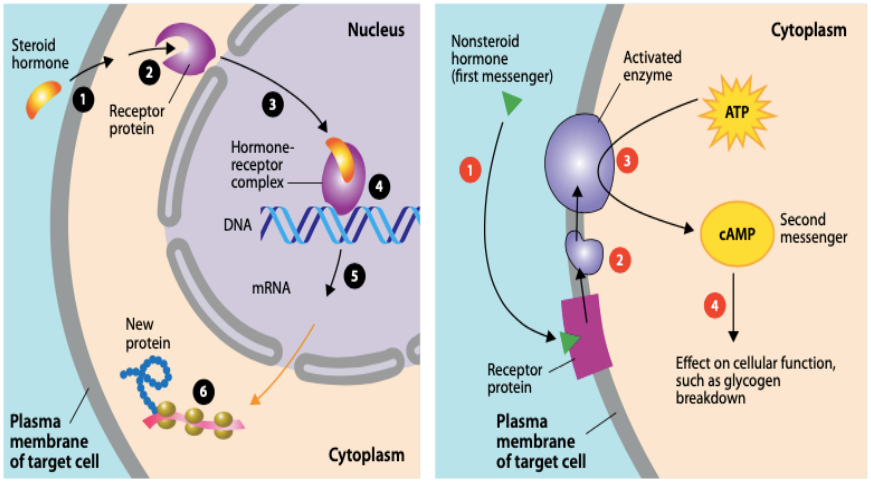


Figure 2 : Les deux types de récepteurs. (A) gauche : le récepteur nucléaire se lie directement à une hormone thyroïdienne ou stéroïde pour réguler l'expression d'un gène. (B) droite : le récepteur membranaire se lie à une hormone peptidique ou dérivée de la tyrosine pour produire un effet intracellulaire par l'intermédiaire d'un système de 2nd messager (4).

La quantité de récepteurs hormonaux présente un rôle essentiel quant à l'importance de la réponse de l'organisme à la sécrétion hormonale. Effectivement, il semble évident qu'une grande quantité de récepteurs hormonaux engendrera une réponse biologique plus importante que s'il y en avait peu et inversement. Le nombre de récepteurs présent sera également régulé par un système de rétrocontrôle.

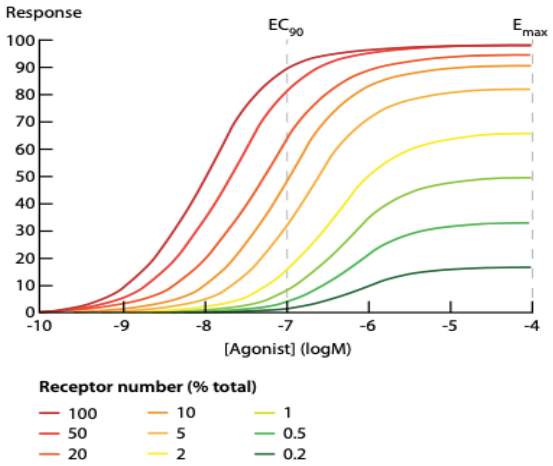


Figure 3 : La réponse biologique en fonction du nombre de récepteurs hormonaux. L'effet d'une hormone dépend de la concentration de ses récepteurs (4).

4. Les principales glandes endocrines et leurs hormones

Les principales glandes endocrines seront décrites dans cette partie. Il ne faudra cependant pas oublier que d'autres organes appartenant à d'autres systèmes permettent également la production d'hormones. Il s'agit par exemple du cœur, des muscles, du foie, des intestins, des reins ou encore du tissu adipeux mais il n'en sera pas question dans le cadre de notre recherche.

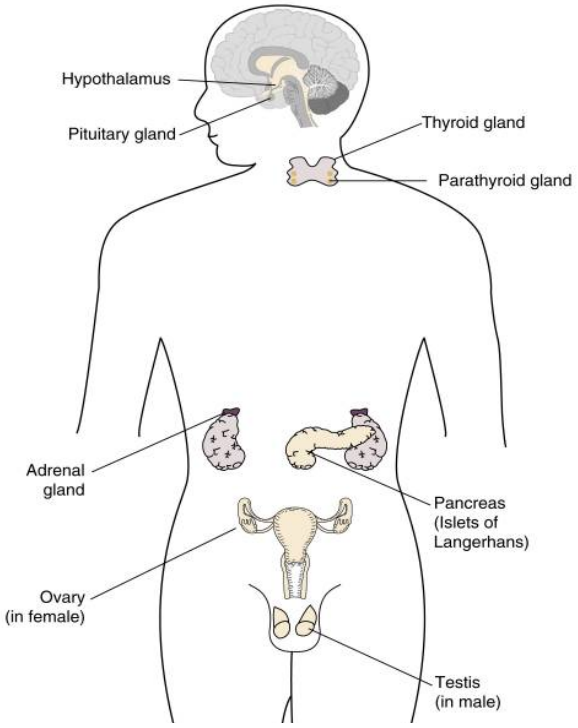


Figure 4 : Les principales glandes du système endocrinien (6)

a) Le complexe hypothalamo hypophysaire

(1) L'hypothalamus et l'hypophyse

L'hypothalamus est un important centre intégrateur pour les grandes fonctions homéostatiques de l'organisme. Il permet la régulation des grandes fonctions du corps humain telles que la température, la soif, la faim, le sommeil, le comportement sexuel, les émotions etc.

Par l'intermédiaire d'hormones spécifiques, il agit sur l'hypophyse qui sécrète alors de nouvelles hormones pour la transmission d'informations au reste du corps. Tout cela permet ainsi la communication avec les principales glandes endocrines de l'organisme.

(2) Les hormones du complexe hypothalamo-hypophysaire

On retrouve deux grands groupes d'hormones au sein du système hypothalamo hypophysaire :

Les hormones hypothalamiques sont appelées releasing hormones ou RH. Parmi elles, on retrouve : la thyrotropin-releasing hormone TRH, la gonadotrophin-releasing hormone GnRH, la growth hormone-releasing hormone GHRH, la somatostatine SMS (3).

Les hormones hypophysaires sont : l'hormone somatotrope (GH), la thyréotrophine (TSH) à destination de la thyroïde, la corticotrophine (ACTH) à destination des surrénales, les hormones destinées aux organes reproducteurs (LH et FSH), la prolactine (PRL) pour la glande mammaire, la vasopressine pour l'homéostasie de l'eau et la vasoconstriction et l'ocytocine pour la stimulation des muscles lisses (3). C'est donc par ces différents axes que le complexe hypothalamo-hypophysaire influe sur les sécrétions des différents organes endocrines.

Hormones hypothalamiques	Hormones anté-hypophysaires
TRH	TSH
GnRH	LH et FSH
GHRH	GH
SMS	GH, PRL et TSH
CRH	ACTH

Tableau 1 : Les hormones hypothalamiques et leurs hormones adénohypophysaires correspondantes

b) La thyroïde

C'est la plus grosse des glandes purement endocrines, elle est à l'origine d'une double production endocrine : les hormones thyroïdiennes (triiodothyronine T3 et thyroxine T4) et la calcitonine (7).

La fonction thyroïdienne est régulée par l'axe thyréotrope mettant en jeu l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde via la sécrétion des hormones citées précédemment.

Les hormones thyroïdiennes sont à l'origine de plusieurs effets. Elles sont dites « anabolisantes », c'est-à-dire qu'elles permettent une augmentation du métabolisme de base comme celui des glucides, lipides, protéines. Elles permettent également la régulation de la température corporelle, le développement et le fonctionnement du système nerveux, du système cardio vasculaire, des muscles, du système digestif, génital, osseux et tégumentaire.

La calcitonine quant à elle empêche la résorption du calcium et présente ainsi une activité hypoglycémiante.

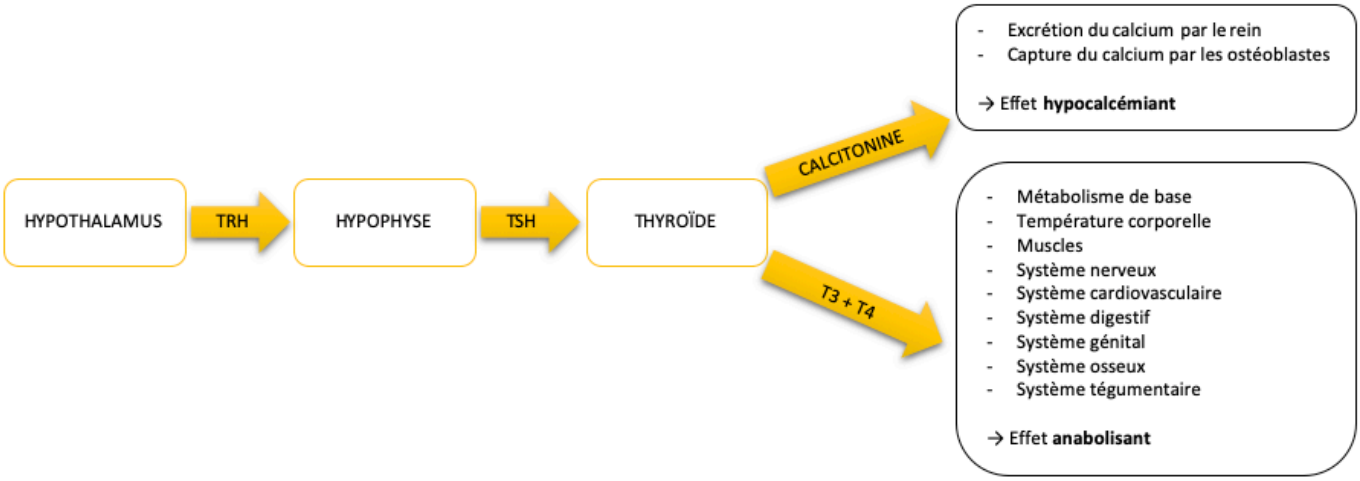


Figure 5 : L'axe thyroïdien

Une anomalie de la fonction thyroïdienne pourra donc être à l'origine de nombreux désordres et symptômes : une hyperthyroïdie conduit à un fonctionnement trop rapide de l'organisme et donc potentiellement à une insuffisance cardiaque tandis qu'une hypothyroïdie mène à un ralentissement des fonctions physiologiques et donc à un manque de tonus.

Nous retrouvons également des conséquences de ces anomalies au niveau de la cavité buccale (8):

- Retard généralisé de la croissance
- Ossification prématurée des os du crane
- Eruption dentaire tardive
- Anomalie morphologique des dents
- Discordance entre les dimensions des arcades
- Dents irrégulières
- Dents surnuméraires
- Augmentation de la fréquence des caries et inflammations gingivales

c) Les glandes parathyroïdes

Au nombre de quatre, les glandes parathyroïdes sont situées postérieurement à la glande thyroïde. Elles présentent une activité endocrine simple pour la sécrétion notamment de la PTH (parathormone). Comme la calcitonine, la PTH joue un rôle dans l'équilibre phosphocalcique et le remodelage osseux. Elle agit également au niveau rénal pour la régulation ionique et l'élimination rénale.

d) Les glandes surrénales

Elles sont localisées aux pôles supérieurs de chaque rein. Ce sont deux petites glandes composées de deux compartiments qui répondent à la sécrétion hypophysaire d'ACTH (9) : la corticosurrénale et la médullosurrénale.

(1) La corticosurrénale

La corticosurrénale permet la synthèse de minéralocorticoïdes, de glucocorticoïdes et de gonadocorticoïdes à partir d'un précurseur commun : le cholestérol.

Le principal minéralocorticoïde est l'aldostérone : il présente une action sur les glandes salivaires, le tractus gastro intestinal, le rein, le cœur, les artères et sur les glandes sudoripares.

Le cortisol est le principal glucocorticoïde sécrété par les glandes surrénales. Il a un rôle prépondérant dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides, ainsi que dans la lutte contre le stress. De plus, il présente un effet anti-inflammatoire (5).

Le principal gonadocorticoïde produit par les corticosurrénales est la DHEA (déhydroépiandrostérone). C'est une hormone très importante dans la maturation du système reproducteur aussi bien chez l'homme que chez la femme.

(2) La médullo-surrénale

La médullosurrénale est située au centre de la glande surrénale. Son rôle principal est la production des catécholamines, à savoir l'adrénaline et la noradrénaline. C'est donc une glande appartenant au système nerveux sympathique, qui n'est activée que dans certaines situations d'urgence ou de stress.

e) Le pancréas

Le pancréas est un organe abdominal à fonction exocrine principalement, pour l'excrétion d'enzymes digestives.

Il présente également une fonction endocrine minoritaire via les ilots de Langerhans pour la sécrétion du glucagon, de l'insuline, de la somatostatine et le polypeptide pancréatique.

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante. Avec le glucagon, ils jouent un rôle prépondérant dans le contrôle du glucose sanguin. Leur sécrétion est directement contrôlée par la glycémie : son élévation engendrera une stimulation de la sécrétion d'insuline tandis qu'une baisse stimulera la sécrétion de glucagon (10).

f) Les gonades

Les gonades sont des glandes sexuelles mixtes. Leur première fonction est exocrine : c'est la gamétogenèse (production des gamètes : spermatozoïdes et ovules). Leur deuxième fonction est endocrine : il s'agit de la sécrétion des hormones sexuelles féminisantes et masculinisantes.

Les deux types d'hormones sécrétés sont présents chez les deux sexes, mais en quantités différentes. Leur synthèse est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et dépend d'hormones communes. Comme vu précédemment, l'hypothalamus est à l'origine de la sécrétion de GNRH qui induira la production hypophysaire de LH et FSH qui à leur tour influeront sur les organes cibles : les gonades.

(1) Les testicules

Les testicules sont deux organes pairs masculins retrouvés dans le scrotum. Leur action dépend principalement de deux hormones complémentaires issues de l'axe hypothalamo-hypophysaire :

- La LH influe sur la production de testostérone qui permettra à son tour de maintenir la spermatogenèse.
- La FSH quant à elle permet l'initiation et la stimulation de la spermatogenèse par augmentation du nombre de récepteurs à la testostérone.

La testostérone est l'hormone sexuelle principale chez l'homme. Cette dernière agit sur l'ensemble du corps par son récepteur unique que l'on retrouve majoritairement au niveau des organes sexuels mais aussi au niveau des muscles, des os, du cœur ou du foie (11).

Elle a une action prépondérante dans le développement des organes sexuels primaires. En effet, pendant la période fœtale, elle permet la masculinisation du tractus génital et des organes génitaux externes. De plus, elle permet la maturation du système reproducteur lors de la puberté et est essentielle à la spermatogenèse. C'est également à elle que revient le développement des caractères sexuels secondaires propres à la puberté tels que le la pilosité masculine, la mue vocale, le développement musculaire et le comportement sexuel.

Cependant, même si cette hormone est dite « mâle », elle a également un rôle prépondérant dans la différenciation féminine. En effet, il s'agit d'un précurseur des œstrogènes par conversion via une enzyme : l'aromatase.

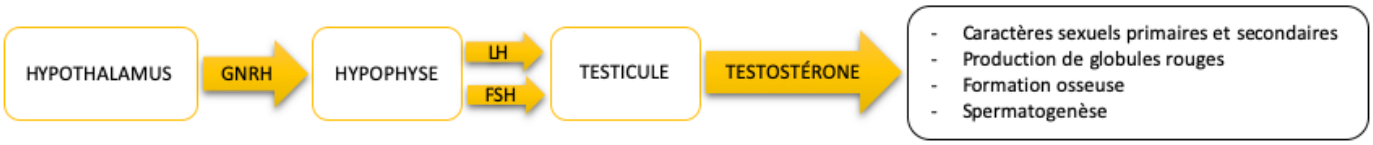


Figure 6 : L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique masculin

(2) Les ovaires

Les ovaires sont également des organes pairs, retrouvés dans la cavité abdominale féminine, de part et d'autre de l'utérus.

