



**HAL**  
open science

## Les perturbateurs endocriniens dans les dentifrices : parabens & triclosan

Adeline Grobost

► **To cite this version:**

Adeline Grobost. Les perturbateurs endocriniens dans les dentifrices : parabens & triclosan. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-03079813

**HAL Id: dumas-03079813**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03079813v1>**

Submitted on 17 Dec 2020

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

**UNIVERSITE D'AUVERGNE CLERMONT-FERRAND I**  
**UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE**

**Année 2016**

**Thèse n°**

# **T H E S E**

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE**

*Présentée et soutenue publiquement le 17 novembre 2016*

par

**Adeline GROBOST**

(Née le 21 juin 1991)

---

**LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LES  
DENTIFRICES : PARABENS & TRICLOSAN**

---

**J U R Y :**

**Président : Me Valérie ROGER-LEROI, Professeur des Universités**

**Assesseurs : Mr Hervé BESSE, Maître de Conférences des Universités**

**Me Christelle RICHARD-GREMEAU, Maître de Conférences des Universités**

**Mr Thomas DOUILLARD, Assistant Hospitalo - Universitaire**



## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier l'ensemble du jury pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.

A Madame le Professeur Valérie ROGER-LEROI,

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Christelle RICHARD-GREMEAU,

Pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre confiance qui m'ont aidé à savoir prendre en charge des enfants dans ma pratique clinique mais aussi sous MEOPA. Je vous en remercie très sincèrement.

A Monsieur le Docteur Thomas DOUILLARD,

Tous mes remerciements pour votre investissement dans l'enseignement théorique de la parodontologie. Merci pour votre aide et vos conseils lors de mon stage clinique.

A Monsieur le Docteur Hervé BESSE,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, pour votre soutien et votre disponibilité, recevez ici toute ma reconnaissance.

*Je dédie ce travail,*

A mes Parents, pour leur amour et leur soutien sans faille durant toutes mes études. Sans vous je n'en serai pas là aujourd'hui, je vous aime.

A ma fratrie, Romain et Lucie, qui ont toujours été là pour moi dans les bons, comme dans les mauvais moments. Vous participez à mon bonheur, surtout ne changez rien.

A Loulou, pour son amour, son coaching, sa patience et son humour. Merci pour tout, tu l'auras ta médaille, je t'aime.

A mes Grands-parents, Jeanne et Roger, Odette et André pour leur amour et leur bienveillance. Je suis très heureuse de vous avoir auprès de moi aujourd'hui.

A la famille Rigoulet, pour leur gentillesse et leur bonne humeur. Merci à Marie-Pierre et Jean-Bastien d'avoir accepté de se faire soigner par la jeune étudiante que j'étais.

A Juliette, que je « supporte » depuis la première année sur les bancs de la faculté de médecine (et les chaises d'AKRIM). A tous ces TP, ces soirées, ces fous-rires et ces moments difficiles, sans toi ces années n'auraient pas été les mêmes. Tu es partie enlever des dents dans les montagnes, ne perd pas le Nord, ne nous oublie pas.

A Camille, notre « petit reporter » que j'ai rencontré beaucoup trop tard mais qui a su ensoleiller ces deux dernières années. A tous nos textos envoyés pour ne pas louper le tram, à tous ces apéros dinatoires sans fin place de Jaude. Grâce à toi j'ai quand même rencontré David Guetta, tu es une amie formidable.

A Sarah, notre « Marie-Chantal » que j'ai aussi rencontré bien trop tard. A toutes nos discussions dans la Clio à refaire le monde, à ces soirées mémorables où que tu sois déguisée en super héros, en princesse ou noyée dans la mousse tu ne perds rien de ton « sex appeal ». Je suis très fière de te compter parmi mes amies.

A Sophie, qui a toujours su avoir le bon mot et le bon conseil. A ton analyse critique sans faille qui est sûrement l'une de tes plus grandes qualités. Ne change rien surtout.

A Cécile, avec qui j'ai partagé pleins de bons moments. Tu as réussi à atteindre l'objectif que tu t'étais fixé, devenir orthodontiste, sache que je suis fière et très heureuse pour toi.

A Geneviève, pour sa bienveillance permanente envers nous trois. Tu as égayé nos tristes soirées de P1, merci pour tous ces moments qu'on a pu partager.

Au Dr Lacroix, merci pour vos conseils qui m'ont aidé à m'améliorer dans ma pratique clinique et merci à Marie pour sa bonne humeur et sa gentillesse.

A mes amies d'enfance Lisa, Marie et Auriane, qui même si elles ne sont pas présentes aujourd'hui, sont toujours dans mon cœur.

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	9
1- LES DENTIFRICES.....	10
1.1 Définitions.....	10
1.1.1 Définition du médicament.....	10
1.1.2 Définition du cosmétique.....	10
1.2 Réglementation.....	11
1.3 Composition.....	11
1.3.1 De base.....	11
1.3.2 Les agents thérapeutiques.....	12
2 - LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.....	13
2.1 Définition.....	13
2.2 Classification.....	14
2.2.1 Les substances naturelles.....	14
2.2.2 Les substances de synthèse.....	14
2.2.3 Les substances anthropiques.....	15
2.3 Mécanismes d'action.....	16
3 - LES PARABENS.....	17
3.1 Définition.....	17
3.2 Caractéristiques des molécules.....	18
3.3 Sources et mode d'obtention.....	19
3.4 Utilisation.....	19
3.5 Propriétés.....	20
3.6 Réglementation.....	20
3.7 Toxicité.....	21
3.7.1 Santé humaine.....	21
3.7.1.1 Effets oestrogéniques.....	21
3.7.1.2 Effets sur la fonction de reproduction masculine.....	24
3.7.2 Environnement.....	26
4. TRICLOSAN.....	27
4.1 Définition.....	27
4.2 Caractéristiques de la molécule.....	28

4.3	Sources et mode d'obtention.....	28
4.4	Utilisation.....	28
4.5	Propriétés.....	29
4.6	Réglementation dans les cosmétiques.....	30
4.7	Toxicité.....	30
4.7.1	Santé Humaine.....	30
4.7.2	Environnement.....	31
	DISCUSSION.....	33
	CONCLUSION.....	34
	BIBLIOGRAPHIE.....	35

## LISTE DES FIGURES

Figure 1:	glandes endocrines chez l'homme et la femme.....	14
Figure 2:	effet agoniste des perturbateurs endocriniens.....	16
Figure 3:	effet antagoniste des perturbateurs endocriniens.....	16
Figure 4:	effet de blocage des perturbateurs endocriniens.....	17
Figure 5:	formules chimiques des parabens.....	17
Figure 6:	toxicité ( $EC_{50}$ ) du triclosan (TCS), du bisphénol A, des parabens et des phtalates pour <i>Daphniamagna</i> (Bazin et al. 2010).....	26
Figure 7:	Formule chimique du triclosan.....	26
Figure 8:	répartition de la consommation de triclosan par secteur en Europe en 2006, (SCCS 2010). .	28
Figure 9:	cycle de l'eau et transfert des contaminants émergents (Petrovic et al. 2003).....	30



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: rôles des composants d'un dentifrice (M-L Brandy et al. 2006).....	13
Tableau 2: liste non exhaustive des perturbateurs endocriniens reconnus ou potentiels utilisés dans les produits cosmétiques.....	15
Tableau 3: propriétés physico-chimiques des principaux parabens.....	18
Tableau 4: consommation moyenne des parabens par l'homme, FDA USA 1987.....	19
Tableau 5: études <i>in vitro</i> des effets oestrogéniques des parabens.....	21
Tableau 6: études <i>in vivo</i> des effets oestrogéniques des parabens.....	22
Tableau 7: études des effets des parabens sur la fonction reproductrice masculine.....	24
Tableau 8: propriétés physico-chimiques du triclosan (Budavari, 1996 ; Martini, 2006 ; SCCS, 2008).....	27

## ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CSP	Code de la Santé Publique
CSPC	Comité Scientifique des Produits de Consommation
CSSC	Comité Scientifique Européen pour la Santé des Consommateurs
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
EMA	Agence Européenne pour l' Evaluation des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
NOAEL	No Observed Adverse EffectLevel ( dose sans effet toxique observable)
SCCP	Skinny Client Control Protocol
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety

## INTRODUCTION

Depuis le début du XXème siècle, nous assistons à de grandes avancées technologiques et scientifiques. Ces progrès ont engendré un développement de l'activité humaine, urbaine et industrielle, entraînant l'émergence de nouvelles substances chimiques sur le marché. Cependant l'innocuité de ces nouvelles molécules n'est pas toujours prouvée. Parallèlement, les scientifiques constatent une augmentation du nombre de cancers, de pathologies immuno-allergiques et des désordres métaboliques qui vont de la pathologie cardio-vasculaire, en passant par le diabète, jusqu'au trouble de la reproduction. <sup>12</sup>

En mars 2013, le mensuel « Que Choisir » publie un article intitulé : « Des perturbateurs dans la salle de bains ». Cette étude porte sur 66 produits du quotidien renfermant, d'après leur étiquetage, des substances indésirables. Ainsi, une vingtaine de molécules sont désignées comme perturbateurs endocriniens avérés ou suspectés, et les scientifiques pointent du doigt deux molécules particulièrement inquiétantes : le Propylparaben (un conservateur) et le Triclosan (un antibactérien) <sup>45,46</sup>. Plusieurs dentifrices sont répertoriés comme contenant des Parabens et / ou du Triclosan.

