

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 3064

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Jérémie LAVERDURE

Le 17 Décembre 2019

DENTIFRICES ENFANT : COMPOSITION ET IMPACTS SUR LA SANTÉ

Directeur de thèse : Pr Isabelle BAILLEUL-FORESTIER

JURY

Président

Pr Cathy NABET

1^{er} Assesseur

Pr Isabelle BAILLEUL-FORESTIER

2^{ème} Assesseur

Dr Emmanuelle ESCLASSAN-NOIRRI

3^{ème} Assesseur

Pr Véronique GAYRARD



Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ **DIRECTION**

DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESEURS DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
Mr Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)
Mr Franck DIEMER (*Formation Continue*)
Mr Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)
Mr Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

DIRECTRICE ADMINISTRATIF

Mme Muriel VERDAGUER

➔ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

➔ **HONORARIAT**

DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE +
Mr Jean-Philippe LODTER +
Mr Gérard PALOUDIER
Mr Michel SIXOU
Mr Henri SOULET

➔ **ÉMÉRITAT**

Mr Damien DURAN
Mme Geneviève GRÉGOIRE
Mr Gérard PALOUDIER

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université :	Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr. VAYSSE
Maîtres de Conférences :	Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme VALERA, Mr. MARTY
Assistants :	Mme BROUTIN, Mme GUY-VERGER
Adjoint d'Enseignement :	Mr. DOMINE, Mme BROUTIN, Mr. BENETAH

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences :	Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL, Mr. ROTENBERG,
Assistants	Mme ARAGON, Mme DIVOL,

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET)

Professeurs d'Université :	Mr. SIXOU, Mme NABET, Mr. HAMEL
Maître de Conférences :	Mr. VERGNES,
Assistant :	Mr. ROSENZWEIG,
Adjoints d'Enseignement :	Mr. DURAND, Mlle. BARON, Mr LAGARD, Mme FOURNIER

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (Mr. COURTOIS)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences :	Mr. BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN, Mme VINEL
Assistants :	Mr. RIMBERT, Mme. THOMAS
Adjoints d'Enseignement :	Mr. CALVO, Mr. LAFFORGUE, Mr. SANCIER, Mr. BARRE, Mme KADDECH

CHIRURGIE ORALE

Professeurs d'Université : Mme COUSTY,
Maîtres de Conférences : Mr. CAMPAN, Mr. COURTOIS,
Assistants : Mme COSTA-MENDES, Mr. BENAT,
Adjoints d'Enseignement : Mr. FAUXPOINT, Mr. L'HOMME, Mme LABADIE, Mr. RAYNALDI, Mr. SALEFRANQUE

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : Mr. KEMOUN
Maîtres de Conférences : Mr. POULET, Mr. BLASCO-BAQUE
Assistants : Mr. TRIGALOU, Mme. TIMOFEEVA, Mr. MINTY, Mme. BLANC
Adjoints d'Enseignement : Mr. FRANC, Mr. BARRAGUE

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (Mr ARMAND)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : Mr. DIEMER
Maîtres de Conférences : Mr. GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE
Assistants : Mme PECQUEUR, Mr. DUCASSE, Mr FISSE Mr. GAILLAC, Mme. BARRERE
Assistant Associé : Mme BEN REJEB,
Adjoints d'Enseignement : Mr. BALGUERIE, Mr. MALLET, Mr. HAMDAN

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : Mr. ARMAND, Mr. POMAR
Maîtres de Conférences : Mr. CHAMPION, Mr. ESCLASSAN, Mr. DESTRUHAUT
Assistants : Mr. EMONET-DENAND, Mr. LEMAGNER, Mr. HENNEQUIN, Mr. CHAMPION, Mme. DE BATAILLE
Adjoints d'Enseignement : Mr. FLORENTIN, Mr. GALIBOURG, Mr. GHRENASSIA, Mme. LACOSTE-FERRE,
Mr. GINESTE, Mr. LE GAC, Mr. GAYRAR, Mr. COMBADAZOU, Mr. ARCAUTE, Mr. SOLYOM,
Mr. KNAFO, Mr. HEGO DEVEZA

FONCTIONS-DYSFONCTIONS , IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme JONJOT, Mr. NASR, Mr. MONSARRAT
Assistants : Mr. CANCELL, Mr. OSTROWSKI, Mr. DELRIEU,
Adjoints d'Enseignement : Mr. AHMED, Mme MAGNE, Mr. VERGÉ, Mme BOUSQUET

Mise à jour pour le 13 Novembre 2019

Remerciements :

A mes parents :

Vous avez de la chance de m'avoir... Merci pour le gîte et le couvert c'était bien aimable ! Gros bisous, cœur.

A mon reuf :

Vivement la prochaine bagarre.

A Papi et Mamie, à Pagi et Manou, à mes cousins et cousines, à mes oncles et tantes, à mes parrain et marraine :

Ça gueule toujours pendant les repas de famille mais on s'aime à fond ! D'ailleurs c'est bientôt Noël...

Aux Faux de faux patchak tout pété :

Même si vous avez fait une raclette sans moi je vous aime de ouf. Vous m'avez tiré quelques fois vers le bas mais bien plus souvent vers le haut (*violons*) ! C'était un plaisir de passer tant d'années à vos côtés.

Lisou je te fais une ligne rien que pour toi parce que je t'aime le plus et non pas parce que sinon tu m'aurais assommé. Merci pour tous ces fous rires, t'es la best ! On se lâche pas tkt. Antoine (ça fait plus distingué que Toto...), ça a pas dû être facile tous les jours de m'avoir comme binôme, mais avoue que j'apportais super vite les risk-control et les kimberley-clark (tu me dois d'ailleurs au moins un film radio). Merci pour ton amitié depuis les bancs de la P1 (en terminal, on est élimé du tournoi de Fermat à cause de toi, donc c'est trop tôt pour dire qu'on était copain).

Aux AJLJ/Ca vaut le */Akimiaulemiaule/Soccer 5 :**

Vous êtes ma deuxième famille les copains (ok, premier ex-aequo on va dire). Du Pays-Basque à St Bert en passant par la piscine de 1400/2500 mots h -3 et Paris (obligé...), que de projets passés et à venir ! Je vous aime ! Au fait, c'est ça le congélo ?

La fring's, euh l'autre fring's et Loulou : revenez, c'est pas bon pour vous l'Allemagne. Il me tarde nos retrouvailles.

Aux praticiens :

Merci infiniment aux Dr Bruno Souche, Paul Sabahi et Xavier Cénac pour leur accueil dans leurs cabinets.

Vous m'avez énormément appris. Grâce à vous, je sais quelle orientation je veux donner à mon futur exercice.

À notre présidente de thèse,

Madame la Professeure NABET Cathy

- Professeur des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme d'Etudes Approfondies de Santé Publique – Epidémiologie
- Docteur de l'Université Paris XI,
- Habilitation à Diriger des Recherches (HDR),
- Lauréate de la Faculté de Médecine,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury
de notre thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect pour la qualité de votre
enseignement et de votre encadrement.*

Soyez assuré de notre gratitude et de notre sympathie.

À notre directrice de thèse,

Madame la Professeure BAILLEUL-FORESTIER Isabelle

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Responsable des Sous-Sections d'Odontologie pédiatrique et Orthopédie Dento-Faciale,
- Responsable de la commission des thèses,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme de Doctorat de l'Université Paris-Diderot,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

*Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger ce travail et de nous avoir guidés avec
compétence et passion.*

*Cette collaboration fut enrichissante, et ce fut un plaisir et un honneur de travailler avec
vous.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de nos sentiments les
plus sincères.*

À notre jury de thèse,

Madame le Docteur ESCLASSAN-NOIRRIT Emmanuelle

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Ancienne Interne des Hôpitaux,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.

*Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement au cours de notre cursus,
aussi bien théorique que clinique, que vous avez toujours su dispenser avec beaucoup de
patience et bienveillance.*

Que ce travail soit un témoignage de notre reconnaissance et de notre respect.

À notre jury de thèse,

Madame la Professeure GAYRARD Véronique

- Professeur de Physiologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
- Ingénieur agronome diplômée de l'Ecole National Supérieur Agronomique de Toulouse,
- Doctorat d'Université,
- Habilitation à Diriger des Recherches (HDR) de l'institut national polytechnique.

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.
Nous vous remercions d'avoir immédiatement accepté de participer à ce travail et pour le
temps que vous y avez consacré. Vos conseils auront été d'une grande aide.
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.*

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	12
1 GENERALITES SUR LES DENTIFRICES ENFANT	14
1.1 REGLEMENTATION	14
1.1.1 Réglementation du dentifrice enfant.....	14
1.1.2 Règlement REACH.....	15
1.1.3 Règles sur la composition des cosmétiques	15
1.1.4 Organismes de contrôle des cosmétiques.....	16
1.1.5 La cosmétovigilance.....	16
1.2 COMPOSITION DE BASE DES DENTIFRICES POUR ENFANT	17
1.2.1 L'eau	17
1.2.2 Les excipients	17
1.2.2.1 Les agents polissants	17
1.2.2.2 Les agents moussants ou émulsifiants	18
1.2.2.3 Les agents humectants.....	18
1.2.2.4 Les agents épaississants	18
1.2.2.5 Les agents colorants	18
1.2.2.6 Les agents filmogènes	19
1.2.2.7 Les arômes	19
1.2.2.8 Les conservateurs.....	19
1.2.2.9 Les régulateurs de pH.....	19
1.2.3 Les principes actifs.....	19
1.3 POINT SUR LE FLUOR	20
1.4 LES ENFANTS : UNE PART VULNERABLE DE LA POPULATION	21
1.4.1 L'exposition relative.....	21
1.4.2 Un système métabolique immature	22
1.4.3 Phase d'exposition particulière.....	23
1.4.4 L'ingestion.....	23
1.4.5 Le rinçage.....	24
1.4.6 Les études en France.....	25
2 INGREDIENTS, IMPACTS SUR LA SANTE DE L'ENFANT ET SUR SON DEVELOPPEMENT	27
2.1 DESCRIPTION DES ZONES SUBLINGUALE ET INTESTINALE	27
2.1.1 Particularités de la zone sublinguale	27
2.1.2 Particularités de l'intestin grêle	29
2.2 LES INGREDIENTS DES DENTIFRICES POUR ENFANT ET IMPACTS SUR LA SANTE ET LE DEVELOPPEMENT. 30	
2.2.1 Les perturbateurs endocriniens (PE)	30
2.2.1.1 Les parabènes.....	31
2.2.1.1.1 Définition et propriétés	31
2.2.1.1.2 Parabènes dans les dentifrices pour enfant.....	31
2.2.1.1.3 Impact sur la santé	31
2.2.1.1.4 Réglementation.....	33
2.2.1.1.5 Conclusion sur les parabènes.....	34
2.2.1.2 Phénoxyéthanol	34
2.2.1.2.1 Définition et propriétés	34
2.2.1.2.2 Impact sur la santé	35
2.2.1.2.3 Réglementation.....	37
2.2.1.2.4 Conclusion au sujet du phénoxyéthanol.....	37
2.2.1.3 Triclosan	37
2.2.1.3.1 Définition et propriétés	37
2.2.1.3.2 Impacts sur la santé	38
2.2.1.3.3 Réglementation.....	39
2.2.1.3.4 Conclusion sur le triclosan	40

2.2.2	<i>Nanoparticules (NPs)</i>	40
2.2.2.1	Définitions	40
2.2.2.1.1	Nanomonde	40
2.2.2.1.2	Nanomatériaux	41
2.2.2.1.3	Nanoparticules (NPs)	41
2.2.2.2	Propriétés et toxicité	42
2.2.2.3	Le dioxyde de titane	43
2.2.2.3.1	Mécanismes d'interaction avec la muqueuse oro-gastro-intestinale.....	44
2.2.2.3.1.1	Passage transcellulaire	44
2.2.2.3.1.2	Passage paracellulaire	45
2.2.2.3.2	Devenir du dioxyde de titane absorbé.....	45
2.2.2.3.3	Impacts sur la santé de l'enfant et son développement.....	46
2.2.2.3.4	L'enquête sur le dioxyde de titane d'Agir pour l'environnement (« Enquête inédite : 2/3 des dentifrices contiennent du dioxyde de titane ! » 2019).....	48
2.2.2.3.4.1	Les chiffres.....	49
2.2.2.3.4.2	L'étude en laboratoire.....	49
2.2.2.3.4.3	Les demandes d'« Agir pour l'environnement »	49
2.2.2.3.5	Règlementation.....	50
2.2.2.3.6	Conclusion NPs et dioxyde de titane.....	50
2.2.3	<i>Le sodium lauryl sulfate (SLS)</i>	51
2.2.3.1	Définition et propriétés.....	51
2.2.3.2	Impact sur la santé	51
2.2.3.2.1	Allergies et altération de la muqueuse buccale	51
2.2.3.2.2	L'aphtose bucco pharyngée	52
2.2.3.3	Règlementation	53
2.2.3.4	Conclusion sur le SLS	53
2.2.4	<i>Benzoate de sodium</i>	54
2.2.4.1	Définition et propriétés.....	54
2.2.4.2	Interaction avec la muqueuse digestive.....	54
2.2.4.3	Conclusion sur le benzoate de sodium.....	55
2.2.5	<i>Point sur le Cocamidopropyl Bétaïne (CAPB)</i>	55
2.2.6	<i>Point sur les allergènes</i>	56
3	EXPOSITION, EFFETS MULTIPLES SUR L'ENFANT ET ALTERNATIVES	57
3.1	LES EFFETS SPECIFIQUES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	57
3.1.1	<i>Effets non proportionnels à la dose</i>	57
3.2	LES EFFETS NON SPECIFIQUES AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	58
3.2.1	<i>Effets épigénétiques et transgénérationnels</i>	58
3.2.2	<i>Effet cocktail</i>	58
3.3	LES ALTERNATIVES : CAS DES DENTIFRICES NATURELS ET BIOLOGIQUES	59
3.3.1	<i>Définitions</i>	59
3.3.2	<i>Les labels</i>	60
3.3.2.1	Cosmos	60
3.3.2.1.1	Définition	60
3.3.2.1.2	Le cahier des charges de Cosmos.....	61
3.3.2.2	NaTrue.....	61
3.3.3	<i>Avantages et inconvénients des dentifrices biologiques</i>	62
3.3.3.1	Avantages.....	62
3.3.3.2	Inconvénients.....	62
3.4	IMPACT SUR L'ENVIRONNEMENT	63
	CONCLUSION :	65
	ANNEXE : TABLEAUX DENTIFRICES ENFANT PRESENTS SUR LE MARCHE	68
	BIBLIOGRAPHIE	83
	SIGLES ET ABREVIATIONS	97

Introduction

Le terme dentifrice provient du mot latin *dentifricium*, que l'on peut décomposer en deux parties : *dens*, la dent et *fricare*, frotter (Larousse).

On retrouve les premières traces de produits d'hygiène pour les dents dans le « *papyrus Ebers* » retrouvé en Egypte au 19^{ème} siècle. Celui-ci témoigne de l'utilisation de pâtes à appliquer sur les dents, 4000 ans avant JC (Fischman 1997).

La composition de ces pâtes a, par la suite, beaucoup évolué jusqu'aux dentifrices d'aujourd'hui. L'introduction du fluor au 20^{ème} siècle a permis un véritable recul de la prévalence de la maladie carieuse dans la population générale (Lippert 2013). Toutefois la maladie carieuse est toujours présente. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait encore en 2012, qu'entre 60 et 90% des enfants scolarisés avaient des caries, avec de fortes disparités en fonction des classes sociales (« OMS | Santé bucco-dentaire » 2012).

Le rôle du chirurgien-dentiste est donc crucial dans la lutte contre la maladie carieuse chez l'enfant, par l'enseignement à l'hygiène, l'apprentissage du brossage et la recommandation d'un dentifrice adapté et sans danger pour l'enfant.

Cependant, de nombreux scandales sanitaires ont entraîné l'inquiétude des consommateurs vis-à-vis des médicaments et des produits cosmétiques qu'ils utilisent. L'affaire du talc Morhange en 1972, contenant de l'hexachlorophène et responsable de la mort de 36 nourrissons, a été le point de départ de la création d'une réglementation sur les produits cosmétiques en France et en Europe, notamment portée par Simone Veil, ministre de la santé de l'époque.

Le dentifrice fait partie des cosmétiques qui inquiètent les consommateurs et les professionnels de santé. De nombreux sites internet accusent des ingrédients d'être toxiques sans aucun fondement scientifique et relaient ainsi certaines rumeurs. Il est difficile de faire le tri entre les informations. On observe depuis peu, l'émergence d'applications indépendantes pour smartphones, comme « Yuka » créée en 2016, « INCI Beauty » et « QuelCosmetic » toutes deux créées en 2018, permettant de scanner les codes-barres des aliments et/ou des cosmétiques afin de traquer les ingrédients nocifs

pour la santé. Les critères d'évaluation de la toxicité des composants sont parfois flous et empiriques. Mais régulièrement mises à jour, ces données permettent d'avoir un ordre d'idée immédiat sur la qualité des produits de consommation.

L'inquiétude est d'autant plus importante lorsqu'il s'agit de l'exposition des enfants à ces produits. Les enfants dont l'organisme est immature, ingèrent une certaine quantité de dentifrice chaque jour et sont, relativement à leur poids corporel, particulièrement exposés à différents toxiques.

Nous présentons une revue de la littérature sur cette thématique. La principale difficulté rencontrée est l'impossibilité de trouver des études concernant l'enfant, cependant nous avons détaillé les composants des dentifrices qui pouvaient avoir une potentielle toxicité. Pour cela, en préambule, nous verrons les généralités sur les dentifrices pour enfant, dans une deuxième partie nous aborderons les éléments préoccupants contenus dans ces dentifrices et, enfin, nous verrons qu'un enfant n'est pas seulement exposé via le dentifrice mais aussi par l'alimentation et les autres cosmétiques créant, entre autres, un « effet cocktail » dont le potentiel pathogène reste à préciser. Un tableau final synthétise la composition des dentifrices enfants disponibles en France.

1 Généralités sur les dentifrices enfant

1.1 Réglementation

1.1.1 Réglementation du dentifrice enfant

Les dentifrices pour enfant sont, en grande majorité, des produits cosmétiques. Nous n'évaluerons pas les dentifrices concernés par la nécessité d'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui sont classés comme des produits pharmaceutiques. Ils sont conseillés lorsque le risque carieux est élevé et seulement à partir de 6 ans. Ils contiennent au moins 1500 ppm de fluor (Muller-Bolla 2018). Dans ce travail, nous nous intéresserons aux dentifrices cosmétiques pour jeunes enfants.

En Europe, c'est le règlement (CE) N° 1223/2009 publié le 22 décembre 2009 et mis en application le 11 juillet 2013, qui uniformise la réglementation sur les cosmétiques (Parlement européen 2009). Pour simplifier il est souvent appelé le « règlement cosmétique ». Il est transposé en droit français dans le Code de la santé publique (CSP).

« On entend par produit cosmétique 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 » (Parlement européen 2009; *Code de la santé publique - Article L5131-1* 2011).

De fait, les dentifrices pour enfant n'ont pas à faire preuve de leur efficacité comme c'est le cas des médicaments en vue de l'obtention de l'AMM. Cependant, la personne responsable de la commercialisation d'un produit cosmétique doit garantir que son produit n'engendre pas de danger pour la santé du consommateur comme le précise l'article L5131-4 du Code de la santé publique : « Les produits cosmétiques mis sur le marché ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués 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 de toutes autres informations destinées aux consommateurs » (*Code de la santé publique - Article L5131-4*).

1.1.2 Règlement REACH

REACH est l'acronyme pour « *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals* ». C'est un règlement mis en place dans l'Union Européenne (UE) en vue de « protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, tout en favorisant la compétitivité de l'industrie chimique de l'UE ».

Les entreprises doivent constituer des dossiers sur les substances chimiques qu'elles produisent et les fournir à l'agence européenne des substances chimiques (ECHA). En fonction des risques, l'ECHA autorise, restreint ou interdit l'utilisation de ces substances (« Comprendre REACH - ECHA »).

Pour la création de nouvelles formules de dentifrices enfant, les entreprises font souvent appel à des toxicologues afin de valider la composition des ingrédients dans la formule.

1.1.3 Règles sur la composition des cosmétiques

Les fabricants doivent se référer à des listes de produits que l'on retrouve dans les annexes II, III, IV, V et VI du « règlement cosmétique ». Ces annexes comprennent respectivement les substances interdites, les substances soumises à restriction, et les substances autorisées en tant que colorants, conservateurs et filtres ultraviolets (ANSM 2016).