Leur double fonction endocrine et exocrine est effectuée de la puberté à la ménopause, de manière cyclique et toujours sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle permet la production d'ovules et la sécrétion des trois hormones sexuelles féminines principales, à savoir les œstrogènes, la progestérone et les androgènes.

Concernant les hormones ovariennes, les œstrogènes et la progestérone sont responsables de changements au niveau de l'endomètre, de l'utérus et de la glaire cervicale notamment, afin de faciliter ou non l'entrée du spermatozoïde dans l'utérus (12).

Les œstrogènes influeraient également sur la différenciation sexuelle du cerveau et auraient aussi d'autres rôles à jouer dans la croissance osseuse, le métabolisme lipidique et le système cardio-vasculaire.

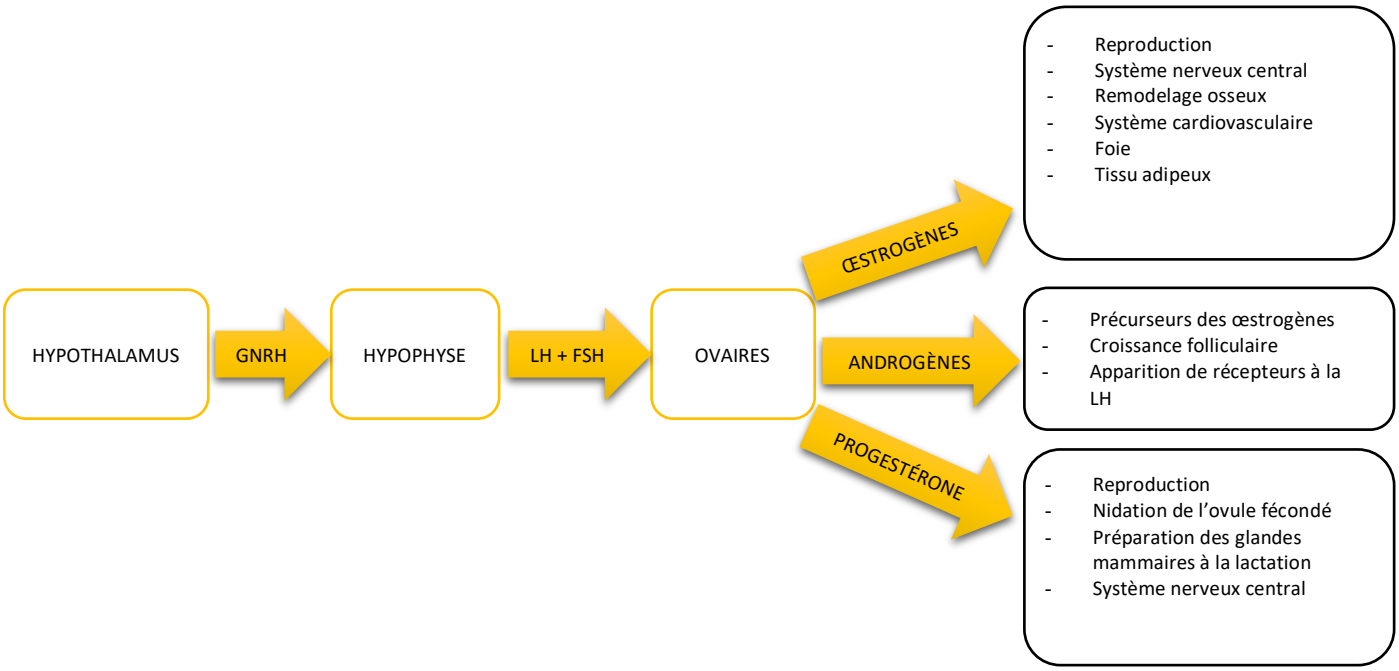


Figure 7 : L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique féminin

Au cours de la vie humaine, certaines périodes s'avéreront essentielles au développement de l'organisme et finement régulées par les différentes sécrétions hormonales. En effet, les hormones devront être sécrétées en quantités très précises et lors de fenêtres temporelles très précises également.

De ce fait, ces périodes seront logiquement plus sensibles à l'exposition aux substances perturbatrices endocriniennes. Globalement, ces périodes critiques représentent le temps de la gestation, de la petite enfance et de la puberté.

B. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

1. Définitions

La notion de « perturbateur endocrinien » est l'expression la plus courante pour décrire les substances exogènes possédant des propriétés hormonales (13).

Historiquement, les chercheurs ont commencé à s'intéresser aux perturbateurs endocriniens dès les années 1950. Mais c'est l'affaire du Distilbène (ou diéthylstilbestrol ou DES) qui, dans les années 1970, a fait exploser le sujet chez les scientifiques et auprès des médias.

Au début des années 1970, un chercheur américain nommé Arthur Herbst s'est interrogé sur l'augmentation du nombre de cas de cancers gynécologiques chez certaines jeunes femmes. Il a trouvé que ces jeunes filles étaient nées de femmes exposées à un œstrogène de synthèse, le Distilbène (DES). Le DES était à l'origine prescrit pour prévenir des fausses couches. Ce produit a alors été mis en avant comme responsable d'adénocarcinomes à cellules claires du vagin et d'anomalies morphologiques utérines responsables de troubles graves de la fertilité chez les filles des mères exposées. Il est devenu par la suite l'une des molécules phares des perturbateurs endocriniens (13,14).

La définition des perturbateurs endocriniens reste de nos jours l'objet de débats à échelle mondiale. Toutefois, celle qui a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2002 est la plus communément admise. Selon l'OMS, un perturbateur endocrinien est « une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien » (14).

Les perturbateurs endocriniens présentent deux principaux problèmes. Le premier étant qu'ils auraient des effets sans aucun rapport avec la raison pour laquelle ils ont été synthétisés et le deuxième étant qu'ils sont des composés très volatiles. En effet, ils ont la particularité de pouvoir se déplacer de l'objet qui les contient, par exemple lorsqu'ils sont chauffés, et d'être absorbés par les organismes vivants par contact dermique, ingestion ou inhalation (15).

Cet agent exogène, naturel ou de synthèse, serait capable « d'entraîner des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance en interférant avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination d'une hormone endogène intervenant dans les mécanismes de régulation de l'homéostasie, du développement ou de la reproduction ».

La perturbation hormonale implique généralement les hormones stéroïdiennes et leurs récepteurs nucléaires, œstrogènes ou androgènes mais peut aussi impliquer les hormones thyroïdiennes, corticostéroïdes ou minéralocorticoïdes (16). Ainsi, ces substances affectent potentiellement différentes fonctions de l'organisme : métabolisme, fonctions reproductrices, système nerveux...

Attention cependant, tous les composés ayant une activité endocrinienne ne sont pas obligatoirement des perturbateurs endocriniens. Ce terme ne concerne que les substances entraînant un effet nocif ou une pathologie pour l'organisme humain (17).

Les sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens sont multiples et complexes à maîtriser. Du fait de la multiplicité des domaines d'utilisation de ces produits, ils se retrouvent partout dans l'environnement quotidien. Il est à ce jour recensé 1482 substances ayant potentiellement ou de manière avérée un effet sur le système hormonal (18).

Les conséquences biologiques de ces expositions sont quant à elles encore mal appréhendées et complexes à comprendre, c'est pourquoi l'étude des perturbateurs endocriniens représente aujourd'hui un enjeu majeur pour le corps médical et les pouvoirs publics (14).

2. Classification des perturbateurs endocriniens

Il existe plusieurs types de perturbateurs endocriniens d'origines diverses, ce qui rend difficile l'établissement d'une liste exhaustive. Différentes catégories de perturbateurs existent en fonction de leur nature ou de leur origine, de leur mécanisme d'action et de leur cible. Les perturbateurs endocriniens sont regroupés en cinq principales familles de perturbateurs (19) :

- D'origine naturelle
- D'origine synthèse
- Polluants chimiques
- Agricoles
- Industriels

3. Pharmacocinétique des PE

La pharmacocinétique désigne le devenir et/ou le taux de fluctuation d'une substance dans l'organisme, sous l'effet de son absorption, de sa distribution, de sa liaison, de son élimination et de sa biotransformation. Il est important d'étudier la pharmacocinétique d'une substance pour connaitre son mécanisme d'action, mais aussi la quantité ou concentration efficace qui sera biodisponible et donc assimilable.

L'étude pharmacocinétique des PE est confrontée à un obstacle majeur : les PE se retrouvent en faible quantité dans notre organisme, donc les scientifiques se trouvent vite freinés du fait des seuils de détection des techniques analytiques (20).

a) Absorption

Il existe plusieurs voies d'exposition aux perturbateurs endocriniens (16) :

- par ingestion d'un produit/aliment/eau contaminé (voie majoritaire): dioxine, PCBs, pesticides,…
- par inhalation air/poussières contaminées
- par la muqueuse sublinguale
- par voie transdermique : contact répété d'un perturbateur présent dans un produit cosmétique, …
- par voie intraveineuse : phtalates dans les tubulures, …
- par transfert via le placenta ou via l'allaitement

b) Métabolisation / biotransformation

Il n'existe pas de données exactes concernant la métabolisation des PE. Les scientifiques pensent que les métabolites de plusieurs PE présentent des propriétés endocriniennes supérieures aux composés parentaux.

Les études concernant la biotransformation des PE s'effectuent actuellement exclusivement sur des rats, in vitro ou in vivo donc il peut être délicat de faire un parallèle avec la biotransformation chez l'homme (21).

c) Elimination

L'élimination du PE dépend de sa nature : certains vont persister dans l'organisme et d'autres vont être éliminés.

- Les substances chimiques non persistantes sont en général métabolisées par le foie puis éliminées de l'organisme par voie urinaire et fécale.
- Les substances chimiques persistantes s'accumulent dans les tissus, surtout dans le tissu adipeux. Puis, elles sont progressivement libérées. Une voie importante d'excrétion de ces PE persistants est par l'allaitement du nourrisson (21).

4. Hypothèse d'action des PE

Les perturbateurs endocriniens présentent les mêmes caractéristiques que les hormones **(tableau 3),** et donc interfèrent d'une certaine manière avec la fonction de ces hormones. La fonction endocrinienne est ainsi modifiée, conduisant à des effets néfastes sur la santé humaine. Ces mécanismes d'interférence sont principalement étudiés grâce à des études sur les animaux, in vitro (22).

Les hormones agissent à de très faibles concentrations dans notre organisme, donc nous partons du principe que des molécules étrangères capables d'imiter nos hormones pourront également agir à de très faibles doses, des doses quasi invisibles. Cela constitue un des dangers de la perturbation endocrinienne.

Les perturbateurs endocriniens agissent selon **trois mécanismes principaux** (21). Ils peuvent :

- Imiter l'action d'une hormone et provoquer des réactions inopportunes de l'organisme : effet agoniste ou effet hormono-mimétique
- Bloquer l'action d'une hormone en l'empêchant d'agir sur ses cellules cibles : effet antagoniste
- Perturber la synthèse, la métabolisation, l'élimination ou la régulation d'une hormone ou de son récepteur

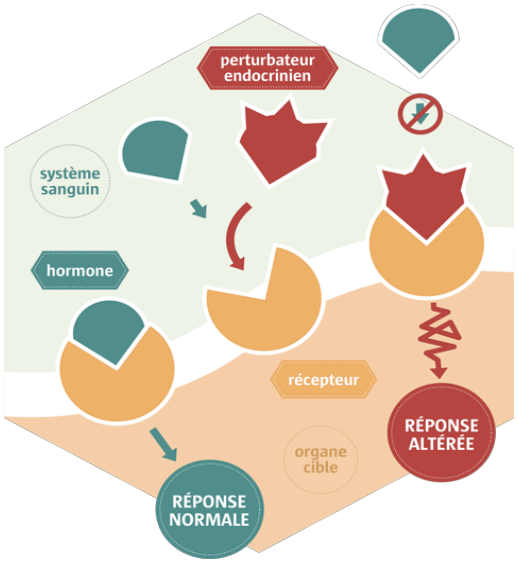


Figure 8 : Exemple de mécanisme d'action d'un perturbateur endocrinien : effet antagoniste (23).

Outre leurs effets perturbateurs potentiels au niveau de la synthèse, du métabolisme et de l'excrétion hormonale, les PE peuvent interférer avec le transport hormonal, l'activité transcriptionnelle hormono-dépendante ou encore l'homéostasie hormonale (24).

5. Les effets des perturbateurs endocriniens

Les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé varient selon plusieurs paramètres : l'âge d'exposition, l'état physiologique des individus exposés, l'association de plusieurs polluants chimiques, la dose d'exposition… (21). Nous allons détailler ci-dessous les différents types d'effets que peuvent causer les perturbateurs endocriniens.

a) Effet agoniste = hormonomimétique

Le perturbateur reproduit les effets de l'hormone naturelle en se fixant sur le récepteur et en l'activant. Le corps va alors subir une action hormonale « imprévue ». Si cette réponse hormonale se produit à un mauvais moment dans le développement, l'organisme se retrouvera en situation de perturbation endocrinienne.

Il peut y avoir une addition de l'effet de l'hormone naturelle et de celui du perturbateur imitant l'hormone : la réponse sera alors potentiellement amplifiée.

Parfois, les mécanismes de régulation de l'homéostasie peuvent compenser les effets imprévus des substances étrangères ou la réponse amplifiée du système, dans ce cas la perturbation est minime. Cela dépend de la concentration en perturbateur ainsi que du nombre de récepteurs disponibles. Il est également possible que l'organisme ne parvienne pas à compenser cette stimulation (25).

b) Effet antagoniste

Parfois la substance chimique se fixe sur le récepteur spécifique mais ne provoque pas l'effet escompté.

Dans ce cas, la molécule bloque le récepteur et l'hormone ne pourra plus se fixer dessus. La stimulation ne pourra se produire, ou alors elle sera atténuée (25).

c) Effets différés

Il faut parfois plusieurs mois, voire plusieurs années pour que l'effet se développe : ce sont des effets retards. On observe de nos jours une forte augmentation de la prévalence du diabète de type 2, ce qui selon plusieurs études serait lié à un effet différé d'expositions aux perturbateurs endocriniens (26).

d) Effet cocktail

Quotidiennement, nous sommes en contact avec de multiples produits polluants à la fois, ce qui pose une problématique assez complexe pour définir quel produit impacte ou non notre système, dans quelles proportions, etc. Nous ne connaissons pas actuellement les conséquences que cela aura à long terme, même pour de faibles doses.

De nos jours, la réglementation prévoit de tester les produits un par un sans prendre en compte le concept d'additivité des concentrations.

De nombreuses études sont en cours pour démontrer qu'un produit qui, seul n'a pas d'influence sur notre système, peut avoir un effet non négligeable s'il est combiné à d'autres composés. Les prédictions de toxicologie sont alors très difficiles à faire (20).

e) Relation dose-réponse non monotone

Les hormones, ainsi que les PE, n'agissent pas de manière linéaire, donc l'effet ne sera pas proportionnel à la concentration sanguine de l'hormone, ou du PE.