L'objectif de ce travail est d'examiner le fondement des craintes et des mises en garde qui sont aujourd'hui ressenties, tout en s'appuyant sur la réglementation concernant l'utilisation de ces substances.

Pour cela, dans un premier chapitre nous rappellerons le rôle et la composition des dentifrices. Puis dans un second chapitre nous définirons la notion de perturbateur endocrinien et décrirons leurs différents mécanismes d'action. Ensuite, nous étudierons chacune des deux molécules, les parabens et le Triclosan, afin de connaître leurs propriétés chimiques, leur réglementation, leurs risques pour la santé humaine et pour l'environnement.

# 1- LES DENTIFRICES

## 1.1 Définitions

### 1.1.1 Définition du médicament

L'article L 5111-1 du code la santé publique (CSP) donne la définition du médicament : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant être administrées, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonction physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments, les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. » <sup>27</sup>

### 1.1.2 Définition du cosmétique

L'article L5131-1 du CSP définit un produit cosmétique comme : « toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. » <sup>27</sup>

## 1.2 Réglementation

En France, il existe deux statuts en ce qui concerne les dentifrices, les « médicaments » et les « cosmétiques ». Ces derniers sont les plus représentés du point de vue quantitatif, ils sont vendus en grande et moyenne surface, mais également en officine.

Seuls quelques dentifrices sont classés « médicaments » et ne peuvent être vendus qu'en pharmacie. Ils sont considérés comme des produits pharmaceutiques dans la mesure où la concentration en fluor est supérieure à 1500 ppm (150 mg de fluor pour 100g). Ces produits sont soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) ou l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les dentifrices médicaments sont inscrits sur la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R 5121-202 de la Commission Européenne de 2013.

En revanche, il n'est pas nécessaire d'élaborer un dossier d'AMM pour les produits « cosmétiques » : cependant, ils sont soumis à l'article L 5131-4 du CSP qui spécifie que « le produit ne doit pas nuire à la santé humaine lorsqu'il est appliqué dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation, compte tenu notamment de la présentation du produit, des mentions portées sur l'étiquetage ainsi que toutes autres informations destinées aux consommateurs ».<sup>27</sup>

## 1.3 Composition

### 1.3.1 De base

L'élément principal d'un dentifrice est l'abrasif (jusqu'à 50% de la formulation), qui permet de débarrasser les dents des résidus alimentaires ainsi que d'enlever la plaque dentaire et les taches par frottements grâce à la brosse à dent. L'abrasif doit rester doux et ne pas attaquer l'émail tout en assurant de bonnes performances. Les plus classiques sont la silice (hydratée ou non), le carbonate de calcium et l'alumine.

Des humidifiants (20 à 30%) et des épaississants (0.5 à 1.5%) sont introduits pour assurer une bonne viscosité du produit comme par exemple le sorbitol, le glycérol, la gomme de xanthane, ou encore celle de cellulose.<sup>44</sup>

Épaississants, structurants, abrasifs, eau et humidifiants contribuent tous à la viscosité et à la rhéologie du dentifrice. L'ajustement de leurs proportions respectives doit permettre d'obtenir un produit thixotrope et rhéofluidifiant. En effet le dentifrice ne doit couler que lorsqu'on exerce une pression sur le tube, et retrouver son état initial après arrêt de la contrainte, lui permettant de ne pas couler au travers des poils de la brosse à dents.

### 1.3.2 Des agents thérapeutiques

Le plus connu de ces agents est le fluor dont la concentration varie de 1000 à 1500 ppm en fonction des dentifrices. Les composés fluorés majoritairement utilisés aujourd'hui sont le fluorure de sodium (NaF), le monofluorophosphate de sodium ( $\text{Na}_2\text{PFO}_3$ ) et les fluorures d'amine comme l'Olaflur ( $\text{C}_{27}\text{H}_{60}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ ). De nombreuses études cliniques ont démontré l'efficacité du fluor dans la lutte contre les caries.<sup>51</sup> Ainsi, la commercialisation de dentifrices fluorés dans les années 1970 a considérablement réduit le nombre de caries chez les enfants d'où l'utilisation aujourd'hui quotidiennement de dentifrices fluorés, en dose contrôlée.<sup>29</sup>

Certains dentifrices luttent plus spécifiquement contre la plaque dentaire, constituée de bactéries, elle peut être réduite ou sa formation empêchée. Deux principaux agents anti-plaque existent : les agents bactéricides avec ions métalliques comme les sels de zinc (ex : citrate de zinc ( $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_{14}\text{Zn}_3$ )) ou des agents anti-bactériens organiques comme le Triclosan.

En ce qui concerne les problèmes de dents sensibles, les agents actifs tels que le chlorure de strontium ( $\text{SrCl}_2$ ), le nitrate de potassium ( $\text{KNO}_3$ ) et le fluorure d'étain ( $\text{SnF}_2$ ), permettent de bloquer l'influx nerveux responsable de la douleur au niveau des synapses ou d'obturer les tubulis dentinaires, empêchant l'excitation des nerfs.

Ingrédients	Rôle	wt %	Exemples
Composants de base	Abrasifs	Nettoient les dents par abrasion	15 à 50 % silice amorphe: SiO <sub>2</sub> / silice hydratée carbonate de calcium précipité: CaCO <sub>3</sub> alumine: Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
	Eau	Dissout et dissocie les différents ingrédients	20 à 30 %
	Humidifiants	Limitent le dessèchement	10 à 30 % sorbitol : HOCH <sub>2</sub> [CH(OH)] <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH glycérol : HOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH
	Epaississants	Assurent les propriétés rhéologiques du produit et évitent la sédimentation de l'abrasif	0,5 à 1,5 % organiques : gomme de xanthane, dérivés de cellulose, carraghénanes minéraux : gels de silices ou argiles
	Structurants	Structurent et solubilisent les parfums et tensioactifs	0 à 5 % polyéthylène glycol
	Stabilisants et ajustement du pH	Stabilisent le pH et l'amènent à la neutralité	1 % monophosphate de sodium : NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> citrate de zinc (tampon) phosphate trisodique : Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>
	Conservateurs	Inhibent le développement de microorganismes dans le dentifrice	0,2 % benzoate de sodium (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COONa) méthyl et éthylparabènes (HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOR, R=CH <sub>3</sub> ou CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
Agents thérapeutiques	Anti-tartre	Empêchent le dépôt du tartre	pyrophosphate tétrasodique tétraphosphate de potassium
	Désensibilisants	Diminuent la sensibilité	< 5% chlorure de strontium, nitrate de potassium
	Antiplaque dentaire	Anti-bactériens	0,3 à 2 % sels de zinc (citrate de zinc) antibactériens organiques : trichlosan
	Anti-caries	Renforcent l'émail	0,2 à 0,9 % sels de fluorures

**Tableau 1: rôles des composants d'un dentifrice (M-L Brandy et al. 2006)**

## 2 - LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

### 2.1 Définition

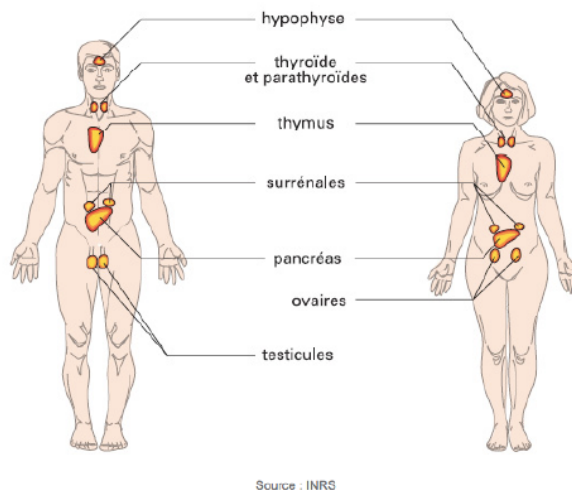
Selon la définition de l'OMS en 2002 : « un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)- populations. Cette catégorie est divisée en deux sous-catégories : la catégorie 2a pour les perturbateurs suspectés et la catégorie 2b pour les substances possédant des indications de propriétés de perturbation endocrinienne. »<sup>3</sup>

## 2.2 Classification

Aucune classification n'est à ce jour admise par tous, mais en fonction de leurs origines et de leurs modes d'actions, on peut définir trois classes de perturbateurs endocriniens : les naturels, les synthétiques et les anthropiques. <sup>56</sup>

### 2.2.1 Les substances naturelles

Elles sont fabriquées par un ensemble d'organes (hypophyse, thyroïde et parathyroïdes, thymus, surrénales, pancréas, ovaires et testicules) appelé système endocrinien qui secrète des hormones diffusées dans notre corps par le sang. Ce système est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme puisque les hormones contrôlent notre croissance, notre développement, la régulation de notre température corporelle, notre métabolisme et notre système reproducteur : et ceci même à très faible dose. (Figure1)



**Figure 1: glandes endocrines chez l'homme et la femme**

### 2.2.2 Les substances de synthèse

Elles sont pour la plupart des hormones identiques aux hormones naturelles. Elles comprennent :

- Les hormones utilisées dans les contraceptifs oraux (progestérone et œstrogène)
- Les hormones pour le traitement de la ménopause
- Les hormones pour pallier au déficit hormonal de certaines maladies (exemple : le diabète)

Dans tous les cas, elles sont fabriquées et administrées à l'homme pour accomplir deux tâches : pallier au manque ou déficit d'hormones du système endocrinien ou réguler ce dernier. Il s'agit donc d'une utilisation à des fins médicales dans le cas de pathologies définies ou pour assurer une contraception.

