



**HAL**  
open science

# Effets perturbateurs endocriniens du Triclosan chez l'être humain : revue systématique de la littérature

Marie Duret

► **To cite this version:**

Marie Duret. Effets perturbateurs endocriniens du Triclosan chez l'être humain : revue systématique de la littérature. Chirurgie. 2017. dumas-01561760

**HAL Id: dumas-01561760**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01561760>**

Submitted on 13 Jul 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
Collège des Sciences de la Santé  
UFR des Sciences Odontologiques

Année 2017

N°47

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par Marie DURET

Née le 21 Février 1990 à TALENCE (33)

Le 24 Mai 2017

**Effets perturbateurs endocriniens du Triclosan  
chez l'être humain : Revue systématique de la littérature**

Directeur de Thèse

Docteur Yves DELBOS

Membres du Jury

Président	Mme. M-J. BOILEAU	Professeur des Universités
Directeur	M. Y. DELBOS	Maitre de Conférences des Universités
Rapporteur	Mme. E. ARRIVE	Maitre de Conférences des Universités
Assesseur	Mme E. GAROT	Assistante Hospitalo-Universitaire

# UNIVERSITE DE BORDEAUX

<b>Président</b>	M. TUNON DE LARA Manuel
<b>Directeur de Collège des Sciences de la Santé</b>	M. PELLEGRIN Jean-Luc

## COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

<b>Directrice</b>	Mme BERTRAND Caroline	58-02
<b>Directrice Adjointe – Chargée de la Formation initiale</b>	Mme ORIEZ-PONS Dominique	58-01
<b>Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche</b>	M. FRICAIN Jean-Christophe	57-02
<b>Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales</b>	M. LASSERRE Jean-François	58-02

### ENSEIGNANTS DE L'UFR

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-02
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-03
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Cécile	BADET	Sciences biologiques	57-03
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-02
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Stéphane	CHAPENOIRE	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M,	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Raphael	DEVILLARD	Odontologie conservatrice- Endodontie	58-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-02
M.	Dominique	GILLET	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Dominique	ORIEZ	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	PELI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Sciences biologiques	57-03
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Sciences biologiques	57-03
M.	Eric	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

### **ASSISTANTS**

Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Wallid	BOUJEMAA AZZI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Melle	Camille	BOULÉ-MONTPEZAT	Odontologie pédiatrique	56-01
Melle	Anaïs	CAVARÉ	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Hubert	CHAUVEAU	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Mathieu	CONTREPOIS	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Baptiste	CULOT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cédric	FALLA	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Agathe	GREMARE	Sciences biologiques	57-03
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Adrien	LASTRADE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Alexandre	MARILLAS	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Emmanuel	MASSON-REGNAULT	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Marie	MÉDIO	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Meriem	MESFIOUI	Parodontologie	57-01
Mme	Darrène	NGUYEN	Sciences biologiques	57-03
M.	Ali	NOUREDDINE	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Antoine	PEPELUT	Parodontologie	57-01
Mme	Charlotte	RAGUENEAU	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Noëlla	RAJONSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Clément	RIVES	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Thibaut	ROULLAND	Prothèse dentaire	58-02
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Audrey	SAY LIANG FAT	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03

# REMERCIEMENTS

A notre Présidente de Thèse

Madame le Professeur Marie-José BOILEAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Orthopédie Dento-Faciale 56-02

*Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie également pour votre enseignement tout au long de ma formation. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.*

A notre Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Yves DELBOS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Odontologie Pédiatrique 56-01

*Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci également pour votre soutien, votre enseignement et votre gentillesse. Veuillez trouver dans ces pages le témoignage de ma plus grande gratitude.*

A notre Rapporteur de Thèse

Madame le Docteur Elise ARRIVE

Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Prévention Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie  
Légale 56-03

*Je vous remercie d’avoir accepté de corriger ce travail. Merci pour votre aide, vos conseils et votre disponibilité tout au long de sa réalisation. Veuillez trouver dans ce travail l’expression de ma plus grande estime.*

A notre Assesseur de Thèse

Madame le Docteur Elsa GAROT

Assistante Hospitalo-Universitaire – Praticien Hospitalier

Sous-section Odontologie Pédiatrique 56-01

*Je vous remercie d’avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Veuillez trouver dans ces pages l’expression de ma sincère reconnaissance.*

A ma Famille,

Mes Parents, Anne-Marie & Jean-François, mon Frère, Jonathan,  
*Pour votre soutien, vos sacrifices, votre amour.*

Ma Tante, Marie-Rose, ma Cousine Sophie,  
*Pour votre générosité et votre affection.*

A mes Amis,

Mes amies de promo, Elodie, Anne-Laure, Médiatrice,  
Constance, Pauline,  
*Pour votre amitié, nos bons moments partagés, nos belles années  
d'étude.*

Laureen,  
*Pour notre amitié, nos souvenirs d'enfance, notre collocation.*

Laura,  
*Pour notre amitié, notre rencontre et nos folles soirées.*

Mélanie, Elodie,  
*Pour notre amitié, nos bons souvenirs et nos années lycée.*

Mes copains de promo avec qui j'ai partagé WEI, Rallye et  
autres soirées, les moments d'hôpital, les TP : Clément, Adrien,  
Annabelle, Anne N., Anne K., Sarah, Zaco, Nina, etc... et tous ceux  
que je ne cite pas mais avec qui je garde de joyeux souvenirs.

## TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations .....	10
Introduction .....	12
1. Présentation du Triclosan .....	13
1.1 Généralités .....	13
1.2 Propriétés Physiques et Chimiques .....	13
1.3 Utilisations et réglementation.....	15
1.3.1 Utilisation du Triclosan dans l'Union Européenne.....	15
1.3.2 Utilisation dans les Produits Cosmétiques et d'Hygiène .....	16
1.3.3 Utilisation dans les produits de santé bucco-dentaire et avantages.....	17
2. Revue Systématique de la littérature : le rôle du Triclosan en tant que perturbateur endocrinien sur l'être humain.....	18
2.1 Contexte / Justification / Problématique .....	18
2.2 Objectif.....	19
2.3 Méthodes.....	19
2.3.1 Critères de sélection des études.....	19
2.3.2 Stratégie de Recherche dans Pubmed.....	19
2.3.3 Stratégie de Recherche dans ScienceDirect .....	19
2.3.4 Stratégie de Recherche dans Scopus .....	20
2.3.5 Extraction des données et synthèse .....	20
2.3 Résultats.....	20
2.3.1 Sélection des études.....	20
2.3.2 Description des études .....	27
2.3.3 Effets du TCS sur la thyroïde .....	27
2.3.4 Effets du TCS sur le système reproducteur féminin, le développement fœtal chez la femme enceinte .....	28

2.3.5 Effets du TCS sur le système reproducteur masculin .....	30
2.3.6 Effets cancérigènes du TCS.....	31
2.3.7 Effets du TCS sur la stéroïdogénèse et la détoxification cellulaire.....	32
2.4 Discussion.....	33
Conclusion.....	36
Annexes .....	37
Annexe 1 – Phénomène de décidualisation chez la femme .....	37
Annexe 2 – Le cycle cellulaire et Apoptose.....	37
Annexe 3 – Les cancers hormono-dépendants .....	38
Annexe 4 – La Stéroïdogénèse.....	39
Annexe 5 – La détoxification cellulaire.....	40
Annexe 6 – Le récepteur nucléaire PXR et les Cytochromes P450.....	40
Références .....	42

## **Liste des abréviations**

11 $\beta$ -HSD2 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase 2

ADN Acide DésoxyriboNucléique

ARNm Acide RiboNucléique messenger

$\beta$ -hCG Hormone Chorionique Gonadotrope Humaine (*Human chorionic gonadotropin*)

BPA Bisphénol-A

CAS *Chemical Abstracts Service*

CSPC Comité Scientifique des Produits de Consommation

CSSC Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs

CYP17 Cytochrome P450 17

CYP19 Cytochrome P450 19 ou Aromatase

CYP3A4 Cytochrome P450 3A4

E2 Œstradiol (*17 $\beta$ -estradiol*)

EINECS Inventaire Européen des Substances chimiques Commerciales Existantes  
*European INventory of Existing Commercial chemical Substances*

ER Récepteurs des Œstrogènes (*Estrogen receptors*)

FSH Hormone Folliculo-Stimulante

HAS Haute Autorité de Santé

IGFBP-1 *Insulin-like growth factor-binding protein 1*

IL6 Interleukine 6

IMRaD *Introduction, Methods, Results, and Discussion*

LH Hormone Lutéinisante (*Luteinizing hormone*)

MeSH *Medical Subject Headings*

NHANES *National Health and Nutrition Examination Survey*

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PRL Prolactine

PXR *Pregnane X Receptor*

SGH Système Général Harmonisé

SHBG *Sex Hormone-Binding Globulin*

T3 Triiodothyronine

T4 Thyroxine

TCS Triclosan

TSH Thyréostimuline (*Thyroid-Stimulating Hormone*)

UE Union Européenne

UICPA Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

## **Introduction**

La notion de « perturbateur endocrinien » (ou aussi « leurre hormonal », « xénohormone », « *endocrine disruptor* » en anglais) naît à la fin du XX<sup>e</sup> siècle des travaux (1) de Theo Colborn, zoologiste, épidémiologiste et théoricienne américaine.

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) donne une définition simple de perturbateur endocrinien, soit « une substance ou un mélange exogène qui altère les fonctions du système endocrinien et qui, par conséquent, a des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, sa descendance ou ses (sous-)populations ». (2)

Ces substances peuvent être naturelles (les phyto-œstrogènes) ou pour la majeure partie d'entre elles, synthétiques (les produits chimiques d'origine artificielle).

L'intérêt du public et des responsables politiques pour les perturbateurs endocriniens a grandi à mesure qu'ils ont pris conscience de leur existence. Car, en effet, la présence de ces substances dans notre environnement, parmi bien d'autres toxiques et polluants, est aujourd'hui une réalité.

Ainsi, de nombreux travaux scientifiques ont mis en lumière, ces deux dernières décennies, le rôle de perturbateurs endocriniens de divers composants. Nous citerons entre autres le Bisphénol A (utilisé dans les résines composites dentaires...) ou les Phtalates (utilisés dans les gants, l'enrobage des médicaments,...).

Notre travail portera sur un autre composant, un agent antibactérien, présent dans 10% des dentifrices et bains de bouche commercialisés en France selon l'Institut Noteo qui a enquêté sur 15 000 produits en 2013 : le Triclosan (TCS).

Il est suspecté, via l'expérimentation animale notamment, de participer au déséquilibre hormonal de l'organisme suite à sa bio-accumulation.