Effectivement, l'effet dépend du nombre de récepteurs disponibles. Il faut un certain seuil de concentration hormonale dans le sang pour que la réponse se déclenche. En dessous de ce seuil il n'y a pas assez d'hormones pour stimuler les récepteurs, et au-delà, les récepteurs sont saturés. La quantité d'hormones « en trop » ne produira pas d'effet supplémentaire ce qui se traduit sur la courbe par un plateau.

Dans les cas traditionnels, l'effet augmente ou stagne avec la dose, et on obtient ce qu'on appelle une **courbe dose-réponse monotone** (dite sigmoïdale). Mais depuis maintenant plusieurs années, les toxicologues ont objectivé de nouvelles réactions. On peut ainsi trouver des courbes en forme de U, de U inversé ou même des choses plus compliquées. On parle de **courbes non-monotones**. Le schéma ci-dessous illustre la différence entre les deux (20,27).

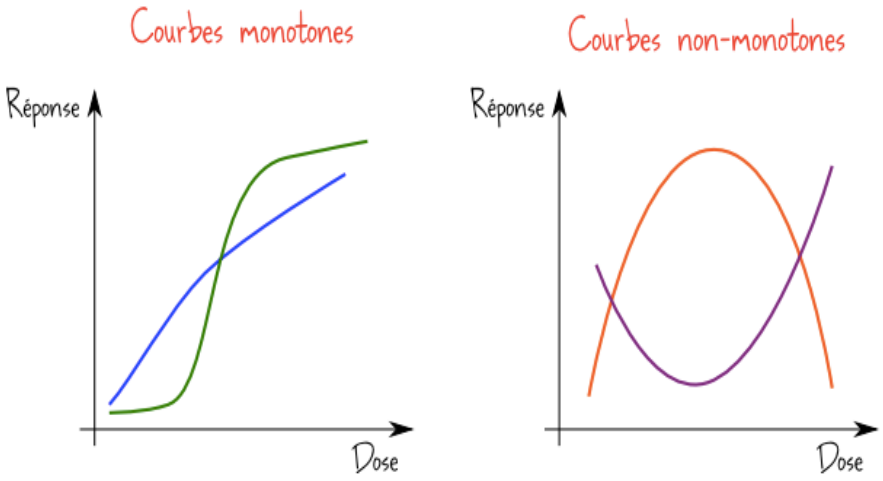


Figure 9 : Variations pharmacologiques de la réponse en fonction de la dose attribuée (27)

f) Fenêtre de vulnérabilité et effets transgénérationnels

Il existe des périodes où notre organisme est plus vulnérable face aux perturbateurs endocriniens : ce sont les **« fenêtres de susceptibilité ».** Durant ces périodes, des populations telles que les femmes enceintes par exemple sont plus sensibles à l'action des PE qu'à une autre période de leur vie (28).

Il a été décrit trois périodes de vulnérabilité durant lesquelles la précision et la finesse des messages hormonaux ne doivent pas être altérées : la conception, la vie intra-utérine et la puberté.

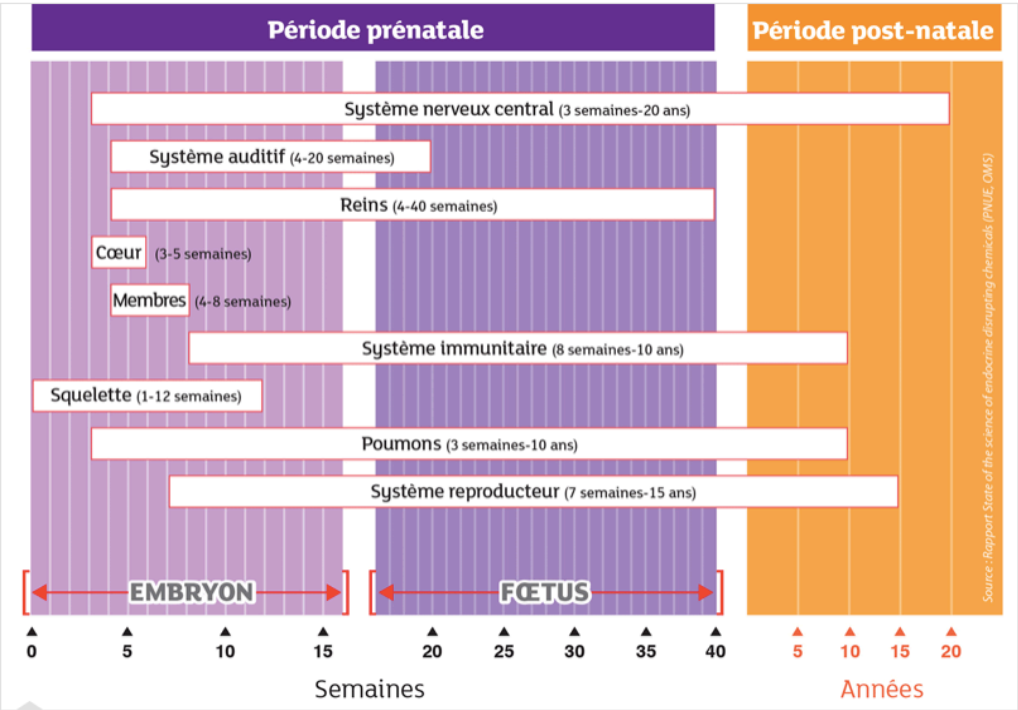


Figure 10 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'Homme (28)

Par ailleurs, les effets des perturbateurs endocriniens peuvent également concerner la descendance des individus exposés sur 1, 2 voire 3 générations. On parle alors **d'effets transgénérationnels.**

g) Les effets des PE ne s'exercent que sur certains organes

Les hormones agissent par l'intermédiaire de récepteurs qui sont exprimés seulement sur la membrane ou à l'intérieur de certaines cellules.

Un perturbateur endocrinien a donc un effet « cellule–spécifique » ou « tissu–spécifique ». Il affecte seulement celles et ceux qui sont sensibles aux hormones données ou une famille d'hormones (25). Ce sont principalement les récepteurs intracellulaires qui sont la cible de perturbateurs endocriniens, qui sont des molécules lipophiles. Les PE peuvent donc pénétrer à l'intérieur des cellules.

6. Effets avérés et suspectés

a) Effets systémiques

Au cours du demi-siècle passé, plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des malformations de l'appareil reproducteur chez les garçons mais aussi chez les filles, ainsi que des cancers. Différents arguments suggèrent que les perturbateurs endocriniens pourraient être responsables de ces anomalies.

(1) Système reproducteur mâle

Chez l'homme, on retrouve trois principaux effets mis en cause dans le cadre de l'exposition aux perturbateurs endocriniens (24) :

- Un déclin des fonctions reproductrices mâles, s'observant par une baisse de la qualité du sperme ainsi que des problèmes de fertilité (29)
- Une perturbation du développement fœtal, entrainant des malformations congénitales de l'appareil urogénital : la non-descente des testicules (cryptorchidie) ou le positionnement anormal de l'ouverture de l'urètre (hypospadias)
- Le cancer des cellules germinales testiculaires (30).

(2) Système reproducteur femelle

Chez la femme, on retrouve également plusieurs troubles potentiellement reliés à une exposition aux PE (16) :

- La puberté précoce : développement mammaire débutant avant 8 ans
- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : c'est l'endocrinopathie gynécologique la plus fréquente (5 à 10 % des femmes). L'exposition au BPA serait une piste concernant l'apparition de SOPK.
- Une diminution de la réserve ovarienne : survient chez 2% des femmes avant 40 ans. Une exposition aux pesticides/au tabac pendant la période in utero serait mise en cause.
- Une baisse de la fertilité féminine : une exposition au tabac ou au DES in utero serait responsable d'une baisse de la fertilité.

- L'endométriose : syndrome entrainant des douleurs pelviennes parfois très aiguës, notamment au moment des menstruations. Elle entraine également une hypofertilité. Ce syndrome touche 1 femme sur 10, sans que l'étiologie soit très claire à ce jour. Des recherches sont en cours sur le rôle de l'exposition in utero au DES et à la dioxine.
- Cancer des ovaires et de l'utérus

(3) Cancers hormono-dépendants

Ce type de cancers regroupe plusieurs similitudes : une faible proportion de formes héréditaires, une incidence élevée tendant à croître, une répartition géographique inhomogène et une estrogénodépendance (16).

- Cancer du sein : c'est le cancer le plus fréquent chez la femme. Notre environnement comporte de très nombreux xénoestrogènes (dioxine, PCB, BPA…) qui pourraient donc participer à la carcinogénèse mammaire (31).
- Cancers des testicules : c'est le cancer le plus fréquent chez les hommes de 15 à 35 ans. C'est une des complications majeures de la cryptorchidie, qui serait favorisée par l'exposition fœtale aux PEs au moment crucial du développement des cellules souches germinales. L'exposition à des pesticides organochlorés estrogéniques ou encore au BPA favoriseraient également un développement du cancer testiculaire.
- Cancer de la prostate : c'est le cancer le plus fréquent chez l'homme après 50 ans. Son androgénodépendance est classique mais son estrogénodépendance est de plus en plus envisagée. Par ailleurs, les garçons nés de mères traitées par le DES présentent une plus forte tendance à développer ce type de cancer.

(4) Autres effets connus et suspectés

Il existe bien d'autres effets potentiels sur l'organisme humain (21,32) :

- Pathologies métaboliques : obésité, diabète type 2, retard de croissance fœtale
- Perturbation de la fonction thyroïdienne
- Perturbation de la fonction corticoïde
- Pathologies cardio-vasculaires : développement d'athérosclérose, effets délétères sur les cellules musculaires cardiaques
- Pathologies pulmonaires : asthme, altération de la capacité respiratoire
- Effets sur les organes sexuels secondaires : développement anormal de la glande mammaire

- Effets immunitaires : immunodépression, immunostimulation, allergies…
- Effets intestinaux : développement d'intolérances alimentaires
- Pathologies neurodégénératives : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, hyperactivité, syndrome de déficience de l'attention, croissance exponentielle des troubles du syndrome autistique
- Troubles nerveux : dépression, anxiété
- Anomalies du développement : faible poids du nourrisson à la naissance, naissance prématurée

b) Effets sur la sphère bucco-dentaire

(1) Les glandes salivaires

Les glandes salivaires ont une fonction exocrine, la production de salive, ainsi qu'une fonction endocrine, la production de facteurs de croissance.

Selon une étude, l'exposition à la vinciclozine et génistéine *in utero* chez les rats modifierait les goûts, notamment le développement d'une préférence au sucré. L'exposition *in utero* va en réalité modifier l'âge de la puberté, et avec elle la maturation des glandes salivaires (33).

Une autre étude a démontré qu'une exposition au BPA à l'âge adulte chez le rat entraine une sécheresse buccale couplée à une diminution de la consommation d'eau. De plus, les rats développent une préférence pour le salé (34).

La sécheresse buccale ainsi qu'une tendance à manger plus sucré a un effet cariogène et peut donc détériorer la santé bucco-dentaire.

Les glandes salivaires, via le bolus, sont les premières exposées aux contaminants alimentaires, mais la présence de perturbateurs endocriniens dans les composites dentaires et les dentifrices pourrait ainsi créer une modification de l'ensemble de plusieurs facteurs comme le pH salivaire et la composition du microbiote buccal et ainsi entraîner la formation de tartre ou de caries et, de là, changer l'homéostasie buccale chez l'Homme.

(2) *La formation du massif facial*

Des expérimentations sur le rat étudient la corrélation entre exposition *in utero* au triclosan et périmètre crânien des rats mâles à la naissance. La concentration urinaire de triclosan chez la mère est associée à une réduction des mesures de croissance fœtale à la fin de la grossesse et à une réduction du tour de tête à la naissance chez les petits garçons (35).

Selon une autre étude, une exposition *in utero* aux phtalates chez le rat serait responsable d'une augmentation de la prévalence des fentes oro-faciales chez les rongeurs (36).

(3) *Les os*

Dans le condyle mandibulaire du rat, la génistéine à faible dose augmente la formation d'os et inhibe la résorption, tandis que la génistéine excédentaire inhibe la formation et la résorption. Cela conduit à une diminution de la quantité de tissu osseux (37).

Des PE décrits comme obésogènes (certains phtalates, pesticides, retardateurs de flamme bromés …) ont un effet sur la densité osseuse par un effet inhibiteur de l'ostéogenèse (38). Ce phénomène est important car les alvéoles et bases osseuses peuvent subir une réduction de leur densité. Cela favorise les maladies parodontales et la perte des dents.

(4) *Les dents*

Les anomalies structurelles de la dent sont d'excellents témoins lorsqu'il s'agit d'étudier la tératogénicité d'une substance toxique. En effet, les dents, lors de leur formation amélaire et dentinaire, gardent les traces des perturbations, même mineures.

Suite à l'intervention de substances exogènes, elles peuvent présenter des défauts morphologiques, de position ou déminéralisation (39).

Une étude sur l'exposition des rats au plomb exacerbe la fluorose dentaire chez les rongeurs, suggérant que la co-exposition avec les ions fluors et la dioxine peut affecter le degré de fluorose (40).

Nous allons nous attarder plus particulièrement sur la notion de MIH, Hypominéralisation des Molaires et Incisives. Cette pathologie, évoquée pour la première fois en 2001, touche actuellement 15 à 18% des enfants dans le monde.

Elle se manifeste par des taches opaques, blanchâtres ou brunâtres localisées sur les premières molaires permanentes et parfois les incisives permanentes. On note qu'il s'agit des premières dents à se minéraliser.

Le développement de ces dents serait perturbé de la fin de la période *in utero* jusqu'à la cinquième année de vie, or c'est une des périodes où l'être humain est le plus sensible à l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Figure 11 : Photographies montrant des tâches opaques sur les surfaces de molaires et incisives permanentes (41)

Cette malformation amélaire possède de multiples étiologies, mais l'exposition environnementale aux PE est l'hypothèse la plus sérieusement envisagée.

Des études menées sur les rats démontrent des caractéristiques similaires entre des dents humaines atteintes de MIH et des dents de rats exposées au BPA (42). Ces similitudes sont remarquées au niveau structurel macroscopique et microscopique, au niveau biochimique et dans l'accumulation anormale d'albumine dans l'émail.

Le BPA a montré une action sur l'amélogenèse, une exposition quotidienne au BPA a révélé un développement de tâches opaques blanches/jaunes. Le mécanisme suspecté est une action hormonale sur les améloblastes (cellules productrices de l'émail) (43).

En conclusion, les données actuelles indiquent que les améloblastes sont sensibles au BPA et que le BPA peut être un agent dans l'étiologie humaine MIH. Le modèle du rat nous a permis proposer un schéma hypothétique pour la physiopathologie du MIH au niveau moléculaire (44).

Le MIH constitue un véritable problème de santé publique, car son incidence est en constante augmentation. Ces patients souffrent d'une hypersensibilité au chaud et au froid, d'une difficulté de brossage et donc un plus grand risque carieux. Il est probable qu'il soit confronté à de longues périodes de soins qui risquent de rendre l'enfant moins coopérant.

Ce dernier rencontrera également des difficultés pour anesthésier en raison d'une pulpe dentaire en état inflammatoire continu.

Le praticien devra aussi s'interroger sur le type de matériaux à utiliser pour traiter ce type de dents. Sa décision sera prise en fonction de la sévérité de l'atteinte ainsi que du stade d'éruption de la dent et de sa localisation.

II. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET PRODUITS D'HYGIÈNE BUCCO-DENTAIRE

De nos jours, la carie et la maladie parodontale sont deux pathologies chroniques communes dans le monde et leur prévalence ne cesse d'augmenter (45). Pour éviter cela, il est recommandé d'effectuer un brossage dentaire biquotidien à l'aide d'une pâte dentifrice.