### 2.2.3 Les substances anthropiques

Elles sont utilisées par les industries cosmétiques, pour leurs propriétés physico-chimiques. Elles contiennent des molécules comme : les phtalates, les parabens, les filtres solaires,... Ce sont en général des molécules liposolubles qui vont avoir tendance à être stockées rapidement par l'organisme.

Une liste des principales sources de perturbateurs endocriniens suspectés a pu être établie grâce à une liste SIN (Substitution immédiate nécessaire). Cette liste contient 46 substances dont 14 sont utilisées dans les produits cosmétiques.<sup>9,30</sup> (Tableau2)

Alkyphenol	Utilisé dans les nettoyeurs, mousse à raser...
Benzophénone-1, 2 et 3	Utilisé dans les produits solaires en tant que Filtre UV
4,4-dihydrobenzophénone	
4-méthylbenzylidène camphor	
Éthylhexyle méthoxycinnamate	
3-Benzylidène camphor 3-BC	
Propylparabène	Utilisé comme conservateur
Butylparabène	
Tert-butylhydroxyanisole (BHA)	Utilisé comme antioxydant et conservateur
1,3-Dihydroxybenzene	Présent dans les teintures
Diéthyle phtalate (DEP)	Fixateur de parfum, solvant, durcissement des vernis
Dihexyle Phtalate (DHP)	
Triclosan	Utilisé comme conservateur
Triphenyl phosphate (TPHP)	Utilisé dans les vernis à ongles

**Tableau 2: liste non exhaustive des perturbateurs endocriniens reconnus ou potentiels utilisés dans les produits cosmétiques**



### 2.3 Mécanismes d'action

Une substance anthropique peut perturber le fonctionnement endocrinien de trois façons <sup>3,56</sup> :

- **Effet agoniste** : qui imite l'action d'une hormone naturelle en se fixant sur son récepteur. Ce qui entraîne l'émission d'une réponse cellulaire normale.

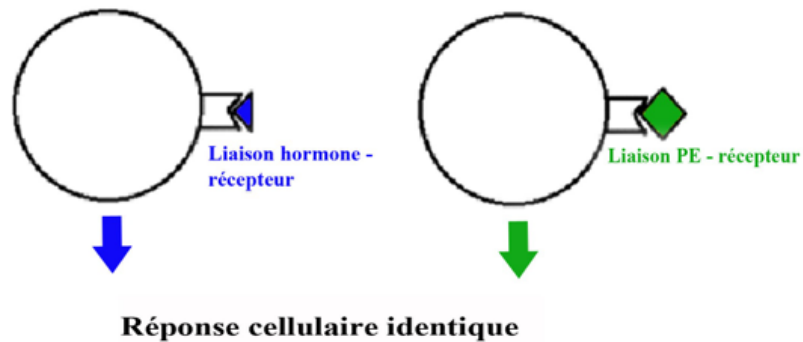


Figure 2: effet agoniste des perturbateurs endocriniens

- **Effet antagoniste** : en se liant au récepteur hormonal et en empêchant alors l'émission du signal de régulation.

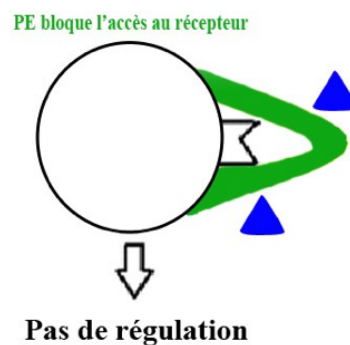
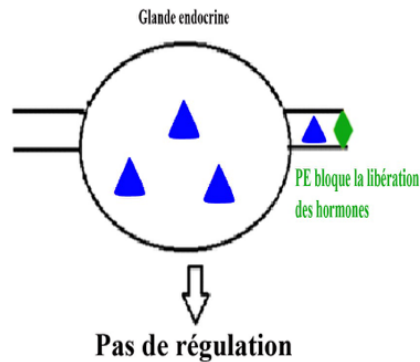


Figure 3: effet antagoniste des perturbateurs endocriniens

- **Effet de gêne ou blocage** : affecte la biodisponibilité des hormones, en jouant sur leurs mécanismes de synthèse, de dégradation ou de circulation.



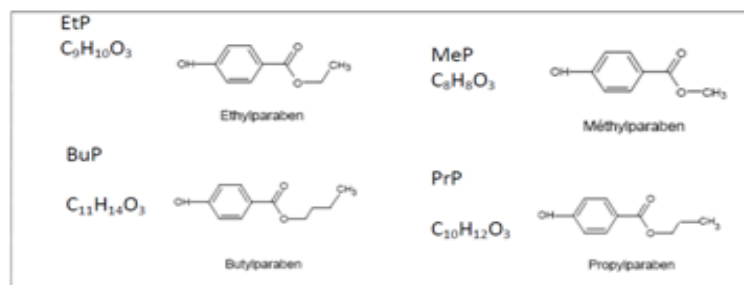
**Figure 4: effet de blocage des perturbateurs endocriniens**

Ainsi, les perturbateurs endocriniens n'ont pas d'effet toxique mais induisent une modification de la régulation du système hormonal, ce qui peut engendrer un effet nocif sur l'organisme.

### 3 - LES PARABENS

#### 3.1 Définition

Les parabens sont aussi nommés parahydroxybenzoates ou PHB. Ce sont des esters de l'acide parahydroxybenzoïque et leurs sels. (Figure5)



**Figure 5: formules chimiques des parabens**

### 3.2 Caractéristiques des molécules

Les parabens retrouvés dans les dentifrices sont ceux cités dans le tableau 3. On retrouve aussi leurs sels de sodium dans les dentifrices actuellement commercialisés <sup>50</sup>.

R	Méthyl	Éthyl	Propyl	Butyl
N°CAS	99-76-7	120-47-8	94-13-3	94-26-8
Désignation additif (ester/sel)	E218/E219	E214/E215	E216/E217	-
Masse molaire (g/mol)	152,05	166,06	180,08	194,09
Point de fusion (°C)	131	116-118	96-98	68-69
Point d'ébullition (°C)	270-280	297-298	-	-
Solubilité dans l'eau à 25°C	0,25 %	0,17 %	0,05 %	0,02 %
pKa	8,17	8,22	8,35	8,37
Apparence (à 25°C)	Cristaux incolores sans odeur et sans goût			

**Tableau 3: propriétés physico-chimiques des principaux parabens**

Nous constatons que la structure de ces molécules joue un rôle déterminant dans leurs propriétés physico-chimiques : le méthyl et l'éthylparabens (parabens « à chaîne courte ») sont beaucoup plus solubles que le propyl et le butylparabens (parabens « à chaîne longue ») <sup>50</sup>.

### 3.3 Sources et mode d'obtention

Les parabens sont présents naturellement dans certains aliments. On retrouve du méthylparaben dans les fruits de la passion, dans le vin blanc, dans la vanille de Bourbon... Les produits de l'abeille en sont particulièrement riches (propolis, gelée royale...).

Il existe aussi une source artificielle par estérification de l'acide para-hydroxybenzoïque avec l'alcool correspondant (par exemple le méthanol pour préparer le méthylparaben), en présence d'un acide qui va catalyser la réaction.

### 3.4 Utilisation

Ils sont utilisés comme additifs dans certains aliments et comme plastifiants pour certains polymères.<sup>37</sup>

En 2006, les parabens se trouvaient dans plus de 80% des produits de beauté<sup>3</sup> dont les shampoings, les crèmes hydratantes, les dentifrices... Quatre parabens sont fréquemment retrouvés dans les cosmétiques : le méthylparaben, l'éthylparaben, le propylparaben et le butylparaben. Selon Rastogi et al. (2006), une enquête récente sur 215 produits cosmétiques a permis de constater que les parabens sont présents dans 99% des produits qui peuvent être rincés et dans 77% des produits sans rinçage.<sup>42</sup>

Les parabens sont également utilisés comme conservateurs dans de nombreux produits médicaux. Parmi eux le propylparaben est l'un des plus efficaces contre les mycoses.