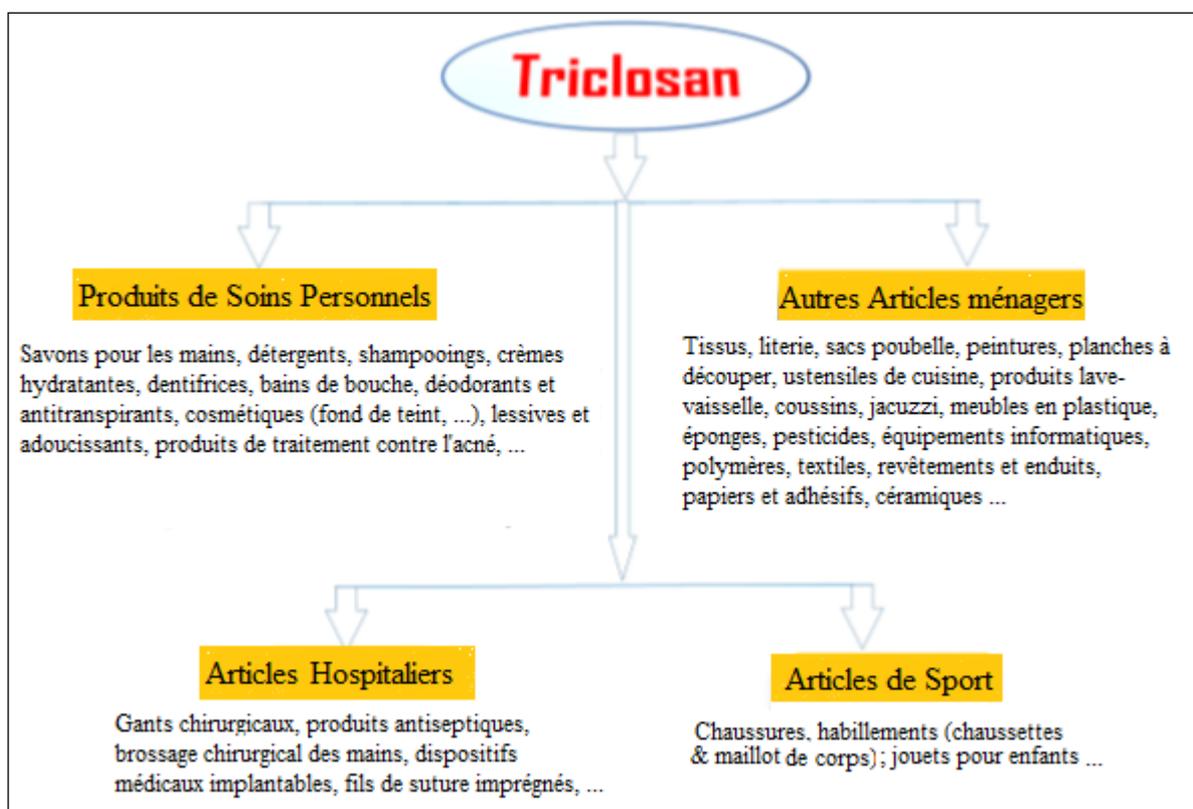
Quand est-il chez l'être humain ? Après une brève présentation de ce composé, nous tenterons de répondre à cette question à travers une revue systématique de la littérature scientifique.

# 1. Présentation du Triclosan

## 1.1 Généralités

Le triclosan (TCS) est un agent antibactérien et antifongique à large spectre utilisé depuis les années 1970 pour le lavage chirurgical des mains à l'hôpital mais dont l'utilisation commerciale a été étendue massivement dans les années 90' dans les produits de consommation courante. (3)

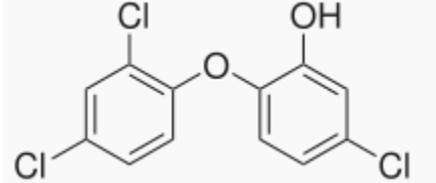
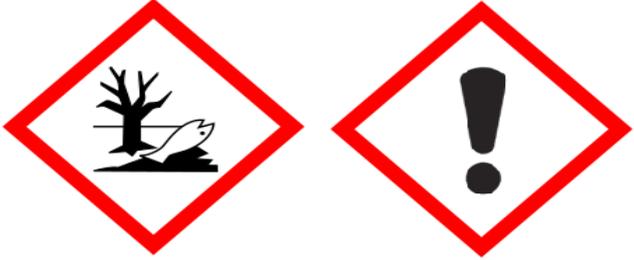
Il est alors utilisé comme antiseptique, désinfectant et conservateur dans les produits cosmétiques, savons, déodorants, dentifrices, bains de bouche, détergents, médicaments mais est également incorporé dans les articles textiles (vêtements, produits de literie...), les plastiques (ustensile de cuisine, jouets, sacs poubelles...), les peintures...(3) **Figure 1**



**Figure 1- Utilisations variées du Triclosan (3)**

## 1.2 Propriétés Physiques et Chimiques

Le triclosan, aussi appelé 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy) phénol est un composé organique de synthèse de la famille des organochlorés. Ses principales caractéristiques chimiques et physiques sont résumées dans le **Tableau 1**.(4)

<b>Formule brute</b>	$C_{12}H_7Cl_3O_2$
<b>Nomenclature UICPA</b> (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée)	5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy) phénol
<b>Autres noms</b>	2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphényl éther
<b>Catégorie</b>	Produit organique
<b>Sous-Catégorie</b>	Phénol
<b>Formule Semi-développée</b>	
<b>Apparence</b>	Poudre Blanche Cristalline
<b>N° CAS</b> (Chemical Abstracts Service)	3380-34-5
<b>N° EINECS</b> (European INventory of Existing Commercial chemical Substances)	222-182-2
<b>Masse Molaire</b>	289.54 g/mol
<b>Densité</b>	1.49 g/cm <sup>3</sup>
<b>Température de fusion</b>	54 à 57°C (129,2–134,6°F ; 327–330K)
<b>Température d'ébullition</b>	120°C (248°F ; 393K)
<b>Solubilité</b>	Très soluble dans les solutions alcalines et dans de nombreux solvants organiques
<b>Solubilité dans l'eau</b>	10 mg/L à 20°C (68°F ; 293K)
<b>Solubilité différentielle LogP (Log Kow)</b>	4,76
<b>Constante d'acidité pKa</b>	7,9
<b>Identification SGH</b> (Système Général Harmonisé)	 H315 ; H319 ; H400 ; H410
<b>Noms Commerciaux</b> (Liste non exhaustive)	Lexol 300, Irgasan DP 300, Ster-Zac, FAT 80'023, CH 3565, GP41-353, Irgacare MP

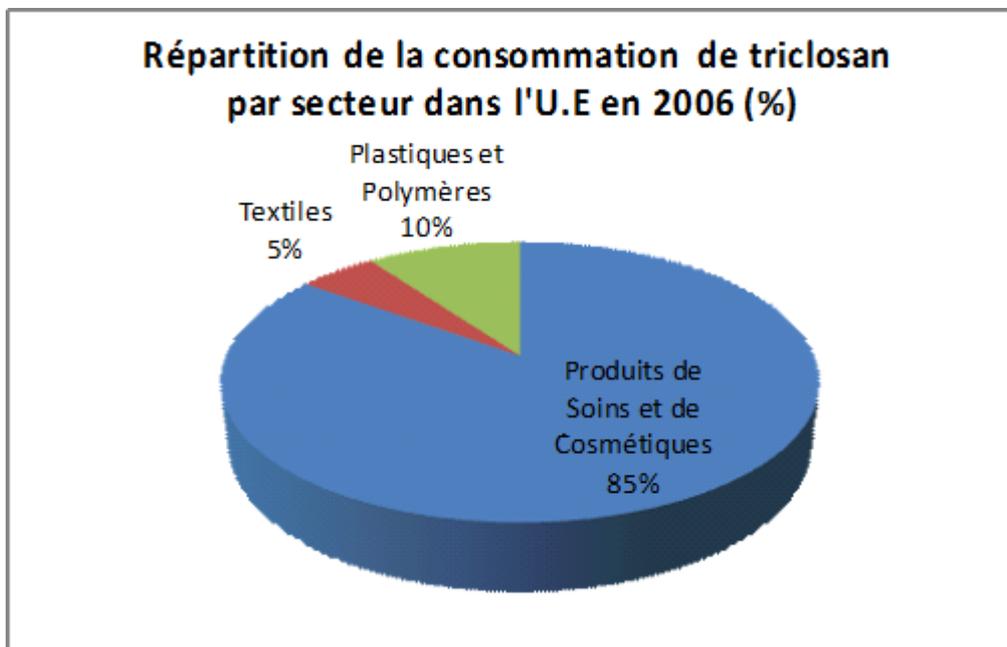
**Tableau 1- Principales caractéristiques physico-chimiques du Triclosan(4)**

## 1.3 Utilisations et réglementation

### 1.3.1 Utilisation du Triclosan dans l'Union Européenne

D'après le compte-rendu du Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC), le TCS est principalement utilisé dans 3 domaines en 2006 (5) :

- les produits de soins, d'hygiène et cosmétiques
- le traitement des textiles
- les polymères, plastiques (dont matériaux de contact alimentaire)



**Figure 2- Répartition de l'utilisation du Triclosan par secteur dans l'U.E en 2006**

Du fait des évolutions récentes de la réglementation, il semblerait que la majorité des usages du TCS se partagent entre les produits cosmétiques et d'hygiène et, dans une moindre mesure, le domaine textile.

En effet, le 19 mars 2010, la Commission Européenne a adopté la décision 2010/169/UE qui interdit l'utilisation du TCS comme additif dans les denrées alimentaires et dans la fabrication des matériaux et objets en matière plastique destinés au contact avec les denrées alimentaires, afin d'éviter la banalisation de son utilisation et l'émergence de résistances bactériennes aux antimicrobiens (antibiotiques surtout). (6)

### 1.3.2 Utilisation dans les Produits Cosmétiques et d'Hygiène

Le TCS a été inscrit en 1986 dans la Directive européenne sur les cosmétiques (76/768/CEE) pour être utilisé comme conservateur dans les produits cosmétiques à des concentrations allant jusqu'à 0,3%.

Le Comité Scientifique des Produits de Consommation (CSPC) a considéré que l'utilisation continue du TCS 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 ; cet avis a été confirmé par le CSSC.(5,7)

Le CSPC a cependant estimé que l'utilisation du TCS à une concentration maximale de 0,3% dans les dentifrices, les savons pour les mains, les savons pour le corps/gels de douche, les déodorants, les poudres pour le visage et les fonds de teint était sans danger.(7)

Le CSSC a jugé que d'autres utilisations du TCS dans les produits pour les ongles destinés à être utilisés pour le nettoyage des ongles des mains et des pieds avant l'application de préparations pour ongles artificiels, à une concentration maximale de 0,3%, et dans les bains de bouche, à une concentration maximale de 0,2%, ne présentaient pas de risques pour le consommateur.(5)

Depuis le 30 octobre 2014, jugé dangereux par la Commission Européenne, le TCS ne peut plus entrer dans la fabrication des produits de rasage suivant le règlement UE N°358/2014.(8)  
Le **Tableau 2** ci-dessous résume les utilisations autorisées du TCS dans l'U.E. aujourd'hui.

Identification de la substance				Conditions	
Nom chimique/DCI	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro EINECS	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi
5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy) phénol	Triclosan	3380-34-5	222-182-2	a) Dentifrices Savons pour les mains Savons pour le corps/gels de douche Déodorants (autres que sous forme de sprays) Poudres pour le visage et fond de teint	a) 0.3%
				Produits pour les ongles destinés au nettoyage des ongles des mains et des pieds avant l'application de préparations pour ongles artificiels b) Bains de bouche	b) 0.2%

**Tableau 2- Utilisations et concentrations maximales en TCS dans les produits de soins d'hygiène et cosmétiques autorisées dans l'Union Européenne.**

### 1.3.3 Utilisation dans les produits de santé bucco-dentaire et avantages

En France, on retrouve le TCS dans les dentifrices et bains de bouche des gammes SANOGYL® et COLGATE Total® par exemple.(9–12) Il est ajouté en tant qu'ingrédient actif pour la prévention de la maladie parodontale (gingivite et parodontite), grâce à ses propriétés antimicrobiennes sur la flore buccale.

Les dentifrices COLGATE TOTAL® contiennent 0,30% de TCS, soit la concentration maximale autorisée.

Une revue Cochrane a été réalisée en 2013 pour évaluer les effets sur la santé bucco-dentaire de l'utilisation d'un dentifrice contenant du TCS associé à un copolymère (permettant de réduire la quantité de TCS éliminé lors du rinçage ou dans la salive) et au fluorure (un minéral qui prévient la formation de caries dentaires), par rapport à l'utilisation d'un dentifrice au fluorure sans TCS/copolymère.(13)

Cette revue comprend 30 études publiées entre 1990 et 2012, dans lesquelles 14 835 participants ont été aléatoirement désignés pour recevoir un dentifrice fluoré avec ou sans TCS/copolymère. Le dentifrice utilisé dans la plupart de ces études est commercialisé par le fabricant COLGATE®.

Les preuves produites démontrent des effets bénéfiques à l'utilisation d'un dentifrice au fluorure associant du TCS et un copolymère en comparaison avec un dentifrice au fluorure sans TCS/copolymère. Ont été constatées : (13)

- une réduction de 22% de la plaque dentaire
- une réduction de 22% de la gingivite
- une réduction de 48% des saignements des gencives
- une réduction de 5% des caries dentaires.

En termes de sécurité, cette revue ne rapporte pas d'effets systémiques observables suite à l'utilisation d'un dentifrice contenant du TCS mais explique également que les essais contrôlés randomisés ne sont pas des modèles d'étude appropriés pour évaluer cela.