Aujourd'hui, les dentifrices commercialisés sont composés d'une majorité de composants chimique d'origine synthétique dont l'innocuité n'est pas toujours évidente. Le fait que ces produits se retrouvent en contact direct avec la muqueuse buccale de manière biquotidienne tout au long de la vie des individus laisse à penser qu'il serait nécessaire de se pencher sur leurs effets sur l'organisme.

Effectivement, la cavité buccale est un milieu particulièrement sensible aux composés chimiques, notamment par la riche vascularisation de la muqueuse sublinguale qui apparaît comme une importante porte d'entrée pour ces petites particules.

L'objectif de ce travail sera de relever les composants controversés présents dans ces produits et de préciser si les craintes à leur encontre sont fondées.

A. LES DENTIFRICES : DÉFINITIONS ET ÉTAT DU MARCHÉ

Le dentifrice est un produit de consommation retrouvé dans la plupart des foyers français. Il s'agit d'une « substance légèrement abrasive et antiseptique utilisée pour le brossage dentaire » (46). L'utilisation de substances de ce type daterait de l'Antiquité : on peut retrouver dans le papyrus Ebers (un des plus anciens traités médicaux connus de nos jours) des recettes de préparation de produits de nettoyage dentaire (45).

Nous retrouvons deux types de dentifrices :

- Les dentifrices cosmétiques : vendus pour la plupart en grandes surfaces, ces produits ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour se retrouver dans les rayons. Leurs fabricants doivent cependant faire preuve de leur innocuité pour pouvoir les commercialiser (47) et sont soumis au Code de la santé publique en France, ainsi qu'au règlement cosmétique européen.

- Les dentifrices pharmaceutiques : classés sous le statut de médicament, ils sont vendus en pharmacie et soumis à une AMM délivrée par l'ANSM sous condition de leur efficacité. Ils présentent des concentrations en principe actif supérieures à celles des dentifrices cosmétiques.

Selon le rapport Mintel, les français achèteraient en moyenne 4,4 tubes de dentifrice par an (48). Cela représentait un chiffre d'affaire de 200 millions de francs en 1974 (soit environ 31 millions d'euros). Ce chiffre aurait plus que triplé entre 1974 et 2008 pour atteindre un niveau de près de 102 millions d'euros (49). Il reste cependant approximatif étant donné que les chiffres de ventes restent confidentiels au sein des entreprises.

Ce marché est un milieu particulièrement concurrentiel avec un grand nombre de marques qui s'affrontent notamment sur les objectifs thérapeutiques de leurs pâtes dentifrices.

La majorité des dentifrices vendus viserait les problèmes parodontaux (40,6%), suivis par ceux à visée anti-caries (21,9%), ceux contre la sensibilité dentaire (17,3%) et enfin ceux à visée éclaircissante (7,9%) (49).

Comme vu précédemment, le marché du dentifrice est segmenté en deux points de vente : les grandes surfaces pour les dentifrices cosmétiques et les pharmacies pour les dentifrices pharmaceutiques.

Dans les grandes surfaces, nous retrouvons 3 marques principales : Signal® (Unilever) en tête, suivie par Colgate® puis Aquafresh®. Afin de se démarquer, ces trois concurrents misent sur l'innovation et la diversité de leurs produits (50).

Cependant, nous avons pu remarquer depuis quelques temps l'attention grandissante des français pour les compositions chimiques des produits qu'ils utilisent et leurs doutes quant à l'innocuité de ces composants. C'est ainsi qu'une nouvelle part du marché est née avec un nouvel intérêt pour les gammes dites « bio » qui représenteraient 6,2% du marché français.

Cependant, certains ingrédients des dentifrices sont à ce jour controversés : quelques-uns de ces derniers présenteraient un risque délétère pour la santé du consommateur, notamment au niveau du système endocrinien.

B. LES DENTIFRICES : COMPOSITION

Les dentifrices sont constitués de deux familles de composés : les excipients dont le rôle est de « faciliter l'administration, la conservation et le transport du principe actif jusqu'au site d'absorption » (51) et le principe actif qui lui est « doté d'un pouvoir thérapeutique » (52).

1. Les excipients

Les agents polissants et abrasifs sont présents en majorité dans les pâtes dentifrices : ils permettent d'éliminer la plaque bactérienne et les colorations.

Les agents moussants quant à eux permettent d'optimiser l'effet du brossage et du dentifrice en permettant l'émulsion de la salive et la formation de mousse.

Les agents humectants permettent au dentifrice de conserver sa fluidité et de limiter le durcissement de la pâte au contact avec l'air.

Les agents épaississants augmentent la viscosité du dentifrice.

Les arômes sont d'origine naturelle ou synthétique et confèrent son goût au dentifrice.

Les conservateurs : comme leur nom l'indique, ils permettent d'optimiser la conservation des pâtes dentifrices de par leurs propriétés antibactériennes notamment. C'est à ce groupe de composés qu'appartient la famille controversée des **parabènes.**

On retrouve également des agents colorants (tels que le **dioxyde de titane**), filmogènes ou encore des régulateurs de pH.

2. Les principes actifs

Le principe actif majeur, présent dans la quasi-totalité des dentifrices est l'agent anti-carie. Il s'agit des fluorures, minéraux ou organiques. Attention cependant à la méfiance grandissante des consommateurs quant à cette substance du fait des fluoroses qu'elle pourrait entrainer.

Les agents anti-bactériens permettent la désorganisation du biofilm bactérien, il s'agit notamment du **triclosan**.

Nous retrouvons également des agents blanchissants, anti-tartre pour diminuer la minéralisation de la plaque dentaire, anti-hypersensibilité dentinaire afin de diminuer la perméabilité dentinaire, ou encore des agents anti-halitose.

C. ZOOM SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

1. LE TRICLOSAN

a) Généralités et mode d'action

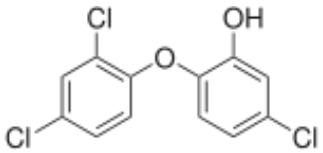


Figure 12 : Formule chimique du triclosan (53)

Découvert dans les années 1970, le triclosan est une molécule liposoluble synthétique utilisée comme agent antifongique et antibactérien dans des produits de consommation courante depuis les années 1990 (54).

Il est aussi appelé 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy)phénol.

Nous pouvons le retrouver dans divers produits d'utilisation quotidienne tels que les produits d'hygiène, les cosmétiques ou encore dans le textile, les produits plastiques (55) ou les peintures.

Son large spectre sur les bactéries Gram+, Gram- et anaérobies (54) l'a pendant un moment poussé au rang d'antiseptique le plus utilisé dans la composition des dentifrices.

Le triclosan présente un effet bactériostatique à faible concentration et bactéricide à des concentration plus élevées, par désorganisation de la membrane cytoplasmique de ses cellules cibles (57).

Il est donc intégré dans certains dentifrices pour son action anti-bactérienne, mais également pour son effet anti-plaque, anti-caries et anti-tartre lorsqu'il est lié à des copolymères (58). Il possède également un effet anti-inflammatoire direct (59).

b) Exposition humaine

Le triclosan est retrouvé dans quelques produits d'hygiène bucco-dentaire tels que certains dentifrices et bains de bouche des marques Sanogyl® (60) ou Colgate® par exemple.

Quant à eux, les produits cosmétiques à rincer soumis au label écologique de l'Union Européenne ne peuvent être composés de triclosan suite à la commission du 9 décembre 2014 (61).

Une étude à propos de la pharmacocinétique du triclosan suivant une exposition orale a été menée en 2005 (62). Celle-ci a révélé que la concentration plasmatique maximale était atteinte en 1 à 3 heures suivant l'exposition et que la majeure partie était excrétée dans les 24 premières heures.

De plus, il a été démontré que le triclosan présente un potentiel d'accumulation insignifiant et qu'il est rapidement excrété dans l'urine (63).

Une autre étude visait à déterminer l'absorption buccale du triclosan à partir d'un bain de bouche contenant 0,03% de triclosan, soit la dose maximale tolérée. Le résultat était que la rétention orale quotidienne moyenne de triclosan représentait 7,33% de la dose initialement absorbée.

c) Toxicité potentielle

Malgré toutes ses propriétés, le triclosan présente plusieurs problèmes : il favoriserait le développement de bactéries résistantes ainsi que la résistance à certains antibiotiques (64,65).

Il serait également néfaste pour l'environnement, étant reconnu comme un important polluant chimique dans le monde entier : des analyses de l'eau de rivières aux Etats Unis ont révélé des concentrations non négligeables de triclosan (66) et la toxicité de ce composé envers les espèces aquatique est avérée (67).

Certaines études ont été réalisées sur des mammifères afin de prouver la toxicité de ce produit plus particulièrement au niveau endocrinien.

Une étude de 2009 a révélé des malformations histopathologiques testiculaires chez les rats exposés au triclosan ainsi qu'une diminution de la synthèse de leurs androgènes (68). Une autre menée en 2018 a démontré que des doses élevées de triclosan diminuerait significativement la production de spermatozoïdes chez des rats prépubères (69).

Si l'effet perturbateur endocrinien est avéré chez les poissons ou certains mammifères, nous ne pouvons pas extrapoler ces résultats directement à l'Homme car leurs caractéristiques physiologiques sont totalement différentes, notamment en terme de sensibilité aux perturbateurs endocriniens.

d) Triclosan et perturbation endocrinienne chez l'Homme

Suite à cela, de multiples analyses ont été réalisées chez l'Homme pour révéler la présence de triclosan dans divers fluides biologiques : le lait maternel (70), le plasma (71) ou encore dans l'urine.

Les effets perturbateurs endocriniens du triclosan sont suspectés du fait de sa structure chimique. Il est composé de deux groupes phénol et ressemble étroitement aux hormones thyroïdiennes, aux oestrogènes et aux perturbateurs oestrogéniques et androgéniques avérés. C'est pourquoi il représente un potentiel risque pour le système endocrinien reproducteur et sur la fonction thyroïdienne.

Les résultats des études menées chez l'être humain restent tout de même limités et peuvent parfois apparaître contradictoires.

(1) La fonction thyroïdienne

Une étude menée aux Etats Unis en 2008 montre qu'une exposition au triclosan pourrait être corrélée à une augmentation de concentration de l'hormone thyroïdienne T3 chez des adolescents (72). Ces résultats suggèrent qu'une exposition au triclosan pourrait être à l'origine d'une perturbation de la fonction thyroïdienne.

Plus spécifiquement, une autre étude visant justement à établir un lien entre une exposition au triclosan via les pâtes dentifrices montre que, sur quatre ans, les dentifrices contenant du triclosan au seuil maximal autorisé n'ont aucun effet détectable sur la fonction thyroïdienne (73).

(2) Le système reproducteur féminin

Plusieurs études ont cherché à établir un lien entre l'exposition au triclosan et la physiologie du système endocrinien reproducteur afin d'en déduire un éventuel effet sur la fertilité.

Chez la femme, il apparait que le triclosan peut jouer sur l'environnement utérin par modification de l'homéostasie de la progestérone et de l'oestradiol (74) et ainsi intervenir sur les chances d'implantation embryonnaire (75).

De plus, une exposition à ce composant pourrait affecter l'efficacité de la barrière placentaire et ainsi altérer le développement fœtal (76).

(3) Le système reproducteur masculin

Chez l'homme, une étude cas témoins révélait en 2016 des modification de certaines sécrétions hormonales en présence de triclosan (77) et une étude transversale de la même année révélait une diminution de la qualité du sperme par altération du nombre de spermatozoïdes et de leur morphologie (78).

Ainsi, plusieurs études ont été menées à ce jour in vivo pour démontrer le potentiel effet perturbateur endocrinien du triclosan, sans pour autant donner de véritable preuve quant à cette toxicité du fait de leurs nombreux biais.

Par conséquent, nous ne pouvons pas aujourd'hui affirmer avec certitude que le triclosan est un perturbateur endocrinien, mais l'Organisation Mondiale de la Santé l'a tout de même classé dans la liste des potentiels composés perturbateurs du système endocrinien (4,79).

e) Réglementation européenne

Les produits d'hygiène bucco-dentaire commercialisés en France sont soumis à la réglementation européenne concernant les produits cosmétiques. C'est ce que nous retrouvons dans l'article 2 du règlement CE 1123/2009 du parlement européen (80).

Effectivement, un cosmétique est par définition une « préparation non médicamenteuse destinée aux soins du corps, à la toilette, à la beauté » (81).

Afin d'établir la réglementation concernant divers produits de consommation non alimentaires tels que les cosmétiques, les textiles ou encore les jouets, la commission européenne demande son avis au Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs. Il s'agit d'un groupe d'experts en chimie et toxicologie qui « émet des avis sur les risques en matière de santé et de sécurité des produits de consommation non alimentaires » (82).

Suite à la directive Européenne 76/768/CEE (annexe VI) de 1986, le triclosan fait partie des conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 0,3%.

En janvier 2009, le Comité scientifique des produits de consommation (devenu le CSSC) n'a pas pu établir de réglementation à l'encontre du triclosan étant donné que les informations le concernant étaient jugées insuffisantes. Il a alors établi un « avis sur l'innocuité du triclosan pour la santé humaine » (60).

Puis, étant donné le passage de la barrière cutanée, la Commission a finalement décrété un nouveau règlement en avril 2014 stipulant que « l'utilisation continue du triclosan comme agent conservateur à la concentration maximale actuellement fixée à 0,3% pour tous les produits cosmétiques n'était pas sans risque pour les consommateurs, en raison de l'importance de l'exposition cumulée » et que le « le maintien de la restriction de l'utilisation du triclosan à son niveau actuel pourrait représenter un risque pour la santé humaine » (83).

A la suite de cette publication, l'utilisation de triclosan sera restreinte à certaines catégories de cosmétiques (dont les dentifrices et bains de bouche) à des concentrations limitées à 0,3% (ou 0,2% dans le cas des bains de bouche spécifiquement).

Suite à cela, plus de 200 scientifiques et médecins internationaux ont lancé un appel à l'interdiction totale du triclosan dans la déclaration de Florence en juin 2017 (84).

A ce jour, aucune nouvelle réglementation n'a encore été publiée à ce propos, et le triclosan est toujours autorisé à une concentration de 0,3% dans beaucoup de produits d'usage quotidien.

2. LE PARABÈNE

a) Généralités et mode d'action

Le nom « parabène » est attribué à une famille de molécules : les esters de l'acide parahydrobenzoïque.

Ce sont principalement des composés chimiques synthétiques mais ils peuvent également être retrouvés naturellement dans certains aliments tels que les mûres, les myrtilles ou les oignons par exemple.

Ils sont couramment utilisés comme conservateurs depuis les années 1930 car ils présentent quelques avantages, notamment par leur absence de goût / odeur, leur excellente stabilité et leurs faibles coûts de production.

Ils ont également de bonnes propriétés antibactériennes et antimycosiques : ils sont actifs sur les levures, les moisissures et les bactéries Gram+ plus que sur les bactéries Gram-.