<i>* pour une personne de 60 kg</i>	mg/j	mg/kg/j *
Somme des parabens dans cosmétiques	50	0,833
Somme des parabens dans alimentation	1	0,417
Somme des parabens dans médicaments	25	0,160
<b>Consommation totale moyenne des parabens</b>	<b>76</b>	<b>1,260</b>

**Tableau 4: consommation moyenne des parabens par l'homme, FDA USA 1987**

### 3.5 Propriétés

Dans les cosmétiques, les parabens sont couramment utilisés en tant que conservateurs. Selon la définition de la Communauté Européenne et la directive 95/2/CE, on entend par conservateur toute substance « qui prolonge la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations dues aux micro-organismes ».

En 2005, on considérait qu'ils étaient présents dans presque tous les cosmétiques. En effet, ils présentent de nombreux avantages<sup>50</sup> :

- Inodores
- Pas de goût perceptible

- Ne décolorent pas les formules qui en contiennent
- pH pratiquement neutre
- Excellente stabilité chimique vis-à-vis du pH
- Excellente stabilité chimique vis-à-vis de la température
- Ne provoquent pas de durcissement du produit lorsqu'ils sont ajoutés
- Faible toxicité
- Spectre d'activité antimicrobien large
- Inertes
- Biodégradables
- Faible coût de production

Du fait de leur activité effective antibactérienne et antimycosique, ils sont utilisés comme antimicrobiens dans les aliments, les boissons, les cosmétiques et les produits pharmaceutiques.

### 3.6 Réglementation

Selon le règlement (UE) N° 258/2014 de la commission du 9 avril 2014, à l'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009, l'entrée 12 indique une concentration maximale de 0.4% pour un ester et 0.8% pour les mélanges d'esters avec les parabènes utilisés comme agents conservateurs dans les produits cosmétiques et désignés sous le nom chimique d' « acide 4-hydroxybenzoïque, ses sels et esters ».

En décembre 2010, le CSSC (Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs) a adopté un avis sur les parabens, suivi d'une clarification en octobre 2011 en réponse à la décision unilatérale du Danemark, prise en application de l'article 12 de la directive 76/768/CEE du Conseil d'interdire le butylparaben et le propylparaben, leurs isoformes et leurs sels dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, en raison de leur potentielle activité endocrinienne.

Le CSSC a confirmé l'innocuité du méthylparaben et de l'éthylparaben aux concentrations maximales autorisées.

Enfin aucun doute n'a été exprimé sur l'innocuité de l'acide 4-hydroxybenzoïque et de ses sels (calcium paraben, sodium paraben et potassium paraben).

### 3.7 Toxicité

#### 3.7.1 Santé humaine

##### 3.7.1.1 Effets oestrogéniques

- Etudes et résultats

Plusieurs études ont montré que les parabens avaient un effet oestrogénique, plus ou moins faible selon les individus (cf tableaux n°5 et 6). L'autorité Européenne de Sécurité des Aliments (l'EFSA), dans son avis de 2004, a évalué le risque d'utilisation des parabens dans les aliments. Les études passées en revue dans ce rapport, *in vitro* et *in vivo*, et leurs résultats sont résumés dans les Tableaux 5 et 6.

Auteur Année	Paramètre observé	Paraben	Résultats
Routledge <i>et al.</i> 1998	Pouvoir oestrogénique et comparaison avec le 17 $\beta$ -oestradiol (oestrogène naturel)	Méthylparaben,	2 500 000 plus faible
		Éthylparaben,	150 000 plus faible
		Propylparaben,	30 000 plus faible
		Butylparaben,	10 000 plus faible
		4-n-dodecyl, Acide p-hydroxybenzoïque	Aucune activité oestrogénique Aucune activité oestrogénique
Blair <i>et al.</i> 2000	Affinité de liaison relative avec le récepteur à oestrogène par rapport au 17 $\beta$ -oestradiol (en %)	2-Éthylhexylparaben	0,018 %
		Heptylparaben	0,008 %
		Benzylparaben	0,003 %
		Butylparaben	0,0009 %
		Propylparaben	0,0006 %
		Éthylparaben	0,0006 %
		Méthylparaben	0,0004 %
Okubo <i>et al.</i> 2001	Pouvoir oestrogénique et comparaison avec le 17 $\beta$ -oestradiol (oestrogène naturel)	Méthylparaben,	10 000 à 1 000 000 fois plus faibles
		Éthylparaben,	
		Propylparaben,	
		Butylparaben,	
		Isopropylparaben, Isobutylparaben	
Byford <i>et al.</i> 2002	Inhibition compétitive entre les parabens et le 17 $\beta$ -oestradiol (rapport molaire paraben/oestradiol = 10 <sup>5</sup> )	Méthylparaben,	21 % d'inhibition
		Éthylparaben,	54 % d'inhibition
		Propylparaben,	77 % d'inhibition
		Butylparaben,	86 % d'inhibition

Tableau 5: études *in vitro* des effets oestrogéniques des parabens

Les résultats de chaque étude du tableau 5 sont exprimés dans des unités différentes, ce qui rend difficile leur comparaison. Toutefois les conclusions concordent : les parabens ont un effet oestrogénique, celui-ci est beaucoup plus faible que le 17 $\beta$ -œstradiol, et cet effet augmente avec la longueur de la chaîne alkyle.

Auteur Année	Animaux Expérience	Paraben	Dose	Paramètres observés	Résultats
Routledge <i>et al.</i> 1998	Rats immatures	Méthylparaben	800 mg/kg PC/j par voie orale ou sous- cutanée pendant 3 jours	Poids de l'utérus	Aucun effet
	Essai utérotrophique <sup>2</sup>	Butylparaben	1200 mg/kg PC/j par voie orale pendant 3 jours		Augmentation statistiquement significative
Darbre <i>et al.</i> 2002	Souris immatures	Isobutylparaben	12 mg/souris/j par voie sous-cutanée pendant 3 jours	Poids de l'utérus	Augmentation
	Essai utérotrophique	Benzylparaben	33 mg/souris/j par voie sous-cutanée pendant 3 jours		
Lemini <i>et al.</i> 1997	Souris immatures  Essai utérotrophique	Acide p- hydroxybenzoïque	5 mg/kg PC/j par voie sous cutanée pendant 3 jours	Pouvoir œstrogénique comparé à celui du 17 $\beta$ -œstradiol	1000 fois plus faible
Hossaini <i>et al.</i> 2000	Souris immatures  Essai utérotrophique	Acide p- hydroxybenzoïque	5 mg/kg PC/j par voie sous cutanée pendant 3 jours	Pouvoir œstrogénique comparé à celui du 17 $\beta$ -œstradiol	Aucun

**Tableau 6: études *in vivo* des effets oestrogéniques des parabens**

Ces études *in vivo* ne sont pas comparables quantitativement car les doses utilisées sont exprimées de manières différentes, mais elles concordent sur l'existence d'un effet oestrogénique des parabens à chaîne longue. Cependant aucune activité oestrogénique n'a pu être détectée *in vivo* pour les parabens à chaîne courte (méthylparaben et éthylparaben). L'EFSA a considéré l'acide *p*-hydroxybenzoïque comme non oestrogénique.

- Mécanismes d'action

La structure cyclique des parabens les rapproche de celle de l'œstradiol, œstrogène primaire naturellement présent et indispensable au maintien des caractères sexuels secondaires et à la fertilité chez la femme. Plusieurs études *in vitro*, ont montré que les parabens étaient capables de se lier aux récepteurs à œstrogènes, d'activer les gènes contrôlés par ces récepteurs, de stimuler la croissance cellulaire et d'augmenter le niveau de protéines réceptrices aux œstrogènes. Cela explique l'effet oestrogénique mis en évidence par plusieurs études (cf. Tableaux 5 et 6).

Les propriétés physiques des parabens, notamment leur liposolubilité qui augmente avec la taille de leur chaîne alkyle, leur permettent de pénétrer la couche cornée de la peau. Une étude réalisée par Prusakiewicz et al. en 2007, a montré que les parabens empêchaient la sulfatation des œstrogènes par l'inhibition de l'activité de la sulfotransférase dans la peau. Ces dernières enzymes jouant un rôle dans la régulation négative de la production d'œstradiol, les parabens ont le pouvoir d'augmenter la quantité d'œstrogène présent dans le derme. Cela explique que l'application cutanée répétée de parabens puisse provoquer des effets oestrogéniques<sup>41</sup>.

#### 3.7.1.2 Effets sur la fonction de reproduction masculine

- Etudes et résultats

Plusieurs études ont montré que certains parabens avaient un effet néfaste sur le système reproductif masculin chez les animaux. Les études les plus récentes analysées dans l'avis de l'EFSA de 2004 et leurs résultats sont résumés dans le Tableau 7.