Le TCS est également utilisé en tant qu'adjuvant bactériostatique dans les résines composites dentaires (ex : Telio® CS Inlay / Telio® CS Onlay d'Ivoclar Vivadent® pour l'obturation provisoire des cavités d'inlays ou d'onlays).

## **2. Revue Systématique de la littérature : le rôle du Triclosan en tant que perturbateur endocrinien sur l'être humain**

### **2.1 Contexte / Justification / Problématique**

L'utilisation du TCS concerne des domaines multiples et variés mais il est surtout utilisé depuis 40 ans pour ses propriétés biocides ; il a longtemps été considéré comme un antimicrobien bien toléré et sûr.

Cependant, il a été montré qu'une exposition continue du corps humain au TCS via les produits d'hygiène et produits ménagers mène à sa diffusion et à sa bio-accumulation dans l'organisme. Il peut être absorbé par voie orale, cutanée et inhalatoire (14,15).

De plus en plus de recherches se sont portées sur ce composé chimique dès lors que des preuves de bio-accumulation dans les fluides et tissus humains ont été apportées.

Il est donc établi que le TCS est détecté dans les urines, le sang mais également le lait maternel, le foie, le cerveau, le tissu adipeux (15–22). Sa présence dans le lait maternel a soulevé des inquiétudes concernant la sécurité des nourrissons.

Il est suggéré que les produits d'hygiène bucco-dentaire sont probablement le moyen le plus important d'exposition au TCS chez l'adulte, car le fait d'utiliser du dentifrice contenant du TCS entraîne une absorption importante et rapide de celui-ci par la muqueuse orale. (23)

Chez l'être humain, la concentration plasmatique maximale suite à l'administration de TCS par voie orale est atteinte entre 1 à 3 heures mais il ne s'accumule pas dans le sang, il est ensuite métabolisé dans sa forme conjuguée puis excrété par les reins, moins de 24 heures après exposition. (15,24)

L'absorption buccale de TCS à partir d'un bain de bouche à 0,03% a été calculée. Des sujets ont reçu 15 ml de bain de bouche contenant du TCS ou un rinçage oral placebo à utiliser deux fois par jour pendant 21 jours. Puis des échantillons de sang et de plaque dentaire ont été prélevés 1 et 4 heures après le rinçage. Ainsi, la dose quotidienne moyenne de rétention de TCS était de 0,660 mg, ce qui correspond à 7,33% de la dose initiale. (25)

Jusqu'à maintenant de nombreuses études ont utilisé l'expérimentation animale et environnementale pour montrer la toxicité ou l'innocuité du TCS. Il est devenu une nouvelle source de contaminants anthropiques répandus dans le milieu aquatique. (17,26)

Les résultats indiquent qu'il a la capacité à altérer la fonction hormonale d'un organisme vivant, cela a été prouvé in vivo et in vitro, chez les poissons (27), les amphibiens (28) et les mammifères (29–32), faisant de lui un perturbateur endocrinien.

Cependant, chaque espèce possédant des caractéristiques physiologiques propres, il reste difficile d'évaluer la reproductibilité des mécanismes observés dans le modèle animal à l'être humain, plus particulièrement en termes de sensibilité aux perturbateurs endocriniens.

## 2.2 Objectif

L'objectif de cette étude était de faire une synthèse des données scientifiques récentes sur le potentiel rôle de perturbateur endocrinien imputé au TCS chez l'être humain, à travers une revue scientifique de la littérature.

## 2.3 Méthodes

Pour répondre à notre problématique, une revue systématique de la littérature a été réalisée en mars 2017 à partir des différentes bases de données à disposition : Pubmed, ScienceDirect, Scopus et à partir des références des articles identifiés.

### 2.3.1 Critères de sélection des études

Nos critères d'inclusion concernaient :

- les articles écrits en anglais ou en français
- les études portant sur l'être humain, in vivo et/ou in vitro
- les articles scientifiques avec formulation claire des objectifs, matériel et méthodes, résultats et discussion, « modèle IMRaD »

Nos critères d'exclusion intéressaient :

- les articles dont la publication est antérieure à l'année 2000
- les études portant sur l'animal et l'environnement

Une première sélection a été réalisée à partir des titres et résumés et une seconde à partir des textes des articles.

### 2.3.2 Stratégie de Recherche dans Pubmed

Pour la base de données électronique Pubmed, nous avons procédé avec l'équation de mots-clés suivante :

("triclosan"[MeSH Terms] AND "endocrine disruptors"[MeSH Terms] AND "humans"[Filter])

### 2.3.3 Stratégie de Recherche dans ScienceDirect

Pour cette base de données, notre équation était :

« TITLE-ABSTR-KEY(*triclosan*) and TITLE-ABSTR-KEY(*endocrine disruptors*) »

Nous avons sélectionnés les publications postérieures à l'année 2000, appliqués nos critères d'inclusion et d'exclusion et utilisés les sources suivantes :

- Biochimie, Génétiques et Biologie Moléculaire
- Immunologie et Microbiologie
- Médecine et Odontologie
- Pharmacologie, Toxicologie et Sciences Pharmaceutiques

#### 2.3.4 Stratégie de Recherche dans Scopus

Pour la base de données électronique Scopus, notre équation était :

« (TITLE-ABS-KEY (*triclosan*) AND TITLE-ABS-KEY (*endocrine disruptors*)) »

Nous avons sélectionné les publications postérieures à l'année 2000 et pour le type de document, les articles de journaux uniquement.

Nous avons limité la recherche aux domaines suivants :

- Médecine
- Biochimie, Génétique et Biologie Moléculaire
- Pharmacologie, Toxicologie et Pharmaceutiques
- Immunologie et Microbiologie

#### 2.3.5 Extraction des données et synthèse

Les principales caractéristiques de ces articles, leurs objectifs et principaux résultats ainsi que leur évaluation sont synthétisés à l'aide de tableaux.

Nous avons jugé la qualité des articles à partir des grades de recommandations (Grades A, B, C) de la Haute Autorité de Santé (HAS).

## 2.3 Résultats

#### 2.3.1 Sélection des études

Nous avons obtenu dans Pubmed, une liste initiale (liste 0) de 24 articles avec cette équation. Un article concernait l'animal malgré l'utilisation du filtre «*humans* ». Nous avons ainsi obtenu 16 articles (liste 1) après avoir appliqué nos critères.

Nous avons ensuite sélectionné les articles (liste 2) sur la base des titres et résumés. Les articles traitant sur la pharmacocinétique du TCS, sa présence ou distribution dans les différents tissus et/ou fluides humains, les protocoles de détection et de mesure du TCS ont

été exclus pour ne s'intéresser qu'à ceux traitant du rôle de perturbateur endocrinien. Nous avons gardé 6 articles.

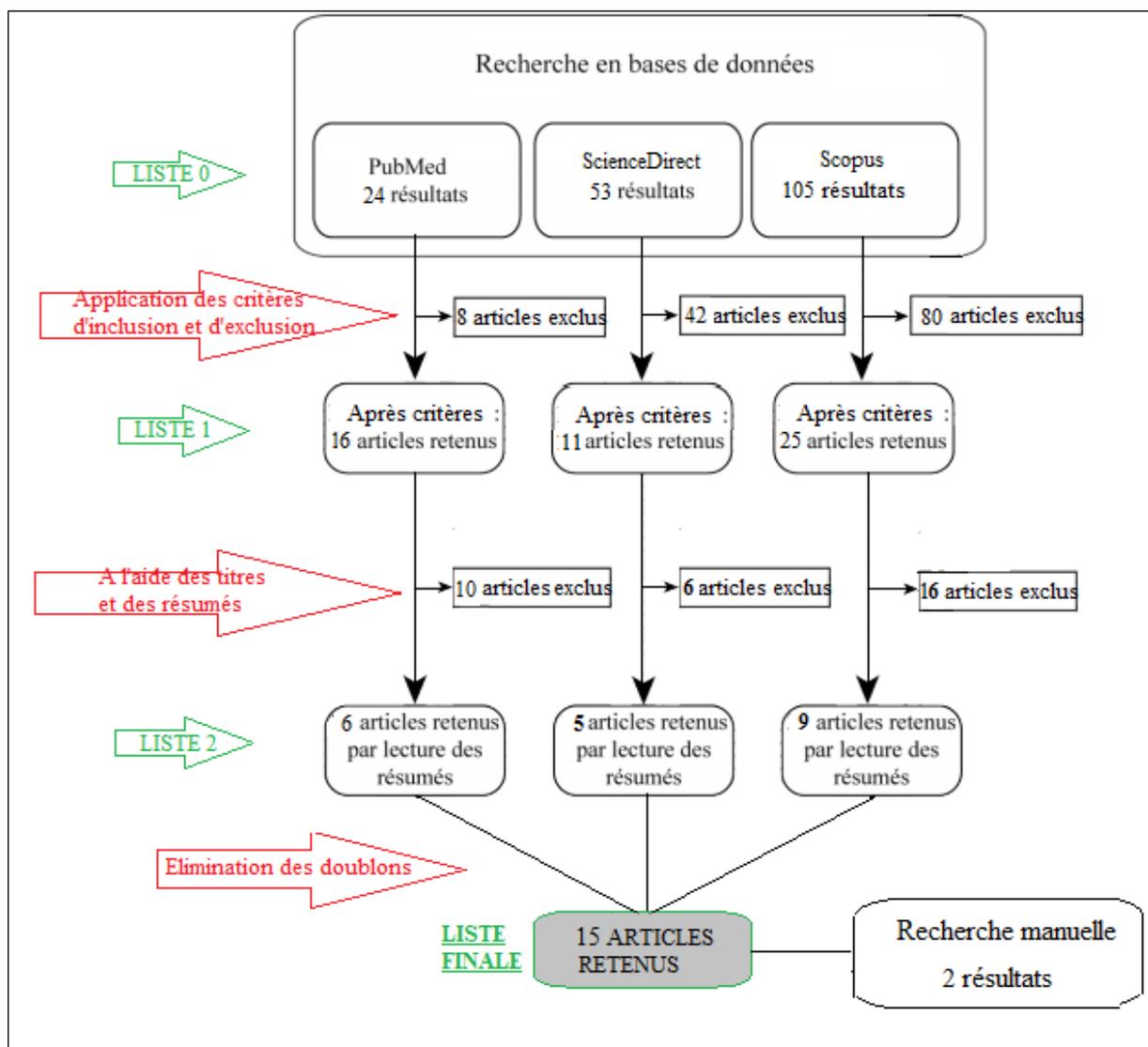
Pour la base de données ScienceDirect nous avons obtenu une liste 0 de 53 articles puis nous avons appliqué nos critères d'inclusion et d'exclusion pour obtenir une liste 1 de 11 articles. Nous avons ensuite effectué un second tri à l'aide des titres et résumés pour obtenir 5 articles (liste 2).

Enfin, pour la base de données Scopus, notre équation nous a permis d'obtenir une première liste 0 de 105 résultats. Suite aux critères d'inclusion et d'exclusion nous avons une liste 1 de 25 articles. A l'aide des titres et résumés, nous en gardions 9 pour cette base de données.

Certains articles ont été retrouvés dans plusieurs bases de données, en enlevant les doublons, nous avons obtenu une liste de 13 articles.

Notre recherche manuelle à partir des références des articles sélectionnés a permis d'identifier deux articles.