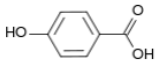
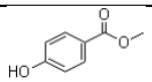
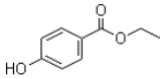
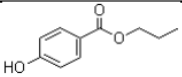
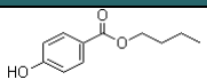
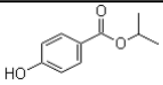
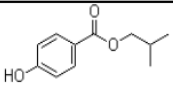
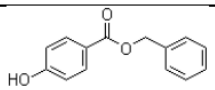
Nom	Abréviation	N°CAS	Formule chimique	Formule développée
Acide *p*-hydroxybenzoïque	APHB	99-96-7	$C_7H_6O_3$	
Méthylparabène / 4-hydroxybenzoate de méthyle	MeP	99-76-3	$C_8H_8O_3$	
Ethylparabène / 4-hydroxybenzoate d'éthyle	EtP	120-47-8	$C_9H_{10}O_3$	
Propylparabène / 4-hydroxybenzoate de propyle	PrP	94-13-3	$C_{10}H_{12}O_3$	
Butylparabène / 4-hydroxybenzoate de butyle	BuP	94-26-8	$C_{11}H_{14}O_3$	
Isopropylparabène	i-PrP	4191-73-5	$C_{10}H_{12}O_3$	
Isobutylparabène	i-BuP	4247-02-3	$C_{11}H_{14}O_3$	
Benzylparabène / 4-hydroxybenzoate de benzyle	BzP	94-18-8	$C_{14}H_{12}O_3$	

Tableau 2 : Formules chimiques des principales molécules de la famille des parabènes (85)

b) Exposition humaine

Comme dit précédemment, les parabènes sont très utilisés en tant que conservateurs dans de nombreux produits, notamment dans des milliers de cosmétiques tels que les déodorants, gels douche, shampoings ou encore les dentifrices (86). Ils sont également présents dans de nombreux produits alimentaires et médicamenteux (87) afin de prévenir la prolifération bactérienne.

Les parabènes retrouvés dans les dentifrices sont principalement : le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène et le butylparabène.

Une étude publiée en 2014 a tenté de déterminer les quantités de parabènes restant dans la cavité buccale après une hygiène bucco-dentaire (88) à l'aide de produits contenant ces composés. Il s'est alors révélé que la grande majorité du parabène était expectorée et non ingérée.

Cependant, même s'il s'agit d'une faible quantité, une part de ce composé est tout de même absorbée par ingestion ou par les vaisseaux sanguins de la muqueuse buccale.

Bien que l'apport des parabènes via les produits d'hygiène bucco-dentaire semble insignifiant, cela reste un évènement très fréquent dans la vie d'un être humain et l'utilisation des parabènes dans les dentifrices doit être réglementée.

c) Toxicité potentielle

Etant donnée leur omniprésence dans l'environnement, les parabènes ont soulevé plusieurs interrogations quant à leur réelle innocuité. Effectivement, ce composé est retrouvé partout : dans les eaux, les sols, et jusqu'à l'air intérieur des habitations (89). Plus alertant encore, il s'avère que les stations d'épuration ne seraient pas aptes à éliminer les parabènes retenus dans les eaux usées (90).

Plusieurs études ont démontré des conséquences néfastes sur les organismes vivants, mais ces dernières étant principalement réalisées chez l'animal ou in vitro, leurs conclusions ne peuvent par conséquent pas être extrapolées directement à l'être humain.

Par exemple, dans son étude sur les rats publiée en 2002, Oishi montre que le parabène influerait négativement sur les quantités de spermatozoïdes et sur la sécrétion de testostérone par son activité oestrogénique (91).

d) Parabènes et perturbation endocrinienne chez l'Homme

On estimait au début des années 2000 que le parabène était présent dans près de 80% des produits d'hygiène courants et des études ont révélé sa présence dans plusieurs tissus humains et fluides biologiques : dans l'urine, le lait maternel ou encore des prélèvements placentaires (89).

Il s'est donc avéré nécessaire de se pencher sur son éventuelle toxicité chez l'Homme. C'est ainsi que plusieurs études menées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont démontré leur activité œstrogénique (92), mettant donc en évidence leurs potentiels effets perturbateurs sur le système endocrinien.

(1) Cancer du sein

Une polémique a surgi en 2004 suite à une étude publiée dans le *Journal of applied toxicology.* Cette étude, menée par Philippe Darbre, met en lumière une potentielle association entre l'utilisation de produits contenant du parabène et la survenue de cancers du sein. Effectivement, des quantités non négligeables de parabènes ont été retrouvées dans des tumeurs mammaires. Cette corrélation serait due à la capacité des parabènes à exercer une activité œstrogénique, en se liant aux récepteurs aux œstrogènes (93,94).

De plus, la localisation de ces tumeurs coïncide avec les zones d'application de déodorants, pour beaucoup connus pour leur contenance en parabènes. Ces doutes ont été confirmés par une étude publiée en 2012 : celle-ci révélait que sur 160 échantillons de tissus mammaires cancéreux analysés, 99% présentaient au moins une forme de parabène (95).

(2) Le système reproducteur masculin

Ces composés seraient également liés à des troubles de sécrétion hormonale et des fonctions reproductrices chez l'homme. Comme dit précédemment, la plupart des études visant à établir un lien entre exposition aux parabènes et altération du système reproducteur a été réalisée chez l'animal : il n'est donc pas raisonnable d'extrapoler leurs résultats à l'Homme du fait de leurs physiologies différentes.

Cependant, une étude publiée en 2007 visant à expliquer un lien entre parabènes et diminution du potentiel reproducteur démontre que ces composés auraient un effet sur la mobilité des spermatozoïdes en affectant négativement la production mitochondriale d'ATP par les cellules testiculaires (90).

Enfin, bien que les parabènes semblent nocifs pour la reproduction masculine, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre leur toxicité.

(3) Le système reproducteur féminin

Plusieurs études ont démontré une association entre la présence de parabènes dans les urines et des modifications des taux d'hormones reproductrices lors de la grossesse. Ces changements pourraient ainsi avoir des effets néfastes sur la santé des femmes enceintes et leur progéniture (96).

(4) La fonction thyroïdienne

Une autre étude déjà citée précédemment a également montré une association entre les parabènes et une modification du taux d'hormones thyroïdiennes chez l'Homme (72).

e) Réglementation européenne

Le règlement de l'Union Européenne 1004/2014 de la commission du 18 septembre 2014 stipule que : « En décembre 2010, le CSSC institué par la décision 2008/721/CE de la Commission, a adopté un avis sur les parabènes suivi, en octobre 2011, d'une clarification publiée en réponse à une décision unilatérale du Danemark, prise en application de l'article 12 de la directive 76/768/CEE du Conseil, d'interdire le propylparabène et le butylparabène, leurs isoformes et leurs sels dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, en raison de l'action possible de ces substances sur le système endocrinien » (97).

Depuis 2013, la réglementation européenne autorise des concentrations maximales de parabènes dans les produits cosmétiques à 0,4% pour un parabène seul et 0,8% pour un mélange (98). C'est ce que nous retrouvons dans le droit français dans les articles L. 5131-1 et suivants du code de la santé Publique.

Cependant, le CSSC effectue en 2014 une modification du règlement européen en diminuant les concentrations autorisées pour le propyl- et le butylparabène : leurs concentrations maximales passent à 0,14% qu'ils soient seuls ou mélangés (98). De plus, le CSSC a confirmé l'innocuité du méthylparabène et de l'éthylparabène aux concentrations maximales autorisées (97).

C'est également en 2014 que le règlement européen interdit l'utilisation de cinq parabènes en tant que conservateurs dans les produits cosmétiques (isopropylparabène, isobutylparabène, phenylparabène, benzylparabène, pentylparabène).

Ce ne sont cependant pas les parabènes les plus utilisés dans l'industrie, que sont le propylparabène, le butylparabène, le méthylparabène et l'éthylparabène (99).

3. LE DIOXYDE DE TITANE

a) Généralités et mode d'action

Le dioxyde de titane TiO_2 est un élément chimique pouvant être retrouvé naturellement dans certains minéraux, ou synthétisé sous forme de poudre blanche.

Depuis les années 1920, nous pouvons le retrouver en particules micrométriques, mais une nouvelle forme nanométrique (de 1 à 100 nm) est apparue dans les années 1990. Cette dernière est alors massivement utilisée dans les crèmes solaires, notamment du fait de son rendu plus esthétique.

Il est principalement utilisé dans les cosmétiques ou en tant qu'additif alimentaire à cause de ses trois propriétés principales. Effectivement, il est reconnu pour son fort pouvoir opacifiant, son pouvoir de coloration blanche et enfin pour sa capacité à filtrer les UV.

Il est également beaucoup utilisé pour ses propriétés de résistance aux produits chimiques et de stabilité thermique (100). C'est pourquoi il est également présent dans divers matériaux tels que les textiles, peintures et autres produits de construction.

b) Exposition humaine

Comme dit précédemment, le dioxyde de titane est omniprésent dans l'environnement quotidien, notamment dans l'alimentation courante, la cosmétique ou dans l'industrie pharmaceutique. Nous le retrouvons comme additif alimentaire sous le nom d'E-171 dans beaucoup de produits transformés, ainsi que dans nombre de produits tels que les dentifrices sous le nom CI-77891 (101).

Effectivement, le dioxyde de titane confère aux dentifrices un aspect opaque / blanc jugé plus vendeur par les industries. Cependant, outre ses propriétés esthétiques, rien ne semble justifier une utilisation indispensable de ce composé dans les produits d'hygiène bucco-dentaire.

c) Toxicité potentielle

Le dioxyde de titane peut être présent sous forme micro ou nanoparticulaire. Cette dernière forme soulève de grandes interrogations de santé publique du fait de sa petite taille ainsi que de son risque accru de pénétration dans l'organisme (102).

Une étude chez les souris mâles menée en 2016 visant à déterminer les effets des nanoparticules de dioxyde de titane sur le système endocrinien reproducteur a montré une baisse significative de la fertilité des souris exposées (103).

Une autre étude publiée l'année suivante a quant à elle prouvé que le dioxyde de titane pouvait traverser la barrière placentaire lors d'une exposition maternelle et ainsi avoir des conséquences néfastes sur le développement du squelette fœtal (104).

d) Dioxyde de titane et perturbation endocrinienne chez l'Homme

Si l'effet perturbateur endocrinien du dioxyde de titane semble avéré chez l'animal (notamment chez la souris d'après les études citées précédemment), aucune étude chez l'Homme à ce jour ne permet d'extrapoler ces résultats.

Nous ne pouvons donc aujourd'hui pas établir avec certitude que le dioxyde de titane est un perturbateur endocrinien. Effectivement, les données scientifiques concernant celui-ci restent très insuffisantes, notamment du fait de la difficulté de sa détection, de sa traçabilité et de la détermination de sa toxicité.

e) Réglementation européenne

Comme vu précédemment, les dentifrices en tant que produits cosmétiques sont soumis au règlement 1123/2009 de la réglementation européenne. Dans le cas du dioxyde de titane, cette dernière stipule que les produits utilisés sous forme nanométrique et de taille comprise entre 1 et 100 nm doivent figurer entre crochets « [nano] » sur la liste des ingrédients (80).

Concernant les quantités limites d'utilisation, on retrouve dans la réglementation cosmétique que le dioxyde de titane en tant que filtre UV doit être introduit à des doses inférieures à 25% du produit total. Toutefois, cette réglementation ne stipule pas de doses limites pour le dioxyde de titane contenu en tant que colorant alimentaire ou dans les dentifrices (80). Elle précise cependant que ce dernier doit être utilisé en quantités ne dépassant pas celles nécessaires pour obtenir l'effet escompté.

En 2017, suite à une étude menée par l'INRA à propos de la toxicité orale du colorant alimentaire E-171 (105), l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail) publie un avis spécifique selon lequel le dioxyde de titane pourrait avoir un effet cancérogène et / ou sur la reproduction, et souligne alors la nécessité de produire des études supplémentaires pour lever ou confirmer ces doutes.

En 2019, au vu des nouvelles publications concernant ce composé, l'ANSES publie un nouvel avis selon lequel elle ne dispose toujours pas de données suffisantes permettant de lever les incertitudes à propos de dioxyde de titane.

Elle invite cependant les industriels et les consommateurs à limiter l'exposition à ces particules, notamment en les encourageant à utiliser des alternatives « sûres et équivalentes en terme d'efficacité » (100).

En raison des doutes persistants concernant l'innocuité du dioxyde de titane, un arrêté publié en avril 2019 suspend l'autorisation de l'utilisation du TIO_2 comme colorant alimentaire à compter du 1er janvier 2020 et pour une durée d'un an.

Malheureusement et malgré le haut risque d'ingestion de ce composé lors de l'hygiène bucco-dentaire, cette suspension ne concerne pas les dentifrices.

III. DISCUSSION

A. INVENTAIRE DES SUBSTANCES CONTROVERSÉES PRÉSENTES DANS LES DENTIFRICES D'UN HYPERMARCHÉ

Afin d'évaluer la proportion des dentifrices contenant les trois substances controversées citées précédemment, nous avons fait l'inventaire des ingrédients de la quasi-totalité des dentifrices en vente dans un hypermarché de la région centre.

Cela nous a permis de comparer plusieurs catégories de dentifrices : pour adultes ou enfants, biologiques ou non, et ainsi de déterminer si par exemple les dentifrices biologiques seraient moins enclins à contenir ces substances potentiellement toxiques.

Il paraît judicieux de se pencher sur les dentifrices destinés aux enfants : l'utilisation de composés perturbateurs endocriniens dans les dentifrices semble tout à fait néfaste chez l'enfant qui a tendance à avaler après le brossage ou à mal se rincer la bouche. De plus, cette incapacité à expectorer la majeure partie du dentifrice apparaît à un moment crucial de son développement.

Nous avons donc référencé 105 dentifrices différents :

- 91 destinés à l'adulte :
    - Dont 10 dits « bios »
- 14 dentifrices destinés aux enfants :
    - Dont 3 soumis dits « bios »

Classiques	Pour adultes	81
	Pour enfants	11
Bios	Pour adultes	10
	Pour enfants	3

Tableau 3 : Répartition des dentifrices relevés

1. TRICLOSAN

Concernant le triclosan, nous avons remarqué qu'aucun des 105 dentifrices référencés ne contenait cette substance.

2. PARABÈNE

A propos du parabène, nous avons pu constater que :

- Sur les 81 dentifrices destinés aux adultes classiques : 2 contiennent une ou plusieurs formes de parabènes, ce qui équivaut à une proportion de 2%.
- Sur les 11 dentifrices destinés aux enfants classiques : 3 contiennent une ou plusieurs formes de parabènes, ce qui équivaut à une proportion de 27%.
- Aucun dentifrice « bio » référencé pour adultes ou enfants ne contient de parabène.

3. DIOXYDE DE TITANE

Concernant le dioxyde de titane, nous avons constaté que :

- Sur les 81 dentifrices classiques destinés aux adultes : 49 contiennent du dioxyde de titane, soit une prévalence de 60%.
- Sur les 11 dentifrices classiques destinés aux enfants : 2 contiennent du dioxyde de titane, soit 18%.
- Sur les 10 dentifrices bios destinés aux adultes : 2 contiennent du dioxyde de titane, soit 20%.
- Sur les 3 dentifrices bios destinés aux enfants, aucun ne contient de dioxyde de titane.

4. BILAN

Finalement, sur les 105 dentifrices examinés, 55% d'entre eux contiennent au moins une substance à potentiel effet perturbateur endocrinien (annexes 1, 2, 3, 4).

Suite à notre évaluation, nous pouvons conclure que même si le dioxyde de titane reste présent dans une large proportion des dentifrices référencés, nous décelons une volonté des industriels à limiter leur utilisation de ces composés. Effectivement, sur la totalité de nos références, seules 4,7% d'entre elles contiennent du parabène et aucune ne contient de triclosan. De plus, nous avons remarqué que plusieurs d'entre eux stipulent explicitement sur leur packaging la mention « sans parabène » et/ou « sans triclosan ».