Auteur Année	Animaux	Paraben	Dose	Paramètres observés	Résultats
Oishi 2001	Souris après sevrage	Butyl paraben	14,4 ; 146 ; et 1504 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 10 semaines	Poids du foie, de la prostate, des vésicules séminales	Pas d'effet
				Poids de l'épididyme <sup>3</sup>	Augmentation
				Nombre de spermatoocytes	Pas d'effet
				Testostérone	Diminution
Kang <i>et al.</i> 2002	Progéniture de rats exposés	Butyl paraben	100 et 200 mg/kg PC/j par injection sous cutanée	Poids corporel	Diminution
				Poids des testicules	Diminution
				Poids des organes reproducteurs	Pas de diminution
Oishi 2002	Rats après sevrage	Butyl paraben	10 ; 100 ; et 1000 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 8 semaines	Quantité de spermatozoïdes	Diminution de 40%
				Testostérone	Diminution
				Poids des épididymes	Diminution
Oishi 2002	Rats mâles de 3 semaines	Propyl paraben	10 ; 100 ; et 1000 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 4 semaines	Poids des organes reproducteurs	Pas d'effet
				Production de spermatozoïdes	Diminution
				Testostérone	Diminution
Oishi 2004	Rats mâles de 3 semaines	Méthyl et éthyl paraben	103/103 (méthyl/éthyl) et 1030/1043 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 8 semaines	Poids des organes reproducteurs	Pas d'effet
				Production de spermatozoïdes et mobilité	Pas d'effet
				Testostérone	Pas d'effet
Hoberman <i>et al.</i> 2008	Rats mâles de 3 semaines	Méthyl et butyl paraben	4 doses de 0 à 1087 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 8 semaines	Poids des organes reproducteurs	Pas d'effet
				Production de spermatozoïdes et mobilité	Pas d'effet
				Testostérone	Pas d'effet

**Tableau 7: études des effets des parabens sur la fonction reproductrice masculine**

Les études d'Hoberman *et al.* (2008) et Oishi (2004) s'accordent sur l'absence d'effet pour le méthyl et l'éthylparabens.<sup>20, 38</sup> Ces derniers n'ont montré aucun effet sur les hormones sexuelles ni sur les organes de reproduction masculins. Ces conclusions sont reprises par l'EFSA en 2004.

Cependant les résultats concernant le butylparaben sont contradictoires entre les différentes études. La toxicité n'a pas été démontrée dans toutes les études faites *in vivo* : les effets potentiellement néfastes concernant le poids des organes reproducteurs, le nombre de spermatozoïdes, leur

production journalière et leur mobilité, sont encore controversés en ce qui concerne les expérimentations animales. Par conséquent, l'extrapolation à l'espèce humaine reste très incertaine.

- Mécanismes d'action

Nakagawa et al. (1998) ont étudié les effets cytotoxiques des parabens à chaînes longues sur les hépatocytes de rats isolés. L'incubation des hépatocytes avec du propylparaben a entraîné la mort des cellules corrélée avec une perte en ATP.<sup>34</sup> Les études réalisées par Nakagawa et al. En 1998 et en 1999 s'accordent pour montrer que la chaîne respiratoire et le système de phosphorylation sont les cibles de l'effet toxique des parabens. C'est le groupement alkyl qui rend ces molécules plus hydrophobes, facilitant ainsi leur passage à travers les membranes, et augmentant leurs effets sur les mitochondries. Mais c'est le groupement phénolique qui est responsable de l'inhibition cellulaire. Étant donné l'importance des mitochondries dans le métabolisme cellulaire au sein des testicules, il semble possible que l'accumulation de parabens dans ces tissus mène à des perturbations bioénergétiques de même type que celles observées dans le foie. Cela soulève donc la question de la contribution des parabens aux problèmes de fertilité masculine.

### 3.7.2 Environnement

Les eaux usées urbaines constituent la principale source d'introduction des parabens dans l'environnement<sup>8</sup>. Leur rejet est estimé à 1mg/ personne et par jour au Danemark<sup>13</sup>. Le méthyl et le propylparabens sont les plus utilisés dans les produits cosmétiques et sont employés ensemble en raison d'un effet synergique<sup>35</sup> et, de fait, ils sont les plus abondants dans l'environnement<sup>24</sup>. Les parabens sont éliminés dans les stations d'épuration à de fortes proportions : 99% pour le méthylparaben, 98.9% pour l'éthylparaben, 99.7% pour le propylparaben et 99.3% pour le butylparaben.<sup>2</sup> Cette élimination se fait principalement durant le traitement secondaire biologique.<sup>13</sup> Ainsi, Kasprzyk-Hordern et al. en 2009, ont montré que les parabens étaient éliminés à plus de 90% dans les stations d'épuration en Grande Bretagne appliquant des traitements secondaires différents, boues activées et biofiltres, avec un meilleur abattement (>99%) pour les boues activées.<sup>25</sup>

L'écotoxicologie des parabens est donc supposée pratiquement négligeable étant éliminés au niveau des stations d'épuration<sup>8</sup>. Cependant, Bazin et al. en 2010 ont étudié la toxicité aigue et l'oestrogénicité de différents parabens et ont réalisé un classement. Par exemple, le méthyl-, l'éthyl- et le propylparabens sont considérés comme modérément toxiques avec une concentration efficace

( $EC_{50}$ ) entre 5 et 30 mg/L pour l'espèce *Daphnia magna*, tandis que le butylparaben est classé parmi les substances toxiques ( $1 < EC_{50} < 10$  mg/L). Comme le suggère la figure 6, la comparaison avec d'autres composés tels que le Bisphénol A ( $EC_{50} = 10$  mg/L), aujourd'hui inclus dans la liste des produits chimiques domestiques pour lequel le niveau de concentration dans l'environnement est surveillé, remet en question le suivi des parabens dans l'environnement.<sup>4</sup>

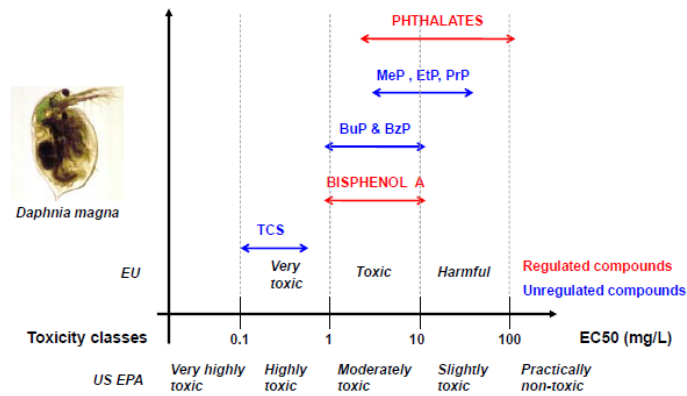


Figure 6: toxicité ( $EC_{50}$ ) du triclosan (TCS), du bisphénol A, des parabens et des phtalates pour *Daphniamagna* (Bazin et al. 2010)

## 4. TRICLOSAN

### 4.1 Définition

Le triclosan est un biphénol (Figure 7).

Il est présenté sous différents noms ou abréviations : 2,4,4'-trichloro-2'hydroxy diphényle éther , 2'-hydroxy-2,4,4'-trichlorodiphényle, 5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy) phenol et TCL.

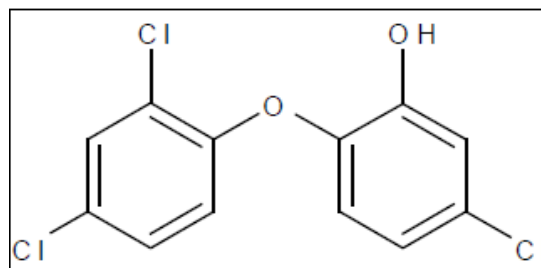


Figure 7: Formule chimique du triclosan

## 4.2 Caractéristiques de la molécule

Les caractéristiques physico-chimiques du Triclosan sont répertoriées dans le Tableau 8.

Formule chimique brute	Propriétés physiques	Poids moléculaire (g.mol <sup>-1</sup> )	Point de fusion (°C)	Solubilité
C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	Poudre cristalline blanche à odeur aromatique faible	289,5	57	Très soluble dans les solutions alcalines

**Tableau 8: propriétés physico-chimiques du triclosan (Budavari, 1996 ; Martini, 2006 ; SCCS, 2008)**

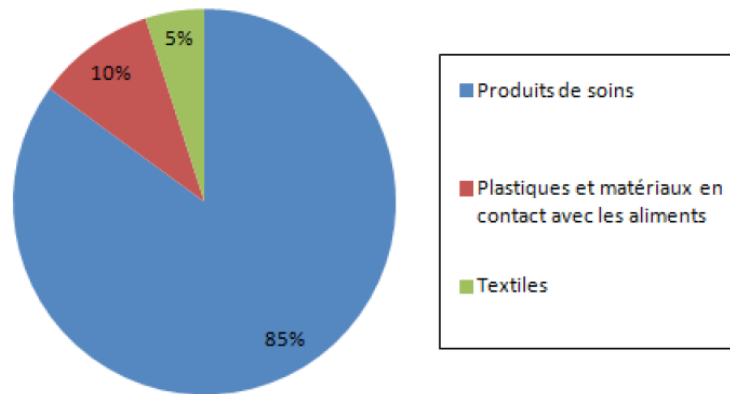
## 4.3 Sources et mode d'obtention

Le triclosan est produit par le traitement de l'éther de 2, 4,4'-trichloro-2'-methoxyediphenyl avec du trichlorure d'aluminium dans du benzène.<sup>52</sup>

Il n'existe aucune source naturelle connue de triclosan.