Il existe également une liste de substances classées CMR pour Carcinogènes, Mutagènes ou toxiques pour la Reproduction que l'on retrouve dans le règlement (CE) 1272/2008 du 16 décembre 2008 aussi appelé « règlement CLP » pour « *Classification, Labelling, Packaging* » soit « classification, étiquetage et emballage ». Ces substances, classées en trois catégories (1A, 1B et 2) selon leur dangerosité, sont interdites. Cependant des dérogations peuvent exister après avis favorable du Comité Scientifique pour la Sécurité

des Consommateurs (CSSC) et notamment en cas d'absence de substance de substitution (ANSM 2016).

Sur l'étiquette, les ingrédients sont classés selon leur proportion, de manière décroissante, dans le produit.

1.1.4 Organismes de contrôle des cosmétiques

En France, il existe deux organismes de contrôle qui travaillent en synergie : l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) et la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) qui dépend du ministère de l'Economie. Ensemble ils veillent au respect du « règlement cosmétique » (ANSM 2016).

1.1.5 La cosmétovigilance

Après sa mise sur le marché, les cosmétiques continuent d'être surveillés. La cosmétovigilance consiste en la déclaration de tous les effets indésirables survenus après utilisation d'un cosmétique. Après évaluation, des mesures peuvent être prises. La cosmétovigilance est régie par l'article 23 du règlement(CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (Parlement européen 2009).

1.2 Composition de base des dentifrices pour enfant

Le dentifrice est un cosmétique de composition complexe. Il comprend plus d'une dizaine d'ingrédients. Il doit répondre à de nombreux critères pour se conformer aux réglementations européennes précitées, mais aussi pour satisfaire les consommateurs au niveau du goût, de la texture mais également de la couleur.

1.2.1 L'eau

C'est un solvant de base que l'on retrouve dans de nombreux cosmétiques et en grande quantité dans presque tous les dentifrices pour enfant. La plupart du temps, il s'agit d'eau purifiée, c'est-à-dire traitée afin de réduire la charge bactérienne. Ce n'est pas de l'eau stérile, cela serait trop cher pour une production industrielle de grande échelle (Martini 2006).

L'eau de certaines sources thermales peut rentrer dans la composition de la formule enfant d'un dentifrice. La composition de l'eau en sels minéraux, en oxygène et son pH basique auraient des propriétés « apaisantes » et « reminéralisantes », favorisant une régulation de l'acidité et une efficacité contre les maladies parodontales et l'halitose (« Buccotherm » de Pierre Fabre). Nous n'avons pas eu accès aux éléments scientifiques confirmant ces allégations.

1.2.2 Les excipients

1.2.2.1 Les agents polissants

Aussi appelés agents abrasifs, ils polissent la surface dentaire afin d'assurer la suppression de la plaque dentaire (Carrubba 2017). On retrouve principalement la silice et le bicarbonate de soude. L'action abrasive dépend de la taille et du type de particules abrasives. Plus elles sont grandes plus l'abrasion est importante. Les dentifrices destinés

aux enfants sont moins abrasifs mais il n'existe pas de normes spécifiques pour les dentifrices enfant. Les dents temporaires et les dents permanentes immatures doivent être préservées (Stovell et al. 2013).

1.2.2.2 Les agents moussants ou émulsifiants

Ils facilitent le brossage par leur action moussante et par leur capacité d'étalement dans la cavité buccale. En outre, ces agents permettent la solubilisation des autres composants au sein du dentifrice (Carrubba 2017). Ex : le sodium lauryl sulfate ou le sodium lauroyl sarcosinate.

1.2.2.3 Les agents humectants

Les agents humectants, dont l'eau fait partie, permettent à la pâte dentifrice de garder une consistance fluide et de ne pas sécher durant toute l'utilisation du produit. Ils sont aussi bactériostatiques et confèrent un goût sucré à la pâte (Rouhaud 2010). Dans les dentifrices pour enfant, on retrouve principalement le sorbitol, les polyéthylènes glycols et le xylitol.

1.2.2.4 Les agents épaississants

Ils garantissent une homogénéité du dentifrice tout au long de son utilisation. Leur action gélifiante empêche la séparation des phases (Rouhaud 2010). Ex : l'hydroxyéthylcellulose.

1.2.2.5 Les agents colorants

Ils permettent de donner sa couleur à la pâte dentifrice. Le plus souvent, la couleur blanche est obtenue par l'utilisation du dioxyde de titane (Carrubba 2017). Le dentifrice à révélation de plaque de Pierre Fabre utilise lui, un mélange de colorants alimentaires verts qui ne sont pas détaillés sur le site de Pierre Fabre (« Elgydium révélateur de plaque, le premier dentifrice éducatif » 2019).

1.2.2.6 Les agents filmogènes

Ces agents forment un film sur la surface dentaire afin de lutter contre l'apparition ou le développement de la plaque dentaire (Rouhaud 2010). Ex : la gomme Xanthane.

1.2.2.7 Les arômes

Le goût d'un dentifrice est un critère de choix chez les consommateurs et en particulier chez l'enfant. Il est important que le goût d'un dentifrice plaise à l'enfant afin qu'il ait l'envie d'utiliser le produit.

1.2.2.8 Les conservateurs

Ils permettent de lutter contre le développement bactériologique au sein du dentifrice. Leur présence est inversement proportionnelle à celle du fluor qui a intrinsèquement un effet antibactérien. Le règlement CE n°1223/2009 de 2009 définit un conservateur comme « substances qui sont exclusivement ou principalement destinées à empêcher le développement de micro-organismes dans le produit cosmétique ».

1.2.2.9 Les régulateurs de pH

L'ensemble du pH du dentifrice est stabilisé par ces régulateurs. Ex : l'hydroxyde de sodium.

1.2.3 Les principes actifs

Les principes actifs que l'on retrouve dans les dentifrices pour enfant sont antibactériens et destinés à limiter la maladie carieuse. L'introduction du fluor dans les dentifrices et l'adaptation des quantités en fonction de l'âge ont permis de réduire considérablement la prévalence carieuse et de réduire les risques de fluorose dentaire.

1.3 Point sur le fluor

L'utilisation de dentifrices fluorés, deux fois par jour, est aujourd'hui indispensable à la lutte contre la maladie carieuse. Avant 2 ans, il est recommandé d'utiliser une très légère quantité de dentifrice, de la taille d'un grain de riz, d'une teneur en fluor de 1000 ppm. Entre 2 et 6 ans, et en fonction du risque carieux, la teneur en fluor est de 1000 ppm ou plus. L'apport en dentifrice est de la taille d'un pois. Au-delà de 6 ans, la teneur en fluor passe à 1450 ppm. Ces nouvelles recommandations ont été présentées au congrès EAPD (European Academy of Pediatric Dentistry) de juin 2019 et sont en cours de publication.

De nombreuses études mettent en avant la toxicité du fluor chez l'enfant lorsqu'il est utilisé en excès. Or, en suivant les recommandations, les effets adverses sont limités. Surtout, ils sont à mettre en balance avec l'apparition des caries chez l'enfant. Pour les éviter, il faut réaliser un bilan fluoré, limiter à une seule et même source l'apport de fluorure et les réserver aux enfants à risque carieux élevé (AFSSAPS 2008).

Actuellement, aucun composant à visée anticariogène ne peut rivaliser le fluor. Il est donc important d'utiliser des dentifrices fluorés pour les enfants.

Il existe des dentifrices pour enfant sans fluor, proposés bien souvent par les labels bio comme nous le verrons dans la partie 3.3 sur les alternatives naturelles et biologiques, mais à l'heure actuelle le fluor est notre principale arme dans la lutte contre la maladie carieuse.

En 2019, un nouvel outil, intéressant dans l'éducation des enfants au brossage et dans la lutte contre la plaque et la maladie carieuse, a été commercialisé. Des colorants alimentaires ayant la propriété de colorer la plaque dentaire ont été incorporés dans un dentifrice à 1000 ppm de fluor (Elgydium révélateur de plaque, dentifrice éducatif du laboratoire Pierre Fabre). Grâce à ces colorants alimentaires la plaque dentaire résiduelle après le brossage est mise en évidence par le révélateur de plaque. Cela pourrait être un moyen très efficace dans l'enseignement à l'hygiène chez l'enfant. Des études confirmant la limitation de la maladie carieuse sont attendues (« Elgydium révélateur de plaque, le premier dentifrice éducatif » 2019).

1.4 Les enfants : une part vulnérable de la population

Les enfants constituent une partie de la population particulièrement sensible aux éléments environnementaux.

1.4.1 L'exposition relative

Individus en cours de croissance, les enfants sont les plus exposés aux éléments toxiques de leur environnement. Leur exposition relative est plus élevée que celle des adultes. Les enfants mangent plus, boivent plus, respirent plus que les adultes par rapport à leur poids. Leur exposition à l'alimentation, à l'eau et à l'air et à d'éventuels contaminants qui y sont présents est donc plus importante.

C'est aussi le cas, lors de l'utilisation de cosmétiques, comme le dentifrice (Landrigan 2004; Landrigan et Goldman 2011; Tang et al. 2015; Trasande et al. 2018) dont la quantité à laquelle l'homme est exposé quotidiennement peut être estimée.

Trois facteurs entrent dans le calcul de l'exposition au dentifrice (en mg/kg/jour) : la quantité quotidienne de dentifrice utilisée, le facteur de rétention du dentifrice défini par le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC), et le poids de l'individu (Gomez-Berrada et al. 2018). L'exposition est calculée de la façon suivante :

$$\text{Exposition} = (\text{Apport journalier} \times 1000 \times \text{Facteur de rétention}) / \text{Poids}$$

Exposition en mg/kg/jour

Apport journalier en g/jour

Facteur de rétention = 0,05 pour les dentifrices

Poids en kg.

Le facteur de rétention est défini par le CSSC et prend en compte le rinçage du dentifrice. Selon Gomez-Berrada, au 95^{ème} percentile, l'exposition au dentifrice est de 8,2 mg/kg/jour pour les 2-6 ans alors qu'elle passe à 4,8 pour les 7-12 ans et à 2,8 pour les adultes (tableau ci-après). On a donc un facteur 2,9 entre l'exposition au dentifrice chez le

jeune enfant par rapport à l'adulte. L'apport journalier en dentifrice augmente avec l'âge. Cela pourrait donc entraîner une augmentation de l'exposition avec l'âge mais c'est en fait la prise de poids avec l'âge qui induit une diminution de l'exposition (Ficheux et al. 2016; Bernard et al. 2018; Gomez-Berrada et al. 2018). Selon plusieurs études, Ficheux et al. 2016, Bernard et al 2018 et Gomez-Berrada et al. 2018 aux résultats très proches, les enfants sont donc les plus exposés au dentifrice et en particulier la tranche d'âge des 2 à 6 ans (Gomez-Berrada et al. 2018).

	2-6 years old			7-12 years old			13-17 years old	Adults > 18 years old		
	Girls	Boys	Girls and boys	Girls	Boys	Girls and boys	Girls and boys	Women	Men	Women and men
Frequency of use (day⁻¹)										
Mean	1.81	1.51	1.64	1.87	1.82	1.85	1.96	1.96	1.78	1.87
SD	0.41	0.51	0.49	0.45	0.29	0.39	0.57	0.47	0.49	0.49
Median	1.95	1.71	1.90	1.95	1.90	1.95	2.00	2.00	2.00	2.00
P90			2.02			2.18		2.37	2.27	2.33
P95			2.17			2.38		2.67	2.38	2.60
N	43	53	96	43	30	73	26	103	103	206
Amount per use (g)										
Mean	0.64	0.59	0.61	0.67	0.68	0.67	0.86	0.90	1.15	1.02
SD	0.25	0.30	0.28	0.37	0.33	0.35	0.41	0.45	0.54	0.51
Median	0.61	0.57	0.59	0.56	0.67	0.59	0.81	0.83	1.10	0.91
P90			1.02			1.15		1.52	1.85	1.67
P95			1.18			1.37		1.69	2.28	1.94
N	43	53	96	43	30	73	26	103	103	206
Amount per day (g/day)										
Mean	1.12	0.90	1.00	1.24	1.22	1.23	1.62	1.69	1.97	1.83
SD	0.47	0.55	0.52	0.78	0.63	0.72	0.80	0.82	0.93	0.88
Median	1.09	0.72	0.93	0.99	1.10	1.05	1.27	1.59	1.84	1.68
P90			1.53			2.29		2.99	3.21	3.04
P95			1.92			2.63		3.20	3.66	3.46
N	43	53	96	43	30	73	26	103	103	206
Exposure (mg/kg bw/day)										
Mean	3.60	3.29	3.51	2.11	2.05	2.09	1.55	1.39	1.30	1.34
SD	1.89	4.31	3.76	1.51	1.37	1.46	0.84	0.83	0.71	0.80
Median	3.20	2.35	2.75	1.70	1.71	1.72	1.36	1.20	1.14	1.15
P90	6.04	6.14	6.24	3.93	3.66	3.81	2.60	2.41	2.20	2.34
P95	7.13	8.52	8.21	4.95	4.59	4.79	3.18	2.90	2.67	2.83

Fréquence d'utilisation, apport par utilisation, apport par jour et exposition au dentifrice selon différentes classes d'âge et selon le sexe (Gomez-Berrada et al. 2018).

1.4.2 Un système métabolique immature

De plus, le système métabolique des enfants est encore immature. Certaines substances peuvent être éliminées plus lentement et, de fait, persister plus longtemps dans l'organisme. Dans le même temps, l'enfant est en plein développement et en cours de croissance ou de maturation. Ces phases de développement sont des périodes de sensibilité plus importantes aux toxiques. L'épiderme et les muqueuses sont aussi moins développés et leur fonction barrière est moins efficace. Cela s'explique par une épaisseur et une kératinisation moins importantes. Cette immaturité épithéliale se retrouve aussi

forcément au niveau de la muqueuse buccale. De plus, une exposition dans les premières années de vie peut entraîner des altérations dont l'effet pathogène peut apparaître de façon différée. Des effets transgénérationnels ont été mis en évidence avec les perturbateurs endocriniens et seront abordés dans la partie 3 (Landrigan et Goldman 2011; Tang et al. 2015).

1.4.3 Phase d'exposition particulière

L'enfance, comme la période fœtale ou embryonnaire et l'adolescence, sont des moments de plus grande vulnérabilité par rapport à la période adulte face aux perturbateurs endocriniens. En effet, ce sont des phases de développement avec une action hormonale particulièrement importante. Cette dernière est donc facilement affectée par les perturbateurs endocriniens (Saccomano 2018).

1.4.4 L'ingestion

Outre les facteurs d'exposition, une des problématiques spécifiques au dentifrice enfant est l'ingestion potentielle. Les enfants peuvent avaler jusqu'à 65% du dentifrice utilisé lors du brossage en raison d'un réflexe de déglutition encore immature (Cvikl et al. 2017). La quantité de dentifrice ingéré est le plus souvent calculée par la différence entre la quantité de dentifrice appliquée sur la brosse à dent et celle recrachée par l'enfant à l'issue du brossage. Un traceur est utilisé dans le dentifrice (Strittholt et al. 2016). La quantité de produit ingéré est proportionnelle à la quantité de dentifrice appliquée sur la brosse à dent. Chez l'enfant de moins de 6 ans, les recommandations sont d'utiliser une très faible quantité de dentifrice pour le brossage, de la « taille d'un pois ». Or, souvent, les parents, puis les enfants qui commencent à se brosser les dents en autonomie, ont tendance à recouvrir entièrement la brosse à dent de dentifrice (Strittholt et al. 2016). De cette façon, l'effet moussant est plus important et l'utilisateur a ainsi l'impression que le produit est beaucoup plus efficace.

La publicité a aussi un rôle dans ce comportement quand on observe les doses de dentifrices appliquées sur les brosses à dent. Rares sont les publicités expliquant la

nécessité de n'utiliser qu'un « pois » de dentifrice et bien souvent cet avertissement n'est pas mis en évidence sur les emballages. Or, il est évident qu'une diminution de la quantité de dentifrice appliquée pour le brossage de nos enfants diminuerait la quantité de dentifrice ingéré (Basch et al. 2013).

Le facteur « goût » entrerait aussi en compte dans l'ingestion du dentifrice par les enfants. Les dentifrices aromatisés spécialement pour les enfants leur donneraient envie d'en avaler plus que nécessaire pour le brossage, mais ce n'est pas systématique. Toutefois selon Stovell et al. 2013, certaines études ont rapporté une augmentation de l'ingestion lors de l'utilisation d'un dentifrice avec un arôme apprécié par l'enfant, tandis que d'autres ne concluent à aucune différence par rapport à l'utilisation d'un dentifrice plus classique (Stovell et al. 2013). De plus, la notion d'« appréciation » du dentifrice par l'enfant est un critère subjectif qui rend d'autant plus difficile la comparaison des études.

1.4.5 Le rinçage

Les recommandations ont souvent été contradictoires. Certaines expliquaient qu'il est nécessaire de rincer à l'eau après le brossage afin de recracher les débris alimentaires et d'éviter l'ingestion d'un excès de dentifrice (Nordström et Birkhed 2017). D'autres études signalaient que la présence sur un plus long terme (sans rinçage) de fluor dans la cavité buccale permet une efficacité plus importante et une réduction de l'apparition de lésions carieuses (Bennadi et al. 2014; Muller-Bolla 2018).

Les dernières recommandations, annoncées lors du congrès EAPD de juin 2019, sont en faveur du non rinçage.

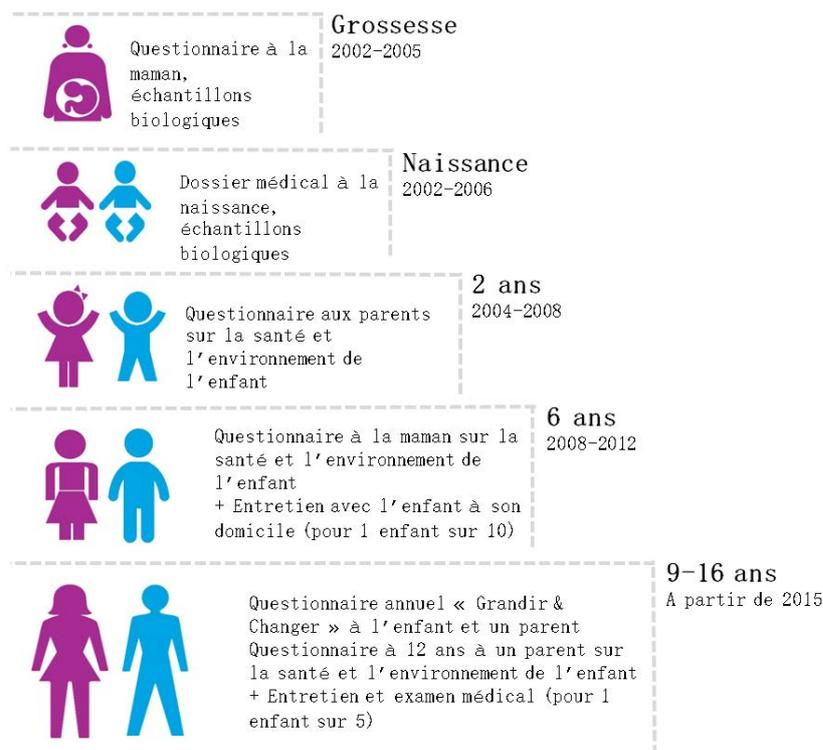
Lors de la conception d'un dentifrice, certains toxicologues considèrent une ingestion à 100% du dentifrice lors du choix des ingrédients (source Laboratoire Pierre Fabre) même si les dentifrices sont destinés à être des produits rincés.

Le plus important est sans doute de calculer le rapport bénéfice-risque entre lutte contre la maladie carieuse, ingestion et absorption buccale de substances actives. Un bon contrôle des parents est donc nécessaire pour limiter au maximum l'ingestion et encourager l'enfant à recracher. La présence de parents est conseillée jusqu'à 8 ans (Muller-Bolla 2018).

1.4.6 Les études en France

En France, on peut signaler deux cohortes qui s'intéressent particulièrement à l'impact de contaminants depuis la grossesse et jusqu'à l'adolescence.

La cohorte PELAGIE pour « Perturbateurs endocriniens : Etude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance » débutée en 2002. Elle se poursuit encore aujourd'hui. Elle concerne le suivi d'environ 3500 mères et de leur enfant.



Evolution de la cohorte PELAGIE commencée en 2002 et toujours en cours actuellement (« A propos de l'étude PELAGIE »)

Les principaux contaminants évalués sont « les pesticides, les solvants, les sous-produits de chloration de l'eau, les phtalates, les polychlorobiphényles, et les retardateurs de flamme bromés » (Chevrier 2010). Des substances présentes dans les dentifrices enfant sont également étudiées, comme le phénoxyéthanol, dont le principal métabolite, l'acide phénoxyacétique, est retrouvé dans les urines de femmes enceintes et d'enfants de la cohorte PELAGIE (Artigou et al. 2017).