Cependant, l'utilisation de dioxyde de titane dans la composition des dentifrices ne semble pas se limiter pour le moment, étant donné qu'il est contenu dans 50% de nos références. Nous avons également remarqué qu'aucun des dentifrices étudiés ne précise la forme du dioxyde de titane utilisé par une mention « nano », comme le stipule normalement la réglementation européenne.

Concernant les dentifrices destinés aux enfants et nos inquiétudes concernant leur sensibilité accrue aux perturbateurs endocriniens, nous évaluons que 35 % des dentifrices référencés contient au moins une des trois substances controversées, ce qui équivaut tout de même à une large proportion.

Finalement, les dentifrices bios ne semblent pas épargnés, étant donné que 2 des 13 dentifrices bios répertoriés contiennent une substance potentiellement perturbatrice endocrinienne, soit 15% d'entre eux.

Lors de notre référencement, nous remarquons quelques dentifrices contenant plusieurs des trois substances recherchées. Nous ne pouvons aujourd'hui pas affirmer avec certitude qu'ils présentent un risque accru en comparaison avec les dentifrices n'en contenant qu'un ou aucun. Cependant, il semblerait judicieux de les éviter étant donné le risque d'effet cocktail que présentent les produits cumulant plusieurs substances perturbatrices endocriniennes (106).

Pour conclure, malgré une attention grandissante des industries pour l'évitement des substances à potentiel effet perturbateur endocrinien, il semble que certaines soient toujours massivement utilisées dans l'industrie de l'hygiène bucco-dentaire et encore beaucoup dans les produits destinés aux enfants.

Cependant, nous ne pourrons pas tirer de conclusions significatives de ce référencement car ses références sont insuffisantes et non représentatives des données de tout le panel de dentifrices présent sur le marché.

B. INTÉRÊTS DES LABELS ÉCOLOGIQUES / BIOS

Afin de satisfaire les inquiétudes grandissantes des consommateurs et la pression sur les industries afin de contrôler la nocivité des ingrédients contenus dans les dentifrices, plusieurs labels sont apparus.

La question sera ici de se pencher sur le réel intérêt que ces labels pourraient avoir ou non pour le consommateur par rapport à leur engagement concernant les perturbateurs endocriniens.

1. LABELS ÉCOLOGIQUES

Les labels écologiques et environnementaux ont pour objectif de certifier aux consommateurs que les produits qu'ils achètent sont issus d'une démarche respectueuse de l'environnement et que les ingrédients contenus sont préférentiellement d'origine naturelle.

Le plus connu de ces labels est le label écologique européen (ou écolabel). Il a été créé en 1992 afin d'inciter la production de produits respectueux de l'environnement, et de permettre aux consommateurs de les repérer aisément. Nous retrouvons les principes de ce label écologique dans la commission européenne du 9 décembre 2014 (61).

Concernant les perturbateurs endocriniens, il y est spécifié que les produits labellisés ne peuvent contenir de triclosan ni parabènes. Cependant, rien n'est mentionné à propos du dioxyde de titane : effectivement, nous avons relevé la présence de ce composé dans certains dentifrices labellisés écologiques.

Figure 13 : Logo de l'écolabel européen

Suite à l'apparition de ce label, plusieurs entreprises de certification ont vu le jour, mettant alors en place leurs propres labels écologiques. C'est le cas par exemple de l'entreprise Écocert® ou de l'association Cosmébio Cosmos®.

Etant donnée la multitude de ces labels, l'Agence de la transition écologique ADEME a établi un référencement de la plupart de ces derniers afin de les classer en fonction de leurs objectifs et de leurs garanties (107).

2. LABELS BIOLOGIQUES

Selon la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes), un produit dit « bio » est un produit qui correspond aux critères fixés par la réglementation européenne pour le respect de l'environnement, de la biodiversité et du bien-être animal, selon le règlement CE 834/2007 (108).

Attention cependant, cette réglementation européenne ne régit que les produits agricoles et les denrées alimentaires. Ainsi, concernant les produits cosmétiques tels que les dentifrices dont il est question dans ce travail, il n'existe aucune certification bio européenne.

C'est pourquoi les labels bios que nous retrouvons sur les emballages de cosmétiques correspondent à des certifications privées ou associatives et n'appartiennent par conséquent pas à la certification bio européenne (109). Il semble nécessaire de noter que les fabricants de dentifrices devront alors payer ces organismes certificateurs pour obtenir leur labellisation.

Attention cependant, les ingrédients qui composent les dentifrices peuvent quant à eux être certifiés bios selon la réglementation européenne.

Tout comme les labels écologiques, les labels bios prohibent l'utilisation de parabènes et de triclosan. Ils autorisent cependant l'utilisation de dioxyde de titane sous forme nanoparticulaire, sauf dans les produits solaires dans lesquels les quantités sont limitées.

Figure 14 : Label biologique Cosmébio

Suite à la description de ces labels, nous pouvons affirmer que dans une démarche plus respectueuse de l'environnement, qu'ils soient écologiques ou bios, ces derniers garantissent tout de même une certaine innocuité des dentifrices concernés en prohibant l'utilisation de certains perturbateurs endocriniens tels que le triclosan ou le parabène.

C. POSITION DES APPLICATIONS D'AIDE AU CHOIX DES COSMÉTIQUES

Face au grand nombre d'ingrédients mentionnés sur les boîtes de dentifrices et au manque de lisibilité de ces listes, les consommateurs se trouvent souvent désarçonnés, ne sachant pas lesquels sont bénéfiques ou néfastes pour leur santé.

Afin de répondre à cette problématique et grâce à l'essor des nouvelles technologies avec la démocratisation des smartphones, de nombreuses applications ont récemment vu le jour.

Ces dernières ont pour but d'aider le consommateur dans son choix de cosmétiques, en attribuant une note aux produits scannés, en fonction des ingrédients contenus. Ainsi, via l'appareil photo de son smartphone, le consommateur peut scanner le code barre du produit qui l'intéresse et ainsi être alerté en cas de mauvaise composition.

En France, les quatre principales applications proposant ce service sont Clean Beauty®, INCI Beauty®, QuelCosmetic® et YUKA®.

Dans le but de comparer l'efficacité de ces dernières, nous avons scanné deux dentifrices de notre référencement contenant au moins une des trois substances décrites précédemment. Cela nous permet d'analyser les notes attribuées par ces applications, et de déterminer leur position par rapport aux perturbateurs endocriniens.

Il s'agit du dentifrice junior Teraxyl® goût fraise et du dentifrice blancheur sublime Denivit®.

Figure 15 : Avis YUKA pour le Teraxyl

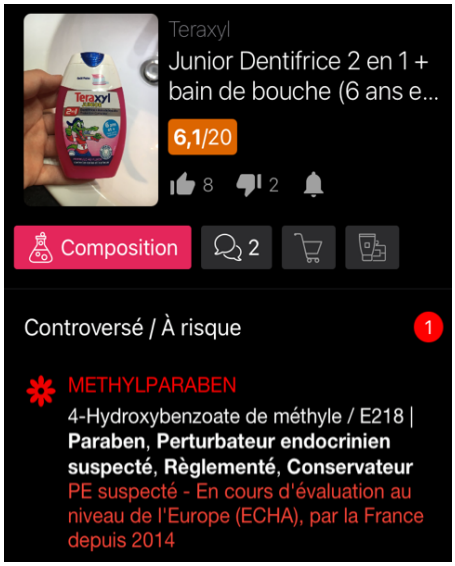


Figure 16 : Avis INCI Beauty pour le Teraxyl

Figure 17 : Avis QuelCosmetic pour le Teraxyl

Appréciations du dentifrice Teraxyl® :

L'application YUKA lui donne la note de 76/100, pour laquelle il est jugé excellent. Nous remarquons que le méthylparabène y est mentionné comme comportant un « risque faible ».

L'application INCI Beauty lui attribue la note de 6,1/20. Quant à elle, elle classe le méthylparabène dans la catégorie « ingrédients à risque / controversés (PE suspecté) ».

L'application QuelCosmetic n'attribue pas de note aux cosmétiques scannés, mais répertorie les produits dans des catégories de couleurs. Ce dentifrice fait alors partie de la catégorie dite « verte », spécifiant qu'aucun risque n'est identifié pour tous les individus sans distinction d'âge. Plus spécifiquement, elle classe le méthylparabène dans les produits « pouce vert ».

De même, l'application CLEAN Beauty ne donne pas de note aux cosmétiques mais attire l'attention du consommateur sur la présence d'ingrédients controversés suspectés tels le méthylparabène.

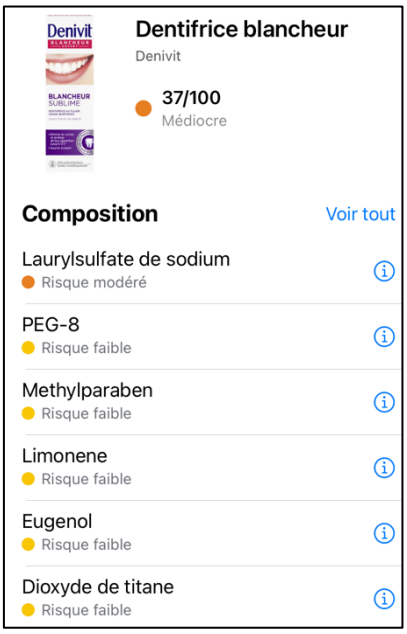


Figure 18 : Avis YUKA pour le Denivit

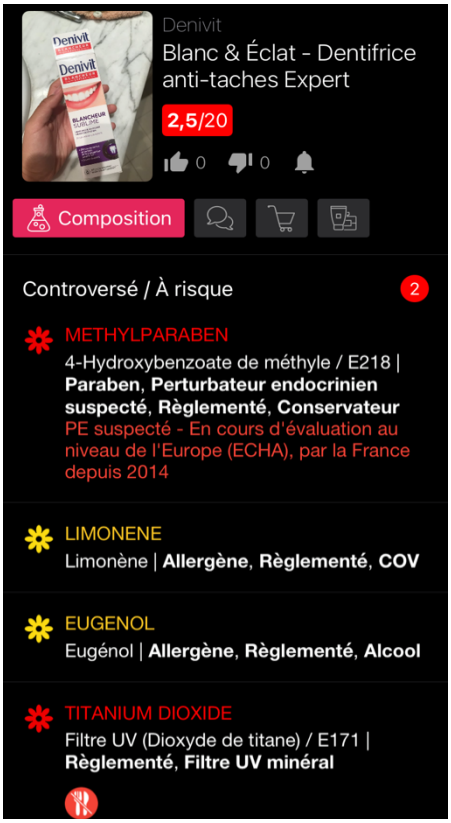


Figure 19 : Avis INCI Beauty pour le Denivit

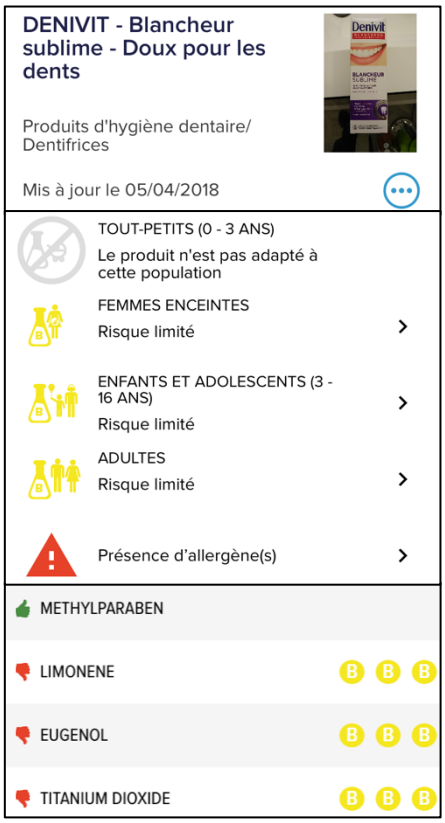


Figure 20 : Avis QuelCosmetic pour le Denivit

<u>Appréciations pour le dentifrice Denivit® :</u>

L'application YUKA attribue la note de 37/100, le jugeant « médiocre ».

- Elle mentionne le méthylparabène dans la catégorie « risque faible ».
- Le dioxyde de titane est également décrit comme présentant un « risque faible ».

L'application INCI Beauty attribue la note de 2,5/20.

- Le méthylparabène est décrit comme « ingrédient à risque / controversés (PE suspecté) ».
- Le dioxyde de titane est également pour cette application un « ingrédient à risque / controversés ».

D'après QuelCosmetic, aucune note n'est donnée mais le dentifrice Denivit est catégorisé parmi les produits « jaunes », dont le risque est limité pour les adultes, les femmes enceintes et les enfants et adolescents. Y est aussi mentionnée la présence d'allergènes.

- Le méthylparabène se voit attribuer un « pouce vert ».
- Tandis que le dioxyde de titane présente un « pouce rouge ».

CLEAN Beauty n'attribue pas de note non plus mais mentionne la présence d'ingrédients controversés détectés.

- Comme précédemment, le méthylparabène est dit « perturbateur endocrinien suspecté ».
- Le dioxyde de titane est décrit comme un « cancérigène suspecté ».

En comparaison, nous remarquons que pour une même substance, ces applications d'aide au choix des cosmétiques n'attribuent par la même appréciation et ne la classent pas toutes dans les mêmes catégories de « nocivité ». Effectivement, le méthylparabène par exemple se voit décrit comme présentant un « risque faible » pour YUKA tandis que QuelCosmétic lui attribue un pouce vert, ce qui peut porter le consommateur à confusion. De ce fait, nous pouvons reprocher à ces applications leur manque d'unicité face aux perturbateurs endocriniens.

De plus, elles ne semblent pas aptes à établir une réelle échelle de nocivité permettant de classer les différentes molécules les unes par rapport aux autres. Par exemple, l'application QuelCosmetic, qui classe les ingrédients avec des pouces de couleur, attribue un pouce vert au méthylparabène mais un pouce rouge à l'eugénol alors que le parabène semble à ce jour plus controversé que l'eugénol (jusqu'alors décrié pour son pouvoir allergène). En comparaison, l'application INCI Beauty classe le méthylparabène dans une catégorie plus nocive que l'eugénol, ce qui prouve que les classements entre ingrédients dépendent de l'appréciation des développeurs de ces applications.

Par ailleurs, pour QuelCosmetic, le dioxyde de titane se voit attribuer un pouce rouge également tandis que le méthylparabène présente un pouce vert, alors qu'une fois encore, les preuves scientifiques tendent de manière équivalente à dire que ces deux produits sont nocifs pour le corps humain.

De plus, les concepteurs de ces applications ne semblent pas être experts en cosmétologie, ce qui peut remettre en cause leurs notations. Effectivement, sont-ils en mesure d'évaluer le degré de toxicité d'un ingrédient quand de véritables chercheurs en toxicologie parviennent difficilement à établir un lien de causalité entre une molécule et une perturbation endocrinienne ?

Finalement, nous pouvons nous demander comment les informations contenues dans les applications peuvent être gardées à jour étant donné qu'elles contiennent un nombre extrêmement important de références et que les compositions des cosmétiques sont amenées à changer très régulièrement. C'est ce que nous avons remarqué lors de notre comparaison des différences applications : l'application QuelCosmetic mentionnait notamment que ses données concernant les dentifrices scannés avaient été mises à jour le 05/04/2018.

Pour conclure, nous pouvons nous demander sur quoi est réellement basé le système de notation mis en évidence par ces applications. Effectivement, leurs notes ne semblent pas les équivalents concernant les substances potentiellement perturbatrices endocriniennes décrites précédemment.