## 4.4 Utilisation

Le triclosan est utilisé en tant qu'antiseptique, désinfectant et agent de conservation dans les détergents, les liquides vaisselles, les savons, les produits de nettoyage, les crèmes et les dentifrices bactéricides, et sous forme d'additif dans un certain nombre de plastiques (y compris des produits en contact avec les aliments) et dans les textiles (chaussettes, vêtements de sport). Une étude récente montre que l'usage du triclosan dans des PPCP (*Pharmaceuticals and personal care products*) représente près de 85% de son utilisation (du volume total) alors qu'il est utilisé à 10% dans les textiles et 5% dans les plastiques alimentaires <sup>5</sup> (Figure8).



**Figure 8: répartition de la consommation de triclosan par secteur en Europe en 2006, (SCCS 2010)**

L'utilisation du triclosan au niveau mondial augmente chaque année et atteint un total de 6.9 millions de dollars en 2007.<sup>19</sup>

#### 4.5 Propriétés

Le triclosan est une molécule non ionisée, elle est donc compatible avec un grand nombre de tensioactifs. Elle possède deux activités principales. Elle est antimicrobienne à large spectre<sup>53,54</sup>, elle agit sur les bactéries GRAM+ et GRAM- mais aussi sur un certain nombre de levures (*Candida albicans*) ou dermatophytes (*Trychophytonsp.*) ou sur des virus comme l'herpès<sup>32</sup>. Elle est aussi connue pour ses propriétés anti-inflammatoire par un mécanisme d'inhibition des cyclo-oxygénases (COX), qui sont des enzymes permettant la formation de prostaglandines responsables, pour certaines, de processus inflammatoires. On l'utilise dans les produits cosmétiques détergents comme agent bactériostatique et conservateur<sup>6,7</sup>.

Le triclosan permet la réduction de la formation de la plaque dentaire, assure une protection durable contre les bactéries présentes dans le tartre (*Streptococcus mutans*, *Actinomyces*, *Lactobacillus*), prévient la formation des caries lorsqu'il est présent dans les dentifrices<sup>18</sup>. Son association avec le citrate de zinc assure une libération prolongée du triclosan. De plus il a démontré son efficacité dans la réduction des gingivites avec certains dentifrices tels que le Colgate Total®<sup>15</sup>. En effet il possède la particularité de prévenir l'effet irritant du lauryl sulfate de sodium sur les cellules gingivales.<sup>32</sup>

## 4.6 Réglementation dans les cosmétiques

Selon le règlement (UE) n° 358/2014 de la commission du 9 avril 2014, le comité scientifique des produits de consommation (CSPC) a considéré 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 risques pour les consommateurs, en raison de l'importance de l'exposition cumulée; cet avis a été confirmé par le comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC). Le CSPC a cependant estimé que l'utilisation de triclosan à une concentration maximale de 0,3% dans les dentifrices, les savons pour le corps/gels douche, les déodorants, les poudres pour le visage et les fonds de teint étaient sans danger. En outre, le CSSC a jugé que d'autres utilisations du triclosan 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 risque pour le consommateur.

## 4.7 Toxicité

### 4.7.1 Santé humaine

La toxicité du triclosan chez l'homme n'est pas prouvée actuellement. Grâce aux nombreuses études menées chez l'animal, on a démontré que le triclosan induit des changements hormonaux. Cependant, ces effets décrits chez l'animal ne peuvent pas prédire des effets observés chez l'homme. Ainsi, l'ingestion par des rats de 48 mg/kg/j de triclosan, au cours d'une étude de toxicité chronique (104 semaines) a entraîné une augmentation de la consommation alimentaire mais une diminution du poids des animaux mâles, ainsi que des changements hépatiques, des modifications des paramètres hématologiques et une diminution du poids de la rate. Sur la base de cette étude, le SCCP considère que la NOAEL du triclosan est de 12 mg/kg/j<sup>48</sup>. La DL<sub>50</sub> (Dose qui entraîne la mort de la moitié des cellules) déterminée par la voie orale chez les rats ou les souris est comprise entre 3 750 et 5 000 mg/kg.<sup>47</sup>

Par ailleurs, l'administration orale des doses comprises entre 0 et 1 000 mg/kg de triclosan à des rats, pendant plusieurs jours, a entraîné des effets dose-dépendants sur les hormones thyroïdiennes. Ainsi, la concentration en hormone thyroïdienne T4 a diminué de 43% aux doses les plus élevées, tandis que la T3 a diminué de plus de 75%. Les taux de TSH (Thyroid Stimulating Hormone) n'ont pas changé. Cette hypothyroïdie observée chez le rat s'explique par une augmentation des enzymes hépatiques entraînant l'inactivation des hormones thyroïdiennes. Plusieurs études rapportent cet effet inhibiteur

sur les hormones thyroïdiennes. Notons toutefois que le rat est un modèle assez sensible aux variations hormonales thyroïdiennes par rapport à l'homme, car le rat ne possède pas de protéine de liaison à la T4 ce qui se traduit par une demi-vie courte de la T4 et rend les résultats difficiles à transposer chez l'homme.

Des études *in vitro* ont classé le triclosan parmi les perturbateurs endocriniens via l'activation du récepteur *Humanpregnane X* à des concentrations élevées allant de 10 $\mu$ mol à 30  $\mu$ mol<sup>23</sup> ou via l'inhibition de l'enzyme diiodothyronine T2 sulfotransférase démontrée par des essais sur le foie des rats<sup>19</sup>. A une concentration de 10  $\mu$ mol, le triclosan inhibe, *in vitro* l'activité transcriptionnelle induite de la testostérone à 92%<sup>10</sup>.

Enfin, des études sur la bioaccumulation du triclosan dans l'organisme de hamsters ou de rats ont montré une absence de rétention de cet élément<sup>11, 16, 17, 47</sup>.

Le triclosan n'est pas considéré comme cancérigène pour l'homme en Europe.

#### 4.7.2 Environnement

Il n'existe aucune source naturelle connue de triclosan, celui-ci est introduit dans l'environnement par l'activité humaine uniquement. Les rejets de triclosan dans l'environnement sont dus aux industriels utilisant du triclosan dans la fabrication de produits et aux consommateurs utilisant ces produits. (Figure9)

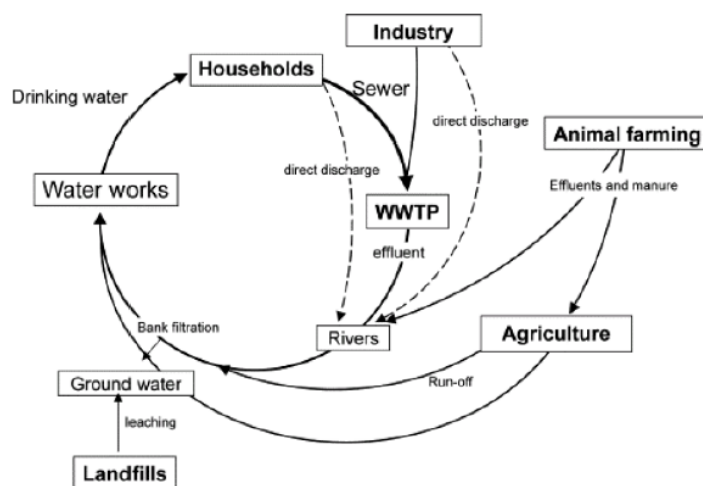


Figure 9: cycle de l'eau et transfert des contaminants émergents (Petrovic et al. 2003)

Le triclosan s'est montré toxique pour les organismes aquatiques. En effet il s'accumule dans les algues<sup>36</sup>, entraîne une modification de la fonction thyroïdienne chez les amphibiens à des concentrations inférieures à 0.15 µg/L<sup>53</sup> et induit une toxicité chronique pour les poissons à une concentration de 22 mg/L<sup>54,55</sup>.