La cohorte ELFE pour « Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance », plus récente, recherche l'impact de contaminants comme le bisphénols A, les phtalates ou encore les pesticides auprès de 18 000 enfants nés en 2011 (Dereumeaux et al. 2016; « Perturbateurs endocriniens » 2018).

D'autres toxiques ou perturbateurs potentiellement présents dans les dentifrices pour enfants seront peut-être également mis en exergue sur le long terme.

2 Ingrédients, impacts sur la santé de l'enfant et sur son développement

Dans cette partie, nous nous intéresserons à l'interaction entre les ingrédients des dentifrices pour enfant et l'organisme de l'enfant. Nous essaierons aussi de mettre en évidence d'éventuels impacts sur la santé de l'enfant et son développement.

Lors de son utilisation, le dentifrice entre en contact avec les muqueuses de la cavité buccale. En cas d'ingestion, le contact se fait avec la muqueuse intestinale de l'enfant. Au niveau de ces deux zones anatomiques se trouvent la muqueuse sublinguale et la muqueuse de l'intestin grêle qui sont particulièrement perméables à certains composés. La majorité des dentifrices enfant, présents sur le marché français en 2018 et 2019, est récapitulée dans un tableau en annexe. Leur composition est détaillée et classée selon l'innocuité ou la potentielle toxicité des ingrédients.

2.1 Description des zones sublinguale et intestinale

2.1.1 Particularités de la zone sublinguale

L'épithélium sublingual est, pour plusieurs raisons, une zone perméable à certains composés qui entrent en relation avec cette partie de la cavité buccale. Sa faible épaisseur et sa composition en sont les raisons principales (Goswami et al. 2008; Patel et al. 2011).

L'épithélium sublingual est de type pavimenteux stratifié non kératinisé. Les cellules augmentent en taille et s'aplatissent de la membrane basale à la couche superficielle. L'épithélium sublingual est plus fin que les autres épithéliums de la cavité buccale. Son épaisseur est de l'ordre de 100 à 200 μm tandis qu'elle est supérieure à 500 μm pour l'épithélium buccal (Goswami et al. 2008; Patel et al. 2011).

De plus, la composition d'un épithélium kératinisé diffère de celui d'un épithélium non kératinisé. En effet, les épithéliums kératinisés contiennent des lipides neutres comme les céramides et les acylcéramides. Ces éléments sont associés à la fonction barrière de ce

type d'épithélium. En revanche, les épithéliums non kératinisés ne contiennent pas d'acylcéramides et seulement une très faible quantité de céramides. Ils contiennent également de petites quantités de lipides neutres mais polaires. Ces caractéristiques en font des épithéliums particulièrement plus perméables à l'eau. En effet, la perméabilité à l'eau de cette zone est environ 20 fois supérieure à celle de la peau (Goswami et al. 2008; Patel et al. 2011).

De plus, l'épithélium sublingual repose sur un tissu conjonctif composé de la lamina propria et de la sous-muqueuse. Ce conjonctif est constitué de fibres collagènes, de fibres nerveuses mais c'est également un tissu très vascularisé. Les vaisseaux sanguins sont parallèles à la surface de l'épithélium. L'artère sublinguale et ses prolongements permettent la vascularisation de certaines glandes salivaires, muscles et muqueuses de la bouche, de la langue et des gencives. Ce réseau dense apporte à la région sublinguale une vascularisation plus importante que la vascularisation de la peau (Goswami et al. 2008; Patel et al. 2011).

De fait, tout élément absorbé au niveau de la muqueuse du plancher de la bouche se retrouve rapidement dans le compartiment sanguin et peut ainsi être distribué dans tout l'organisme. En outre, cette voie d'absorption évite l'effet de premier passage hépatique qui pourrait éliminer les éléments absorbés et c'est un effet qui est recherché lors de l'administration de médicaments par voie sublinguale (Goswami et al. 2008; Patel et al. 2011).

Au vu de la perméabilité de cette zone, on peut se questionner sur l'absorption des ingrédients des dentifrices enfant actuels via la voie sublinguale. Gayrard et al. (2013) ont démontré que pour le Bisphénol A, l'absorption sublinguale était importante et rapide (Gayrard et al. 2013). Des études pour évaluer cette voie d'absorption par les ingrédients des dentifrices enfant semblent nécessaires.

2.1.2 Particularités de l'intestin grêle

L'épithélium intestinal est un épithélium prismatique simple. Il est composé d'entérocytes (cellules prismatiques striées), de cellules caliciformes et de cellules endocrines. Les entérocytes comportent des microvillosités, formées par des microfilaments d'actine, qui sont des prolongements parallèles de la membrane plasmique. En latéralité, les entérocytes sont reliés entre eux par des jonctions intercellulaires étanches (zonula occludens et zonula adherens que nous développerons plus tard). Les entérocytes représentent 90% de la population cellulaire intestinale. Les cellules caliciformes, les 10% restants, sont responsables de la production du mucus qui favorise la progression du bol alimentaire en lubrifiant les parois intestinales et permet aussi une protection vis-à-vis des enzymes digestives et de la flore pathogène.

Les cellules endocrines sont dispersées le long de l'intestin et produisent des peptides de régulation des fonctions digestives (Habold 2004; Kohler 2011).

Les quatre couches fonctionnelles décrites précédemment sont présentes au niveau de l'intestin grêle. Cependant l'épithélium de la muqueuse de l'intestin grêle est très particulier en raison de sa fonction très précise d'absorption des nutriments. L'augmentation de la surface d'échange permet une optimisation de l'absorption. Elle est permise par une grande longueur de l'intestin grêle, les valvules conniventes, les cryptes, les villosités et les microvillosités (Habold 2004; Kohler 2011).

Que ce soit pour la voie sublinguale ou la voie intestinale il existe différents mécanismes d'absorption :

- La diffusion passive se fait dans le sens du gradient de concentration. Les toxiques traversent la membrane plasmique à condition qu'ils soient sous forme non ionisée. Ce mécanisme n'utilise aucun transporteur transmembranaire et ne consomme pas d'énergie.
- La diffusion facilitée est permise par des transporteurs transmembranaires tout en suivant également le gradient de concentration. Là encore, ce processus ne consomme pas d'énergie.
- A contrario, le transport actif utilise de l'énergie puisqu'il met en jeu des transporteurs transmembranaires qui vont contre le gradient de concentration.

Il existe peu d'études sur l'absorption des ingrédients du dentifrice mais nous aborderons plus précisément ce phénomène pour chaque composé en fonction des données présentes dans la littérature (Coumoul et al. 2017; Caruba et Jaccoulet 2018).

2.2 Les ingrédients des dentifrices pour enfant et impacts sur la santé et le développement

Un dentifrice pour enfant est constitué d'au moins une quinzaine d'ingrédients. Comme nous l'avons vu, l'enfant est particulièrement vulnérable aux substances de son environnement. Parmi ces ingrédients, certains ont été associés à des polémiques en raison de risques potentiels pour la santé. Certains sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens (PE), d'autres sont irritants, allergènes ou inquiètent en raison d'une part nanoparticulaire aux propriétés nouvelles.

2.2.1 Les perturbateurs endocriniens (PE)

Les PE ont un impact sur le système endocrinien. Ce système regroupe l'ensemble des organes qui sécrètent les hormones dans l'organisme : il s'agit par exemple de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de la thyroïde, du pancréas ou encore des testicules et des ovaires.

Il existe différents modes d'action des PE. Ils peuvent agir sur le système endocrinien en mimant ou en inhibant les effets des hormones. En se liant au récepteur d'une hormone, un perturbateur peut ainsi l'activer et induire des processus biologiques normalement activés spécifiquement par l'hormone naturelle, ou empêcher la liaison du récepteur et son activation par l'hormone. Les PE peuvent également entraîner une perturbation de production ou de régulation des hormones et de leurs récepteurs.

Dans les dentifrices pour enfant on retrouve régulièrement des parabènes, très rarement du phénoxyéthanol et le triclosan a aujourd'hui quasiment disparu. Cependant, les particularités des PE, notamment leurs effets transgénérationnels, nous amènerons tout de même à les aborder (Moilleron 2018; Saccomano 2018).

2.2.1.1 Les parabènes

2.2.1.1.1 Définition et propriétés

Les parabènes (PARAOxyBENzoatES) sont des dérivés de l'acide parahydroxybenzoïque qui est estérifié en C-4 par un groupe alkyl pouvant ainsi former les méthyl (CH₃), ethyl (C₂H₅), propyl (C₃H₇), butyl (C₄H₈), heptyl et benzylparabènes. La longueur de la chaîne alkyl distingue les différents types de parabènes. Le méthylparabène et le propylparabène sont les deux parabènes les plus largement utilisés en cosmétique et retrouvés dans les dentifrices pour enfant. Mais ils sont aussi présents dans l'alimentation et dans certains médicaments en tant que conservateur (Soni et al. 2005).

Depuis le milieu des années 20, ils servent de conservateurs en raison de leurs propriétés antimicrobiennes et antifongiques particulièrement efficaces grâce à leur large spectre. Ils agiraient en inhibant le transport transmembranaire et l'activité mitochondriale des micro-organismes (Cohen et Gleitz 2009). Efficaces à faible dose, ils sont parfois utilisés par deux afin de limiter les quantités de chaque parabène. Plus la longueur de la chaîne alkyl augmente, plus la liposolubilité augmente et plus l'activité antimicrobienne et antifongique est importante (Soni et al. 2005).

2.2.1.1.2 Parabènes dans les dentifrices pour enfant

On retrouve le méthylparabène et le propylparabène dans les dentifrices pour enfant car ils n'ont pas d'odeur ou de goût. De plus, ils sont très efficaces et très stables face aux variations de pH et de température (Soni et al. 2005).

2.2.1.1.3 Impact sur la santé

Les parabènes sont de plus en plus exclus de la formulation des cosmétiques sous la pression des consommateurs. En effet, ces derniers sont de plus en plus attentifs à la constitution des produits qu'ils utilisent et encore plus lorsqu'il s'agit de produits destinés

à leurs enfants. Le Danemark a d'ailleurs pris la décision de bannir le propylparabène des produits destinés aux enfants de moins de 3 ans, en raison de sa potentielle activité endocrinienne (RÈGLEMENT (UE) No 358/2014 2014).

Tout d'abord les parabènes pourraient être des PE. Ils sont suspectés d'entrer en relation avec les récepteurs œstrogéniques et ainsi d'avoir une action sur la fertilité et sur le développement des cancers hormono-dépendants (Bailly 2018).

De plus, les parabènes sont également suspectés de jouer un rôle dans le cancer du sein. La majeure partie du parabène qui pénètre dans l'organisme est rapidement métabolisée puis éliminée par les urines. Cependant, des parabènes ont été retrouvés dans les tissus mammaires chez l'Homme (Darbre et al. 2004). Toutefois les résultats de cette étude sont à prendre avec précaution. En effet, les résultats pourraient être biaisés par une contamination des échantillons. Retrouvés dans les tissus mammaires atteints par un processus tumoral, ils pourraient intervenir dans le processus du cancer (Barr et al. 2012).

En France, l'opinion publique devient progressivement très défavorable aux parabènes. Leur utilisation dans les cosmétiques diminue et de nouveaux produits substitutifs font leur apparition. Les substituants les plus utilisés sont le Benzoate de sodium et le Sorbate de potassium. La méfiance des consommateurs vis-à-vis des parabènes a engendré l'apparition des allégations « sans paraben », les industriels faisant de l'absence de cet ingrédient dans leurs produits, un argument de vente (Moilleron 2018).

Toutefois, toutes les données actuelles ne permettent pas de conclure sur l'implication des parabènes dans le cancer du sein, par manque d'études chez l'Homme et par des études réalisées qui sont critiquées pour différents biais et leur manque de puissance (Académie Nationale de Pharmacie 2013).

A l'heure actuelle, le seul effet toxique reconnu par l'ANSM est le risque d'allergie cutanée. Le risque allergique après ingestion est lui aussi reconnu mais reste très rare (ANSM 2011).

Impacts sur la santé de l'enfant et son développement

Les parabènes pourraient augmenter le risque de développer, durant l'enfance, une allergie aux aéroallergènes comme le pollen. Ils pourraient également avoir une influence sur l'apparition de l'asthme chez les jeunes enfants (Spanier et al. 2014).

Les parabens seraient également un facteur prédisposant à l'obésité. Il a été observé qu'une exposition aux parabènes, dont le méthyl et le propylparaben, lors de la période prénatale et lors de la petite enfance conduit à un surpoids à la naissance et augmente la probabilité d'obésité à l'âge adulte (Philippat et al. 2014).

Des associations ont aussi été observées entre cinq parabènes (dont le méthyl et le propylparabène) et les scores de taille chez des enfants de 3 ans. Les parabènes affecteraient de manière négative la croissance des garçons mais pas des filles (Guo et al. 2017).

2.2.1.1.4 Règlementation

Suite à la commission européenne du 9 avril 2014, certains parabènes ont été interdits : il s'agit de l'isopropylparabène, de l'isobutylparabène, du phénylparabène, du benzylparabène et du pentylparabène.

Le méthylparabène et le propylparabène présents dans les dentifrices pour enfant sont toujours autorisés dans les cosmétiques. Toutefois leur concentration est contrôlée. La concentration d'un parabène seul ne peut dépasser 0,4% alors que la concentration de deux parabènes est limitée à 0,8%. Pour le propylparaben, la limitation se fait à hauteur de 0,14%. Ces produits ne doivent pas être utilisés chez l'enfant de moins de 3 ans dans les cosmétiques non rincés, et dans la zone du siège de l'enfant (Bailly 2018).

Concernant les allégations spécifiques et en particulier l'allégation « sans paraben » retrouvée fréquemment sur les produits cosmétiques et servant d'argument de vente, la réglementation s'est durcie depuis le 1^{er} Juillet 2019. En effet, l'Autorité de Régulation

Professionnelle de la Publicité (ARPP) déclare que « certains parabènes sont sûrs lorsqu'ils sont utilisés conformément au Règlement (CE) n° 1223/2009. Compte tenu du fait que tous les produits cosmétiques doivent être sûrs, la revendication « sans paraben » n'est pas autorisée car elle dénigre le groupe entier des parabènes ». Il en va de même pour les allégations « sans phénoxyéthanol » et « sans triclosan » (« 13.11.2018 - La Recommandation Produits cosmétiques de l'ARPP fait peau neuve » 2016).

2.2.1.1.5 Conclusion sur les parabènes

Il existe beaucoup de doutes autour des parabènes. L'opinion publique est de manière générale défavorable à leur utilisation. Pourtant, pour les parabènes encore autorisés dans les cosmétiques, aucune preuve tangible de leur nocivité n'a encore été apportée. Leurs propriétés antimicrobiennes, antifongiques et leur utilisation à très faible dose sont très intéressantes. Leur substitution par d'autres produits n'est pas évidente car ceux-ci sont souvent moins efficaces et le recul sur leur utilisation et leur sûreté est minime.

Le rapport bénéfice/risque reste encore en faveur de leur utilisation pour la commission européenne. De plus, l'apport de parabènes par le dentifrice a été jugé insignifiant par rapport à l'apport alimentaire même s'il est admis qu'une faible partie pouvait traverser la muqueuse orale ou intestinale après ingestion et ainsi rejoindre le compartiment sanguin puis les différents organes (Park et al. 2014).

Toutefois, les différentes institutions comme l'ANSM et l'INVS sont attentives sur le sujet et d'autres études sont en cours afin de démontrer l'innocuité ou la nocivité de ces produits (Bailly 2018).

2.2.1.2 Phénoxyéthanol

2.2.1.2.1 Définition et propriétés

Le phénoxyéthanol est utilisé en tant que conservateur et solvant dans les produits cosmétiques. C'est un éther de glycol. Il est rapidement absorbé au niveau cutané et digestif. L'ANSM estime le taux d'absorption à 47% pour les produits rincés à usage

cutané. L'absorption digestive est, quant à elle, complète. Le principal métabolite du phénoxyéthanol, retrouvé dans les urines est l'acide phénoxyacétique (Artigou et al. 2017).

2.2.1.2.2 Impact sur la santé

En 2012, l'ANSM portait de nouvelles recommandations sur l'utilisation du phénoxyéthanol chez les enfants et en particulier chez les moins de 3 ans en raison de risques potentiels. En 2016, le comité scientifique européen a publié un nouveau rapport dans lequel les recommandations de l'ANSM ne sont pas suivies. Mais en 2017, de nouvelles données ont incité l'ANSM à réévaluer l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques. Un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) a ainsi été créé. Il est constitué de toxicologues, d'épidémiologistes, d'expologues¹, de dermatologues ou encore d'allergologues (ANSM 2018).

Au niveau local, le phénoxyéthanol peut être responsable d'allergies de contact. Chez l'enfant, la tolérance semble être bonne malgré le peu d'études disponibles. Le CSST ne relève pas d'allergies de contact suite à l'utilisation du phénoxyéthanol chez l'enfant.

Au niveau général, l'ANSM suspecte le phénoxyéthanol d'avoir des effets néfastes sur la reproduction et le développement.

La cohorte PELAGIE (Perturbateurs endocriniens : étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse, l'infertilité et l'enfance) est une étude sur les PE qui a mesuré dans les urines les taux de 8 métabolites d'éthers de glycol, dont l'acide phénoxyacétique. Chez les mères, une association entre l'augmentation du taux d'acide phénoxyacétique dans les urines et une augmentation du délai pour concevoir a été observée.

Le suivi des enfants, issus de cette cohorte, à l'âge de 6 ans, montre que le score de capacité de compréhension verbale diminue avec l'augmentation de l'acide phénoxyacétique dans leurs urines.

¹ Expologie : Ensemble des méthodes et des techniques permettant d'évaluer les incidences sanitaires d'un risque environnemental sur une population donnée.

Toujours chez les enfants, des modifications de concentrations hormonales ont été observées, en lien avec l'augmentation de l'acide phénoxyacétique dans leurs urines. Les hormones concernées ne sont pas les mêmes en fonction du sexe. Chez les garçons, la concentration d'hormones stéroïdiennes comme la 17-alpha-hydroxypregnénolone, la delta-5-androstènediol, la dehydroépiandrostérone ou la testostérone totale, diminuait quand l'acide phénoxyacétique augmentait. Alors que chez les filles, la Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) et la 16-alpha-hydroxydéhydroépiandrostérone augmentaient en même temps que la concentration en acide phénoxyacétique (Artigou et al. 2017).

Une étude expérimentale sur les effets du phénoxyéthanol à doses répétées, chez le rat, révèle des risques d'hyperplasie de l'épithélium urothélial (Artigou et al. 2017).

Toutefois le CSST, déclare qu'aucune conclusion ne peut être apportée dans l'état actuel, et que d'autres études spécifiques à l'acide phénoxyacétique sont nécessaires (Artigou et al. 2017).

Impacts de l'acide phénoxyacétique sur la santé de l'enfant et son développement

Les résultats issus de la cohorte PELAGIE, suggèrent que les enfants dont les niveaux urinaires d'acide phénoxyacétique sont élevés (> 0,781 mg/L) présentent :

- une diminution statistiquement significative des scores évaluant leur capacité de compréhension verbale par rapport à ceux qui sont moins exposés, ce qui suggère que l'exposition, durant la grossesse et la petite enfance, au phénoxyéthanol, engendrerait une diminution des scores de la compréhension verbale chez les enfants de 6 ans.
- une modification de taux d'hormones chez les jeunes garçons et les jeunes filles. Les hormones affectées diffèrent chez les garçons et chez les filles.

2.2.1.2.3 Règlementation

La concentration maximale de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques est de 1% actuellement. En 2012, l'ANSM recommandait une diminution de la dose de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans, de 1% à 0,4%. Elle recommandait également sa non utilisation dans les produits destinés au siège des enfants de moins de 3 ans.

En 2016, le Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs a maintenu le dosage à 1% estimant que ce dosage était sûr, et ce, pour toutes les tranches d'âges concernées.

En 2017, l'ANSM via le CSST, transmet de nouvelles conclusions à la commission européenne en attente d'une éventuelle modification des doses maximales de phénoxyéthanol (Artigou et al. 2017).

2.2.1.2.4 Conclusion au sujet du phénoxyéthanol

De nouvelles études sont nécessaires pour pouvoir conclure quant à la nocivité du phénoxyéthanol. L'ANSM continue sa surveillance et ses recommandations ne sont pas suivies par la commission européenne qui attend de nouvelles preuves.

2.2.1.3 Triclosan

2.2.1.3.1 Définition et propriétés

Le triclosan, ou 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy)phénol, est un organochloré, qui est un antimicrobien puissant utilisé en tant que conservateur dans les dentifrices (ANSM 2012). Son utilisation débute dans les années 1970 dans les produits de nettoyage chirurgical des mains et on le retrouve rapidement dans la majorité des produits cosmétiques et d'hygiène. (Weatherly et Gosse 2017).