La liste finale comprenait 15 articles. **Figure 3 Tableau 3**



**Figure 3- Diagramme du flux de recherche de la revue systématique**

**Tableau 3 – Caractéristiques et résultats des études incluses dans la revue systématique**

Réf.	Titre	Période de l'étude / Année de Publication	Schéma de l'étude	Fonction étudiée	Objectifs	Résultats/Conclusion	Niveau de preuve
[33]	Relationship between urinary triclosan & parabens concentrations & serum thyroid measures in NHANES 2007-2008	2007-2008 / Janvier 2013	Etude Transversale	Thyroïde	Evaluer la relation entre exposition au triclosan, aux parabens et fonction thyroïdienne sur 1831 sujets.	Le TCS ne montre pas de lien particulier avec les hormones thyroïdiennes à l'exception d'une augmentation de concentration de l'hormone T3 (triiodothyronine) constatée chez les adolescents (+3.8%)	C
[34]	Human Exposure to Triclosan via Toothpaste does not change CYP3A4 Activity or Plasma Concentrations of Thyroid Hormones	Non Renseigné / Mai 2009	Essai Clinique	Thyroïde / Détoxification cellulaire	Étudier chez l'adulte si l'utilisation d'un dentifrice contenant du TCS provoque une induction du CYP3A4 ou une diminution des taux plasmatiques circulants des hormones thyroïdiennes sur 14 jours.	Il n'y a pas de différences significatives ni des taux d'hormones TSH, T3 et T4 ni sur l'induction du CYP3A4 avant et après l'exposition expérimentale au dentifrice. Cependant, l'échantillon est très petit et le temps d'exposition court ; d'autres études sont nécessaires	B
[35]	Long term use of triclosan toothpaste and thyroid function	Non Renseigné / Décembre 2011	Essai Clinique	Thyroïde	Evaluer les effets de l'utilisation à long terme d'un dentifrice contenant 0.30% de TCS sur la thyroïde chez 132 sujets.	Il n'y a aucune preuve que l'utilisation continue sur 4 ans d'un dentifrice contenant du TCS entraîne des effets notables sur la fonction thyroïdienne.	B

[36]	Triclosan and bisphenol a affect decidualization of human endometrial stromal cells	Non Renseigné / Juin 2012	Etude Expérimentale In Vitro	Appareil Reproducteur Féminin et grossesse	Examiner les effets du TCS et du BPA sur les cellules stromales de l'endomètre humain et leur habileté à altérer le programme physiologique de celui-ci.	Le TCS est capable d'interférer avec la voie moléculaire des marqueurs de la décidualisation : il augmente l'expression des gènes et aussi les taux de protéines IGFBP-1 et PRL, amplifiant l'effet de la progestérone.  Il stimule la migration des cellules stromales de l'endomètre mais ne modifie pas leur prolifération.	A
[37]	The effect of triclosan on hormone secretion and viability of human choriocarcinoma JEG-3 cells.	Non Renseigné / Juin 2012	Etude Expérimentale In Vitro	Appareil Reproducteur Féminin et Grossesse	Etudier l'action du TCS sur la sécrétion de progestérone, d'œstradiol et d'hormone chorionique gonadotrope humaine ( $\beta$ -hCG) des cellules placentaires humaines (lignée JEG-3 utilisée comme modèle)	Le TCS est capable de modifier la production d'hormones placentaires et la survie des cellules JEG-3 : il stimule la sécrétion d'œstradiol, de progestérone et diminue celle de $\beta$ -hCG.  Il a un effet antiprolifératif et pro-apoptotique sur les cellules JEG-3 (et peut ainsi interférer avec le développement placentaire normal)	A
[38]	Inhibition of 11-HSD2 Expression by Triclosan via Induction of Apoptosis in Human Placental Syncytiotrophoblasts	Non renseigné / Février 2015	Etude Expérimentale In Vitro	Appareil Reproducteur Féminin et grossesse	Etudier les effets du TCS sur l'expression de 11-HSD2 et l'apoptose des cellules du syncytiotrophoblaste (un des tissus du placenta humain)	Le TCS peut atténuer l'expression de la 11 $\beta$ -HSD2 placentaire par induction de l'apoptose des cellules du syncytiotrophoblaste. Il y a un risque de perturbation de la barrière placentaire aux glucocorticoïdes et d'altération du développement fœtal.	A

[39]	Exposures to Endocrine-Disrupting Chemicals & Age of Menarche in Adolescent Girls in NHANES (2003–2008)	2003-2008 / Août 2012	Etude Transversale	Appareil Reproducteur Féminin et grossesse	Evaluer la relation entre exposition à différents composés dont le TCS et âge de ménarche chez 440 adolescentes âgées de 12 à 16 ans	Aucun lien entre exposition au TCS et âge de ménarche n'a été mis en évidence dans cette étude.	C
[40]	Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility	Mars 2005 à Avril 2010 / Février 2013	Etude Cas-Témoins	Appareil reproducteur masculin	Examiner le lien entre l'exposition à différents phénols dont le TCS et l'infertilité masculine idiopathique	Cette étude n'a pas trouvé de lien entre l'infertilité masculine idiopathique et le TCS (mais avec d'autres composés testés)	C
[41]	Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility : A case control study in male subfertility patients	Non Renseigné / Aout 2015	Etude Cas-Témoins	Appareil reproducteur masculin	Etudier si l'exposition à différents composés dont le TCS est associée à une augmentation de l'infertilité masculine. Mesurer les taux sériques d'hormones sexuelles pour comprendre les mécanismes sous-jacents	TCS est associé à une diminution du taux sérique d'inhibine B (sécrétée par les cellules de Sertoli) et à une augmentation du taux sérique de LH (sans doute liée à une dysfonction des cellules de Leydig). Le taux de testostérone ou la qualité du sperme ne semblent pas impactées par le TCS.	C
[42]	Environmental Exposure to Triclosan and Semen Quality	Novembre 2013 à Mars 2014 / Février 2016	Etude Transversale	Appareil reproducteur masculin	Etudier la relation entre exposition au TCS et qualité du sperme chez l'homme	Une association entre exposition au TCS et faible qualité du sperme a été observée dans cette étude ce qui laisse supposer que le TCS peut affecter la production de spermatozoïdes ainsi que leur morphologie.	C

[43]	Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle- and apoptosis-related genes via an estrogen receptor-dependent pathway	Non Renseigné / Avril 2014	Etude Expérimentale In Vitro	Cancérogenèse	Montrer les effets du TCS sur la croissance des cellules du cancer de l'ovaire, son action au niveau de la régulation des gènes associés au cycle cellulaire et à l'apoptose.	TCS augmente significativement la prolifération des cellules du cancer de l'ovaire, en favorisant l'expression des protéines pro-mitotiques (cycline D1) et en diminuant celle des protéines pro-apoptotiques (Bax, p21), et cela, via les récepteurs aux œstrogènes.	A
[44]	Progression of breast cancer cells was enhanced by endocrine-disrupting chemicals, triclosan and octylphenol via an estrogen receptor-dependent signaling pathway in cellular and mouse xenograft models	Non Renseigné / Mars 2014	Etude Expérimentale In Vitro	Cancérogenèse	Déterminer si le TCS est capable d'altérer l'expression de 2 régulateurs du cycle cellulaire, la cycline D1 et la protéine p21 des cellules tumorales humaines (sein) et sur modèle animal (souris) via une cascade de signalisation impliquant les récepteurs aux œstrogènes	Le TCS peut accélérer la croissance des cellules tumorales du sein chez l'être humain via son affinité pour les récepteurs aux œstrogènes.  Il altère l'expression des gènes codant pour la cycline D1 et la protéine p21 en favorisant la prolifération cellulaire.	A
[45]	The in vitro estrogenic activities of triclosan and triclocarban	Non Renseigné / Avril 2014	Etude Expérimentale In Vitro	Cancérogenèse	Étudier les effets œstrogène-like du TCS et du TCC via une série d'essais in vitro, sur cellules humaines	Le TCS peut être considéré comme un produit chimique « œstrogène-like » : augmentation de la prolifération des cellules MCF-7, et modifications de l'expression des protéines pS2 et ER $\alpha$ et de leurs ARNm.	A

[46]	Lignans bacteriocides and organochlorine compounds activate the human pregnane X receptor (PXR)	Non Renseigné / Mai 2005	Etude Expérimentale In Vitro	Stéroïdo-genèse et détoxification cellulaire	Evaluer la capacité de divers composants dont le TCS à activer le récepteur Pregnane X receptor (PXR), et ainsi activer la transcription du gène codant pour le Cytochrome CYP3A4 (impliqué dans le métabolisme stéroïdien et la détoxification des xénobiotiques)	Le TCS induit une augmentation de l'expression du gène PXR de manière significative (+46.18% à 1.10-5M) par rapport au composé témoin ; le métabolisme des hormones stéroïdes qu'il régule peut être altéré (effets potentiellement néfastes pour la santé) ainsi que la détoxification des xénobiotiques tels que les médicaments	A
[47]	The relevance of chemical interactions with CYP17 enzyme activity : Assessment using a novel in vitro assay	Non Renseigné / Février 2013	Etude Expérimentale In Vitro	Stéroïdo-genèse et détoxification cellulaire	Tester 38 composants de classes chimiques variées (dont le TCS) et supposés toxiques pour la reproduction et le développement, sur l'activité des enzymes CYP17 et CYP19.	Le TCS inhibe l'activité de l'aromatase CYP19 (enzyme responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes) des microsomes placentaires humains; il est donc susceptible d'affecter l'équilibre des hormones stéroïdiennes.	A

### 2.3.2 Description des études

Sur les articles sélectionnés, deux provenaient des Etats-Unis, six d'Europe (aucun de France), six d'Asie (dont quatre de Chine), un d'Océanie. **Tableau 4**

Huit études étaient de type étude expérimentale in vitro, deux étaient des essais cliniques, trois études de type transversales, deux études de type cas-témoins.

Nous avons trouvé pertinent de classer ces 15 articles suivant les différentes (dys)fonctions ou appareils du corps humain. Ainsi nous avons :

- 3 articles sur la fonction thyroïdienne
- 4 articles sur l'appareil reproducteur féminin et la grossesse
- 3 articles sur l'appareil reproducteur masculin
- 3 articles sur le processus de cancérogenèse
- 3 articles sur la stéroïdogenèse et détoxication cellulaire

EUROPE	BELGIQUE	1
	PAYS-BAS	1
	SUEDE	1
	POLOGNE	1
	ITALIE	1
	ROYAUME-UNI	1
AMERIQUE	ETATS-UNIS	2
ASIE	CHINE	4
	COREE DU SUD	2
OCEANIE	NOUVELLE-ZELANDE/AUSTRALIE	1
TOTAL		15

**Tableau 4 - Provenance des articles de la revue systématique**

### 2.3.3 Effets du TCS sur la thyroïde

Notre recherche avait sélectionné 3 articles.

Une étude transversale menée par la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) aux Etats-Unis en 2007-2008 sur 1831 sujets (352 adolescents et 1479 adultes) avait évalué la relation entre concentrations urinaires en TCS et parabens avec les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes : Thyroïdostimuline (TSH), Triiodothyronine (T3) et Thyroxine (T4). (33)

Il ressortait de cette analyse que le TCS ne montrait pas de lien particulier avec les hormones thyroïdiennes à l'exception d'une augmentation de concentration de l'hormone T3 constatée chez les adolescents (+3.8%)

Une étude expérimentale menée en Suède évaluait l'exposition quotidienne au TCS via l'utilisation de dentifrice sur 12 participants sains (5 hommes, 7 femmes) à court terme.(34)

Les participants avaient reçu l'instruction de se brosser les dents pendant 3 minutes avec 2 cm de dentifrice (Colgate Total®) deux fois par jour (matin et soir) pendant 14 jours.

Les résultats montraient qu'il n'y avait pas de différences significatives des taux d'hormones TSH, T3 et T4 avant et après l'exposition expérimentale au dentifrice.

Un essai clinique randomisé, en double aveugle, évaluait à long terme l'utilisation de dentifrice contenant du TCS. 132 participants étaient inclus, 64 utilisaient un dentifrice au TCS pendant 4 ans, 68 un dentifrice placebo.(35)

Deux échantillons de sérum avaient été prélevés chez chacun des participants, avant et après l'étude (Année 1 et Année 5) afin de mesurer les niveaux d'hormones thyroïdiennes (TSH, T3 et T4).

A Année 1, il n'y avait aucune différence significative des taux d'hormones mesurées chez les deux groupes.

A Année 5, il n'y avait aucune différence significative. On notait seulement que le taux de T4 était légèrement plus faible dans le groupe placebo qu'à Année 1 mais restait inchangé dans le groupe TCS.

Cette étude concluait que l'utilisation sur 4 ans d'un dentifrice au TCS ne menait pas à une perturbation significative de la fonction thyroïdienne.

#### 2.3.4 Effets du TCS sur le système reproducteur féminin, le développement fœtal chez la femme enceinte

Notre recherche avait sélectionné 4 articles.