Le triclosan et son principal métabolite, le méthyltriclosan, ont été identifiés comme deux des principaux polluants organiques qui contribuent actuellement à la toxicité aigue des eaux usées domestiques suite à des études sur l'organisme *Vibrio fischeri*<sup>14</sup>. Par comparaison de sa concentration efficace (EC<sub>50</sub>) pour *Daphnia magna* avec celles d'autres composés organiques reconnus comme polluants émergents et impliqués dans des programmes de surveillance dans l'environnement (Figure 6), comme le bisphénol (EC<sub>50</sub> de 10 mg/L) et les phtalates (EC<sub>50</sub> de 4-103 mg/L), le triclosan présente une concentration efficace de 0.39 mg/L<sup>1</sup>, permettant de le classer parmi les composés très toxiques. Cependant il n'est pas, ou très peu, suivi dans l'environnement (se reporter figure p26).

Le triclosan est un contaminant transporté par les eaux usées domestiques vers les STEP (Station d'Épuration des eaux usées), quand elles existent. Ces eaux sont ensuite rejetées, après traitement, via les effluents et les boues dans le milieu récepteur<sup>22, 26, 28</sup>. Il est donc que partiellement éliminé lors des traitements des eaux usées<sup>49</sup>.



## DISCUSSION

Les différentes études citées dans ce travail, démontrent un risque lorsque les produits sont ingérés ou injectés en grosse quantité ce qui n'est pas représentatif des concentrations habituellement utilisées par l'être humain dans son usage quotidien.

L'homme peut être exposé simultanément à plusieurs substances chimiques qui peuvent voir leur toxicité augmenter lorsqu'elles sont combinées, on parle alors d'effet « cocktail ». Ce paramètre, rarement mentionné, semble pourtant être le principal problème des perturbateurs endocriniens. Ils sont en effet retrouvés dans de nombreux produits du quotidien : savons, déodorants, dentifrices, jouets pour enfants, tickets de caisse, ... ainsi cette exposition permanente pourrait être délétère pour la santé.

L'ensemble des informations que nous avons pu collecter concernant leur présence dans l'environnement, leur persistance et leur capacité à être bioaccumulés, restent parcellaires. De même, les études menées pour évaluer le risque sur la santé sont majoritairement pratiquées sur les animaux ce qui rend difficile l'extrapolation des résultats chez l'Homme.

Le magazine « Que Choisir » pointait du doigt, entre autre, le dentifrice Colgate Total<sup>®</sup>, en raison de la présence de triclosan. Nous avons pu contacter le laboratoire GABA qui affirme que : *« les taux de triclosan utilisés dans les dentifrices ont été déterminés comme étant sûrs et non dangereux pour la santé humaine. Les organismes gouvernementaux et les responsables de la santé du monde entier (Food and Drug Administration, Environmental Protection Agency, l'Health Canada, Scientific Committee on Consumer Safety of the European Commission and Australian National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme) ont examiné l'utilisation du triclosan dans le Colgate Total<sup>®</sup> et ont conclu qu'il était sûr et efficace. »*. Notre correspondant certifie, que le *« Colgate Total<sup>®</sup> est le dentifrice qui a bénéficié du plus grand nombre de tests et d'évaluations dans le monde. Il a été déclaré efficace et sûr par plusieurs agences réglementaires parmi lesquelles, la Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) au Royaume-Uni. »*. Aux Etats- Unis, le site de la FDA mis à jour le 2 septembre dernier déclare que : *« pour certains produits de consommation, il est prouvé que le triclosan apporte un bénéfice »*. La FDA nous informe qu'elle a *« examiné de nombreuses données d'efficacité sur le triclosan dans le dentifrice Colgate Total<sup>®</sup> »* et que *« le triclosan dans ce produit était efficace dans la prévention de la gingivite. »*<sup>21</sup>

L'utilisation des parabens, qui sont des conservateurs très efficaces, entraîne une inquiétude auprès des consommateurs notamment suite à la publication de nombreux articles, d'émissions télévisuelles

ou par les arguments marketing « sans paraben ». Même s'il semble que ces molécules aient une activité oestrogénique ceci ne doit pas entraîner une substitution hâtive de ces molécules par de nouveaux conservateurs pouvant être tout aussi néfastes pour la santé humaine. Les parabens doivent s'inscrire dans un principe de précaution tant que la science ne possède pas de preuves non discutables sur leur toxicité.

En Europe, en Juin 2016, la Commission Européenne a présenté les critères scientifiques permettant d'identifier les perturbateurs endocriniens dans le domaine des produits phytopharmaceutiques et des biocides. Il s'agit d'un niveau de preuves d'effets nocifs élevé voir impossible à atteindre pour de nombreux scientifiques. Cette déclaration fait donc débat, car elle entraîne une classification binaire. Ainsi, soit une substance est considérée comme un perturbateur endocrinien et elle sera interdite, soit elle sera autorisée. Ceci laisse peu d'espace au principe de précaution, principe ayant pour but de mettre en place des mesures pour prévenir des risques, lorsque la science et les connaissances techniques ne sont pas à même de fournir des certitudes.<sup>31</sup>

## CONCLUSION

Le fait que le système endocrinien soit indispensable au maintien des équilibres biologiques nécessaires à la vie explique que l'on s'interroge beaucoup aujourd'hui sur les conséquences d'une éventuelle rupture de cet équilibre par des contaminants extérieurs.

Les molécules, Parabens et Triclosan, examinés dans ce travail se comportent comme des perturbateurs endocriniens potentiels. L'homme y est exposé soit directement au travers des cosmétiques (comme les dentifrices), soit indirectement via l'environnement (eau et alimentation).

Les informations recueillies laissent penser que les démarches de substitution ont été initiées mais n'ont pas encore abouti pour l'ensemble des cosmétiques contenant ces molécules : la tendance à la raréfaction de leur usage devrait ainsi se confirmer dans les années à venir.

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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, 2002,46, 1485-1489
2. ANDERSEN H. R., LUNDSBYE M., WEDEL H.V., ERIKSON E., LEDIN A.  
Estrogenic personal care products in greywater reuse system  
Water Science &Technology, 2007, 56, 12, 45-49
3. ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation)  
Perturbateurs endocriniens  
2014
4. BAZIN I., GADAL A., TOURAND E., ROIG B.  
Hydroxyl Benzoate preservatives (Parabens) in the Environment: Data for Environmental Toxicity Assessment  
Environmental Pollution, 2010, 16, 245-257
5. BEDOUX G., ROIG B., THOMAS O., DUPONT V., LE BOT B.  
Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment  
Environ SciPollutRes, 2011, 19, 4, 1044-1065
6. BHARGAVA H.N., LEONARD P.A.  
Triclosan: Applications and safety  
American journal of infection control, 1996, 24, 3, 209-218
7. BUDAVARIS S., O'NEIL M.J., SMITH A., HECKELMAN P.E., KINNEARY J.F.  
The merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biological, 12eme edition  
Merck &Co inc, Rahway 1996, 1741 p.
8. CANOSA P., RODRIGUEZ I., RUBI E., BOLLAIN M. H., CELA R.  
Optimisation of a solid-phase microextraction method for the determination of parabens in water samples at the low ng per litre level  
Journal of Chromatography A, 2006, 1124, 1-2, 3-10
9. ChemSec ( International Chemical Secretariat)  
The 32 to leave behind  
2015
10. CHEN J., AHN K. C., GEE N. A., GEE S. J., HAMMOCK B. D., LASLEY B. L.  
Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products  
Toxicology and Applied Pharmacology, 2007, 221, 3, 278-284
11. COONEY C.M.  
Personal care products: Triclosan Comes under Scrutiny  
Environmental health Perspectives, 2010, 118, 6, 1-23

12. DESMOTS S., BRULEZ C., LEMAZURIER E.  
Endocrine disrupters and human health: A non-exhaustive review  
Environnement, risques et Santé, 2005, 4, 195-204
13. ERIKSSON E., ANDERSEN H. R., MADSEN T. S., LEDIN A.  
Greywater pollution variability and loadings  
Ecological Engineering, 2009, 35, 5, 661-669
14. FARRE M., ASPERGER D., KANTIANI L., GONZALEZ S., PETROVIC M., BARCELO D.  
Assessment of the acute toxicity of triclosan and methyltriclosan in wastewater based on the bioluminescence inhibition of *Vibrio fischeri*  
Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2008, 390, 8, 1999-2007
15. FDA (Food and Drugs Administration)  
Triclosan: what consumers should know  
FDA consumers health information, 2010
16. FISS E.M., RULE K.L., VIKESLAND P.J.  
Formation of chloroform and other chlorinated byproducts by chlorination of triclosan-containing antibacterial products  
Environmental science & technology, 2007, 41, 7, 2387-2394
17. HAO Z., PARKER B., KNAPP M.  
In vitro stability of triclosan in dentifrice under simulated use condition  
International journal of cosmetic science, 2007, 29, 5, 353-359
18. HAWLEY GM et al.  
A 30 month study investigating the effect of adding triclosan /copolymer to a fluoride dentifrice  
Caries res. , 1995, 29, 163-167
19. HEIDLER J., HALDEN R. U.  
Mass balance assessment of triclosan removal during conventional sewage treatment  
Chemosphere, 2007, 66, 2, 362-369
20. HOBERMAN A. M. *et al.*,  
Lack of effect of Butylparaben and Methylparaben on the Reproductive System in Male Rats  
Birth Defects Research (Part B), 2008, 83, 123-133
21. RAPPORT DE LA FDA SUR L'UTILISATION DU TRICLOSAN  
Disponible sur le site :  
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm205999.htm>  
Dernier accès le 22 octobre 2016
22. HUA W., BENNETT E. R., LETCHER R. J.  
Triclosan in waste and surface waters from the upper Detroit River by liquid chromatography-electrospray-tandem quadrupole mass spectrometry  
Environment International, 2005, 31, 5, 621-630
23. JACOBS M.N., NOLAN G. T., HOOD S. R.  
Lignans, bacteriocides and organochlorine compounds activate the human pregnane X receptor (PXR)