Face à la polémique, le triclosan disparaît progressivement des produits d'hygiène. Aucun dentifrice pour enfant actuel n'en contient. Cependant, le triclosan comme d'autres PE

peut rester présent dans la population de nombreuses années en raison de sa persistance dans l'environnement et des effets transgénérationnels des PE ont été décrits (Skinner 2015).

2.2.1.3.2 Impacts sur la santé

Le triclosan est capable de traverser la muqueuse buccale ainsi que la barrière cutanée. Après ingestion, le triclosan traverse également la membrane gastro-intestinale. On le retrouve alors dans le sang et dans tout l'organisme. Aux Etats-Unis, en 2004, le triclosan était décelé dans 75% d'échantillons d'urine analysés (Weatherly et Gosse 2017). Sa présence a aussi été détectée dans le lait maternel et la barrière placentaire est perméable à cet organochloré (Shekhar et al. 2017).

Différents effets sur la santé humaine sont suspectés.

Tout d'abord le triclosan, appliqué sur la peau aux concentrations équivalentes à celles retrouvées dans les produits cosmétiques, augmente, chez la souris, le risque d'hypersensibilité aux allergènes, en impactant le système immunitaire (Anderson et al. 2016). C'est une similitude avec les parabènes que nous avons décrit plus haut (Spanier et al. 2014).

De plus, le triclosan a un effet sur la contraction musculaire provoquant une baisse de l'inotropisme cardiaque. Cet effet pourrait être néfaste en particulier chez les personnes déjà affectées par des maladies cardiaques (Cherednichenko et al. 2012).

Le triclosan est aussi un PE puisqu'il interfère avec de nombreuses hormones comme les hormones thyroïdiennes, la testostérone et les œstrogènes et pourrait ainsi engendrer des problèmes de croissance et de reproduction. En cas d'exposition prénatale, on suspecte le triclosan d'être responsable du ralentissement de la croissance et en particulier d'une réduction du périmètre crânien à la naissance (Ahn et al. 2008; Kumar et al. 2009; Paul et al. 2010; 2012). Il agirait sur l'axe thyroïdien qui gère le développement cérébral et qui pourrait être impliqué dans des troubles émotionnels (« Exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et troubles du comportement des enfants » 2017).

En outre, le triclosan est un cancérigène possible. De par son caractère PE, il pourrait jouer un rôle dans le développement de cancer hormono-dépendants comme les cancers du sein et de la prostate. De plus, la dégradation du triclosan aboutit à la formation de composés toxiques et cancérigènes comme les dioxines, le chloroforme ou encore de l'aniline chlorée. Le chloroforme, en particulier, est un cancérigène probable pour l'Homme (Halden et al. 2017).

Une étude de 2016, menée par l'INRA, suggère qu'une résistance des staphylocoques dorés aux antibiotiques, pourrait être générée par une exposition au triclosan via les cosmétiques. En effet, en présence de triclosan dans son milieu, le staphylocoque doré incorpore beaucoup plus facilement les acides gras que l'on retrouve naturellement chez l'Homme en particulier sur la peau. Grâce à ces acides gras, la formation de souches résistantes à certains antimicrobiens est favorisée (Morvan et al. 2016).

Impacts du triclosan sur la santé de l'enfant et son développement

Chez l'enfant, outre l'augmentation de la susceptibilité aux allergies et de la diminution probable du périmètre crânien à la naissance, il a aussi été signalé une relation entre la présence de triclosan dans l'environnement du fœtus et une augmentation des troubles émotionnels chez l'enfant entre 3 et 5 ans (Philippat et al. 2017).

2.2.1.3.3 Règlementation

En 2014, le triclosan est interdit dans les produits de rasage par la commission européenne et la concentration maximale est fixée à 0,3%. Depuis il n'y a pas eu d'extension de l'interdiction à d'autres produits ni une baisse de la concentration maximale (RÈGLEMENT (UE) No 358/2014 2014). Aux Etats-Unis, en 2016, l'interdiction est plus étendue qu'en Europe. En effet, la Food and Drug Administration (FDA) a interdit le triclosan dans les médicaments et les produits alimentaires.

2.2.1.3.4 Conclusion sur le triclosan

En 2017, un consensus de 200 scientifiques et professionnels de santé lance « l'appel de Florence » afin d'interdire le triclosan et le triclocarban, antimicrobien de la famille du triclosan. Ce document, analysant de nombreuses études, affirme que ces deux composants sont des PE.

De plus, le bénéfice d'utilisation de ces substances n'est absolument pas évident et il existe des moyens de substitution plus fiables. De fait, l'utilisation d'antimicrobiens chlorés comme le triclosan, dans des produits comme le dentifrice est remise en cause.

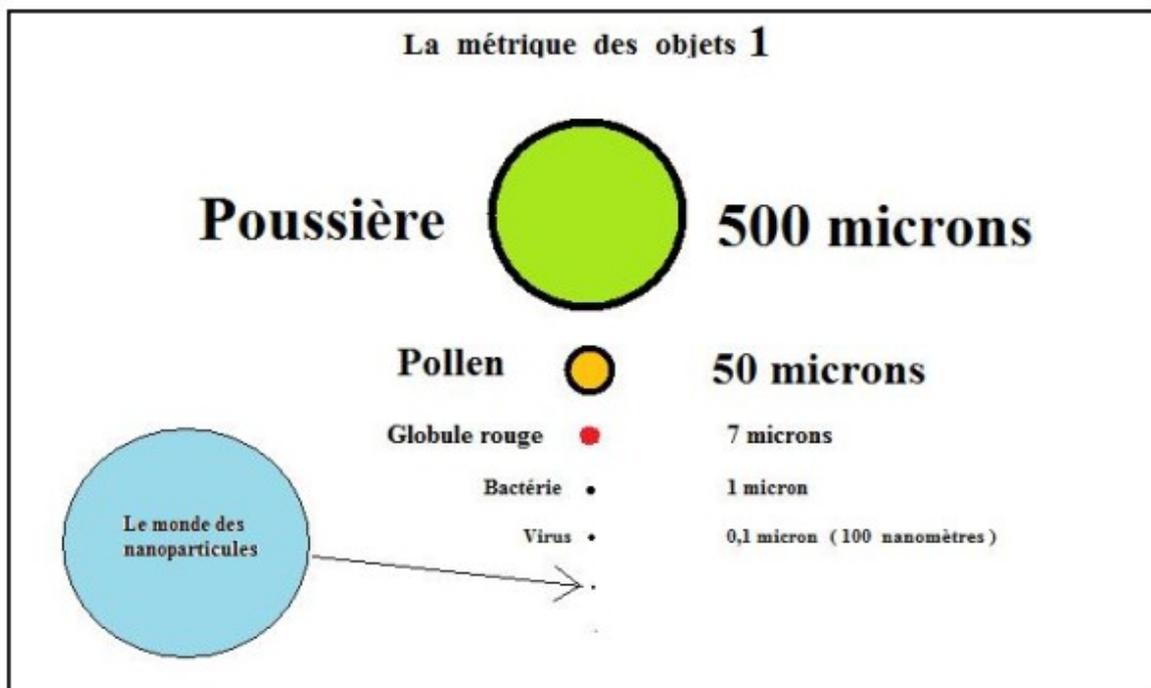
Outre le danger pour l'Homme, c'est également l'impact écologique du triclosan qui est pointé du doigt. Ces substances chimiques sont également toxiques pour les organismes aquatiques et ont la capacité de se bio accumuler dans l'environnement, dans les plantes et les animaux. Ainsi, les êtres humains se retrouvent exposés secondairement via les eaux et leur alimentation (Halden et al. 2017; « Le triclosan : l'appel de Florence » 2017).

2.2.2 Nanoparticules (NPs)

2.2.2.1 Définitions

2.2.2.1.1 Nanomonde

Le préfixe « nano » provient du grec et signifie « nain ». Le nanomètre correspond à un milliardième de mètre soit $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$. A titre de comparaison, la membrane cellulaire a une épaisseur comprise entre 5 et 10 nm (Karp et al. 2018), le diamètre de l'ADN est de 2 nm. Un nanomètre c'est aussi la distance moyenne entre 2 atomes (« Nanotechnologies » 2015; ASEF 2017).



Comparaison de taille du nanomonde avec d'autres éléments (zaius 2010)

2.2.2.1.2 Nanomatériaux

En 2011, la commission européenne définit un nanomatériau comme étant : « un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé, contenant des particules libres sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50% des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm » (Fessard 2018). Le flou est toutefois toujours présent autour de cette définition puisque dans d'autres cadres, comme ceux de l'environnement ou de la santé, la part d'au moins 50% de particules nanométriques, peut être remplacée par une part de 1 à 50% (Commission européenne 2017). Une harmonisation de la commission européenne est attendue depuis plusieurs années mais se fait toujours attendre.

2.2.2.1.3 Nanoparticules (NPs)

Une nanoparticule présente des dimensions nanométriques dans ses trois dimensions externes contrairement au nano-tube (deux dimensions externes sont à l'échelle

nanométrique) et au nano-feuillet (une seule dimension externe à l'échelle nanométrique). L'ensemble, nanoparticules, nano-tube et nano-feuillet est relié sous le terme de nano-objet (INRS 2018).

Depuis les années 1980, le marché des nanotechnologies a explosé (Tang et al. 2015). Le passage à l'échelle nanométrique donne des propriétés spécifiques à la matière et c'est le cas pour de nombreuses familles de matériaux. En fonction des nanoparticules choisies, on obtient résistance, légèreté et effet antibactérien. Elles jouent aussi le rôle d'additifs alimentaires et améliorent l'aspect de certains matériaux en leur apportant de la brillance ou la texture recherchée (Tang et al. 2015).

À cette échelle, l'or acquiert des capacités de catalyseur dans les réactions chimiques, alors qu'il est complètement inactif à l'échelle macroscopique. L'argent devient antibactérien et certains isolants peuvent devenir conducteurs.

Ces nouvelles propriétés physiques, chimiques, optiques, électriques, magnétiques ou encore thermiques, obtenues avec les nanoparticules sont particulièrement intéressantes. Les champs d'applications sont vastes : industrie, agroalimentaire, santé, énergie ou encore électroniques (INRS 2018). Désormais les nanoparticules sont très répandues et font partie de notre environnement.

Cependant, de plus en plus d'études tendent à montrer un potentiel effet toxique de ces nanoparticules. De plus, en fonction du type de nanoparticules considéré, la nature de la toxicité n'est pas la même. On obtient des effets très variés, comme des dommages cellulaires, un impact sur la reproduction ou encore des altérations de l'ADN (Sajid et al. 2015).

2.2.2.2 Propriétés et toxicité

Tout d'abord, on trouve des NPs partout. Beaucoup de secteurs d'activité sont concernés et beaucoup de produits d'utilisation courante en contiennent : textiles, dentifrice, crème solaire, crème pour les soins du visage. L'exposition est de fait quotidienne et quasi-constante (Guitou 2014).

En outre, il est très difficile de rendre une liste exhaustive d'effets indésirables induits par les NPs en raison de la grande diversité de NPs présentes sur le marché. On retrouve des

NPs de silice (Si), d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3), d'or (Au) et d'argent (Ag) ainsi que de dioxyde de titane (TiO_2). Les effets, les propriétés diffèrent.

De plus, c'est la taille qui rend les NPs toxiques. Chez le rat, il a été montré que différentes tailles de dioxyde de titane (TiO_2) à l'état nanoparticulaire n'avaient pas les mêmes propriétés et donc pas le même degré de nocivité (Liu et al. 2010). En effet leur petite taille favorise leur pénétration dans les différents tissus de l'organisme et au sein même des cellules en traversant la membrane cellulaire. Il a été décrit qu'à partir d'une taille inférieure à 100 nm une particule pouvait pénétrer la barrière cellulaire (Oberdörster et al. 2004). Nous verrons plus précisément les interactions des NPs avec la membrane cellulaire ci-après.

Plus la taille d'une NP diminue, plus sa surface relative augmente. C'est-à-dire que le nombre d'atomes en contact avec l'extérieur augmente ce qui potentialise la réactivité des nanoparticules. Cette augmentation de réactivité se traduit par le déclenchement de réactions chimiques à l'intérieur des cellules et la libération de radicaux libres très toxiques pour la cellule (Sajid et al. 2015; Guitou 2014).

La forme, la charge, l'hydrophilie ou l'hydrophobie et la capacité d'agglomération des nanoparticules sont autant de facteurs qui influencent leurs propriétés et leurs interactions avec la membrane cellulaire (Sajid et al. 2015). La charge semble intervenir en raison de la présence du mucus chargé négativement au niveau de la muqueuse intestinale. Les nanoparticules chargées positivement sont bloquées dans ce mucus (Guitou 2014).

2.2.2.3 Le dioxyde de titane

Le dioxyde de titane est un additif composé d'oxygène et de titane (TiO_2), retrouvé dans de nombreux aliments mais également dans les cosmétiques comme les dentifrices pour enfant. Il existe dans la nature trois formes cristallines de dioxyde de titane : 1- rutile, 2- brookite, 3- anastase (INRS 2017). C'est sous la forme anastase associée ou non à la forme rutile que le dioxyde de titane est principalement utilisé dans l'industrie en tant

que colorant blanc (Bettini et Houdeau 2014). Dans les aliments, on le retrouve sous le terme « E171 ». Dans les cosmétiques on retrouve les termes « Titanium dioxide » ou « CI 77891 » selon la nomenclature internationale des cosmétique (INCI) (Bettini et Houdeau 2014).

De nombreuses études portent sur le dioxyde de titane, car il contient une part nanoparticulaire. Selon les auteurs, cette part peut varier de 10 à 15% (Peters et al. 2014), à 21% (Warheit et al. 2015) et jusqu'à 36% (Weir et al. 2012). Malgré une proportion de nanoparticules inférieure à 50%, le dioxyde de titane est considéré comme nanomatériaux par la commission européenne en raison de potentiels risques sur la santé (Bettini et Houdeau 2014).

C'est cette part nanoparticulaire qui apporte aux produits des propriétés intéressantes. Dans les dentifrices, le NP-TiO₂ joue le rôle de colorant. Il apporte la blancheur au produit grâce à un indice de réfraction élevé et une forte capacité d'absorption de la lumière UV (Bachler et al. 2015). Chez les enfants de 2 à 6 ans, la principale source d'exposition au dioxyde de titane serait le dentifrice, devant les confiseries et les biscuits. Le dentifrice pour enfant représenterait même 57% du dioxyde de titane absorbé chez l'enfant. L'exposition au dioxyde de titane peut être également d'origine alimentaire en raison de sa présence dans les aliments et certains compléments alimentaires. Ainsi l'apport moyen et sur le long terme de dioxyde de titane varie de 0,06mg/kg/jour chez les personnes de plus de 70 ans, 0,17mg/kg/jour chez les personnes entre 7 et 69 ans, à 0,67mg/kg/jour chez les enfants entre 2 et 6 ans. Chez les enfants, l'apport de dioxyde de titane par ingestion du dentifrice a été pris en compte. Les enfants sont donc les plus exposés au dioxyde de titane au sein de la population (Rompelberg et al. 2016).

2.2.2.3.1 Mécanismes d'interaction avec la muqueuse oro-gastro-intestinale

2.2.2.3.1.1 Passage transcellulaire

Au niveau de la muqueuse buccale c'est le passage transcellulaire qui est la voie principale d'absorption. Au niveau de l'intestin grêle, on observe également une absorption transcellulaire des nanoparticules au niveau des entérocytes et des cellules

caliciformes mais aussi au niveau des plaques de Peyer, structures lymphatiques. Les cellules M qui composent ces plaques absorbent une plus grande partie des nanoparticules que les entérocytes. C'est la voie d'absorption lymphatique (Bettini et Houdeau 2014).

Le passage transcellulaire par diffusion passive semble être rare, bien que ce passage ait été observé in vitro, sur tissus humains, avec des particules de TiO₂ d'un diamètre de 22 nm (Geiser et al. 2005).

L'absorption active par endocytose, et plus précisément l'endocytose à médiation clathrine-dépendante, est le mode d'absorption cellulaire le plus probable pour les nanoparticules de TiO₂ via la muqueuse orogastrointestinale (Fröhlich et Roblegg 2012).

2.2.2.3.1.2 Passage paracellulaire

Un passage paracellulaire serait également possible. Il a été mis en évidence chez la souris, que les nanoparticules de TiO₂ auraient la capacité de modifier les jonctions serrées intercellulaires et donc d'augmenter la perméabilité de la barrière épithéliale. Les conditions d'études (durée d'exposition et doses) sur le passage paracellulaire menées chez la souris sont toutefois peu transposables chez l'homme.

Cependant, il faut noter que 95% du dioxyde de titane n'est pas absorbé par les muqueuses orogastrointestinales, puisque cette part est retrouvée dans les selles. Ceci s'explique en partie par la mauvaise solubilité du dioxyde de titane et donc une faible adsorption cellulaire. De fait, seul un très faible pourcentage de nanoparticules finira par gagner la circulation sanguine ou par s'accumuler dans les cellules. Toutefois, c'est l'exposition chronique qui pose question comme en témoigne le processus toxique mis en évidence dans les études in vitro (Bettini et Houdeau 2014; Guitou 2014).

2.2.2.3.2 Devenir du dioxyde de titane absorbé

Après absorption aux différents niveaux de la muqueuse orogastrointestinale, le dioxyde de titane suit le processus cinétique : la distribution puis l'élimination.

La distribution se fait par la voie sanguine. Le dioxyde de titane atteint les différents compartiments de l'organisme comme le cerveau, le foie, le cœur ou les reins. La veine

porte permet l'apport du dioxyde de titane jusqu'au foie. L'élimination quant à elle est permise par la filtration rénale et biliaire (Guitou 2014).

Cependant une faible proportion de dioxyde de titane ne suit pas ce processus d'élimination et s'accumule dans les cellules. Le dioxyde de titane ayant la propriété de s'agglomérer dans les cytoplasmes des cellules qu'il pénètre (Guitou 2014).

Au niveau cellulaire, le stress oxydatif par production de radicaux libres est le principal mécanisme responsable de la toxicité du dioxyde de titane. Ce stress oxydatif entraîne des dommages lipidiques et protéiques ainsi que des atteintes de l'ADN. Les membranes cellulaires sont donc atteintes ainsi que les organelles intracellulaires (Hou et al. 2019).

2.2.2.3.3 Impacts sur la santé de l'enfant et son développement

Il existe très peu d'études qui mettent en évidence des effets du dioxyde de titane chez l'enfant et l'adulte et la plupart des études ont été réalisées chez le rat.

Toutefois, les enfants de moins de 10 ans sont les plus exposés au dioxyde de titane. Notamment en raison de leur régime alimentaire particulièrement riche en confiseries et à cause de l'ingestion potentielle de dentifrice (Weir et al. 2012). En outre, l'enfant pourrait être plus sensible à l'exposition au dioxyde de titane que l'adulte. Une étude sur des jeunes rats et sur des rats adultes montre une différence de réaction lors de l'exposition au dioxyde de titane. Chez le jeune rat, on observe ainsi des lésions hépatiques et cardiaques ainsi que des réactions inflammatoires anormales au niveau de l'estomac (Yang et al. 2014) qui ne sont pas retrouvées chez l'adulte.

On suspecte également le dioxyde de titane d'être à l'origine de lésions précancéreuses de l'intestin et du colon comme cela a été observé chez le rat dans l'étude « NANOGUT » commandée par l'ANSES à l'INRA en janvier 2017 (Bettini et al. 2017).

Le « Yellow nail syndrome » (YNS), est un trouble rare associant une coloration jaune des ongles, un lymphœdème souvent bilatéral des membres inférieurs, voir des membres

supérieurs, du visage ou des paupières, ainsi que des symptômes respiratoires comme des pneumonies.

Une relation entre l'exposition au titane et le YNS a été rapportée dans un cas clinique (Hsu et al. 2017). La relation entre dioxyde de titane et le YNS est décrite chez une jeune enfant de 9 ans ayant pour habitude d'ingérer en partie du dentifrice enfant. La manifestation du YNS se caractérise par des ongles jaunes et des symptômes respiratoires tels qu'épanchements pleuraux, toux chroniques, rhinosinusites ou encore bronchectasies. L'analyse des ongles de cette enfant révélait la présence de titane.

La petite fille a été encouragée à recracher le dentifrice et après réévaluation, il a été observé une diminution de la coloration des ongles et la diminution des symptômes respiratoires. Cette observation unique suggère qu'une diminution de l'exposition au dioxyde de titane pourrait atténuer les symptômes observés dans les cas de YNS.

Enfin, selon une étude de Hummel et al de 2014, le dioxyde de titane pourrait être impliqué dans l'apparition de maladies chroniques intestinales chez l'enfant, par accumulation au niveau des plaques de Peyer, telles que la maladie de Crohn ou encore la colite ulcéreuse (Hummel et al. 2014).