Une expérience in vitro, en Italie, avait utilisé différentes concentrations de TCS et Bisphénol A (BPA) sur les cellules stromales de l'endomètre humain, indifférenciées ou soumises à la décidualisation (**Annexe 1**) pour évaluer leurs effets.(36)

Dans cet essai, le cycle physiologique de l'endomètre avait été simulé in vitro : les tissus d'endomètre (8 échantillons) avaient été obtenus par chirurgie gynécologique sur des patientes en phase proliférative du cycle menstruel.

L'expression des gènes codant pour les protéines impliquées dans la décidualisation avaient été évaluées après exposition au TCS (et séparément au BPA) : l'Insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-1), la prolactine (PRL), LEFTY et l'interleukine 6 (IL-6).

Les différentes phases du cycle cellulaire (**Annexe 2**) des cellules stromales, et leur migration avaient également été évaluées après exposition.

Les résultats indiquaient que le TCS était capable d'interférer avec la voie moléculaire des marqueurs de la décidualisation : il augmentait l'expression des gènes et aussi les taux de protéines IGFBP-1 et PRL, amplifiant l'effet de la progestérone. Il stimulait aussi la migration des cellules stromales de l'endomètre mais ne modifiait pas leur prolifération.

Une autre étude *in vitro* avait analysé les effets du TCS sur les sécrétions des cellules placentaires, essentiellement des hormones et protéines nécessaires au développement normal du fœtus et au maintien de la grossesse.(37)

Les hormones étudiées étaient la gonadotropine chorionique humaine ( $\beta$ -hCG), la progestérone et l'œstradiol des cellules JEG-3 (lignée cellulaire utilisée en laboratoire pour étudier la lignée placentaire humaine).

Les résultats montraient que le TCS était capable de modifier la production d'hormones placentaires et la survie des cellules JEG-3 : il stimulait la sécrétion d'œstradiol, de progestérone et diminuait celle de  $\beta$ -hCG.

Il avait un effet anti-prolifératif et pro-apoptotique sur les cellules JEG-3 (et pouvait ainsi interférer avec le développement placentaire normal).

Une étude *in vitro*, avait étudié l'action du TCS sur l'expression de l'enzyme  $11\beta$ -HSD2 des cellules du syncytiotrophoblaste humain (un des tissus composant le placenta).(38)

Les résultats indiquaient que le TCS pouvait induire l'apoptose des cellules du syncytiotrophoblaste réduisant ainsi le niveau de  $11\beta$ -HSD2.

Le taux de conversion du cortisol actif en cortisone inactive était de 67,9% dans le groupe témoin et de 22,5% dans le groupe TCS.

Il paraissait ainsi possible qu'une surexposition au TCS puisse nuire à la barrière placentaire exposant ainsi le fœtus à des niveaux anormalement élevés de glucocorticoïdes maternels et compromettant le développement fœtal.

Enfin, une étude transversale menée par la NHANES aux Etats-Unis avait enquêté sur l'influence de divers composés dont le TCS sur l'âge de ménarche chez 440 adolescentes de 12 à 16 ans.(39)

La question était de savoir si le TCS induisait une apparition plus précoce des premières règles chez les adolescentes.

Les participantes avaient fournies des informations via des questionnaires de santé génésique (notamment l'âge précis d'apparition des premières menstruations) et avaient passé un examen clinique. Enfin, des échantillons d'urine pour mesurer les taux des différents composés chimiques avaient été prélevés.

Aucun lien entre le TCS et un âge de ménarche précoce n'avait été mis en évidence dans cette étude, que ce soit avant ou après ajustement de l'indice de masse corporelle et de l'ethnicité.

### 2.3.5 Effets du TCS sur le système reproducteur masculin

Notre recherche avait retenu 3 études portant sur les effets perturbateurs du TCS et l'appareil reproducteur masculin. Les preuves apportées restaient cependant limitées, parfois contraires.

Ainsi, une étude cas-témoins ne trouvait pas de lien entre exposition au TCS et infertilité masculine idiopathique. Elle avait été conduite en Chine sur 877 hommes atteints d'infertilité idiopathique (soit des hommes, en couple dont la partenaire est saine et fertile, qui essayaient depuis au moins 12 mois d'obtenir un enfant sans succès, et ne souffrant pas de pathologies connues d'infertilité tels que cryptorchidie, varicocèle, orchite, obstruction des canaux déférents, micro-délétions du chromosome Y) et 713 hommes fertiles sains (contrôle).(40)

Sept composés phénoliques dont le TCS avaient été mesurés dans les urines des participants. Celui-ci possédait le taux le plus élevé parmi tous les composés, et était aussi élevé chez les patients cas que chez les patients témoin. Il n'était pas mis en cause.

Une seconde étude cas-témoins menée en Belgique sur 163 hommes sans infertilité congénitale, génétique ou acquise connue, était arrivée à la conclusion que le TCS pouvait avoir une influence sur les taux d'hormones sexuelles contenues dans le sérum.(41)

Deux échantillons de sperme avaient été collectés à une semaine d'intervalle pour chacun des 163 participants puis analysés (volume obtenu, concentration en spermatozoïdes, motilité). Deux groupes avaient été formés à partir des résultats de qualité du sperme : 40 cas (qualité dite faible) et 80 témoins (qualité normale) avaient été gardés.

Des échantillons de sang et d'urines avaient été collectés chez ces 120 individus (pour les mesures sériques de testostérone, FSH, SHBG, œstradiol, inhibine B et des différents composés chimiques).

Ainsi, il était mis en évidence que le TCS était associé à une diminution du taux d'inhibine B (hormone sécrétée par les cellules de Sertoli chez l'Homme) et une augmentation de la LH sérique (résultat d'un feedback négatif, par diminution de fonction des cellules de Leydig).

Cependant le taux de testostérone ou la qualité du sperme n'étaient pas impactées par le TCS, contrairement aux résultats obtenus dans les études animales.

Enfin, une étude transversale menée en Chine sur 471 participants avait évalué la relation entre exposition au TCS et qualité du sperme. Pour cela, un échantillon d'urine et un échantillon de sperme avaient été recueillies chez chacun des participants et analysés.(42)

Un lien entre exposition au TCS et mauvaise qualité du sperme avait été relevé, suggérant qu'il pouvait affecter la production de spermatozoïdes chez l'homme et leur morphologie normale. Cependant, des études supplémentaires étaient requises pour confirmer ou réfuter ces résultats.

### 2.3.6 Effets cancérigènes du TCS

Nous avons gardé trois études intéressantes, essentiellement des études expérimentales in vitro, sur cellules humaines. Elles avaient un point commun : elles portaient sur la capacité du TCS à mimer l'action des œstrogènes car leurs conformations chimiques sont très similaires.

Une première étude examinait l'impact du TCS (et du méthoxychlore, un pesticide, séparément) sur la croissance des cellules cancéreuses de l'ovaire, les cellules BG-1.(43)

L'hypothèse faite ici était : le TCS induirait la croissance des cellules cancéreuses ovariennes en perturbant directement les expressions des gènes codant les protéines Cycline D1, p21 et Bax. Il mimerait l'action de l'hormone sexuelle E2 (*17β-estradiol*) en se fixant aux récepteurs aux œstrogènes (ER) des cellules BG-1. (**Annexes 2 et 3**)

Après traitement de TCS sur les cellules BG-1, l'expression de la Cycline D1 était augmentée alors que les niveaux de p21 et Bax diminués (que ce soit l'ARNm ou la protéine elle-même).

Ces résultats indiquaient que le TCS pourrait accélérer la croissance des cellules du cancer de l'ovaire via une voie de signalisation médiée par les ER, en promouvant la progression du cycle cellulaire et en supprimant l'apoptose.

Une seconde étude expérimentale in vitro, s'était portée sur les cellules du cancer du sein. Similaire à la précédente, elle avait essayé de déterminer si le TCS (et l'Octyphénol) était capable d'altérer l'expression de deux régulateurs du cycle cellulaire, la Cycline D1 et la protéine p21 des cellules humaines MCF-7 (lignée de cellules tumorales mammaires la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein) via une cascade de signalisation dépendante des ER.(44) (**Annexes 2 et 3**)

Elle arrivait à la conclusion que le TCS augmentait l'expression du gène codant pour la cycline D1 et diminuait celle du gène codant pour la protéine p21 des cellules MCF-7. Le TCS augmentait le taux d'ARNm codant pour la cycline D1 via une voie de signalisation impliquant les ER.

Ainsi le TCS pourrait accélérer la prolifération des cellules du cancer du sein par altération de ces deux régulateurs, via son action œstrogène-like sur les ER.

Enfin, une étude s'était penchée sur ce caractère œstrogène-like du TCS à travers une série d'essais cliniques in vitro.(45)

Un premier test avait été utilisé, le test du gène rapporteur codant pour le récepteur aux œstrogènes (ER).

L'activité œstrogénique de l'œstradiol (E2) avait été utilisée en tant que contrôle. Ainsi le TCS induisait la transcription du gène codant pour les ER, 3.72 fois plus que l'œstradiol contrôle ce qui restait faible et inconsistant d'après l'étude.

Un autre test était donc utilisé : le test E-screen avait évalué l'effet prolifératif du TCS sur les cellules MCF-7 (lignée de cellules tumorales mammaires la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein).

Il induisait leur prolifération significativement (valeur de l'indice prolifératif = 1.8, il était de 2.30 pour le contrôle E2) pour des concentrations allant de  $1 \times 10^{-9}$  à  $1 \times 10^{-6}$ M. Puis le TCS devenait cytotoxique à la concentration de  $1 \times 10^{-5}$ M. Cela apportait des preuves d'une activité œstrogène-like même à faible concentration.

Un essai, au niveau moléculaire cette fois-ci, avait montré que le TCS augmentait l'expression de la protéine pS2 (marqueur immuno-histochimique du cancer du sein hormono-dépendant) qui répondait normalement à la voie des œstrogènes.

### 2.3.7 Effets du TCS sur la stéroïdogenèse et la détoxification cellulaire

Ces deux phénomènes physiologiques (**Annexes 4 et 5**) ont un point commun, ils font intervenir une très grande famille d'enzymes appelés les Cytochrome P450. Nous avons sélectionnés trois études sur ce sujet.

Un essai clinique in vitro réalisé au Royaume-Uni, sur cellules hépatiques humaines HuH7 examinait la capacité d'une vingtaine de composants (dont le TCS) à activer le récepteur nucléaire Pregnane X humain (PXR).(46)

L'étude révélait ainsi que le TCS agissait comme ligand avec une affinité modérée pour le PXR humain (46.2% d'induction supplémentaire par rapport au composant témoin).

Cela suggérait que ce composé chimique pouvait, en partie, altérer le métabolisme des hormones stéroïdes régulées par PXR avec des effets potentiellement néfastes pour la santé chez les individus exposés ainsi que la détoxification des xénobiotiques tels que les médicaments.

Une étude in vivo, vu précédemment, indiquait qu'une utilisation normale de dentifrice au TCS ne semblait pas affecter le métabolisme des médicaments via l'induction de CYP3A4(34).

Enfin, une étude in vitro, menée aux Pays-Bas avait testé 38 composés supposés perturbateurs endocriniens sur l'activité des cytochromes P450, 17 et 19 (CYP17 et CYP19), à la fois chez les modèles porcin et humain.(47)

L'activité de ces deux cytochromes P450 avait été mesurée sur les cellules H295R (lignée cellulaire de la glande surrénale, modèle de choix utilisé en laboratoire pour l'évaluation des

effets des composés chimiques sur la stéroïdogénèse) et les microsomes de placenta humain (HPMs).

Il ressortait de ces travaux que le TCS inhibait l'activité du CYP19 uniquement sur l'essai de microsomes placentaires.

## 2.4 Discussion

L'objectif de cette revue était de mettre en évidence les effets du TCS sur le système endocrinien humain.

Il ressort que le potentiel du TCS à bouleverser l'équilibre endocrinien s'expliquerait par sa structure moléculaire ; en effet, plusieurs études rapportent des similitudes structurales entre le TCS et les œstrogènes anthropogéniques ainsi qu'avec les hormones thyroïdiennes.