- Toxicology and Applied Pharmacology, 2005, 209, 2, 123-133
24. JONKERS N., KOHLER H-P. E., DAMMSHAUSER A., GIGER W.  
Mass flows of endocrine disruptors in the Glatt River during varying weather conditions  
Environmental pollution, 2009, 157, 3, 714-723
  25. KASPRZYK-HORDERN B., DINSDALE R. M., GUWY A. J.  
The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters  
Water Research, 2009, 43, 2, 363-380
  26. KOLPIN D. W., FURLONG E. T., MEYER M. T., THURMAN E. M., ZAUGG S. D., BARBER L. B., BUXTON H. T.  
Pharmaceuticals, Hormones and Other Organic Wastewater Contaminants in U. S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance  
Environmental Science & Technology, 2002, 36, 6, 1202-1211
  27. LEGIFRANCE  
<https://legifrance.gouv.fr>  
Dernier accès le 22 octobre 2016
  28. LINDSTROM A., BUERGE I. J., BERGQVIST P. A., MULLER M. D., BUSER H. R.  
Occurrence and Environmental Behavior of the Bactericide Triclosan and Its Methyl Derivative in Surface Waters and in Wastewater.  
Environmental Science & Technology, 2002, 36, 11, 2322-2329
  29. LOUIS HO TAN TAI  
Détergents et produits de soins corporels  
Dunod., 1999, 277-29
  30. LOUME L.  
Un perturbateur endocrinien dans le vernis à ongles ?  
Science et Avenir, 26 octobre 2015
  31. MAJERCZAK J.  
Perturbateurs endocriniens : la commission européenne met de coté le principe de précaution  
<http://novethic.fr>  
Dernier accès le 22 octobre 2016
  32. MARTINI M-C., SEILLER M.  
Actifs et additifs en cosmétologie  
Ed Tec et Doc, 2006, 3ème ed., 1051 p.
  33. McAVAOY D., SCHATOWITZ B., JACOB M., HAUK A., ECKHOFF W.  
Measurement of triclosan in wastewater treatment systems  
Environmental Chemistry, 2002, 20, 7, 1323-1329
  34. NAKAGAWA Y. *et al.*,  
Mechanism of p-Hydroxybenzoate Ester-induced Mitochondrial Dysfunction and Cytotoxicity in Isolated Rat Hepatocytes  
Biochemical Pharmacology, 1998, 55, 1907-1914

35. NUNEZ L., TADEO J. L., GARCIA-VALCARCEL A. I., TURIEL E.  
Detremination of parabens in environmental solid samples by ultrasonic-assisted extraction and liquid chromatography with triple quadrupole mass spectrometry  
*Journal of Chromatography A*, 2008, 1214, 1-2, 178-182
36. ORVOS D. R., VERSTEEG D. J., INAUEN J., CAPDEVIELLE M., ROTHENSTEIN A., CUNNINGHAM V.  
Aquatic toxicity of triclosan  
*Environmental Toxicology and Chemistry*, 2002, 21, 1338-1349
37. OISHI S.  
Effects of propyl paraben on the male reproductive system  
*Food and Chemical Toxicology*, 2002, 40, 1807-1813
38. OISHI S.  
Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice  
*Arch Toxicol*, 2002, 76, 423-429
39. OISHI S.,  
Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats  
*Food and chemical Toxicology*, 2004, 42, 1845-1849
40. PETROVIC M., GONZALEZ S., BARCELO D.  
Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water  
*Trends in Analytical Chemistry*, 2003, 22, 10, 685-696
41. PRUSAKIEWIEZ J. J.  
Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransférase activity: Possible link to parabens estrogenic effects  
*Toxicology*, 2007, 232, 248-256
42. RASTOGI S. C. *et al.*,  
Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products  
*Contact dermatitis*, 2006, 32, 28-30
43. ROUTLEDGE E. J. *et al.*,  
Some Alkyl Hydroxy benzoate preservatives (Parabens) Are Estrogenic  
*Toxicology and Applied Pharmacology*, 1998, 153, 12-19
44. SIMON J-L.  
Gomme de xanthane: agent viscosant et stabilisant  
*Technique de l'ingénieur, traité agroalimentaire*, 2001, 4, 300, 4-5
45. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety)  
Opinion on parabens  
Colipa n°P82, 2011, 1-36
46. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety)  
Opinion on triclosan,  
Antimicrobial resistance, 2010, 1-56

47. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety)  
Opinion on Triclosan  
Colipa n°P32, 2008, 1-136
48. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety)  
Opinion on triclosan  
Colipa n°P32, addendum to the SCCP opinion on triclosan, 2011, 1-27
49. SINGER H., MULLER S., TIXIER C., PILLONEL L.  
Triclosan: Occurrence and fate of a Widely Used Biocide in the Aquatic Environment: Field Measurements in Wastewater Treatment Plants, Surface Waters, and Lake Sediments  
Environmental Science & Technology, 2002, 36, 23, 4998-5004
50. SONI M. G., CARABIN I. G., BURDOCK G.A.  
Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens)  
Food and chemical toxicology, 2005, 43, 985-1015
51. TOPPING G., ASSAF A.  
Strong evidence that daily use of fluoride toothpaste prevents caries  
Evid based dent, 2005, 6, 32
52. TOXNET, HAZARDOUS SUBSTANCE DATA BANK (HSBD)  
<http://toxnet.nlm.nih.gov>  
Dernier accès le 22 octobre 2016
53. VELDHOEN N., SKIRROW R. C., OSACHOFF H., WIGMORE H., CLAPSON D. J., GUNDERSON M. P., VAN AGGELEN G., HELBING C. C.  
The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development  
Aquatic Toxicology, 2006, 80, 3, 217-227
54. YING G.-G., KOOKANA R. S.  
Triclosan in wastewaters and biosolids from Australian wastewater treatment plants  
Environment International, 2007a, 33, 2, 199-205
55. YING G.-G., YU X.-Y., KOOKANA R. S.  
Biological degradation of triclocarban and triclosan in a soil under aerobic and anaerobic conditions and comparison with environmental fate modeling  
Environmental Pollution, 2007b, 150, 3, 300-305
56. ZEE E. C.  
Les perturbateurs endocriniens de notre environnement quotidien et leurs conséquences sur les principaux marqueurs de la périnatalité  
Revue de la littérature sur l'état actuel des connaissances, 2012

N°

**GROBOST (Adeline) - « LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LES DENTIFRICES : PARABENS  
ET TRICLOSAN»**

**39f, 10 ill., 0graph., 8tabl., 30 cm. - (Thèse: Chir. Dent. ; Clermont-Ferrand I ; 2016) - N°**

---

**Résumé :** Depuis le début du XXème siècle, nous assistons à de grandes avancées technologiques et scientifiques entraînant la mise sur le marché de nouvelles molécules dans les produits cosmétiques et notamment les dentifrices. Un article paru récemment dans le mensuel « Que choisir » pointait du doigt de nombreux produits du quotidien (savons, déodorants, dentifrices) renfermant des substances désignées comme perturbateurs endocriniens. Le présent travail se propose de définir plus précisément le terme de « perturbateur endocrinien », d'expliquer leurs mécanismes d'action sur l'organisme, mais aussi de faire la lumière sur deux molécules incriminées par leur présence dans les dentifrices : les Parabens et le Triclosan. Pour cela nous avons défini leurs propriétés chimiques, étudié leur réglementation actuelle et déceler leurs risques pour la santé humaine et pour l'environnement.

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Etude dentaire**

**MOTS CLES : perturbateurs endocriniens, triclosan, parabens**

**MOTS CLES ANGLAIS : endocrine disruptor, triclosan, parabens**

**JURY :**

**Président : Pr. Valérie ROGER-LEROI, Professeur des Universités**

**Assesseurs : Dr Hervé BESSE, Maître de conférences des Universités**

**Dr. Christelle RICHARD-GREMEAU, Maître de Conférences des Universités**

**Dr Thomas DOUILLARD, Assistant Hospitalo- Universitaire**

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

**Adeline GROBOST**

**10 rue Jacques Brel 03630 DESERTINES**