Une évaluation du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), a conduit à classer le dioxyde de titane parmi les cancérigènes possibles pour l'Homme (« Dioxyde de titane (TiO₂) et risque de cancer | Cancer et environnement » 2006).

Impacts du dioxyde de titane sur la santé de l'enfant et son développement

Il existe encore très peu de données spécifiques sur l'impact du dioxyde de titane sur la santé de l'enfant. Le dioxyde de titane présent dans les dentifrices pour enfant comporte une part nanoparticulaire. Les propriétés particulières des NPs leur permettent de traverser les barrières membranaires et de s'accumuler au niveau cellulaire.

Par comparaison avec différentes tranches d'âge, l'étude de (Rompelberg et al. 2016) a montré que les enfants sont les plus exposés au dioxyde de titane.

Les études chez l'animal ont montré une différence de vulnérabilité aux NP entre le rat jeune et le rat adulte. La transposition à l'humain est recevable mais à confirmer. Chez le jeune rat, on observe des lésions hépatiques, cardiaques et gastriques (Yang et al. 2014).

Le dioxyde de titane est aussi suspecté d'être à l'origine de lésions précancéreuses au niveau de l'intestin et du colon (Bettini et al. 2017). C'est la plus grande source d'inquiétudes sur l'utilisation du dioxyde de titane actuellement.

Un cas de « Yellow nail syndrome » a été décrit chez une enfant ingérant son dentifrice enfant contenant du dioxyde de titane. D'autres cas sont nécessaires pour infirmer ou confirmer la relation entre dioxyde de titane et YNS.

Enfin le dioxyde de titane est suspecté d'être impliqué dans l'apparition de maladies chroniques intestinales chez l'enfant (Hummel et al. 2014).

2.2.2.3.4 L'enquête sur le dioxyde de titane d'Agir pour l'environnement (« Enquête inédite : 2/3 des dentifrices contiennent du dioxyde de titane ! » 2019)

Le 28 mars 2019, l'association « Agir pour l'environnement » remettait un rapport sur le dioxyde de titane. Ce rapport contient notamment une enquête sur la composition des dentifrices vendus en grandes surfaces, en pharmacie, en parapharmacie et dans les magasins bio en France.

2.2.2.3.4.1 Les chiffres

Parmi les 408 dentifrices étudiés, 271 contiennent du dioxyde de titane (2/3) dont 29 dentifrices pour enfant sur 59, soit un dentifrice pour enfant sur deux. Aucun étiquetage ne contient la mention [nano] sur les 271 dentifrices.

2.2.2.3.4.2 L'étude en laboratoire

« Agir pour l'environnement » a confié une analyse du dentifrice « Signal kids goût fraise 2-6 ans » au Laboratoire National de Métrologie et d'Essais » (LNE). L'analyse a révélé que le dioxyde de titane présent dans ce dentifrice comportait une part nanoparticulaire à hauteur de 47%. Bien que sous le seuil des 50%, la mention [nano] devrait être présente sur l'emballage.

2.2.2.3.4.3 Les demandes d'« Agir pour l'environnement »

L'association réclame le retrait du marché du dentifrice « Signal kids goût fraise 2-6 ans ». Elle demande aussi à la DGCCRF d'appliquer des sanctions si la réglementation n'est pas respectée.

Le principe de précaution et l'absence de données sur les ingrédients doivent aussi être au centre de la réflexion sur l'autorisation d'une substance dans les produits mis sur le marché.

« Agir pour l'environnement » rappelle également que le dioxyde de titane n'est pas une substance indispensable puisqu'elle a seulement un rôle de colorant. Enfin elle engage les labels bio à prendre en considération les risques potentiels du dioxyde de titane et à le retirer des substances autorisées.

2.2.2.3.5 Règlementation

La règlementation sur les cosmétiques oblige depuis le 11 juillet 2013, l'affichage de la mention [nano], entre crochet, accolée à l'ingrédient comportant des nanoparticules. Cependant cette règlementation n'est pas forcément suivie. Les industriels jouent sur la définition des nanomatériaux. En effet, un seuil d'au moins 50% de nanoparticules serait nécessaire pour qu'un matériau soit considéré comme un nanomatériau (« EUR-Lex - 32009R1223 - EN - EUR-Lex » 2009; INRA 2017; « Nanoparticules – Étiquetage : l'info aussi est « nano » » 2018).

En 2017, la DGCCRF communiquait son rapport sur la présence de nanoparticules dans les produits alimentaires et les cosmétiques et révélait beaucoup d'étiquetages non conformes. La DGCCRF assure que les contrôles se poursuivent et que des mesures seront prises en cas de nouveaux manquements (« Contrôle de la présence de nanoparticules dans les produits alimentaires et les cosmétiques par la DGCCRF » 2018).

La suspension du dioxyde de titane est régulièrement demandée par différentes associations et ce projet est porté par la secrétaire d'Etat à la Transition Ecologique. On parle de suspension puisque seule la commission européenne peut interdire une substance. En revanche un pays peut suspendre l'utilisation d'une substance sur son territoire.

Cette suspension devait être signée par le ministère de l'Economie, et aurait dû survenir à la mi-avril 2019 (« Le gouvernement va finalement interdire le dioxyde de titane, un additif alimentaire controversé » 2019). Finalement, le 17 avril 2019, le gouvernement a annoncé qu'elle n'interviendra que le 1^{er} janvier 2020 et les cosmétiques ainsi que les médicaments ne sont pas concernées par cette suspension (« Le dioxyde de titane interdit dans les confiseries à partir de 2020, pas dans les dentifrices ni les médicaments » 2019).

2.2.2.3.6 Conclusion NPs et dioxyde de titane

Le dioxyde de titane est un ingrédient pour lequel nous avons encore très peu de données. En 2019, l'ANSES maintient ses recommandations de limitation de l'exposition au dioxyde de titane. Elle prône l'utilisation d'alternatives plus sûres puisqu'aucune étude

à l'heure actuelle ne peut affirmer l'innocuité du dioxyde de titane. L'ANSES indique que des études sont en cours. Une de ces études s'intéresse en particulier au passage de la barrière hémato-encéphalique.

Les doutes sur le dioxyde de titane sont élevés et la suspension en France de cette substance dans l'alimentation est un premier pas. Toutefois, cela semble insuffisant et il serait cohérent d'étendre cette suspension aux cosmétiques. Surtout quand on sait que l'enfant est particulièrement exposé au dioxyde de titane via le dentifrice.

2.2.3 Le sodium lauryl sulfate (SLS)

2.2.3.1 Définition et propriétés

Le sodium lauryl sulfate (SLS) également appelé sodium dodecyl sulfate ou « lauryl sulfate sodium » selon sa classification INCI (Brown et al. 2018).

On retrouve le SLS dans de nombreux produits comme les shampoings, les savons et les dentifrices. C'est un agent tensioactif anionique utilisé dans les dentifrices depuis une vingtaine d'années. Il est dit tensioactif, car il impacte la tension superficielle entre deux surfaces. Dans le cas des dentifrices cela favorise leur étalement dans la cavité buccale lors du brossage. Le SLS donne aussi aux dentifrices un effet moussant et les consommateurs auraient l'impression d'une plus grande efficacité. Il a également l'avantage de solubiliser les autres composants des dentifrices comme les arômes et les agents antibactériens liposolubles et donc hydrophobes (Shim et al. 2012; Brown et al. 2018).

2.2.3.2 Impact sur la santé

2.2.3.2.1 Allergies et altération de la muqueuse buccale

Le SLS est connu pour produire des allergies chez certains utilisateurs de dentifrice contenant du SLS. Il est susceptible de causer des lésions orales et des ulcérations ressemblant à des aphtes.

De plus, il a été observé des crampes abdominales et des diarrhées juste après l'utilisation d'un dentifrice contenant du SLS. Ces réactions n'apparaissent pas lorsque le dentifrice ne contenait pas de SLS. Le fait que ces réactions aient été observées rapidement après le brossage laisse penser à une absorption par la muqueuse buccale (Ersoy et al. 2008).

Le SLS aurait la capacité de s'insérer dans la double couche lipidique des membranes cellulaires et ainsi fragiliser cette structure. Cela faciliterait la desquamation épithéliale (Healy et al. 2000). La fragilisation des membranes cellulaires entraîne une augmentation de leur perméabilité et la dénaturation de la couche de mucine qui protège habituellement l'épithélium (Ersoy et al. 2008; Altenburg et al. 2014).

Le SLS est principalement absorbé par la muqueuse buccale au niveau du plancher de la bouche, mais également par le reste de la muqueuse avec laquelle il entre en contact (Ersoy et al. 2008). Ces lésions de la muqueuse entraînent son altération et influent sur sa perméabilité (Healy et al. 2000). Il a été observé que plus la concentration en SLS était importante, plus la desquamation de la muqueuse était importante (Macdonald et al. 2016). Cette dégradation muqueuse pourrait s'expliquer par une augmentation de la quantité de radicaux libres oxygénés, au niveau cellulaire, causée par la présence de SLS. Cela a été démontré, *in vitro*, sur des kératinocytes (Mizutani et al. 2016).

Une revue de la littérature à haut niveau de preuve, indique aussi que l'absence de SLS dans les dentifrices permet une meilleure préservation de la muqueuse buccale (Alli et al. 2019).

2.2.3.2.2 L'aphtose bucco pharyngée

Le sodium lauryl sulfate fait aussi partie des facteurs étiologiques possibles de l'aphtose bucco pharyngée. Mais son imputabilité reste controversée (Kuffer 2009).

En anglais elle est appelée « *Recurrent aphtous stomatitis* ». Elle débute souvent chez l'adolescent ou le jeune adulte. À prédominance féminine, elle peut entraîner des douleurs intenses et une véritable gêne lors de l'alimentation. On n'observe pas de fièvre ni d'adénopathies. L'étiologie est souvent multifactorielle. Peuvent aussi être en jeu des facteurs génétiques, des traumatismes, le stress, certaines infections, des aliments

comme les tomates ou les noix, des médicaments, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et des dysfonctions immunitaires tel que le VIH.

Lorsqu'une apthose bucco pharyngée est diagnostiquée, l'arrêt de l'utilisation de dentifrice contenant du SLS ne permet la disparition totale des symptômes mais leur réduction avec une forte diminution de la douleur. Cela permet, à nouveau, une alimentation normale et une amélioration de confort pour le patient (Shim et al. 2012; Altenburg et al. 2014).

Impact du sodium lauryl sulfate sur la santé de l'enfant

Aucun effet spécifique à l'enfant n'est mentionné dans la littérature.

2.2.3.3 Règlementation

Le SLS n'est pas soumis à des restrictions en terme de concentration dans les produits cosmétiques (Malaury 2015).

2.2.3.4 Conclusion sur le SLS

Le SLS a acquis une mauvaise réputation depuis quelques années en raison des potentielles irritations qu'il peut engendrer. Toutefois, beaucoup de consommateurs ne sont pas impactés. Cet ingrédient est autorisé dans les cosmétiques biologiques car il est respectueux de l'environnement, ce qui n'est pas le cas du Sodium Laureth Sulfate souvent utilisé en tant que substituant du SLS car beaucoup moins irritant. Sa fabrication, par éthoxylation, étant polluante, il est interdit en bio (« Les sulfates et la cosmétique bio | Cosmébio » 2017). En cas de problème avec cet ingrédient il existe d'autres substituant au SLS dans les dentifrices pour enfant. On retrouve en particulier le Cocamidopropyl Bétaïne (voir point Cocamidopropyl Bétaïne ci-après).

2.2.4 Benzoate de sodium

2.2.4.1 Définition et propriétés

Le benzoate de sodium de formule chimique $C_7H_5O_2Na$ (« sodium benzoate » selon la classification INCI) est un conservateur présent dans les cosmétiques et les aliments (E211). C'est le sel de sodium de l'acide benzoïque.

Le benzoate de sodium est utilisé dans les dentifrices en tant que conservateur. Il a des propriétés antimicrobiennes et antifongiques. On le retrouve dans de nombreux produits alimentaires comme les jus de fruits et surtout dans les boissons gazeuses. Il est très stable et soluble dans l'eau. (Shahmohammadi et al. 2016).

Il est utilisé dans le traitement de l'hyperammoniémie, un trouble du cycle de l'urée qui conduit à un excès d'ammoniac dans le sang.

Selon l'OMS, ce conservateur est reconnu comme sûr, mais c'est la consommation en grandes quantités et répétée qui pourrait avoir un effet toxique. Les enfants seraient particulièrement exposés en raison de la consommation de plus en plus importante de boissons gazeuses. (Khoshnoud et al. 2018).

2.2.4.2 Interaction avec la muqueuse digestive

Chez l'Homme, le benzoate de sodium est rapidement absorbé par la muqueuse gastro-intestinale. Selon une étude réalisée chez le rat l'absorption de benzoate de sodium est inégale dans l'intestin grêle. Le profil d'absorption correspond à la distribution du transporteur d'acide monocarboxylique (Mct1), ce qui laisse penser qu'un transport actif serait en jeu lors de l'absorption du benzoate de sodium. Après absorption, le benzoate de sodium est rapidement métabolisé, principalement dans le foie, puis excrété dans les urines sous formes dérivées de l'acide benzoïque. Chez l'Homme, le benzoate de sodium est complètement excrété dans les urines (EFSA 2016).

Impact du benzoate de sodium sur la santé de l'enfant et son développement

Le benzoate de sodium, utilisé en tant que conservateur alimentaire, pourrait avoir un effet sur le comportement des enfants, en particulier les enfants atteints de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Il a été observé une exacerbation des comportements hyperactifs chez ces enfants. Un régime évitant ce conservateur dans l'alimentation est conseillé lorsque ces effets sont observés (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2009; HAS 2014).

2.2.4.3 Conclusion sur le benzoate de sodium

Le CSSC qualifie le benzoate de sodium comme sûr pour une utilisation dans les produits cosmétiques lorsqu'ils sont rincés (EFSA 2016). Le problème se pose lorsque du dentifrice est ingéré quotidiennement par les enfants.

2.2.5 Point sur le Cocamidopropyl Bétaïne (CAPB)

Le CAPB est un tensioactif amphotère synthétique de plus en plus utilisé en cosmétique. Il accompagne souvent le SLS, afin de rendre ce dernier moins irritant, voire le remplace totalement dans la composition des dentifrices pour enfant. Il peut être légèrement irritant et la cause de réactions allergiques (Jacob et Amini 2008; Cvikl et al. 2017; « Cocamidopropyl Bétaïne, INCI Beauty »). Toutefois, celles-ci sont rares et certaines études recommandent une utilisation d'un dentifrice enfant avec le CAPB comme seul tensioactif (Cvikl et al. 2017; Basch et Kernan 2016). Cet ingrédient est autorisé dans le référentiel Cosmos (Voir partie 3) bien qu'il ne soit pas d'origine naturel. C'est le seul référentiel bio à l'autoriser (« Cocamidopropyl Bétaïne, INCI Beauty »).

2.2.6 Point sur les allergènes

Depuis 1999, il existe une liste de 26 substances susceptibles d'engendrer des réactions allergiques. Ces 26 substances doivent être signalées lorsque leur concentration dépasse 0,001% dans les produits rincés et 0,01% dans les produits non rincés.

Dans les dentifrices pour enfant actuels, on retrouve essentiellement le Benzyl alcohol, le Cinnamal et le Limonene.

Ces réactions allergiques sont toutefois rares. Il existe également une liste de 127 allergènes probables pour lesquels la mention sur les étiquettes est recommandée, mais pas obligatoire.

Le CSSC recommande un étiquetage de toutes les substances allergisantes, établies ou probables, dans les cosmétiques mais ce n'est pas encore rendu obligatoire par la commission européenne (« Allergies au parfum - Commission européenne »).

3 Exposition, effets multiples sur l'enfant et alternatives

Nous avons vu dans la partie 1 que l'enfant jusqu'à 6 ans ingère une grande partie du dentifrice qu'il utilise. Dans la partie 2, nous avons montré qu'un nombre non négligeable de substances retrouvées dans les dentifrices enfants sont susceptibles d'avoir un impact sur la santé. Bien souvent, une portion de ces composants est absorbée au niveau des différentes muqueuses de la voie digestive et passe dans le compartiment sanguin. Elle est ensuite éliminée, en majeure partie, mais pas forcément en totalité. On peut alors avoir des phénomènes d'accumulation dans l'organisme. D'autres effets que ceux déjà mis en évidence pourraient survenir suite à ces phénomènes d'accumulation ou d'expositions multiples. Le dentifrice n'étant pas le seul produit avec lequel l'enfant rentre en contact, les risques peuvent s'accumuler ou se potentialiser.

Les études sur ces effets manquent pour l'instant de niveau de preuve suffisant, puisque la plupart des études sont des études in-vitro ou menées chez le rat et les résultats sont donc difficiles à extrapoler pour l'Homme.

3.1 Les effets spécifiques des perturbateurs endocriniens

3.1.1 Effets non proportionnels à la dose

Jusqu'à la compréhension du fonctionnement des perturbateurs endocriniens, la toxicologie se basait sur un principe énoncé par Paracelse médecin du 16^{ème} siècle : « c'est la dose qui fait le poison ». Depuis les études sur les PE, un nouveau principe est apparu, celui d'une relation « dose-réponse non-monotone » (DRNM). Ainsi des effets pourraient survenir à des seuils très bas. De plus, ces effets pourraient ne pas être les mêmes que ceux observés à doses élevés. Ils sont totalement imprévisibles. Selon (Vandenberg et al. 2012) ces effets à faible dose sont très fréquents dans les études sur les PE. D'autres études sur le sujet sont nécessaires, en particulier pour tenter de définir plus précisément ce mécanisme chez l'Homme (Vandenberg et al. 2012; Lagarde et al. 2015). De fait, il semble important à l'avenir de prendre en compte le DRNM dans l'évaluation des risques des produits commercialisés.

3.2 Les effets non spécifiques aux perturbateurs endocriniens

3.2.1 Effets épigénétiques et transgénérationnels

Des études *in vitro*, ont mis en évidence, que les PE ont la capacité d'induire des modifications épigénétiques. Cela a pour conséquence la modification de l'expression des gènes sans porter atteinte à la structure de l'ADN, ces modifications sont donc réversibles. Cependant, en plus d'un effet direct sur l'individu, elles peuvent aussi être transmises au cours des différentes divisions cellulaires. Les altérations au niveau de la lignée germinale peuvent également être transmises aux générations suivantes : c'est l'héritage transgénérationnel épigénétique (Skinner 2016).

Mais ces effets ne concernent pas seulement les PE. Les NPs de dioxyde de titane ont également fait l'objet d'études concernant un potentiel effet épigénétique. Outre les effets génotoxiques et cytotoxiques, il a été observé, chez le rat, une modification épigénétique de son ADN par méthylation induisant une inflammation et une fibrose pulmonaire (Lu et al. 2016; Ma et al. 2019).

3.2.2 Effet cocktail

Cet effet n'est pas spécifique aux perturbateurs endocriniens mais concerne l'ensemble des ingrédients avec lesquels l'individu peut être en contact.

En effet, des études *in-vitro* montrent qu'une combinaison de composants chimiques pourrait créer un effet toxique ou bien l'exacerber : c'est ce que l'on appelle l'effet cocktail. (Delfosse et al. 2015). Dès la naissance et jusqu'à ses 3 ans, un enfant est exposé en moyenne à 5 produits cosmétiques par jour selon une enquête réalisée en France entre 2013 et 2016 (Ficheux et al. 2018). De plus, la multiplication des sources et le nombre de combinaison entre les substances chimiques et donc les effets possibles, sont infinis (Kapraun et al. 2017).

3.3 Les alternatives : Cas des dentifrices naturels et biologiques

Depuis une dizaine d'années, on observe un essor important du marché des cosmétiques naturels et biologiques. Ce développement s'explique en partie par les polémiques sur les cosmétiques dits conventionnels et la crainte du consommateur face aux ingrédients de synthèse. D'autres facteurs, comme la protection de l'environnement ou encore la protection des animaux sont aussi des arguments de ce type de cosmétiques.

Les produits naturels et biologiques possèdent une image très positive auprès du grand public. Pour autant cette image n'est pas forcément justifiée et certaines entreprises en profitent dans leur communication. On parle de « *Greenwashing* ». Aussi appelée « Ecoblanchiment » en français, cette pratique consiste, pour une entreprise, à se donner une image écologique qui ne reflète pas la réalité.

Actuellement il n'existe pas de réglementation européenne sur le cosmétique naturel et biologique mais seulement des normes privées via des organismes de contrôle indépendants, des organismes certificateurs et des labels (« Cadre réglementaire »).

3.3.1 Définitions

En France, l'organisme de contrôle est l'ARPP. Elle surveille l'application des règles pour qu'un cosmétique soit naturel ou biologique en s'appuyant notamment sur la norme ISO 16128 créée en 2016. Cette norme internationale définit les termes et les méthodes de calcul des indices pour qu'un ingrédient soit classé naturel, d'origine naturelle, biologique ou d'origine biologique. Elle a un but d'harmonisation face au nombre de plus en plus important de labels qui ne suivent pas tous le même cahier des charges.