Cependant, même si des preuves sur la capacité du TCS à perturber l'homéostasie des hormones thyroïdiennes ont été apportées chez l'animal, peu chez l'homme existent à ce jour. Les études sélectionnées dans notre revue arrivent à la conclusion que le TCS n'est pas en mesure de perturber l'équilibre des hormones thyroïdiennes mais que ces preuves sont insuffisantes.

D'autres études plus poussées sont nécessaires ; en effet, les liens de causalité sont difficiles à établir avec les études de type transversal.

Deux essais cliniques utilisaient un dentifrice au TCS. L'un sur un temps d'exposition long mais un échantillon non représentatif de la population générale (les patients participaient également à une étude portant sur maladie parodontale et maladie cardiovasculaire)(35).

L'autre sur un temps d'exposition trop court et un échantillon faible (12 participants) ; en effet, il ne peut être exclu que 14 jours d'exposition au TCS soit trop court pour avoir un impact sur les niveaux circulants d'hormones thyroïdiennes chez l'être humain.(34)

En tout cas, le résultat de cette étude indique que l'utilisation d'un dentifrice contenant du TCS ne cause pas d'effets indésirables immédiats sur l'homéostasie de l'hormone thyroïdienne chez l'être humain adulte.

Si le TCS est effectivement capable de perturber l'axe thyroïdien, il aurait des conséquences non négligeables sur le métabolisme de base de l'individu, la biosynthèse des protéines, entre autres, ainsi que les développements placentaire et fœtal (qui requièrent un équilibre thyroïdien maternel essentiel).

Depuis les dernières décennies, l'incidence d'infertilité humaine a significativement augmenté dans de nombreux pays. Cette augmentation est beaucoup trop rapide pour être expliquée seulement par mutations génétiques. Et en même temps, nous sommes de plus en plus exposés aux perturbateurs endocriniens. (48)

Les études relevées pour cette revue, sur l'infertilité masculine ont un faible niveau de preuves (rang C), présentent de nombreuses limitations. Elles demeurent insuffisantes pour affirmer si le TCS a réellement une incidence sur l'appareil reproducteur masculin. (40–42)

En revanche, les données obtenues sur l'appareil reproducteur féminin et le développement embryonnaire et fœtal laissent à penser que le TCS représente un réel danger.

Ces résultats sont particulièrement intéressants car les doses de TCS testées et ayant une influence sur les taux hormonaux sont égales au niveau d'exposition retrouvé dans la population générale.

Il a été détecté dans les fluides corporels dans une gamme de concentrations allant de la nanomolaire ( $1.10^{-9}M$ ) à la micromolaire ( $1.10^{-6}M$ ) (16,23):

- il perturbe la décidualisation de l'endomètre à  $1.10^{-8}M$  (36)
- il altère la production des principales hormones placentaires et la survie des cellules placentaires JEG-3 à  $1.10^{-6}M$  (37)
- il induit significativement l'apoptose des cellules du syncytiotrophoblaste et inhibe  $11\beta$ -HSD2 à (environ)  $1.10^{-8}M$  (38)

En tant qu'organe endocrinien transitoire, le placenta est responsable de la synthèse d'un certain nombre d'hormones stéroïdes et de leurs enzymes métabolisantes.

$11\beta$ -HSD2 est une déshydrogénase qui inactive le cortisol biologiquement actif en cortisone inactive ; elle est fortement exprimée dans le syncytiotrophoblaste placentaire humain (un des tissus qui composent le placenta, il se forme au 7<sup>ème</sup> jour du développement). (38)

La distribution de  $11\beta$ -HSD2 dans le placenta est positionnée de telle sorte à former une barrière aux glucocorticoïdes maternels entrant dans la circulation fœtale. En effet, une surexposition aux glucocorticoïdes peut non seulement retarder la croissance fœtale mais également programmer le développement de maladies chroniques telles que l'hypertension, le diabète et l'obésité dans la vie ultérieure.(38)

Les hormones les plus importantes au maintien de la grossesse sont les hormones  $\beta$ -hCG et la progestérone. Les œstrogènes produits par le placenta jouent un rôle important dans l'implantation du blastocyste et le développement embryonnaire.(37)

Des troubles du développement placentaire en début de grossesse sont la cause la plus fréquente de fauches couches, naissances prématurées, retards de croissance ou de mort intra-utérine ; en fin de grossesse, ils sont la cause d'avortement et de naissance prématurée.(37)

Notre étude a gardé essentiellement des travaux utilisant des méthodes in vitro afin d'expliquer les mécanismes d'action du TCS. Trois modes d'action possibles sont ressortis dont :

- le déplacement des hormones endogènes par occupation de leur récepteur (43,45)
- la perturbation des enzymes de la voie stéroïdogénique (34,46,47)
- la perturbation du métabolisme des hormones stéroïdes (37,38,46,47)

Cependant, ces études in vitro sont basées sur des cellules exposées à court terme (heure, jour) et ne reflètent donc pas le caractère chronique de l'exposition retrouvée dans la population générale.

D'avantages de recherches pour savoir si ces mécanismes correspondent à ce qui se passe réellement dans le corps humain et de la recherche clinique est nécessaire pour évaluer l'impact du TCS sur la santé.

La principale limite de cette revue systématique réside dans le choix des mots clés que nous avons restreint à deux termes du MeSh (« *triclosan* » et « *endocrine disruptors* ») pour des raisons de faisabilité.

Une recherche avec d'autres mots clés tels que « *toxicity* » aurait probablement permis d'obtenir plus de références mais aurait également élargi le champ de recherche. En effet, le TCS est sujet à d'autres investigations que les troubles endocriniens qui lui sont reprochés ; des études portant sur sa génotoxicité, sa mutagenèse, sa biotransformation en métabolites nocifs ou encore l'émergence d'une résistance bactérienne n'entraient pas dans notre problématique. En incluant le mot clé « *toothpaste* », nous obtenions peu de références.

Nous avons ainsi préféré étendre notre recherche d'information sur trois bases de données numériques différentes.

## Conclusion

Cette revue systématique récente de la littérature a permis de faire le point sur les données actuelles concernant les effets endocriniens imputés au Triclosan chez l'être humain.

Le triclosan, un agent antibactérien à large spectre, très répandu depuis les dernières décennies dans nos produits de consommation courante, tels que les déodorants, dentifrices, bains de bouche, shampoings a été détecté dans le plasma, le lait maternel et l'urine chez l'Homme.

Cette préoccupation grandissante a donné lieu à de nombreuses études, beaucoup chez l'animal, peu chez l'Homme.

Son aptitude à dérégler l'équilibre endocrinien viendrait de sa structure chimique, similaire à celles des hormones endogènes ; trois mécanismes d'action apparaissent :

- perturbation du métabolisme de l'hormone,
- déplacement de l'hormone de son récepteur (en tant qu'agoniste ou non)
- perturbation de l'activité des enzymes responsables de la synthèse des hormones stéroïdes

Peu de preuves ont été apportées en ce qui concerne la fonction thyroïdienne et la fonction reproductrice masculine.

En revanche, les informations obtenues in vitro laissent supposer qu'il puisse perturber la relation fœto-maternelle, avoir une incidence sur le développement des cancers hormono-dépendant via son mimétisme avec les œstrogènes et altérer la stéroïdogénèse ainsi que la détoxification des xénobiotiques.

Malgré cela, d'autres recherches doivent être menées, plus particulièrement cliniques, utilisant une exposition à long terme et à faibles doses de Triclosan, pour mieux comprendre ses mécanismes et ses effets notamment chez les populations dites vulnérables (femmes enceintes, jeunes enfants, adolescents).

L'utilisation du dentifrice (ou bain de bouche) à des concentrations à 0.3% (0.2%) en TCS semble considéré sûre et non délétère pour la santé humaine.

Cependant, nous pouvons nous demander s'il représente un composé indispensable à nos dentifrices et bains de bouche ou autres produits d'hygiène et de soins. Est-il judicieux de proscrire son utilisation chez la femme enceinte, ou allaitante, et le jeune enfant ? Par principe de précaution, c'est un conseil qui peut être donné.

Mais il s'agit également de ne pas sous estimer l'effet synergique des perturbateurs endocriniens : certaines substances chimiques qui, prises isolément, sont inoffensives à faibles doses, s'avèrent néfastes dès lors qu'elles interagissent entre elles.

Lors de nos nombreuses recherches, il a été question du Triclosan mais aussi de nombreux autres produits chimiques tels que le Bisphénol A, le Triclocarban, le Méthoxychlore, etc... qui présentent, eux aussi, des ressemblances chimiques structurales avec nos hormones endogènes.

## Annexes

### **Annexe 1**– Phénomène de décidualisation chez la femme

Chez la femme, l'endomètre est le tissu, la muqueuse qui recouvre la paroi interne de l'utérus. Il subit des changements morphologiques et fonctionnels à chaque cycle menstruel, nécessaires à la reproduction. La plupart de ces modifications sont régulées par l'équilibre cyclique des taux d'œstrogènes et de progestérone.(36)

Brièvement, quand les taux d'œstrogènes augmentent, les cellules endométriales commencent à proliférer (phase proliférative, 4 au 14<sup>ème</sup> jour du cycle) ; lorsque les taux de progestérone sont prédominants, les cellules stromales endométriales se différencient en cellules déciduales (phase sécrétoire, 15 au 28<sup>ème</sup> jour du cycle).(36)

Le terme «décidualisation» désigne la transformation spécifique du compartiment stromal de l'endomètre nécessaire pour accueillir une grossesse.

### **Annexe 2** – Le cycle cellulaire et Apoptose

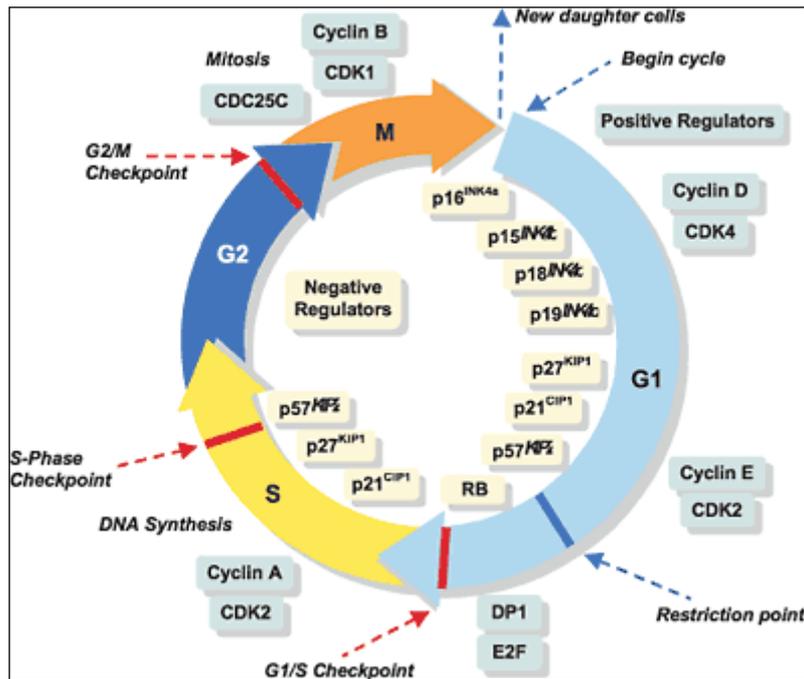
Le cycle cellulaire constitue différentes phases par lesquelles passe une cellule afin de dupliquer son patrimoine génétique puis se diviser pour donner deux cellules filles identiques à elle-même.(49)

Il comprend l'Interphase (avec les phases G1, S, G2) et la Mitose (avec les phases de Prophase, Métaphase, Anaphase, Télophase).

Au terme de chaque étape du cycle, la cellule peut poursuivre sa progression, ou s'arrêter. Les transitions entre les différentes phases sont contrôlées (checkpoints) par des complexes CDK /Cycline afin de vérifier qu'aucune modification au niveau génétique (réplication de l'ADN incorrecte) et structurale (fuseau mitotique mal formé) n'ait été commise.(49) **Figure 4**

Si les conditions pour passer à l'étape suivante ne sont pas réunies, la cellule entre en apoptose (mort cellulaire programmée). Ces points de contrôle peuvent être altérés et empêcher toute régulation du cycle cellulaire.