C'est pourquoi les informations données par ces dernières semblent à prendre en compte avec modération.

D. PERSPECTIVES : LE DÉVELOPPEMENT D'UN DENTIFRICE SANS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Afin de comprendre la démarche des industriels dans leur production de dentifrices non toxiques, nous avons contacté une entreprise spécialisée dans les produits biodégradables et garantis sans perturbateurs endocriniens.

La motivation principale de cette entreprise est de réaliser un dentifrice qui soit écologique et non toxique pour l'être humain.

Elle s'est alors penchée sur les différentes formes de dentifrices déjà existantes : en pâte, en bâtonnets ou en crème. Les dentifrices sous forme de crèmes ou bâtonnets présentaient d'abord une problématique hygiénique : effectivement, les produits semblent contaminés par leur contact avec la brosse à dents lors de l'application. Concernant les pâtes dentifrices, leur gros désavantage est le manque de respect pour l'environnement et l'organisme, ainsi que la complexité des produits chimiques utilisés.

Finalement, pour répondre à ces problématiques, elle a pensé à une nouvelle forme de dentifrices : le dentifrice en poudre. Cette forme sèche permet d'éviter l'utilisation d'agents conservateurs tels que le parabène et antimicrobiens comme le triclosan, car l'absence de composés liquides ne permet pas le développement de micro-organismes.

CONCLUSION

Dans la vie quotidienne, nous sommes continuellement exposés à un nombre infini de composés potentiellement ou certainement perturbateurs endocriniens, de diverses manières. En effet, nous avons vu que ces derniers sont omniprésents dans notre environnement : du sol de la maison jusqu'aux médicaments et aliments que nous ingérons, en passant par les produits électroménagers et le dentifrice que nous utilisons.

Etant donnés les forts doutes concernant l'innocuité de certains composés, les scientifiques peuvent aujourd'hui établir un lien de corrélation entre l'exposition à ces substances et la survenue de troubles endocriniens par des approches épidémiologiques, telles que les études de cohorte. Cependant, si la corrélation semble avérée, ce type d'études ne permet pas d'établir un lien de causalité, du fait du grand nombre de facteurs de risques et de facteurs de confusion.

Effectivement, si à ce jour nombre d'études tendent à prouver la toxicité de ces produits quant à l'environnement et au corps humain, il nous est aujourd'hui impossible de déterminer avec certitude à quel danger nous sommes exposés, notamment par la multi-exposition au très long terme que nous subissons, et par notre incapacité à quantifier les si petites doses que nous absorbons.

De plus, dans un souci éthique, la plupart de ces études sont réalisées chez l'animal et il ne semble pas judicieux d'extrapoler leurs résultats à l'être humain, du fait de leurs différences de métabolisme et de sensibilités aux produits chimiques.

À propos des dentifrices et malgré la prise de conscience des industriels, de nouvelles études semblent nécessaires pour affiner nos connaissances en termes de toxicité et d'absorption des perturbateurs lors de l'exposition via les produits d'hygiène bucco-dentaire.

Toutefois, la pression des associations de consommateurs et l'intérêt que porte le citoyen lambda pour l'innocuité des produits qu'il utilise a déjà permis une prise de conscience des industriels en les poussant à incorporer des composés plus respectueux de la santé humaine dans leurs dentifrices. C'est ainsi que nous retrouvons sur de nombreux emballages les mentions « sans triclosan », « sans parabènes » ou encore « sans dioxyde de titane ».

BIBLIOGRAPHIE

1. Larousse Médical. Encyclopédie Larousse en ligne - endocrinologie [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/endocrinologie/12781

2. Brook CGD, Marshall NJ. Chapitre 1, Le système endocrinien. In: Endocrinologie. Bruxelles : DeBoeck Université; 1998 : 1-13.

3. Larousse Médical Encyclopédie Larousse en ligne - hormone [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/hormone/185887

4. Becher G, Bergman Å, Bjerregaard P, Bornman R, Brandt I, Heindel JJ, et al. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 [Internet]. World Health Organization; 2013 [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/

5. Mahoney MM, Padmanabhan V. Developmental programming: Impact of fetal exposure to endocrine-disrupting chemicals on gonadotropin-releasing hormone and estrogen receptor mRNA in sheep hypothalamus. Toxicol Appl Pharmacol. 1 sept 2010;247(2):98-104.

6. Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A. The endocrine system. Alcohol Health Res World. 1998;22(3):153-64.

7. Brook CGD, Marshall NJ. Chapitre 5, La thyroïde. In: Endocrinologie. Bruxelles : DeBoeck Université; 1998 : 84-9.

8. Vinatier C. "La glande thyroïde". [Notes fournies dans le cours d'endocrinologie de DO3], Université de Nantes, France. jan 2017.

9. Brook CGD, Marshall NJ. Chapitre 4, La glande surrénale. In: Endocrinologie. Bruxelles : DeBoeck Université; 1998 : 60-72.

10. Brook CGD, Marshall NJ. Chapitre 7, Le pancréas et les hormones gastrointestinales. In: Endocrinologie. Paris, France, Belgique: DeBoeck Université; 1998. p. 151-5.

11. Zhou Z-X, Wong C-I, Sar M, Wilson EM. The androgen receptor: an overview. In: Bardin CW, éd. Proceedings of the 1992 Laurentian Hormone Conference [Internet]. Boston: Academic Press; 1994 [cité 12 juin 2020]. p. 249-74. (Recent Progress in Hormone Research; vol. 49). Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125711494500179

12. Brook CGD, Marshall NJ. Chapitre 6, Endocrinologie de la reproduction. In: Endocrinologie. Bruxelles : DeBoeck Université; 1998 : 115-20.

13. Multigner L, Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. Arch Mal Prof Environ. déc 2008;69(5-6):710-7.

14. Inserm. Perturbateurs endocriniens: un enjeu d'envergure de la recherche [Internet]. 2020 [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/perturbateurs-endocriniens

15. McVey J. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. [Internet]. juin 2005. Disponible sur: https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-for-excellence-in-environmental-health-tracking/Third_Report.pdf

16. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. Perturbateurs endocriniens – Reproduction

et cancers hormono-dépendants. Presse Méd. janv 2016;45(1):63-72.

17. Inrs. Dossier : Perturbateurs endocriniens. Ce qu'il faut retenir - Risques. [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/ce-qu-il-faut-retenir.html

18. The Endocrine Disruption Exchange. Search the TEDX List [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list#sname=&searchfor=any&sortby=chemname&action=search&searchcats=all&sortby=chemname

19. Association Santé Environnement France. Les dialogues de lasef : spécial perturbateurs endocriniens. [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: https://www.asef-asso.fr/wp-content/uploads/2018/05/lesdialoguesdelasefPE2018web.pdf

20. Catherine Viguié, Nicole Hagen-Picard, Véronique Gayrard-Troy. Les perturbateurs endocriniens :enjeux pour le consommateur et défis scientifiques. Carrefours de l'Innovation Agronomique. Ecole d'ingénieur de Purpan, Toulouse, France, 28 novembre 2012.

21. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environ Toxicol Pharmacol. juill 2015;40(1):241-58.

22. Bergman Å, United Nations Environment Programme, World Health Organization. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors [Internet]. Geneva: WHO : UNEP; 2013 [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html

23. Communication dans l'organisme. Contact [Internet]. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: https://communicationsdanslorganisme-50.webself.net/contact

24. Laborie S. Exposition Humaine aux perturbateurs endocriniens par inhalation. [Thèse de doctorat spécialité Chimie, Environnement et Santé]. [France]: Ecole doctorale de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes; 2015

25. Kah O. Les perturbateurs endocriniens: ces produits qui en veulent à nos hormones. Collection Espace des sciences. P : Rennes : Apogée; 2016 : 15.

26. Chevalier N, Fenichel P. New Environmental endocrine disruptors: new diabetogens ? C R Biol. aout 2017; vol 340.

27. Science étonnante. Le bisphénol A peut-il être plus toxique à faible dose qu'à forte dose ? [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: https://scienceetonnante.com/2013/06/17/le-bisphenol-a-peut-il-etre-plus-toxique-a-faible-dose-qu-a-forte-dose/

28. Inrs. Perturbateurs endocriniens. Effets suspectés sur la santé - Risques. [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html

29. GreenFacts. Endocrine Disruptors: 4. Do EDCs affect human health? [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: http://www.greenfacts.org/en/endocrine-disruptors/l-2/endocrine-disruptors-4.htm#1

30. Mauduit C, Florin A, Amara S, Bozec A, Siddeek B, Cunha S, et al. Effets à long terme des perturbateurs endocriniens environnementaux sur la fertilité masculine. Gynécol Obstétr Fertil. oct 2006;34(10):978-84.

31. Fénichel P, Brucker-Davis F. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risque ? Gynécol Obstétr Fertil. oct 2008;36(10):969-77.

32. Pillière F. Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. Encycl Med Chir (Paris), Pathologie professionnelle et de l'environnement [16-5376A-10], 2005.

33. Cicolella A. Introduction : l'enjeu des perturbateurs endocriniens. Colloque: Vers une dentisterie sans perturbateurs endocriniens. Paris : réseau environnement santé. juin 2016.

34. Folia M, Boudalia S, Ménétrier F, Decocq L, Pasquis B, Schneider C, et al. Oral homeostasis disruption by medical plasticizer component bisphenol A in adult male rats. The Laryngoscope. 2013;123(6):1405-10.

35. Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles M-A, Slama R. Prenatal exposure to phenols and growth in boys. Epidemiology. sept 2014;25(5):625-35.

36. Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y. Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. Toxicol Lett. juill 1995;78(2):101-6.

37. Li Y, Xing X, Wang H, Weng X, Yu S, Dong G. Dose-dependent effects of genistein on bone homeostasis in rats' mandibular subchondral bone. Acta Pharmacol Sin. janv 2012;33(1):66-74.

38. Watt J, Schlezinger JJ. Structurally-diverse, PPARγ-activating environmental toxicants induce adipogenesis and suppress osteogenesis in bone marrow mesenchymal stromal cells. Toxicology. mai 2015;331:66-77.

39. Lannoy C. Les perturbateurs endocriniens: état actuel des connaissances et médecine bucco-dentaire. [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Lilles. Unité de Formation et de Recherche d'Odontologie; 2017.

40. Leite GAS, Sawan RMM, Teófilo JM, Porto IM, Sousa FB, Gerlach RF. Exposure to lead exacerbates dental fluorosis. Arch Oral Biol. juill 2011;56(7):695-702.

41. Weerheijm K. Molar Incisor Hypomineralisation (MIH). Eur J Paediatr Dent. oct 2003;4:114-20.

42. Babajko S, Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Berdal A. Disruption of Steroid Axis, a new paradigm for Molar Incisor Hypomineralization (MIH). Front Physiol. mai 2017;8:343.

43. Goldberg M. Perturbateur endocrinien: Le bisphénol A. 2 mai 2017 [cité 10 nov 2020]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1120742/perturbateur-endocrinien-le-bisphenola

44. Jedeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ, Loiodice S, Marciano C, Kirkham J, et al. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. Am J Pathol. juill 2013;183(1):108-18.

45. Fischman SL. The history of oral hygiene products: how far have we come in 6000 years? Periodontol 2000. oct 1997; vol 15 : 7-14.

46. Larousse Définitions : dentifrice - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dentifrice/23648

47. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réglementation des produits cosmétiques [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Reglementation-des-produits-cosmetiques/(offset)/3

48. Consoglobe. Planetoscope - Statistiques : Consommation de tubes de dentifrice en France [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: https://www.planetoscope.com/Commerce/1163-consommation-de-tubes-de-dentifrice-en-france.html

49. Rouhaud W. Le point sur les dentifrices. [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche d'Odontologie; 2010.

50. Airoldi A. Le marché du Dentifrice [Internet]. prezi.com. 2015 [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: https://prezi.com/tcceekjxgeua/le-marche-du-dentifrice/

51. Larousse. Définitions : excipient - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/excipient/31990

52. Larousse. Encyclopédie Larousse en ligne - principe actif [Internet]. [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/principe_actif/15528

53. Techno-Sciences.net. Triclosan : définition et explications [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Triclosan.html

54. Dhillon GS, Kaur S, Pulicharla R, Brar SK, Cledón M, Verma M, et al. Triclosan: current status, occurrence, environmental risks and bioaccumulation potential. Int J Environ Res Public Health. mai 2015;12(5):5657-84.

55. Daughton CG, Ternes TA. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? Environ Health Perspect. 1999;107:32.

56. McBain AJ, Bartolo RG, Catrenich CE, Charbonneau D, Ledder RG, Gilbert P. Effects of Triclosan-containing rinse on the dynamics and antimicrobial susceptibility of in vitro plaque ecosystems. Antimicrob Agents Chemother. nov 2003;47(11):3531-8.

57. Gilbert P, McBain AJ. Literature-based evaluation of the potential risks associated with impregnation of medical devices and implants with Triclosan. Surg Infect dec 2002;3(Suppl. 1) : S9-S21.

58. Riley P, Lamont T. Triclosan/copolymer containing toothpastes for oral health. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 [cité 20 déc 2020];(12). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010514.pub2/full

59. Gaffar A, Scherl D, Afflitto J, Coleman EJ. The effect of triclosan on mediators of gingival inflammation. J Clin Periodontol. 1995;22(6):480-4.

60. Rossi AD, Ferreira DCA, Silva RAB da, Queiroz AM de, Silva LAB da, Nelson-Filho P, et al. Antimicrobial activity of toothpastes containing natural extracts, chlorhexidine or triclosan. Braz Dent J. 2014;25(3):186-90.

61. La Commission Européenne. Décision de la Commission du 9 décembre 2014 établissant les critères écologiques pour l'attribution du label écologique de l'Union Européenne aux produits cosmétiques à rincer. Journal officiel de l'Union Européenne [Internet]. 9 déc 2014; Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014D0893&from=FR

62. Sandborgh-Englund G, Adolfsson-Erici M, Odham G, Ekstrand J. Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. J Toxicol Environ Health A. déc 2006;69(20):1861-73.

63. Queckenberg C, Meins J, Wachall B, Doroshyenko O, Tomalik-Scharte D, Bastian B, et al. Absorption, pharmacokinetics, and safety of triclosan after dermal administration.

Antimicrob Agents Chemother. janv 2010;54(1):570-2.

64. Schweizer HP. Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. FEMS Microbiol Lett. 1 août 2001;202(1):1-7.

65. Yazdankhah SP, Scheie AA, Høiby EA, Lunestad B-T, Heir E, Fotland TØ, et al. Triclosan and antimicrobial resistance in bacteria: An Overview. Microb Drug Resist. juin 2006;12(2):83-90.

66. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, et al. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. Streams, 1999−2000: a national reconnaissance. Environ Sci Technol. 1 mars 2002;36(6):1202-11.

67. Ho JCH, Hsiao CD, Kawakami K, Tse WKF. Triclosan (TCS) exposure impairs lipid metabolism in zebrafish embryos. Aquat Toxicol. avr 2016;173:29-35.

68. Kumar V, Chakraborty A, Kural MR, Roy P. Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan. Reprod Toxicol. avr 2009;27(2):177-85.

69. Ena L, Lim JS, Son JY, Park YJ, Lee YH, Kim JY, et al. Evaluation of subchronic exposure to triclosan on hepatorenal and reproductive toxicities in prepubertal male rats. J Toxicol Environ Health A. juin 2018;81(11):421-31.