Pour être « naturel », un dentifrice doit contenir au minimum 95% d'ingrédients « naturels » ou « d'origine naturelle ». C'est-à-dire qui ne soient pas issus de la pétrochimie, fréquente en cosmétique. Les ingrédients naturels ou d'origine naturelle ne sont donc pas des ingrédients bio.

Pour être « biologique », un dentifrice doit remplir au moins un de ces critères définis par l'ARPP :

- Il contient 100 % d'ingrédients certifiés issus de l'agriculture biologique ;
- Il a été certifié "*biologique*" par un organisme certificateur ;
- Il peut être justifié qu'il a été élaboré selon un cahier des charges publié, ayant un niveau d'exigence, en termes de composition et de teneur en ingrédients certifiés issus de l'agriculture biologique, équivalent au(x) niveau(x) d'exigence requis par les organismes certificateurs » (ARPP 2019).

3.3.2 Les labels

Un label est un logo que l'on retrouve sur l'emballage des cosmétiques. Il indique au consommateur que ce cosmétique respecte alors la charte, ou cahier des charges, de ce label.

En fonction des labels, la charte est plus ou moins contraignante. C'est dans les années 90 que se met en place le cosmétique biologique avec la création des premiers labels. Le premier d'entre eux est le label allemand BDIH, en 1996 (Couteau et Coiffard 2010).

En France, on retrouve des organismes de certification indépendants comme Ecocert, Bureau Véritas ou encore Cosmécert. Ils contrôlent les produits et permettent par exemple l'obtention du label Cosmébio (Couteau et Coiffard 2010; « Cosmébio, Ecocert, COSMOS... Quelles différences entre ces acteurs de la cosmétique bio ? »).

3.3.2.1 Cosmos

3.3.2.1.1 Définition

Un référentiel appelé « Cosmos » a été créé afin d'harmoniser les chartes des labels européens. Ses cinq membres fondateurs sont les deux organismes français « Ecocert » et « Cosmébio » ainsi que leurs homologues anglais « *Soil association* », italien « ICEA » et allemand « BDIH » (« A Propos de Nous » 2016).

On peut sûrement regretter l'absence de création d'un label commun. Pour l'heure les logos ne changent pas. Seules les références « *Cosmos natural* » ou « *Cosmos organic* » viennent s'ajouter aux logos des labels.

Il n'est pas évident pour les consommateurs de s'y retrouver facilement (« Pour Les Consommateurs » 2016).

Depuis le 1^{er} janvier 2017, le référentiel Cosmos remplace les anciens référentiels pour tous les nouveaux produits mis sur le marché ou pour toutes modifications de formules (« Cosmébio, Ecocert, COSMOS... Quelles différences entre ces acteurs de la cosmétique bio ? »).

3.3.2.1.2 Le cahier des charges de Cosmos

Pour « *Cosmos Natural* » :

- 95% minimum d'ingrédients d'origine naturelle

Pour « *Cosmos Organic* » :

- 95% minimum d'ingrédients d'origine naturelle
- 95% minimum d'ingrédients bio sur l'ensemble des ingrédients pouvant être bio
- 20% d'ingrédients bio sur le total du produits (10% pour les produits à rincer)
(« Les garanties du label Cosmébio, le label de référence des cosmétiques bio. » 2017).

On remarque l'absence d'ingrédients biologiques minimum pour l'obtention du label « *Cosmos Natural* ». Surtout cette part n'est que de 10% minimum pour les produits rincés.

Quant aux pourcentages proposés par « *Cosmos Organic* » leurs spécificités ne semblent pas très claires.

3.3.2.2 NaTrue

NaTrue est une organisation internationale à but non lucratif fondée en 2007. En 2008 cette organisation a créé un label du même nom (« Histoire de NATRUE »). Elle ne s'associe pas au référentiel Cosmos, lui reprochant un « manque de clarté » et de

« transparence ». Elle signale aussi un désaccord sur de nombreux critères de ce référentiel (« NaTrue position on Cosmos »).

NaTrue a elle aussi été créé afin de simplifier et d'harmoniser au niveau international, les règles de cosmétique biologique face aux nombreux labels nationaux (« Histoire de NATRUE »). Cependant il n'est pas sûr que cette mission d'harmonisation soit un franc succès pour le consommateur, tant il est difficile de se repérer entre les différents labels.

3.3.3 Avantages et inconvénients des dentifrices biologiques

Les dentifrices bio peuvent être une alternative aux « dentifrices conventionnels ». Ils présentent de nombreux avantages. Toutefois, on peut aussi relever de nombreux inconvénients qui ne permettent pas de valider cette option, à priori intéressante.

3.3.3.1 Avantages

- Interdiction de nombreux ingrédients polémiques, potentiellement dangereux pour la santé.
- Prise en compte de l'impact écologique du produit par l'interdiction de plusieurs substances polluantes.
- Défense de la cause animale : les produits ne peuvent pas être testés sur les animaux.

3.3.3.2 Inconvénients

- Pour beaucoup de consommateurs, un produit bio est naturel et donc forcément bon pour la santé, un ingrédient naturel est toujours meilleur qu'un ingrédient de synthèse. Or, il existe des ingrédients synthétiques qui ont prouvé leur innocuité et leur efficacité. Le « tout naturel » n'est pas forcément gage de qualité d'un produit.

- Beaucoup de produits bio excluent le fluor de leur formule notamment suite aux récentes polémiques sur ce dernier. Le fluor, en quantité adaptée à l'âge, est indispensable à la lutte contre la maladie carieuse.
- Le mauvais goût de certains dentifrices bio est souvent un problème pour les consommateurs.
- Il existe trop de labels, avec beaucoup de cahier des charges différents, pour que le consommateur puisse se repérer facilement. Les tentatives d'harmonisation sont insuffisantes. Ce flou participe à la méfiance du consommateur par rapport aux produits bio. En effet, un sondage IFOP d'Octobre 2018 indiquait que 40% des consommateurs présentait « un manque de confiance vis-à-vis de leur naturalité réelle » (« Cosmétiques : le boom du bio ? »).
- Dans le référentiel Cosmos, la part d'ingrédients bio doit être au minimum de 10%. Cela suffit pour l'obtention d'un label bio. Peut-être que les exigences pourraient être plus élevées.

3.4 Impact sur l'environnement

Outre l'impact sur la santé humaine, certains ingrédients entrant dans la composition des dentifrices pour enfant, peuvent également avoir des répercussions environnementales. Soit parce que leur production, souvent pétrochimique, est polluante, soit parce qu'ils ne sont pas stoppés dans les stations d'épuration et ne sont pas biodégradables. De fait, ils se déversent alors dans le milieu aquatique. Leur impact sera alors plus ou moins important en fonction de leurs propriétés de bioaccumulation.

L'impact des cosmétiques sur l'environnement n'est étudié que de façon très récente : on parle de « polluants émergents » (Wang et Wang 2016).

Depuis le 1^{er} janvier 2018, les microbilles aux propriétés exfoliantes, nettoyantes ou de contrôle de viscosité, sont interdites en France dans les produits rincés. Les microbilles font parties de la famille des microplastiques, éléments plastiques d'une taille inférieure à 5 mm. Ces éléments sont rejetés dans l'environnement, car ils ne sont pas stoppés dans les stations d'épurations. Ils ne sont pas biodégradables et s'accumulent dans la nature,

mais aussi dans les organismes vivants qui les incorporent comme les poissons et les coquillages qui seront, secondairement, consommés par l'Homme. Les risques sur la santé animale et humaine ne sont pas encore bien compris.

Cependant le 30 janvier 2019, l'ECHA, suite à une évaluation des risques sur la santé et l'environnement, « a conclu qu'une restriction au niveau européen serait justifiée ». Cette restriction concerne le microplastique ajouté intentionnellement. Le cas des microplastiques dépasse largement le cadre des cosmétiques puisque beaucoup d'autres secteurs sont concernés comme les détergents, les produits médicaux ou encore les peintures.

L'agence estime que cette restriction permettrait de limiter un relargage d'environ 400 000 tonnes de microplastiques en 20 ans (« Microplastiques - ECHA »; « ECHA proposes to restrict intentionally added microplastics - All news - ECHA »).

Outre les microplastiques et les silicones, les ingrédients comme le triclosan, les parabènes et le phénoxyéthanol sont aussi rejetés dans l'environnement. Leurs propriétés de perturbation endocrinienne agiraient également sur les organismes vivants entrant en contact avec eux. Là encore, la consommation de ces organismes vivants par l'Homme, est une source secondaire d'exposition aux perturbateurs endocriniens (Wang et Wang 2016; Saccomano 2018).

Conclusion :

Les dentifrices pour enfant sont des cosmétiques encadrés par la réglementation européenne. Au cours du temps cette réglementation a évolué pour garantir la sécurité des consommateurs. Cependant, la composition des dentifrices pour enfant est complexe et en perpétuelle évolution et les polémiques sur certains ingrédients se multiplient. L'inquiétude est d'autant plus importante qu'il est ici question d'une population particulièrement vulnérable.

Les enfants ont un facteur d'exposition plus important au dentifrice que les adultes et cette période est particulièrement affectée par les éléments nocifs de l'environnement en raison des systèmes métabolique et hormonal immatures. De plus, les enfants de moins de 6 ans peuvent parfois ingérer jusqu'à 65% de la quantité totale de dentifrice appliqué sur la brosse à dent.

Bien que la vulnérabilité des enfants soit reconnue, il existe très peu de données sur la toxicité éventuelle des ingrédients des dentifrices qui leur sont destinés, en raison de la difficulté de réaliser des études sur une population pédiatrique. Toutefois, deux cohortes (PELAGIE et ELFE) sont toujours en cours en France, afin d'étudier l'impact de certains éléments, sur l'enfant.

Les ingrédients des dentifrices pour enfant peuvent être adsorbés au niveau des muqueuses buccale et gastro-intestinale après ingestion, et ainsi agir sur l'organisme.

Parmi les ingrédients suspectés d'avoir un impact sur la santé de l'enfant, on retrouve de potentiels perturbateurs endocriniens. Ils pourraient avoir un impact sur le développement des enfants qui y sont exposés. Le cas du dioxyde de titane est particulièrement complexe, tant par les nouvelles propriétés liées à ce nanomatériau, que par la réglementation, qui semble avoir du mal à être bien définie par l'UE. L'absence de la mention [nano] sur la plupart des dentifrices enfant contenant du dioxyde de titane et l'absence de sanctions posent particulièrement question. Une suspension de cet ingrédient est régulièrement discutée. Elle interviendra en 2020 dans les aliments, mais il n'est pas encore question d'une suspension dans les dentifrices.

Quant au SLS, ses conséquences sont principalement locales avec une irritation et une altération de la muqueuse chez certains consommateurs.

Globalement, on constate une diminution progressive de la présence de PE dans les dentifrices et dans les autres cosmétiques. Pourtant ils sont encore autorisés au niveau européen. En réalité, les consommateurs s'intéressent de plus en plus à la composition de leurs cosmétiques et trouvent beaucoup d'information, en particulier sur internet. Cela pourrait être positif, si toutes ces informations étaient scientifiquement pertinentes, ce qui est loin d'être le cas. Les polémiques sur les PE, puis l'apparition de nombreuses allégations « sans paraben » ou « sans phénoxyéthanol » sur les emballages des produits ont créé beaucoup de méfiance de la part des consommateurs engendrant ainsi une disparition progressive de ces potentiels PE des formules des cosmétiques et des dentifrices enfant et ce, même si cette propriété de perturbation endocrinienne n'est pas avérée.

Individuellement, chaque ingrédient suspecté d'être toxique est présent en quantité faible dans les dentifrices enfant. Mais un certain nombre d'effets spécifiques ou non aux PE sont à prendre en compte dans l'évaluation de ces ingrédients tels que l'effet dose-réponse non-monotone (DRNM), l'effet épigénétique ou l'effet transgénérationnel. Chez les enfants c'est aussi l'effet cocktail qui est à redouter. De la naissance à ses 3 ans, un enfant est exposé en moyenne à 5 produits cosmétiques par jour. L'apport en substances chimiques puis l'absorption par l'organisme de l'enfant augmentent alors très rapidement. Ainsi, l'exposition aux toxiques concerne l'individu : directement lors de l'absorption, de façon différée dans le temps par les effets épigénétiques et transgénérationnels et de façon indirecte via l'environnement par les polluants émergents.

Les dentifrices naturels et biologiques conservent une très bonne image pour les consommateurs et sont une alternative aux dentifrices conventionnels. Si on peut noter beaucoup d'avantages à ce type de dentifrice comme l'absence de la plupart des ingrédients suspectés d'être toxiques (excepté le dioxyde de titane qui est autorisé en bio) et l'interdiction de substances polluantes, il existe aussi un certain nombre d'inconvénients comme l'absence de fluor dans la plupart des formules.

Finalement, il n'existe pas de solution parfaite. L'utilisation d'un dentifrice fluoré est pourtant indispensable chez l'enfant dans la lutte contre la maladie carieuse. Ce mémoire a recherché les études les plus pertinentes concernant les toxiques potentiels contenus dans les dentifrices enfants. Les données sont partielles et complexes à extrapoler à l'enfant. En tant que chirurgien-dentiste, déontologiquement, nous nous devons de conseiller ou prescrire en fonction des données scientifiques récentes et des demandes des parents de nos patients. Le tableau des dentifrices enfant présent en annexe peut aider dans cette démarche. Malgré la difficulté à catégoriser les ingrédients, et le manque de données, il permet une approche globale. Cependant, aucun protocole fiable ne se dégage dans le cadre d'une prescription du dentifrice enfant. De nouvelles études sont nécessaires et permettront peut-être de faciliter cette démarche à l'avenir et d'assurer la commercialisation de produits totalement sûrs. Partie indissociable de notre prise en charge thérapeutique ciblée sur l'enfant, la prescription de dentifrice se fera en cohérence avec son mode de vie et du contexte familial.

Vu La Présidente



Le 12/11/2012

Directeur de thèse.

Dr Baillet-Latour



Annexe : Tableaux dentifrices enfant présents sur le marché

Nous avons choisi de sélectionner des dentifrices enfants présents sur le marché français en 2018, date du début de ce travail, et en 2019. Ce sont des dentifrices présents en grande surface et en magasin bio. Nous avons également utilisé l'application « INCI Beauty » qui contient une base de données très fournie et dont les compositions correspondaient à ce que nous avons pu observer sur les emballages en magasin.

La première partie de tableau concerne les dentifrices au fluor qui ne remplissent pas les critères des labels bio. Puis viennent les dentifrices bio au fluor et les dentifrices bio mais sans fluor.

Au sein de ce tableau, les ingrédients sont classés en 3 catégories en fonction du risque potentiel qu'ils représentent pour la santé. Ce classement correspond aux informations récoltées lors de notre revue de la littérature.

Dentifrice non bio au fluor	Ingrédients controversés/à risques potentiels	Ingrédients intermédiaires (allergènes/irritants /à surveiller)	Ingrédients sans effets toxiques connus
Aquafresh dent de lait 3-5 ans 500 ppm	Titanium dioxide	Aroma Cocamidopropyl bétaine Limonène	Aqua Hydrated silica Sorbitol Glycerin Xanthan gum Carrageenan/E407 Sodium saccharin/E954 Sodium methyl cocoyl taurate Sodium fluoride CI 73360 CI 74160
Aquafresh kids junior 6+ 1450 ppm	Titanium dioxide	Cocamidopropyl bétaine Aroma Limonène	Aqua Hydrated silica Sorbitol Glycerin Xanthan gum Sodium methyl cocoyl taurate Carrageenan/E407 Sodium fluoride Sodium saccharin/E954 CI 73360 CI 74160
Aquafresh 9-12 ans 1450 ppm	Sodium lauryl sulfate Titanium dioxide	Aroma Limonène	Aqua Hydrated silica Sorbitol Glycerin Xanthan gum Carrageenan/E407 Sodium saccharin Sodium fluoride CI 73360 CI 74160 PEG-6

Biocaril kids 1000 ppm	Sodium lauryl sulfate Méthylparabène Sodium propylparabène	Aroma	Aqua Sorbitol Hydrated silica Cellulose gum Sodium saccharin Sodium fluoride Calcium gluconate Tocopheryl acetate CI 42051 PEG-8
Buccotherm 2-6 ans 500 ppm		Aroma Sodium benzoate	Aqua (castera-verduzan thermal aqua) Glycerin Hydrogenated starch hydrolysate Cellulose gum Decyl glucoside Citric acid Sodium fluoride Stevia rebaudiana extract CI 15985
Buccotherm 7-12 ans 1450 ppm		Sodium benzoate Aroma Limonène	Aqua (castera-verduzan thermal aqua) Glycerin Hydrogenated starch hydrolysate Aqua Cellulose gum Decyl glucoside Aqua Sodium fluoride Stevia rebaudiana extract Citric acid CI 42090
Colgate smile 0-5 ans 500 ppm	Sodium lauryl sulfate Titanium dioxide	Aroma	Sorbitol Aqua Hydrated silica Cellulose gum Sodium saccharin Sodium fluoride Mica Citric acid PEG-12

Colgate minions 6 ans et + 1450 ppm	Sodium lauryl sulfate	Aroma	Sorbitol Aqua Hydrated silica Cellulose gum Sodium saccharin Sodium fluoride CI 74160 PEG-12
Coop 6 ans et + 1470 ppm	Sodium lauryl sulfate Phénoxyéthanol Titanium dioxide	Aroma Limonène	Aqua Hydrated silica Sorbitol Cellulose gum Sodium fluoride Sodium saccharin Cetylpyridinium chloride
Elgydium tutti frutti âge de glace 2-6 ans		Anise alcohol Benzyl alcohol Aroma Sodium benzoate	Hydrogenated starch hydrolysate Aqua Hydrated silica Cellulose gum CI 42051 Nicotinyl alcohol HF PEG-12 allyl ether Sodium lauroyl sarcosinate Sodium propionate Sodium saccharin PEG-12 PEG-12 dimethicone Tetrasodium EDTA
Elgydium menthe douce 7-12 ans 1400 ppm		Aroma Limonène Sodium benzoate	Hydrogenated starch hydrolysate Aqua Hydrated silica Cellulose gum CI 42051 Nicotinyl alcohol HF PEG-12 allyl ether Sodium lauroyl sarcosinate Sodium propionate Sodium saccharin CI 19140

Elgydium révélateur de plaque A partir de 7 ans		Aroma Limonène Sodium benzoate	Hydrogenated starch hydrolysate Aqua Hydrated silica CI 42051 Cellulose gum Nicotiny alcohol HF PEG-12 allyl ether Sodium lauroyl sarcosinate Sodium propionate Sodium saccharin CI 19140 PEG-12 PEG-12 dimethicone Tetrasodium EDTA
Elmex enfant jusqu'à 6 ans 500 ppm	Titanium dioxide	Cocamidopropyl bétaïne Aroma Limonène	Aqua Sorbitol Hydrated silica Olafur Saccharin Hydroxyéthylcellulose
Elmex junior 6-12 ans 1400 ppm	Titanium dioxide	Aroma Limonène	Aqua Sorbitol Hydrated silica Olafur Saccharin Hydroxyéthylcellulose
Fluocaril kids 0-6 ans 500 ppm	Titanium dioxide	Aroma Cocamidopropyl bétaïne Benzyl alcohol Sodium benzoate	Sorbitol Aqua Hydrated silica Trisodium phosphate Cellulose gum Sodium phosphate Sodium saccharin Sodium fluoride Mica CI 16255 Sodium chloride Carbomer Polysorbate 80

Fluocaril junior 6-12 ans 1450 ppm	Titanium dioxide	Aroma Cocamidopropyl b�ta�ne Benzyl alcohol Sodium benzoate	Sorbitol Aqua Hydrated silica Trisodium phosphate Sodium fluoride Sodium saccharin Mica CI 16255 Sodium chloride Carbomer Polysorbate 80
GUM kids 2-6 ans 500 ppm		Aroma Sodium benzoate	Aqua Sorbitol Hydrated silica Isomalt Cellulose gum Disodium phosphate Lauryl glucoside Sodium saccharin Sodium fluoride Sodium phosphate CI 73360
GUM junior 7 ans et + 1450 ppm	Titanium dioxide	Aroma Sodium benzoate	Aqua Sorbitol Hydrated silica Isomalt Lauryl glucoside Disodium phosphate Cellulose gum Sodium fluoride Sodium saccharin Sodium phosphate Mica CI 47005 CI 16035