Un dérèglement de l'apoptose et des gènes liés au cycle cellulaire peut jouer un rôle important dans la progression et la pathogenèse du cancer.



**Figure 4 – Contrôle et régulation du cycle cellulaire (50)**

Pour rappel(36,43,49) :

- La protéine p21 est dite pro-apoptotique, c'est-à-dire qu'elle arrête le cycle cellulaire si une altération de l'ADN est détectée lors de la division cellulaire.
- La protéine Bax est également pro-apoptotique.
- La cycline D1 est nécessaire au bon déroulement de la division cellulaire (lors du passage des phases G1/S)

### Annexe 3 – Les cancers hormono-dépendants

Certaines tumeurs sont dites hormono-dépendantes car les hormones jouent un rôle dans la prolifération des cellules cancéreuses.(51)

Ces tumeurs se forment principalement dans les tissus dont le fonctionnement est normalement régulé par des hormones. La très grande majorité des cancers de la prostate par exemple sont hormono-dépendants : la croissance de la tumeur est stimulée par une hormone sexuelle masculine, la testostérone, produite par les testicules.

En revanche, seuls 60 à 70 % des cancers du sein sont hormono-dépendants. Dans ce cas, les cellules cancéreuses sont sensibles à certaines hormones sexuelles féminines (comme les œstrogènes) sécrétées par les ovaires.(52)

Les hormones sexuelles ont alors une action cancérogène si les cellules tumorales présentent à leur surface une quantité anormale de récepteurs spécifiques. On dit alors que ces cellules ont développé une hypersensibilité aux hormones. Lorsque l'hormone se fixe à ce type de cellules, elle stimule leur multiplication, ce qui favorise le développement d'une tumeur. L'hormone n'a en revanche aucun effet sur les cellules cancéreuses dépourvues du récepteur spécifique.

Les récepteurs aux œstrogènes (ER) sont des protéines de la superfamille des récepteurs nucléaires, famille des récepteurs des stéroïdes, liant naturellement les œstrogènes (principales hormones stéroïdes sexuelles féminines dans l'organisme, présentes également chez l'homme en moindre quantité).(52)

Les récepteurs nucléaires des œstrogènes ER $\alpha$  et ER $\beta$  sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques, notamment la fonction de reproduction, aussi bien chez l'homme que la femme.

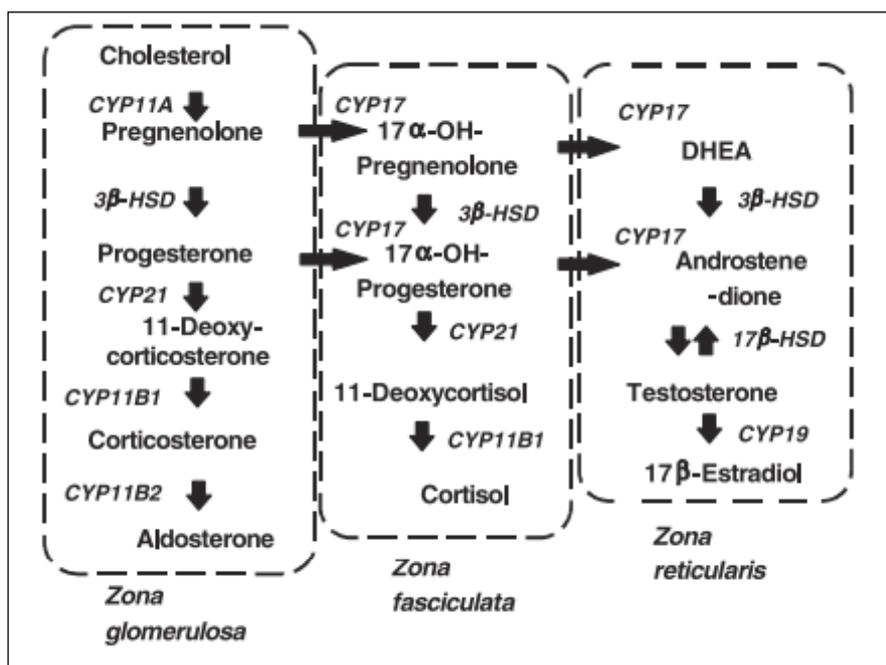
Mais ils peuvent être impliqués dans des processus pathologiques (par exemple, pour les cancers du sein, de l'utérus) : on dit qu'un cancer est ER-positif lorsque plus de 10% des cellules tumorales expriment les ER.(52)

#### Annexe 4 – La Stéroïdogénèse

La stéroïdogénèse constitue l'ensemble de réactions métaboliques qui rendent possible la synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol, dans un organe ou un tissu particulier. **Figure 5**(53)

Les hormones stéroïdes regroupent(53) :

- les glucocorticoïdes (cortisone, cortisol),
- les minéralocorticoïdes (aldostérone),
- les androgènes (testostérone, déhydroépiandrostérone, androstènedione, dihydrotestostérone),
- les œstrogènes (œstradiol, œstrone, oestriol),
- les progestatifs (progestérone).



**Figure 5 - Synthèse des Hormones stéroïdiennes et action des Cytochromes P450**

## **Annexe 5 – La détoxification cellulaire**

La détoxification cellulaire est le processus par lequel l'organisme inactive les substances xénobiotiques. Un xénobiotique est une substance présente dans l'organisme, mais qui lui est étrangère : il n'est ni produit par l'organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle.(54)

En général, un xénobiotique est une molécule chimique polluante et parfois toxique à l'intérieur d'un organisme. Deux cas typiques de xénobiotiques sont les pesticides, et les médicaments, en particulier les antibiotiques.(54)

La détoxification cellulaire consiste, d'une part, en la réduction de l'activité pharmacologique ou toxicologique de la substance, en général par un processus enzymatique et, d'autre part, par la solubilisation de la substance, ce qui en facilite l'élimination rénale.(54)

## **Annexe 6 – Le récepteur nucléaire PXR et les Cytochromes P450**

Le PXR est un récepteur nucléaire situé sur le chromosome 7 chez l'être humain, et agit comme médiateur dans l'induction d'enzymes impliquées dans le métabolisme stéroïdien et la détoxification xénobiotique.(54)

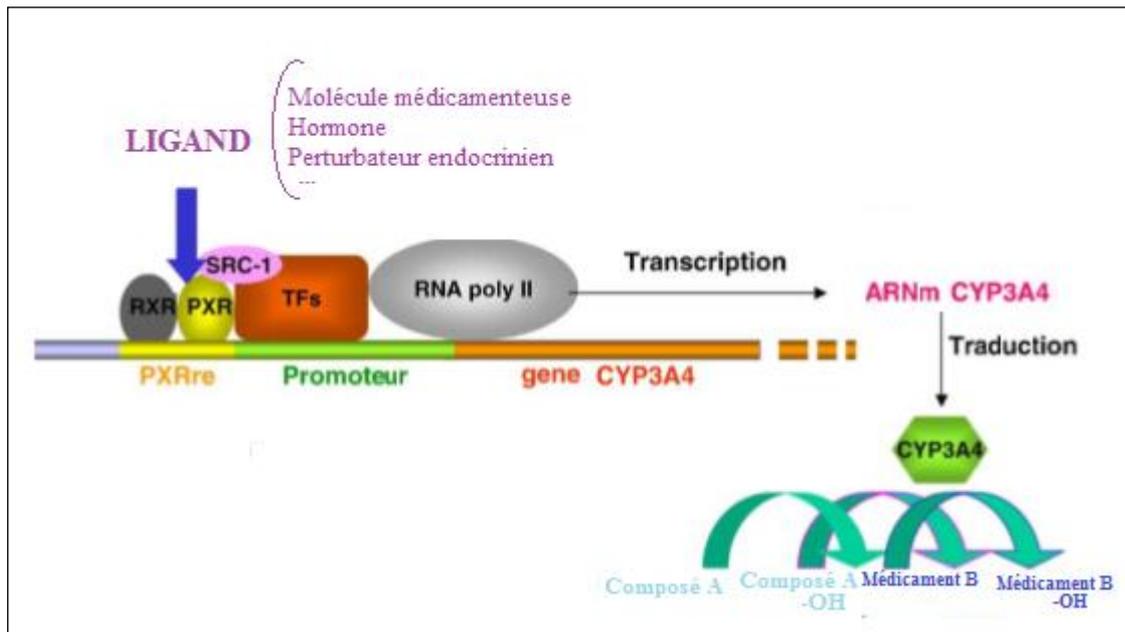
Sa fonction principale est de détecter la présence de xénobiotiques et, en réponse, de réguler l'expression des protéines impliquées dans la désintoxication et l'élimination de ces substances, le Cytochrome 450, 3A4 (CYP3A4).(46) **Figure 6**

Le CYP3A4 catalyse de nombreuses réactions permettant le métabolisme des médicaments, ainsi que la synthèse du cholestérol, des stéroïdes et d'autres lipides. Il est localisé dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques, et son expression est induite par les glucocorticoïdes ou par certains agents pharmacologiques.(46)

Plus de 60% des médicaments présents sur le marché sont métabolisés par le CYP3A4.

Cette métabolisation peut être :

- inactivante (la substance est alors dépourvue d'activité biologique).
- activante (certains médicaments inactifs sous leur forme initiale, deviennent actifs après métabolisation, c'est le cas des prodrogues, de même que certains composés inoffensifs peuvent devenir toxiques après transformation).



**Figure 6- Mode d'action du Pregnane X receptor et du CYP3A4(46)**

Le CYP17 produit via différentes réactions enzymatiques la déhydroépiandrostérone (DHEA), une hormone androgène à partir du cholestérol.(47)

Le CYP19 ou aromatasase se situe dans le réticulum endoplasmique de la cellule et son activité est régulée par des promoteurs spécifiques aux tissus, qui sont à leur tour contrôlés par des hormones. La principale activité de cette enzyme est de transformer les androgènes en œstrogènes.(47)

## **Références**

1. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993 Oct;101(5):378–84.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors - Chapter 1. 2002.
3. 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.* 2015 May 22;12(5):5657–84.
4. Pubchem. triclosan | C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub> - PubChem [Internet]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/triclosan>
5. Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (SCCS, Comité de la Commission Européenne). Opinion sur le Triclosan - Résistance Antimicrobienne. Bruxelles; 2010.
6. Commission Européenne. Décision (2010/169/EU) concernant la non-inclusion du triclosan dans la liste des Additifs dans l'U.E. Bruxelles; 2010.
7. Comité Scientifique des Produits de Consommation (SCCP, Comité de la Commission Européenne). Opinion sur le Triclosan. Bruxelles; 2009.
8. Commission Européenne. Règlement (UE) N°358/2014 modifiant les annexes II et V du règlement (CE) N°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. Bruxelles; 2014.
9. Accueil - Sanogyl [Internet]. Available from: <http://www.sanogyl.fr/>
10. De Rossi A, Ferreira DCA, da Silva RAB, de Queiroz AM, da Silva LAB, Nelson-Filho P. Antimicrobial activity of toothpastes containing natural extracts, chlorhexidine or triclosan. *Braz Dent J.* 2014;25(3):186–90.
11. Dentifrice Colgate Total® | Le choix d'une bouche en bonne santé [Internet]. Available from: <http://www.colgate.fr/app/ColgateTotal/FR/Home.cwsp>
12. Rover J-A, Leu-Wai-See P. Role of Colgate Total toothpaste in helping control plaque and gingivitis. *Am J Dent.* 2014 Jun;27(3):167–70.
13. Riley P, Lamont T. Triclosan/copolymer containing toothpastes for oral health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 5;(12):CD010514.
14. Moss T, Howes D, Williams FM. Percutaneous penetration and dermal metabolism of triclosan (2,4, 4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether). *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2000 Apr;38(4):361–70.
15. Sandborgh-Englund G, Adolfsson-Erici M, Odham G, Ekstrand J. Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *J Toxicol Environ Health A.* 2006 Oct;69(20):1861–73.