70. Dayan AD. Risk assessment of triclosan [Irgasan®] in human breast milk. Food Chem Toxicol. janv 2007;45(1):125-9.

71. Allmyr M, Adolfsson-Erici M, McLachlan MS, Sandborgh-Englund G. Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. Sci Total Environ. déc 2006;372(1):87-93.

72. Koeppe ES, Ferguson KK, Colacino JA, Meeker JD. Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007–2008. Sci Total Environ. févr 2013;445-446:299-305.

73. Cullinan MP, Palmer JE, Carle AD, West MJ, Seymour GJ. Long term use of triclosan toothpaste and thyroid function. Sci Total Environ. févr 2012;416:75-9.

74. Honkisz E, Zieba-Przybylska D, Wojtowicz AK. The effect of triclosan on hormone secretion and viability of human choriocarcinoma JEG-3 cells. Reprod Toxicol. 1 nov 2012;34(3):385-92.

75. Forte M, Mita L, Cobellis L, Merafina V, Specchio R, Rossi S, et al. Triclosan and bisphenol a affect decidualization of human endometrial stromal cells. Mol Cell Endocrinol. févr 2016;422:74-83.

76. Inhibition of 11β-HSD2 Expression by triclosan via induction of apoptosis in human placental syncytiotrophoblasts | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: https://academic.oup.com/jcem/article/100/4/E542/2815151?login=true

77. Den Hond E, Tournaye H, De Sutter P, Ombelet W, Baeyens W, Covaci A, et al. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility: a case–control study in male subfertility patients. Environ Int. 1 nov 2015;84:154-60.

78. Zhu W, Zhang H, Tong C, Xie C, Fan G, Zhao S, et al. Environmental exposure to triclosan and semen quality. Int J Environ Res Public Health. févr 2016;13(2):224.

79. Wang C-F, Tian Y. Reproductive endocrine-disrupting effects of triclosan: population

exposure, present evidence and potential mechanisms. Environ Pollut. nov 2015;206:195-201.

80. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF

81. Larousse. Définitions : cosmétique - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cosm%C3%A9tique/19545

82. CSSC - L'Observatoire des Cosmétiques - Lexique cosmétique [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: https://cosmeticobs.com/fr/articles/lexique-cosmetique-5/cssc-639

83. Règlement (UE) No 358/2014 de la comission du 9 avril 2014 - modifiant les annexes II et V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32014R0358

84. Halden Rolf U., Lindeman Avery E., Aiello Allison E., Andrews David, Arnold William A., Fair Patricia, et al. The Florence statement on triclosan and triclocarban. Environ Health Perspect. juin 2017; 125(6):064501.

85. Haman C. Les parabènes dans l'eau : introduction dans l'environnement, occurence et toxicité. [Thèse d'exercice]. [Lorraine]: Université de Lorraine. Unité de Formation et de Recherche de Pharmacie; 2014. [Internet]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_HAMAN_CAMILLE.pdf

86. Greenfacts. Les parabènes utilisés dans les produits cosmétiques [Internet]. [cité 23 déc 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/docs/citizens_parabens_fr.pdf

87. Lee H-B, Peart TE, Svoboda ML. Determination of endocrine-disrupting phenols, acidic pharmaceuticals, and personal-care products in sewage by solid-phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry. J Chromatogr A. 11 nov 2005;1094(1):122-9.

88. Park Y-D, Jang J-H, Park J-E, Kim JH, Kim E-C, Song Y-J, et al. Analysis of parabens in dentifrices and the oral cavity. Biomed Chromatogr. 2014;28(12):1692-700.

89. Błędzka D, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. Environ Int. 1 juin 2014;67:27-42.

90. Tavares RS, Martins FC, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J, Peixoto FP. Parabens in male infertility—Is there a mitochondrial connection? Reprod Toxicol. 1 janv 2009;27(1):1-7.

91. Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. Food Chem Toxicol. 1 déc 2002;40(12):1807-13.

92. Darbre PD, Byford JR, Shaw LE, Horton RA, Pope GS, Sauer MJ. Oestrogenic activity of isobutylparaben in vitro and in vivo. J Appl Toxicol. 2002;22(4):219-26.

93. Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (Parabens) are estrogenic. Toxicol Appl Pharmacol. 1 nov 1998;153(1):12-9.

94. Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. Toxicol Sci. mars 2000;54(1):138-53.

95. Barr L, Metaxas G, Harbach C a. J, Savoy LA, Darbre PD. Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to

sternum. J Appl Toxicol. 2012;32(3):219-32.

96. Aker AM, Watkins DJ, Johns LE, Ferguson KK, Soldin OP, Anzalota Del Toro LV, et al. Phenols and parabens in relation to reproductive and thyroid hormones in pregnant women. Environ Res. 1 nov 2016;151:30-7.

97. Règlement (UE) No 1004/•2014 de la comission du 18 septembre 2014 - modifiant l'annexe V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques [Internet]. [cité 26 déc 2020]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32014R1004

98. Le règlement « Parabènes – Butyl-Propyl » - L'Observatoire des Cosmétiques - La règlementation cosmétique [Internet]. [cité 26 déc 2020]. Disponible sur: https://cosmeticobs.com/fr/articles/la-reglementation-cosmetique-18/le-reglement-%20parabenes-butyl-propyl-nnbsp10042014-2511

99. Bailly M. Parabènes et risque de cancer. [Internet]. [cité 26 déc 2020]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/420-%20Parabenes.ce.aspx

100. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Dioxyde de titane. [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane

101. Mercier-Bonin M, Despax B, Raynaud P, Houdeau E, Thomas M. Exposition orale et devenir dans l'intestin des nanoparticules alimentaires : exemple de l'argent et du dioxyde de titane. Cah Nutr Diététique. 1 sept 2016;51(4):195-203.

102. Oberdörster G. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology. J Intern Med. 2010;267(1):89-105.

103. Hong F, Wang Y, Zhou Y, Zhang Q, Ge Y, Chen M, et al. Exposure to TiO2 nanoparticles induces immunological dysfunction in mouse testitis. J Agric Food Chem. janv 2016;64(1):346-55.

104. Hong F, Zhou Y, Zhao X, Sheng L, Wang L. Maternal exposure to nanosized titanium dioxide suppresses embryonic development in mice. Int J Nanomedicine. août 2017;12:6197-204.

105. Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, Coméra C, Gaultier E, Dupuy J, et al. Food-grade TiO 2 impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. Sci Rep. janv 2017;7(1):40373.

106. Sénat. Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-765_mono.html

107. ADEME Agence de la Transition Ecologique. Labels Environnementaux | Particuliers | Agir pour la transition écologique [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: https://agirpourlatransition.ademe.fr/particuliers/labels-environnementaux#labelsrow-3

108. EUR-Lex. Règlement (CE) n° 834/2007 du Conseil du 28 juin 2007 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques et abrogeant le règlement (CEE) n° 2092/91 [Internet]. OJ L, 32007R0834 juill 20, 2007. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg/2007/834/oj/fra

109. Ministère de l'Economie, des Finances et de la Relance. Comprendre les labels bios [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/particuliers/comprendre-labels-bios

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Courbe dose-effet d'une hormone

Figure 2 : Les deux types de récepteurs

Figure 3 : La réponse biologique en fonction du nombre de récepteurs hormonaux

Figure 4 : Les principales glandes du système endocrinien

Figure 5 : L'axe thyroïdien

Figure 6 : L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique masculin

Figure 7 : l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique féminin

Figure 8 : Exemple de mécanisme d'action d'un perturbateur endocrinien : effet antagoniste

Figure 9 : Variations pharmacologiques de la réponse en fonction de la dose attribuée

Figure 10 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'Homme

Figure 11 : Photographies montrant des tâches opaques sur les surfaces de molaires et incisives permanentes

Figure 12 : Formule chimique du triclosan

Figure 13 : Logo de l'écolabel européen

Figure 14 : Logo du label biologique Cosmébio

Figure 15 : Avis YUKA pour le Teraxyl

Figure 16 : Avis INCI Beauty pour le Teraxyl

Figure 17 : Avis Quelcosmetic pour le Teraxyl

Figure 18 : Avis YUKA pour le Denivit

Figure 19 : Avis INCI Beauty pour le Denivit

Figure 20 : Avis Quelcosmetic pour le Denivit

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les hormones hypothalamiques et leurs hormones adénohypophysaires correspondantes

Tableau 2 : Formules chimiques des principales molécules de la famille des parabènes

Tableau 3 : Répartition des dentifrices relevés

ANNEXES

DENTIFRICES POUR ADULTES CLASSIQUES	**PARABENE**	**DIOXYDE DE TITANE**	**TRICLOSAN**
Oral b gencives purify		X	
Oral b extra fraicheur répare gencive et émail		X	
Oral b extra fraicheur sensibilité et gencives		X	
Oral b complete			
Oral b pro-expert			
Oral b pro-expert dents sensibles		X	
Oral b pro-expert blancheur saine			
Oral b pro-expert soin gencive		X	
Oral b sensibilité et gencives calm blancheur		X	
Oral b 3d-white luxe intense		X	
Oral b 3d-white perfection			
Oral b 3d-white whiteningtherapy avec charbon		X	
Oral b pure activ soin essentiel			
Elmex sensitive nettoyage fraicheur		X	
Elmex sensitive blancheur		X	
Elmex anti-caries blancheur		X	
Tonigencyl force gencives		X	
Tonigencyl action sensibilité		X	
Sanogyl soin gencives		X	
Sanogyl soin global			
Sanogyl soin blancheur		X	
Sanogyl huiles essentielles gencives			
Sanogyl huiles essentielles blancheur			
Parodontax soin blancheur		X	
Parodontax soin quotidien		X	
Parodontax soin fraicheur			
Parodontax soin herbal		X	
Parodontax complete protection		X	
Sensodyne rapide action extra fresh		X	
Sensodyne rapide action blancheur			
Sensodyne multi protection blancheur		X	
Sensodyne soin gel fraicheur intense			
Sensodyne soin anti caries		X	
Sensodyne sensibilité et gencive		X	
Sensodyne action anti-tartre		X	
Vademecum blancheur et plantes végan 97% origine naturelle		X	
Vademecum expert complet 98% origines naturelles			
Colgate naturel extracts fraicheur ultime		X	
Colgate natural extracts huile de graine de chanvre			
Colgate natural extracts brillance intense charbon		X	

Love beauty and planet blancheur detox			
Love beauty and planet blancheur éclat			
Signal white now detox blancheur instantanée argile			
Signal white now detox blancheur instantanée argile et charbon			
Signal white nom protection complète		X	
Signal intégral 8 nature elements charbon blancheur et detox			
Signal intégral 8 white		X	
Signal intégral 8 nature elements bicarbonate faicheur et détox			
Signal intégral 8 nature elements herbal soin gencives			
Signal protection caries			
Signal anti-tartre			
Signal intégral 8 nature elements coco blancheur			
Signal intégral 8 fresh naturals		X	
Signal intégral 8 fresh resist+		X	
Signal white now gold		X	
Signl white now ice cool		X	
Signal système blancheur charbon actif			
Signal intégral 8 interdentaire			
Signal soin fraicheur et blancheur			
Signal haleine pure		X	
Signal tres pres		X	
Signal système blancheur			
Auchan herbal			
Auchan triple protection		X	
Auchan intense freshness			
Auchan dentifrice		X	
Colgate total fraicheur active		X	
Colgate maxpure			
Colgate total whole mouth health		X	
Colgate total soin complet blancheur		X	
Colgate max white expert			
Aquafresh pure white menthe givrée		X	
Aquafresh triple protection		X	
Aquafresh triple action + blancheur		X	
Aquafresh triple protection menthe fraiche		X	
Aquafresh active white		X	
Denivit blancheur sublime	X	X	
Denivit anti-taches intense	X	X	
Email diamant douceur argile			
Email diamant rouge l'original		X	
Teraxyl fraicheur menthe			
Teraxyl dentifrice blancheur		X	

<u>Annexe 1</u> : les dentifrices pour adultes classiques référencés et les substances controversées qu'ils contiennent

DENTIFRICES POUR ADULTES BIOLOGIQUES	**PARABENE**	**DIOXYDE DE TITANE**	**TRICLOSAN**
Vademecum bio sensibilties		X	
Vademecum bio protection complete		X	
Colgate smile for good whitening			
Pulpe de vie protection totale			
Pulpe de vie blancheur			
Dentavie haleine fraiche			
Dentavie gencives sensibles			
Signal bio fraicheur naturelle			
Signal bio protection naturelle			
Auchan bio protection email et gencives			

Annexe 2 : liste des dentifrices pour adultes biologiques référencés et les substances controversées qu'ils contiennent

DENTIFRICES POUR ENFANTS CLASSIQUES	**PARABENE**	**DIOXYDE DE TITANE**	**TRICLOSAN**
Elmex anti-caries junior 6-12 ans			
Elmex anti-caries junior 0-6 ans			
Colgate 6 ans et plus			
Auchan kids 6 ans et plus			
Signal 7 ans et plus			
Teraxyl junior 6 ans et plus	X		
Auchan kids 2 ans et plus			
Teraxyl junior 6 ans et plus	X		
Teraxyl junior 1-6 ans	X		
Aquafresh dent de lait 2-5 ans		X	
Aquaresh dentifrice junior 6-8 ans		X	
Oral b kids 3 ans et plus			

Annexe 3 : liste des dentifrices pour enfants classiques référencés et les substances controversées qu'ils contiennent

DENTIFRICES POUR ENFANTS BIOLOGIQUES	**PARABENE**	**DIOXYDE DE TITANE**	**TRICLOSAN**
Vademecum bio 6 ans et plus			
Signal bio 7 ans et plus			
Signal bio 3-6 ans			

Annexe 4 : liste des dentifrices pour enfants référencés et les substances controversées qu'ils contiennent

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Vu le Président du Jury,

Vu et permis d'imprimer

Vu le Doyen,

Pr Bernard GIUMELLI

JOANNET (Louise). – Produits d'hygiène bucco-dentaire et perturbateurs endocriniens : état des lieux et conduite à tenir. 57 f. ; ill. ; tabl. ; 109 ref. ; 30cm (Thèse : Chir. Dent : Nantes : 2021)

Résumé :

L'harmonie du système endocrinien est fondamentale au bon fonctionnement de l'organisme humain. Malheureusement, avec les progrès technologiques et l'évolution de la chimie, nous avons vu apparaître des molécules dites « perturbatrices endocriniennes ».

Les perturbateurs endocriniens sont des substances soupçonnées d'altérer le fonctionnement du système endocrinien. Ils sont omniprésents dans notre environnement et notamment dans les produits cosmétiques que nous utilisons, tels que les dentifrices.

Effectivement, parabène, triclosan et dioxyde de titane sont couramment utilisés dans les produits d'hygiène bucco-dentaires et leur innocuité semble aujourd'hui controversée.

Après avoir expliqué les principes généraux de l'endocrinologie et de la perturbation endocrinienne, ce travail détaillera les principales substances perturbatrices endocriniennes présentes dans les dentifrices afin d'en déceler leurs risques pour la santé humaine.

Rubrique de classement : Santé publique

Mots clés MeSH :

- Perturbateurs endocriniens / Endocrine disruptors
- Dentifrices / Dentifrices
- Parabènes / Parabens
- Triclosan / Triclosan
- Dioxyde de titane / Titanium dioxide

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN

Assesseur : Madame le Docteur Catherine RICHARD

Directeur : Monsieur le Docteur Frédéric DENIS

Co-directeur : Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Adresses de l'auteur :

louise.joannet@gmail.com 3 rue Kervégan, 44 000 NANTES