Labell kid's 2-6 ans 500 ppm	Sodium lauryl sulfate Titanium dioxide	Aroma Limonène	Aqua Sorbitol Hydrated silica Silica Cellulose gum Calcium citrate Tocophéryl citrate Sodium monofluorophosphate Sodium saccharin Mica CI 74160 Propylène glycol PEG-32
Labell junior 7-13 ans 1450 ppm	Sodium lauryl sulfate Titanium dioxide	Aroma Limonène	Sorbitol Aqua Hydrated silica Cellulose gum Calcium glycérophosphate Sodium fluoride Sodium saccharin Mica CI 74160 Propylène glycol PEG-32
Oral-B baby 0-2 ans 500 ppm	Sodium lauryl sulfate	Aroma Limonène Benzyl alcohol	Sorbitol Aqua Hydrated silica Trisodium phosphate Cellulose gum Sodium phosphate Sodium saccharin Sodium fluoride Sodium hydroxide CI 42090 Carbomer Polysorbate 80

Oral-B 3-5 ans 500 ppm	Sodium lauryl sulfate	Aroma Limonène Benzyl alcohol	Sorbitol Aqua Hydrated silica Trisodium phosphate Cellulose gum Sodium phosphate Sodium saccharin Sodium fluoride Sodium hydroxide CI 42090 Carbomer Polysorbate 80
Oral-B 6-12 ans 1450 ppm	Sodium lauryl sulfate Titanium dioxide	Aroma Limonène	Aqua Hydrated silica Sorbitol Cellulose gum Sodium fluoride Sodium saccharin Trisodium phosphate CI 74260 Carbomer Polysorbate 80
Sensodyne Proglasur junior 6 ans et + 1450 ppm	Titanium dioxide	Cocamidopropyl bétaine Aroma Limonène	Aqua Sorbitol Hydrated silica Glycerin Xanthan gum Sodium fluoride Sodium saccharin Sucralose Sodium hydroxide PEG-6
Signal baby 0-3 ans 500 ppm	Sodium lauryl sulfate Titanium dioxide	Aroma Benzyl alcohol Limonène	Aqua Hydrogenated starch hydrolysate Hydrated silica Cellulose gum Sodium saccharin Sodium fluoride CI 73360 PEG-32

Signal kids 3-6 ans 1000 ppm	Sodium lauryl sulfate Titanium dioxide	Aroma Sodium laureth sulfate Limonène	Aqua Hydrogenated starch hydrolysate Hydrated silica Cellulose gum Sodium saccharin Sodium fluoride Glycerin CI 74260 PEG-32
Signal junior 7 ans et + 1450 ppm	Sodium lauryl sulfate Titanium dioxide	Aroma Sodium laureth sulfate Limonène	Aqua Hydrogenated starch hydrolysate Hydrated silica Cellulose gum Sodium saccharin Sodium fluoride Glycerin CI 74160 PEG-32
Teraxyl 1-6 ans 500 ppm	Méthylparabène	Aroma Cocamidopropyl bêtaïne Sodium benzoate	Aqua Sorbitol Hydrated silica Glycerin Disodium phosphate Sodium saccharin Cellulose gum Sodium fluoride Sodium chloride Calcium glycerophosphate CI 14720

<p>Teraxyl junior 6 ans et + 1450 ppm</p>	<p>Méthylparabène</p>	<p>Aroma Cocamidopropyl bétaïne Sodium benzoate Limonène</p>	<p>Aqua Glycerin Sorbitol Hydrated silica Erythritol Xanthan gum Sodium fluoride Trisodium phosphate Sodium C14-16 olefin sulfonate Disodium phosphate Sodium saccharin Calcium glycerophosphate Sodium chloride CI 42090 CI 47005</p>
---	-----------------------	--	--

Dentifrices bio au fluor	Ingrédients controversés/à risques potentiels	Ingrédients moyens (allergènes/irritants /à surveiller)	Ingrédients à priori surs
<p>Cattier kids bio 7 ans et +</p> <p>Certifié : Ecocert Cosmébio (pas de données fabricants sur la quantité de fluor)</p>	<p>Titanium dioxide</p>	<p>Aroma Benzyl alcohol Sodium benzoate Limonène</p>	<p>Sorbitol Aqua Silica Glycerin Carrageenan Sodium cocoyl glutamate Stevia rebaudiana extract Aloe barbadensis leaf extract Sodium monofluorophosphate Citric acid</p>
<p>Logona cool kids 7-12 ans (pas de données fabricants sur la quantité de fluor)</p>		<p>Alcohol* Aroma Limonène</p>	<p>Aqua Sorbitol Glycerin Hydrated Silica Xylitol Betaïne Algin Disodium Cocoyl Glutamate Sodium Cocoyl Glutamate Hydroxyapatite Sodium Fluoride Citrus Reticulata Fruit Extract* Ananas Sativus Fruit Extract* Malus Domestica Fruit Extract* Mangifera Indica Fruit Extract* Camellia Sinensis Leaf Extract Calendula Officinalis Flower Extract* Calcium Carbonate Citric Acid Maris Sal</p>

Dentifrice bio sans fluor (*issus de l'agriculture bio)	Ingrédients controversés/à risques potentiels	Ingrédients moyens (allergènes/irritants /à surveiller)	Ingrédients à priori surs
Argiletz enfant		Aroma Alcohol	Aqua Calcium carbonate Maltitol Glycerin Melissa officinalis extract Silica Kaolin Sodium cocoyl glutamate Carrageenan
Bioseptyl 2-6 ans Certifié : Ecocert		Aroma Sodium benzoate	Aqua Glycerin** Hydrogenated starch hydrolysate Hydrated silica Cellulose gum Potassium sorbate Decyl glucoside Stevia rebaudiana extract Citric acid CI 77491 **transformé à partir d'ingrédients bio

<p>Buccotherm bio dès 3 ans</p> <p>Certifié : Ecocert</p>		<p>Aroma Sodium benzoate</p>	<p>Aqua (castera-verduzan thermal aqua) Glycerin** Hydrogenated starch hydrolysate Hydrated silica Cellulose gum Potassium sorbate Decyl glucoside Stevia rebaudiana extract Citric acid CI 77491 **transformé à partir d'ingrédients bio</p>
<p>Douce nature kids 3-10 ans (13% d'ingrédients issus de l'AB)</p> <p>Certifié : Ecocert Cosmébio</p>		<p>Sodium Benzoate Aroma</p>	<p>Aqua Hydrogenated Starch Hydrolysate, Aloe Barbadensis Leaf Juice* Hydrated Silica Glycerin Xylitol Xanthan Gum Chondrus Crispus Powder Disodium Cocoyl Glutamate Sodium Cocoyl Glutamate Glucose Sodium Chloride Potassium Sorbate CI 77288</p>

<p>Coslys enfant dès 3 ans (30% d'ingrédients issus de l'AB)</p> <p>Certifié : Cosmébio</p>		<p>Sodium benzoate Aroma</p>	<p>Aqua Glycerin Silica Cellulose gum Xylitol Fragaria vesca fruit extract* Aloe barbadensis leaf juice powder* Anthemis nobilis flower water* Decyl glucoside Camellia sinensis leaf extract* Xanthan gum Potassium hydroxide Stevia rebaudiana extract Potassium sorbate Citric acid Mica CI 77491</p>
<p>Cattier 2-6 ans (10% d'ingrédients issus de l'AB)</p> <p>Certifié : Ecocert Cosmébio</p>		<p>Parfum Benzyl Alcohol Sodium Benzoate Limonene</p>	<p>Sorbitol Aqua Silica Glycerin Xanthan Gum Stevia Rebaudiana Extract Aloe Barbadensis Leaf Extract* Sodium Cocoyl Glutamate Citric Acid Mica CI 77491</p>
<p>Lavera enfants</p> <p>Certifié : Natrue</p>		<p>Aroma Geraniol Coumarin Citronellol Linalool Limonene</p>	<p>Glycerin Silica Aqua Xylitol Xanthan Gum Fragaria Chiloensis Fruit Extract* Rubus Idaeus Fruit Extract* Maris Sal Carvone CI 75470</p>

<p>Logona kids</p> <p>Certifié : BDIH</p>		<p>Aroma</p>	<p>Aqua Sorbitol Glycerin Hydrated Silica Xylitol Algin Commiphora Abyssinica Chamomilla Recutita* Camellia Oleifera Sodium Bicarbonate Disodium Cocoyl Glutamate Sodium Cocoyl Glutamate Sucrose Laurate Maris Sal Beta Vulgaris Capsicum Annuum Phytic Acid CI 75120 CI 75470</p>
<p>Melvita enfant</p>		<p>Sodium benzoate Aroma</p>	<p>Hordeum vulgare extract Potassium sorbate Sorbitol Aqua Hydrated silica Xylitol Glycerin Stevia rebaudiana extract Cellulose gum Sodium cocoyl glutamate Phytic acid</p>
<p>Weleda enfant</p> <p>Certifié : Natrue</p>		<p>Aroma Limonène</p>	<p>Glycerin Aqua Silica Algin Calendula officinalis flower extract Prunus amygdalus dulcis oil Esculin</p>

Bibliographie

1. « 13.11.2018 - La Recommandation Produits cosmétiques de l'ARPP fait peau neuve ». 2016. ARPP. 30 novembre 2016. <https://www.arpp.org/actualite/recommandation-produits-cosmetiques-arpp-fait-peau-neuve/>.
2. « A propos de l'étude PELAGIE ». Consulté le 9 avril 2019. <http://www.pelagie-inserm.fr/index.php/pelagie>.
3. « A Propos de Nous ». 2016. *COSMOS-Standard* (blog). 25 octobre 2016. <https://cosmos-standard.org/about/a-propos-de-nous/>.
4. Académie Nationale de Pharmacie. 2013. « Académie Nationale de Pharmacie - Accueil ». 2013. <https://www.acadpharm.org/divers/recherche.php?search=paraben>.
5. AFSSAPS. 2008. « Recommandations 2000 de l'UFSBD sur les modes d'administration du fluor en santé bucco-dentaire liés à l'enfance en France ». </data/revues/00351768/01010004/216/>, février. <http://www.em-consulte.com/en/article/94291>.
6. Ahn, Ki Chang, Bin Zhao, Jiangang Chen, Gennady Cherednichenko, Enio Sanmarti, Michael S. Denison, Bill Lasley, et al. 2008. « In Vitro Biologic Activities of the Antimicrobials Triclocarban, Its Analogs, and Triclosan in Bioassay Screens: Receptor-Based Bioassay Screens ». *Environmental Health Perspectives* 116 (9): 1203-10. <https://doi.org/10.1289/ehp.11200>.
7. « Allergies au parfum - Commission européenne ». Consulté le 15 février 2019. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/perfume-allergies/fr/index.htm#7.
8. Alli, Babatunde Y., Olufemi A. Erinoso, et Adetokunbo B. Olawuyi. 2019. « Effect of Sodium Lauryl Sulfate on Recurrent Aphthous Stomatitis: A Systematic Review ». *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, mars. <https://doi.org/10.1111/jop.12845>.
9. Altenburg, Andreas, Nadine El-Haj, Christiana Micheli, Marion Puttkammer, Mohammed Badawy Abdel-Naser, et Christos C. Zouboulis. 2014. « The Treatment of Chronic Recurrent Oral Aphthous Ulcers ». *Deutsches Arzteblatt International* 111 (40): 665-73. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0665>.
10. Anderson, Stacey E., B. Jean Meade, Carrie M. Long, Ewa Lukomska, et Nikki B. Marshall. 2016. « Investigations of Immunotoxicity and Allergic Potential Induced by Topical Application of Triclosan in Mice ». *Journal of Immunotoxicology* 13 (2):

- 165-72. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2015.1029146>.
11. ANSM. 2011. « Médicaments et Parabènes - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». 2011. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information>.
 12. ANSM. 2012. « Utilisation du triclosan en tant que conservateur dans les produits cosmétiques : les évolutions en cours au niveau européen - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». 2012. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-triclosan-en-tant-que-conservateur-dans-les-produits-cosmetiques-les-evolutions-en-cours-au-niveau-europeen-Point-d-information>.
 13. ANSM. 2016. « Règlementation des produits cosmétiques ».2012. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a0e1a35280c1f5e4bf15484f3d5435e.pdf
 14. ANSM. 2018. « Concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». 2018. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques-Point-d-information2>.
 15. ARPP. 2019. « Recommandation Produits cosmétiques V8 (en vigueur le 1er juillet 2019) ». ARPP. 2019. <https://www.arpp.org/nous-consulter/regles/regles-de-deontologie/recommandation-produits-cosmetiques-v8/>.
 16. Artigou, Catherine, Anne-Sophie Ficheux, Ronan Garlantézec, Robert Garnier, Catherine Pecquet, Daniel Perdiz, et Alain-Claude Roudot. 2017. « Comité scientifique spécialisé temporaire », 34.
 17. ASEF. 2017. « Les nanoparticules – la synthèse de l'ASEF – Association Santé Environnement France ». 2017. <http://www.asef-asso.fr/production/les-nanoparticules-la-synthese-de-lasef/>.
 18. Bachler, Gerald, Natalie von Goetz, et Konrad Hungerbuhler. 2015. « Using Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling for Dietary Risk Assessment of Titanium Dioxide (TiO₂) Nanoparticles ». *Nanotoxicology* 9 (3): 373-80. <https://doi.org/10.3109/17435390.2014.940404>.
 19. Bailly. 2018. « Parabènes et risque de cancer | Cancer et environnement ». 2018. <http://www.cancer-environnement.fr/420-Parabenes.ce.aspx>.
 20. Barr, L., G. Metaxas, C. a. J. Harbach, L. A. Savoy, et P. D. Darbre. 2012. « Measurement of Paraben Concentrations in Human Breast Tissue at Serial Locations across the Breast from Axilla to Sternum ». *Journal of Applied*

- Toxicology: JAT* 32 (3): 219-32. <https://doi.org/10.1002/jat.1786>.
21. Basch, Corey H., Rodney Hammond, Alexis Guinta, Sonali Rajan, et Charles E. Basch. 2013. « Advertising of Toothpaste in Parenting Magazines ». *Journal of Community Health* 38 (5): 911-14. <https://doi.org/10.1007/s10900-013-9700-2>.
 22. Basch, Corey H., et William D. Kernan. 2016. « Ingredients in Children's Fluoridated Toothpaste: A Literature Review ». *Global Journal of Health Science* 9 (3): 1.
 23. Bennadi, Darshana, Nandita Kshetrimayum, S. Sibyl, et C. V. K. Reddy. 2014. « Toothpaste Utilization Profiles among Preschool Children. » *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 8 (3): 212-15. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7309.4165>.
 24. Bernard, A., N. Dornic, Ac Roudot, et As Ficheux. 2018. « Probabilistic Exposure Assessment to Face and Oral Care Cosmetic Products by the French Population ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 111 (janvier): 511-24. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.056>.
 25. Bettini, Sarah, Elisa Boutet-Robinet, Christel Cartier, Christine Coméra, Eric Gaultier, Jacques Dupuy, Nathalie Naud, et al. 2017. « Food-Grade TiO₂ Impairs Intestinal and Systemic Immune Homeostasis, Initiates Preneoplastic Lesions and Promotes Aberrant Crypt Development in the Rat Colon ». *Scientific Reports* 7: 40373. <https://doi.org/10.1038/srep40373>.
 26. Bettini, Sarah, et Eric Houdeau. 2014. « [Oral exposure to titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles: from translocation through oral and intestinal epithelia to fate and effects in the organism] ». *Biologie Aujourd'hui* 208 (2): 167-75. <https://doi.org/10.1051/jbio/20140022>.
 27. Brown, Ronald S., Langston Smith, et Alison L. Glascoe. 2018. « Inflammatory Reaction of the Anterior Dorsal Tongue Presumably to Sodium Lauryl Sulfate within Toothpastes: A Triple Case Report ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 125 (2): e17-21. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.11.017>.
 28. « Cadre réglementaire ». Consulté le 27 février 2019. <http://www.natrue.org/fr/mission/regulatory-framework/>.
 29. Carrubba, Gianni. 2017. *Les dentifrices commercialisés en grandes et moyennes surface : aide au choix du patient*. Th. D. Lille.
 30. Caruba, Thibaut, et Emmanuel Jaccoulet. 2018. *Pharmacologie et thérapeutiques: Unité d'enseignement 2.11*. Elsevier Health Sciences.

31. Cherednichenko, Gennady, Rui Zhang, Roger A. Bannister, Valeriy Timofeyev, Ning Li, Erika B. Fritsch, Wei Feng, et al. 2012. « Triclosan Impairs Excitation-Contraction Coupling and Ca²⁺ Dynamics in Striated Muscle ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (35): 14158-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211314109>.
32. Chevrier. La cohorte Pélagie : un suivi de mères et d'enfants en Bretagne depuis 2002. AirPur, 2010.6. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiovuLE5OfIAhWHz4UKHeR9DQQQFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Ffulltext.bdsp.ehesp.fr%2FGrps%2FAirPur%2F2010%2F79%2FAirpur_79_Chevrier.pdf&usg=AOvVaw3VLkew1SKUzMIflxUXmLkz.
33. « Cocamidopropyl Bétaïne, INCI Beauty ». Consulté le 26 mars 2019. <https://incibeauty.com/ingredients/6903-cocamidopropyl-betaine>.
34. *Code de la santé publique - Article L5131-1*. 2011. *Code de la santé publique*. Vol. L5131-1. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000023385246&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110419>.
35. *Code de la santé publique - Article L5131-4*. 2014. *Code de la santé publique*. Vol. L5131-4. Consulté le 28 janvier 2019. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690109&dateTexte=&categorieLien=cid>.
36. Cohen, Yaëlle, et Chloé Gleitz. 2009. « Les conservateurs dans les produits cosmétiques: cas des parabens et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétiques “« biologiques »” ? », 151. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01300549/document>
37. Commission européenne. 2017. « Définition - Nanomaterials - Environment - European Commission ». 2017. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/faq/definition_en.htm.
38. « Comprendre REACH - ECHA ». Consulté le 5 mars 2019. <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>.
39. « Contrôle de la présence de nanoparticules dans les produits alimentaires et les cosmétiques par la DGCCRF ». 2018. Le portail des ministères économiques et financiers. 2018. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/contrôle-présence-nanoparticules-dans-produits-alimentaires-et-cosmetiques-par-dgccrf>.
40. « Cosmébio, Ecocert, COSMOS... Quelles différences entre ces acteurs de la cosmétique bio ? ». Consulté le 25 février 2019. <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/2018-02-cosmebio-ecocert-cosmos-cosmetiques-bio/>.

41. « Cosmétiques : le boom du bio ? » s. d. *IFOP* (blog). Consulté le 27 février 2019. <https://www.ifop.com/publication/cosmetiques-le-boom-du-bio/>.
42. Coumoul, Xavier, France Massicot, Jean-Claude Pairon, Pascal Andujar, Armelle Baeza-Squiban, Robert Barouki, Laurent Bodin, et al. 2017. *Toxicologie: Fondamentaux et fiches pratiques*. Dunod. <https://books.google.fr/books?id=QwS4DgAAQBAJ>.
43. Couteau, Céline, et Laurence Coiffard. 2010. « Pourquoi les cosmétiques bio ne sont pas meilleurs que les autres ? » *Actualités Pharmaceutiques* 49 (495): 32-35. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(10\)70673-X](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(10)70673-X).
44. Cvikl, Barbara, Adrian Lussi, Andreas Moritz, et Reinhard Gruber. 2017. « Dentifrices for Children Differentially Affect Cell Viability in Vitro ». *Clinical Oral Investigations* 21 (1): 453-61. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1813-4>.
45. Darbre, P. D., A. Aljarrah, W. R. Miller, N. G. Coldham, M. J. Sauer, et G. S. Pope. 2004. « Concentrations of Parabens in Human Breast Tumours ». *Journal of Applied Toxicology: JAT* 24 (1): 5-13. <https://doi.org/10.1002/jat.958>.
46. Delfosse, Vanessa, Béatrice Dendele, Tiphaine Huet, Marina Grimaldi, Abdelhay Boulahtouf, Sabine Gerbal-Chaloin, Bertrand Beucher, et al. 2015. « Synergistic Activation of Human Pregnane X Receptor by Binary Cocktails of Pharmaceutical and Environmental Compounds ». *Nature Communications* 6 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1038/ncomms9089>.
47. Dereumeaux, Clémentine, Abdesattar Saoudi, Marie Pecheux, Bénédicte Berat, Perrine de Crouy-Chanel, Cécile Zaros, Serge Brunel, et al. 2016. « Biomarkers of Exposure to Environmental Contaminants in French Pregnant Women from the Elfe Cohort in 2011 ». *Environment International* 97 (décembre): 56-67. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.013>.
48. « Dioxyde de titane (TiO₂) et risque de cancer | Cancer et environnement ». 2006. <http://www.cancer-environnement.fr/559-Dioxyde-de-titane.ce.aspx>.
49. « ECHA proposes to restrict intentionally added microplastics - All news - ECHA ». Consulté le 4 mars 2019. <https://echa.europa.eu/fr/-/echa-proposes-to-restrict-intentionally-added-microplastics>.
50. EFSA. 2016. « Scientific Opinion on the Re-evaluation of Benzoic Acid (E 210), Sodium Benzoate (E 211), Potassium Benzoate (E 212) and Calcium Benzoate (E 213) as Food Additives ». *EFSA Journal* 14 (3). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4433>.
51. « Elgydium révélateur de plaque, le premier dentifrice éducatif ». 2019. 2019. <https://fr-fr.pierrefabre-oralcare.com/tout-savoir/la-plaque-dentaire-les-caries-adultes-les-caries-enfants/elgydium-revelateur-de-plaque-0>.