16. Dayan AD. Risk assessment of triclosan [Irgasan] in human breast milk. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2007 Jan;45(1):125–9.
17. Adolfsson-Erici M, Pettersson M, Parkkonen J, Sturve J. Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden. *Chemosphere*. 2002 Mar;46(9–10):1485–9.
18. Liao C, Kannan K. A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2014 Jul;67(1):50–9.
19. Geens T, Neels H, Covaci A. Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere*. 2012 May;87(7):796–802.
20. Toms L-ML, Allmyr M, Mueller JF, Adolfsson-Erici M, McLachlan M, Murby J, et al. Triclosan in individual human milk samples from Australia. *Chemosphere*. 2011 Dec;85(11):1682–6.
21. 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*. 2006 Dec 15;372(1):87–93.
22. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Urinary concentrations of triclosan in the U.S. population: 2003–2004. *Environ Health Perspect*. 2008 Mar;116(3):303–7.
23. Allmyr M, Harden F, Toms L-ML, Mueller JF, McLachlan MS, Adolfsson-Erici M, et al. The influence of age and gender on triclosan concentrations in Australian human blood serum. *Sci Total Environ*. 2008 Apr 1;393(1):162–7.
24. Rodricks JV, Swenberg JA, Borzelleca JF, Maronpot RR, Shipp AM. Triclosan: a critical review of the experimental data and development of margins of safety for consumer products. *Crit Rev Toxicol*. 2010 May;40(5):422–84.
25. Lin YJ. Buccal absorption of triclosan following topical mouthrinse application. *Am J Dent*. 2000 Aug;13(4):215–7.
26. Gasperi J, Geara D, Lorgeoux C, Bressy A, Zedek S, Rocher V, et al. First assessment of triclosan, triclocarban and paraben mass loads at a very large regional scale: Case of Paris conurbation (France). *Sci Total Environ*. 2014 Sep;493:854–61.
27. Raut SA, Angus RA. Triclosan has endocrine-disrupting effects in male western mosquitofish, *Gambusia affinis*. *Environ Toxicol Chem*. 2010 Jun;29(6):1287–91.
28. Veldhoen N, Skirrow RC, Osachoff H, Wigmore H, Clapson DJ, Gunderson MP, et al. The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development. *Aquat Toxicol Amst Neth*. 2006 Dec 1;80(3):217–27.
29. 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 Elmsford N*. 2009 Apr;27(2):177–85.

30. Paul KB, Hedge JM, Devito MJ, Crofton KM. Developmental triclosan exposure decreases maternal and neonatal thyroxine in rats. *Environ Toxicol Chem.* 2010 Dec;29(12):2840–4.
31. Paul KB, Hedge JM, DeVito MJ, Crofton KM. Short-term exposure to triclosan decreases thyroxine in vivo via upregulation of hepatic catabolism in Young Long-Evans rats. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2010 Feb;113(2):367–79.
32. Zorrilla LM, Gibson EK, Jeffay SC, Crofton KM, Setzer WR, Cooper RL, et al. The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male Wistar rats. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2009 Jan;107(1):56–64.
33. 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.* 2013 Feb 15;445–446:299–305.
34. Allmyr M, Panagiotidis G, Sparve E, Diczfalusy U, Sandborgh-Englund G. Human exposure to triclosan via toothpaste does not change CYP3A4 activity or plasma concentrations of thyroid hormones. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009 Nov;105(5):339–44.
35. Cullinan MP, Palmer JE, Carle AD, West MJ, Seymour GJ. Long term use of triclosan toothpaste and thyroid function. *Sci Total Environ.* 2012 Feb 1;416:75–9.
36. 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.* 2016 Feb 15;422:74–83.
37. Honkisz E, Zieba-Przybylska D, Wojtowicz AK. The effect of triclosan on hormone secretion and viability of human choriocarcinoma JEG-3 cells. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2012 Nov;34(3):385–92.
38. Zhang N, Wang W, Li W, Liu C, Chen Y, Yang Q, et al. Inhibition of 11 $\beta$ -HSD2 expression by triclosan via induction of apoptosis in human placental syncytiotrophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):E542-549.
39. Buttke DE, Sircar K, Martin C. Exposures to endocrine-disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003-2008). *Environ Health Perspect.* 2012 Nov;120(11):1613–8.
40. Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, et al. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *J Hazard Mater.* 2013 Apr 15;250–251:115–21.
41. 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.* 2015 Nov;84:154–60.
42. 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.* 2016 Feb 17;13(2):224.
43. Kim J-Y, Yi B-R, Go R-E, Hwang K-A, Nam K-H, Choi K-C. Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle- and apoptosis-related genes via an estrogen receptor-dependent pathway. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014 May;37(3):1264–74.

44. Lee H-R, Hwang K-A, Nam K-H, Kim H-C, Choi K-C. Progression of breast cancer cells was enhanced by endocrine-disrupting chemicals, triclosan and octylphenol, via an estrogen receptor-dependent signaling pathway in cellular and mouse xenograft models. *Chem Res Toxicol*. 2014 May 19;27(5):834–42.
45. Huang H, Du G, Zhang W, Hu J, Wu D, Song L, et al. The in vitro estrogenic activities of triclosan and triclocarban. *J Appl Toxicol JAT*. 2014 Sep;34(9):1060–7.
46. Jacobs MN, Nolan GT, Hood SR. Lignans, bacteriocides and organochlorine compounds activate the human pregnane X receptor (PXR). *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Dec 1;209(2):123–33.
47. Roelofs MJE, Piersma AH, van den Berg M, van Duursen MBM. The relevance of chemical interactions with CYP17 enzyme activity: Assessment using a novel in vitro assay. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013 May 1;268(3):309–17.
48. Yuan M, Bai M-Z, Huang X-F, Zhang Y, Liu J, Hu M-H, et al. Preimplantation Exposure to Bisphenol A and Triclosan May Lead to Implantation Failure in Humans. *BioMed Res Int*. 2015;2015:184845.
49. Lim S, Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Dev Camb Engl*. 2013 Aug;140(15):3079–93.
50. Kong N, Fotouhi N, Wovkulich PM, Roberts J. Cell cycle inhibitors for the treatment of cancer. *Drugs Future*. 2003;28(9):881.
51. Institut National Du Cancer - Accueil [Internet]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>
52. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Available from: <http://www.fondation-arc.org/>
53. Hilscherova K, Jones PD, Gracia T, Newsted JL, Zhang X, Sanderson JT, et al. Assessment of the effects of chemicals on the expression of ten steroidogenic genes in the H295R cell line using real-time PCR. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2004 Sep;81(1):78–89.
54. Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JMA, Batt A-M, et al. [Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006 Dec;64(6):535–48.

## Collège des Sciences de la Santé

### UFR des Sciences Odontologiques

# Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

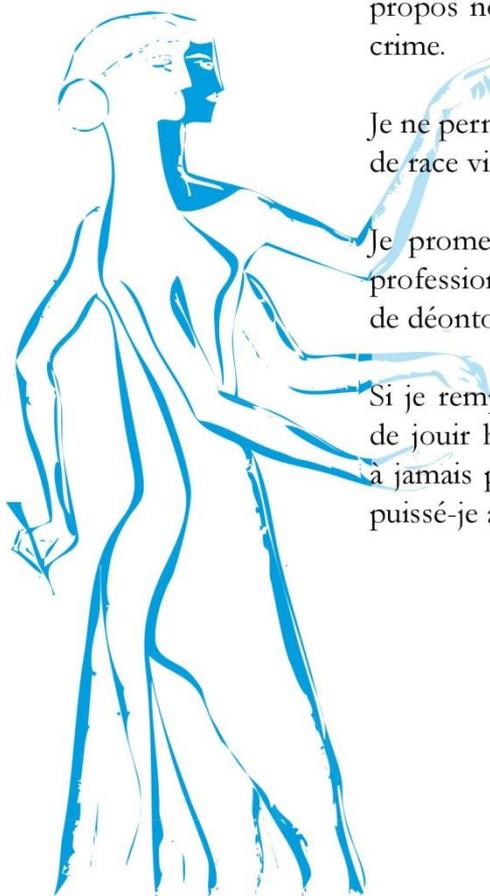
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honorée à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.



Vu, La Présidente du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Marie DURET, Le 24.05.2017

Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en CHIRURGIE DENTAIRE 2017 - n°47

Discipline : Odontologie

**Effets perturbateurs endocriniens du Triclosan chez l'être humain :  
Revue systématique de la littérature**

Résumé: Le Triclosan (TCS) est un agent antibactérien, antifongique synthétique à large spectre présent dans une multitude de produits de soins personnels et industriels, tels que les savons, déodorants, shampooings, dentifrices, bains de bouche... L'expérimentation animale a suggéré que le TCS pouvait agir comme perturbateur endocrinien chez l'homme. L'objectif de cette étude était d'étudier le potentiel rôle de perturbateur endocrinien imputé au TCS chez l'être humain, à travers une revue systématique de la littérature scientifique récente.

Les mots clés indexés dans le MeSH « triclosan » et « endocrine disruptors » ont été appliqués sur les bases de données Pubmed, ScienceDirect et Scopus. Les articles publiés après le 01/01/2000, en anglais et en français, clairement formulés, ont été retenus s'ils traitaient d'études ou essais portant sur l'être humain, in vivo et/ou in vitro.

Sur 182 références, 15 ont été retenues : 8 études expérimentales in vitro, 2 essais cliniques in vivo, 3 études transversales et 2 de type cas-témoins. Les études épidémiologiques menées sur les fonctions thyroïdienne et de reproduction masculine n'ont pas rapporté d'effet néfaste du TCS mais restent limitées et insuffisantes. Les études in vitro laissent penser que ce composé joue un rôle dans la perturbation de l'homéostasie hormonale de la relation foeto-maternelle, de la fonction de reproduction féminine, de la détoxification des xénobiotiques et de la stéroïdogenèse. Son action œstrogène-like (mimétisme) suggère qu'il peut influencer la cancérogenèse des tumeurs hormono-dépendantes en raison de sa structure chimique similaire à celle des œstrogènes humains.

Trois mécanismes d'action ressortent : perturbation du métabolisme de l'hormone, déplacement de l'hormone de son récepteur (en tant qu'agoniste ou non) et perturbation de l'activité des enzymes responsables de la synthèse des hormones stéroïdes.

D'avantages de recherches cliniques sont nécessaires pour comprendre les mécanismes sous-jacents, la relation dose-effet, la durée d'exposition mais il s'agit aussi de ne pas sous-estimer l'effet synergique des perturbateurs endocriniens.

Mots-clés : Triclosan, Perturbateur endocrinien

**Endocrine disrupting effects of Triclosan on human being:  
Systematic review of the literature**

Summary: Triclosan is a synthetic broad-spectrum antibacterial and anti-fungal agent found in a variety of personal and industrial care products such as soaps, deodorants, shampoos, toothpastes, mouthwashes ... Animal experiments have suggested that triclosan can act as an endocrine disruptor in humans. The objective of this study was to investigate the potential role of endocrine disruptor imputed to triclosan in humans through a systematic review of the recent scientific literature.

The key words from the MeSH database "triclosan" and "endocrine disruptors" were applied to the Pubmed, ScienceDirect and Scopus databases. Articles published after 2000/01/01, in both English and French, clearly formulated, were retained if they dealt with studies or trials involving human beings, in vivo and / or in vitro.

Out of 182 references, 15 were selected: 8 in vitro experimental studies, 2 in vivo clinical trials, 3 cross-sectional studies and 2 case-control studies.

Epidemiological studies on thyroid and male reproductive functions do not report adverse effects of TCS but remain limited and insufficient. In vitro studies suggest that this compound plays a role in the disturbance of hormonal homeostasis in the foeto-maternal relationship, female reproductive function, xenobiotic detoxification and steroidogenesis. Its estrogen-like action (mimicry) suggests that it can influence the carcinogenesis of hormone-dependent tumors due to its chemical structure similar to that of human estrogens.

Three mechanisms of action emerge: disturbance of the hormone metabolism, displacement of the hormone of its receptor (as agonist or not) and disturbance of the enzymes responsible for the synthesis of steroid hormones.

More clinical research is needed to understand the underlying mechanisms, the dose-response relationship, duration of exposure, but it is also important not to underestimate the synergistic effect of endocrine disruptors.

Key-words : Triclosan, endocrine disruptors

Université de Bordeaux – Collège des Sciences de la Santé  
UFR des Sciences Odontologiques  
16-20 Cours de la Marne  
33082 BORDEAUX CEDEX