52. « Enquête inédite : 2/3 des dentifrices contiennent du dioxyde de titane ! » 2019. Association Agir pour l'Environnement. 2019. <https://www.agirpourenvironnement.org/communiqués-presse/enquete-inedite-23-des-dentifrices-contiennent-du-dioxyde-de-titane-31141>.
53. Ersoy, M., J. Tanalp, E. Ozel, R. Cengizlier, et M. Soyman. 2008. « The Allergy of Toothpaste: A Case Report ». *Allergologia Et Immunopathologia* 36 (6): 368-70.
54. « EUR-Lex - 32009R1223 - EN - EUR-Lex ». 2009. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223>.
55. « Exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et troubles du comportement des enfants ». 2017. Salle de presse | Inserm. 29 septembre 2017. <https://presse.inserm.fr/exposition-prenatale-aux-perturbateurs-endocriniens-et-troubles-du-comportement-des-enfants/29573/>.
56. Fessard, Valérie. 2018. « Génotoxicité de nanomatériaux de dioxyde de titane et d'aluminium : résultats et interrogations issus du projet ANR SolNanoTox », 28. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RSC-Co-181002-FESSARD.pdf>.
57. Ficheux, A.S., A. Bernard, N. Dornic, G. Chevillotte, E. Brenaut, L. Misery, et A. -C. Roudot. 2018. « Consommation et exposition aux produits cosmétiques chez l'enfant de 0 à 3 ans ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Journées Dermatologiques de Paris 2018, 145 (12, Supplément): S249-50. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.385>.
58. Ficheux, A.S., G. Chevillotte, N. Wesolek, T. Morisset, N. Dornic, A. Bernard, A. Bertho, et al. 2016. « Consumption of Cosmetic Products by the French Population Second Part: Amount Data ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 90 (avril): 130-41. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.02.008>.
59. Fischman, S. L. 1997. « The History of Oral Hygiene Products: How Far Have We Come in 6000 Years? » *Periodontology* 2000 15 (octobre): 7-14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00099.x>.
60. Fröhlich, Eleonore, et Eva Roblegg. 2012. « Models for oral uptake of nanoparticles in consumer products ». *Toxicology* 291 (1): 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.11.004>.
61. Gayraud, Véronique, Marlène Z. Lacroix, Séverine H. Collet, Catherine Viguié, Alain Bousquet-Melou, Pierre-Louis Toutain, et Nicole Picard-Hagen. 2013. « High Bioavailability of Bisphenol A from Sublingual Exposure ». *Environmental Health Perspectives* 121 (8): 951-56. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206339>.
62. Geiser, Marianne, Barbara Rothen-Rutishauser, Nadine Kapp, Samuel Schürch, Wolfgang Kreyling, Holger Schulz, Manuela Semmler, Vinzenz Im Hof, Joachim

- Heyder, et Peter Gehr. 2005. « Ultrafine Particles Cross Cellular Membranes by Nonphagocytic Mechanisms in Lungs and in Cultured Cells ». *Environmental Health Perspectives* 113 (11): 1555-60. <https://doi.org/10.1289/ehp.8006>.
63. Gomez-Berrada, Marie-Pierre, Anne-Sophie Ficheux, Inès Boudières, Myriam Chiter, Aurélie Rielland, Dominique De Javel, Alain-Claude Roudot, et Pierre-Jacques Ferret. 2018. « Consumption and Exposure Assessment to Toothpaste in French Families ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 118 (août): 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.061>.
64. Goswami, Tarun, Bhaskara R. Jasti, et Xiaoling Li. 2008. « Sublingual Drug Delivery ». *Critical Reviews & Trade in Therapeutic Drug Carrier Systems* 25 (5). <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v25.i5.20>.
65. Guitou, Marie-Anne. 2014. Nanoparticules et santé: des applications aux risques potentiels. L'exemple du TiO₂, 139. Th. D. Bordeaux.
66. Hbold, Caroline. 2004. « Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'absorption intestinale au cours du jeûne et après réalimentationTitre ». Thesis, Strasbourg 1. <http://www.theses.fr/2004STR13108>.
67. Halden, Rolf U., Avery E. Lindeman, Allison E. Aiello, David Andrews, William A. Arnold, Patricia Fair, Rebecca E. Fuoco, et al. 2017. « The Florence Statement on Triclosan and Triclocarban ». *Environmental Health Perspectives* 125 (6): 064501. <https://doi.org/10.1289/EHP1788>.
68. HAS. 2014. « Haute Autorité de santé », 206. https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2012570.
69. Healy, C. M., A. T. Cruchley, M. H. Thornhill, et D. M. Williams. 2000. « The Effect of Sodium Lauryl Sulphate, Triclosan and Zinc on the Permeability of Normal Oral Mucosa ». *Oral Diseases* 6 (2): 118-23.
70. « Histoire de NATRUE ». Consulté le 27 février 2019. <http://www.natrue.org/fr/mission/history-of-natrue/>.
71. Hou, Jing, Luyao Wang, Chunjie Wang, Songlin Zhang, Haiqiang Liu, Shiguo Li, et Xiangke Wang. 2019. « Toxicity and Mechanisms of Action of Titanium Dioxide Nanoparticles in Living Organisms ». *Journal of Environmental Sciences (China)* 75 (janvier): 40-53. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2018.06.010>.
72. Hsu, Ting-Yuan, Chun-Chen Lin, Ming-Dar Lee, Brian Pin-Hsuan Chang, et Jeng-Daw Tsai. 2017. « Titanium Dioxide in Toothpaste Causing Yellow Nail Syndrome ». *Pediatrics* 139 (1). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0546>.
73. Hummel, Thalia Z., Angelika Kindermann, Pieter C. F. Stokkers, Marc A. Benninga,

- et Fiebo J. W. ten Kate. 2014. « Exogenous Pigment in Peyer Patches of Children Suspected of Having IBD ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 58 (4): 477-80. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000221>.
74. INRA. 2017. « Additif alimentaire E171 : les premiers résultats de l'exposition orale aux nanoparticules de dioxyde de titane ». 20 janvier 2017. <http://www.toulouse.inra.fr%2FToutes-les-actualites%2FCP-Additif-alimentaire-E171>.
75. INRS. 2017. « Dioxyde de titane (FT 291). Généralités - Fiche toxicologique - INRS ». 2017. http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_291.
76. INRS. 2018. « Nanomatériaux, nanoparticules. Terminologie et définitions - Risques - INRS ». 2018. <http://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/terminologie-definition.html>.
77. Jacob, Sharon E., et Sadegh Amini. 2008. « Cocamidopropyl Betaine ». *Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug* 19 (3): 157-60.
78. Kapraun, Dustin F., John F. Wambaugh, Caroline L. Ring, Rogelio Tornero-Velez, et R. Woodrow Setzer. 2017. « A Method for Identifying Prevalent Chemical Combinations in the U.S. Population ». *Environmental Health Perspectives* 125 (8): 087017. <https://doi.org/10.1289/EHP1265>.
79. Karp, Gerald, Janet Isawa, et Wallace Marshall. 2018. *Biologie cellulaire et moléculaire*. De Boeck Supérieur.
80. Khoshnoud, Mohammad Javad, Asma Siavashpour, Mojgan Bakhshizadeh, et Marzieh Rashedinia. 2018. « Effects of Sodium Benzoate, a Commonly Used Food Preservative, on Learning, Memory, and Oxidative Stress in Brain of Mice ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 32 (2). <https://doi.org/10.1002/jbt.22022>.
81. Kohler, Chantal. 2011. « L'appareil digestif », 18.
82. Kuffer, Roger. 2009. *La muqueuse buccale: de la clinique au traitement*. Paris, France: Éditions Med'com.
83. Kumar, Vikas, Ajanta Chakraborty, Mool Raj Kural, et Partha Roy. 2009. « Alteration of Testicular Steroidogenesis and Histopathology of Reproductive System in Male Rats Treated with Triclosan ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 27 (2): 177-85. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.12.002>.
84. Lagarde, Fabien, Claire Beausoleil, Scott M. Belcher, Luc P. Belzunces, Claude Emond, Michel Guerbet, et Christophe Rousselle. 2015. « Non-Monotonic Dose-Response Relationships and Endocrine Disruptors: A Qualitative Method of

- Assessment ». *Environmental Health: A Global Access Science Source* 14 (février): 13. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-14-13>.
85. Landrigan, Philip J. 2004. « Children as a Vulnerable Population ». *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 17 (1): 175-77.
86. Landrigan, Philip J., et Lynn R. Goldman. 2011. « Children's Vulnerability to Toxic Chemicals: A Challenge and Opportunity to Strengthen Health and Environmental Policy ». *Health Affairs (Project Hope)* 30 (5): 842-50. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0151>.
87. Larousse, Éditions. « Définitions : dentifrice - Dictionnaire de français Larousse ». Consulté le 11 septembre 2018. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dentifrice/23648>.
88. « Le dioxyde de titane interdit dans les confiseries à partir de 2020, pas dans les dentifrices ni les médicaments ». 2019, 15 avril 2019. https://www.lemonde.fr/planete/article/2019/04/15/le-colorant-e171-bientot-interdit-des-confiseries-mais-pas-des-dentifrices-ni-des-medicaments_5450500_3244.html.
89. « Le gouvernement va finalement interdire le dioxyde de titane, un additif alimentaire controversé ». 2019. France Bleu. 11 janvier 2019. <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/le-gouvernement-refuse-d-appliquer-la-suspension-du-dioxyde-de-titane-un-additif-alimentaire-1547217572>.
90. « Le triclosan : l'appel de Florence ». 2017. *Association Santé Environnement France* (blog). 26 juin 2017. <http://www.asef-asso.fr/actualite/le-triclosan-lappel-de-florence/>.
91. « Les garanties du label Cosmébio, le label de référence des cosmétiques bio. » 2017. 15 novembre 2017. <https://www.cosmebio.org/fr/le-label/>.
92. « Les sulfates et la cosmétique bio | Cosmébio ». 2017. 2017. <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/2017-05-11-sulfates-cosmetiques-bio/>.
93. Lippert, Frank. 2013. « An Introduction to Toothpaste - Its Purpose, History and Ingredients ». *Monographs in Oral Science* 23: 1-14. <https://doi.org/10.1159/000350456>.
94. Liu, Ran, Xueyan Zhang, Yuepu Pu, Lihong Yin, Yunhui Li, Xiaoqiang Zhang, Geyu Liang, Xiaobo Li, et Juan Zhang. 2010. « Small-Sized Titanium Dioxide Nanoparticles Mediate Immune Toxicity in Rat Pulmonary Alveolar Macrophages in Vivo ». *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 10 (8): 5161-69.
95. Lu, Xiaoyan, Isabelle R. Miousse, Sandra V. Pirela, Stepan Melnyk, Igor Koturbash,

- et Philip Demokritou. 2016. « Short-term exposure to engineered nanomaterials affects cellular epigenome ». *Nanotoxicology* 10 (2): 140-50. <https://doi.org/10.3109/17435390.2015.1025115>.
96. Ma, Yue, Yinsheng Guo, Hailing Ye, Kaiqin Huang, Ziquan Lv, et Yuebin Ke. 2019. « Different Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Instillation in Young and Adult Mice on DNA Methylation Related with Lung Inflammation and Fibrosis ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 176 (juillet): 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.03.055>.
97. Macdonald, James B., Courtney A. Tobin, et M. Yadira Hurley. 2016. « Oral Leukoedema with Mucosal Desquamation Caused by Toothpaste Containing Sodium Lauryl Sulfate ». *Cutis* 97 (1): E4-5.
98. Malaury, LARROUY. 2015. « LE SODIUM LAURYL SULFATE », 29. www.scc-quebec.org/wp-content/uploads/2017/08/Monographie-Sodium-Lauryl-Sulfate-Malaury-Larrouy-2015.pdf.
99. Martini. 2006. « « Excipients » en cosmétologie ». EM-Consulte. 2006. <https://www.em-consulte.com/article/55904/-excipients-en-cosmetologie>.
100. « Microplastiques - ECHA ». Consulté le 14 février 2019. <https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/microplastics>.
101. Mizutani, Taeko, Ryota Mori, Misaki Hirayama, Yuki Sagawa, Kenji Shimizu, Yuri Okano, et Hitoshi Masaki. 2016. « Sodium Lauryl Sulfate Stimulates the Generation of Reactive Oxygen Species through Interactions with Cell Membranes ». *Journal of Oleo Science* 65 (12): 993-1001. <https://doi.org/10.5650/jos.ess16074>.
102. Moilleron, Régis. 2018. « Impact environnemental et sanitaire des polluants émergents : focus sur les produits cosmétiques. 29e édition des Journées Scientifiques de l'Environnement (JSE): Environnement et santé: impact, enjeux pour la science et la société, Jan 2018, Créteil, France. »
103. Morvan, Claire, David Halpern, Gérald Kénanian, Constantin Hays, Jamila Anba-Mondoloni, Sophie Brinster, Sean Kennedy, et al. 2016. « Environmental Fatty Acids Enable Emergence of Infectious Staphylococcus Aureus Resistant to FASII-Targeted Antimicrobials ». *Nature Communications* 7: 12944. <https://doi.org/10.1038/ncomms12944>.
104. Muller-Bolla. 2018. *Guide d'odontologie pédiatrique*. 2e édition. Editions CdP.
105. « Nanoparticules – Étiquetage : l'info aussi est «nano» ». 2018. 2018. <https://www.quechoisir.org/enquete-nanoparticules-etiquetage-l-info-aussi-est-nano-n50756/>.

106. « Nanotechnologies ». 2015. Inserm - La science pour la santé. 2015. <https://www.inserm.fr/nanotechnologies>.
107. « NaTrue position on Cosmos ». s. d. Consulté le 27 février 2019. <http://www.natrue.org/press/article/article/natrue-position-on-cosmos/>.
108. Nordström, Anna, et Downen Birkhed. 2017. « Attitudes and Behavioural Factors Relating to Toothbrushing and the Use of Fluoride Toothpaste among Caries-Active Swedish Adolescents - a Questionnaire Study ». *Acta Odontologica Scandinavica* 75 (7): 483-87. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1344876>.
109. Oberdörster, G., Z. Sharp, V. Atudorei, A. Elder, R. Gelein, W. Kreyling, et C. Cox. 2004. « Translocation of Inhaled Ultrafine Particles to the Brain ». *Inhalation Toxicology* 16 (6-7): 437-45. <https://doi.org/10.1080/08958370490439597>.
110. « OMS | Santé bucco-dentaire ». 2012. WHO. 2012. <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/fr/>.
111. Park, Yong-Duk, Jong-Hwa Jang, Jung-Eun Park, Ji Hyun Kim, Eun-Cheol Kim, Yun-Jung Song, et Ha-Jeong Kwon. 2014. « Analysis of Parabens in Dentifrices and the Oral Cavity ». *Biomedical Chromatography: BMC* 28 (12): 1692-1700. <https://doi.org/10.1002/bmc.3202>.
112. Parlement européen. 2009. *Règlement (CE) n o 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*. OJ L. Vol. 342. <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj/fra>.
113. Patel, Viralkumar F., Fang Liu, et Marc B. Brown. 2011. « Advances in oral transmucosal drug delivery ». *Journal of Controlled Release* 153 (2): 106-16. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.01.027>.
114. Paul, Katie B., Joan M. Hedge, Ruby Bansal, R. Thomas Zoeller, Robert Peter, Michael J. DeVito, et Kevin M. Crofton. 2012. « Developmental Triclosan Exposure Decreases Maternal, Fetal, and Early Neonatal Thyroxine: A Dynamic and Kinetic Evaluation of a Putative Mode-of-Action ». *Toxicology* 300 (1-2): 31-45. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.05.023>.
115. Paul, Katie B., Joan M. Hedge, Michael J. DeVito, et Kevin M. Crofton. 2010. « Developmental Triclosan Exposure Decreases Maternal and Neonatal Thyroxine in Rats ». *Environmental Toxicology and Chemistry* 29 (12): 2840-44. <https://doi.org/10.1002/etc.339>.
116. « Perturbateurs endocriniens ». 2018. Inserm - La science pour la santé. 2018. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/perturbateurs-endocriniens>.

117. Peters, Ruud J. B., Greet van Bommel, Zahira Herrera-Rivera, Hans P. F. G. Helsper, Hans J. P. Marvin, Stefan Weigel, Peter C. Tromp, Agnes G. Oomen, Anton G. Rietveld, et Hans Bouwmeester. 2014. « Characterization of Titanium Dioxide Nanoparticles in Food Products: Analytical Methods to Define Nanoparticles ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 62 (27): 6285-93. <https://doi.org/10.1021/jf5011885>.
118. Philippat, Claire, Jérémie Botton, Antonia M. Calafat, Xiaoyun Ye, Marie-Aline Charles, Rémy Slama, et EDEN Study Group. 2014. « Prenatal Exposure to Phenols and Growth in Boys ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 25 (5): 625-35. <https://doi.org/10.1097/EDE.000000000000132>.
119. Philippat, Claire, Dorothy Nakiwala, Antonia M. Calafat, Jérémie Botton, Maria De Agostini, Barbara Heude, Rémy Slama, et EDEN Mother–Child Study Group. 2017. « Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years ». *Environmental Health Perspectives* 125 (9): 097014. <https://doi.org/10.1289/EHP1314>.
120. « Pour Les Consommateurs ». 2016. *COSMOS-Standard* (blog). 25 octobre 2016. <https://cosmos-standard.org/for-consumers/pour-les-consommateurs/>.
121. RÈGLEMENT (UE) No 358/2014. 2014. « RÈGLEMENT (UE) No 358/2014 DE LA COMMISSION - du 9 avril 2014 - modifiant les annexes II et V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques - », 5.
122. Rompelberg, Cathy, Minne B. Heringa, Gerda van Donkersgoed, José Drijvers, Agnes Roos, Susanne Westenbrink, Ruud Peters, Greet van Bommel, Walter Brand, et Agnes G. Oomen. 2016. « Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population ». *Nanotoxicology* 10 (10): 1404-14. <https://doi.org/10.1080/17435390.2016.1222457>.
123. Rouhaud, Willy. 2010. *Le point sur les dentifrices*. Th. D. 19. Nantes.
124. Saccomano. 2018. « Guide à l'usage des médecins libéraux ». <http://www.urps-ml-paca.org/wp-content/uploads/2018/10/Guide-Perturbateurs-Endocriniens.pdf>
125. Sajid, Muhammad, Muhammad Ilyas, Chanbasha Basheer, Madiha Tariq, Muhammad Daud, Nadeem Baig, et Farrukh Shehzad. 2015. « Impact of Nanoparticles on Human and Environment: Review of Toxicity Factors, Exposures, Control Strategies, and Future Prospects ». *Environmental Science and Pollution Research International* 22 (6): 4122-43. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3994-1>.

126. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2009. *Management of Attention Deficit and Hyperkinetic Disorders in Children and Young Children: A National Clinical Guideline*. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
127. Shahmohammadi, Mojtaba, Maryam Javadi, et Marjan Nassiri-Asl. 2016. « An Overview on the Effects of Sodium Benzoate as a Preservative in Food Products ». *Biotechnology and Health Sciences* 3 (3). <https://doi.org/10.17795/bhs-35084>.
128. Shekhar, Sudhanshu, Surbhi Sood, Sadiya Showkat, Christy Lite, Anjalakshi Chandrasekhar, Mariappanadar Vairamani, S. Barathi, et Winkins Santosh. 2017. « Detection of Phenolic Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) from Maternal Blood Plasma and Amniotic Fluid in Indian Population ». *General and Comparative Endocrinology* 241: 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2016.05.025>.
129. Shim, Y. J., J.-H. Choi, H.-J. Ahn, et J.-S. Kwon. 2012. « Effect of Sodium Lauryl Sulfate on Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized Controlled Clinical Trial ». *Oral Diseases* 18 (7): 655-60. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2012.01920.x>.
130. Skinner, Michael K. 2015. « Endocrine Disruptors in 2015: Epigenetic Transgenerational Inheritance ». *Nature Reviews Endocrinology* 12 (novembre): 68-70. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.206>.
131. Skinner, Michael K. 2016. « Epigenetic transgenerational inheritance ». *Nature reviews. Endocrinology* 12 (2): 68-70. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.206>.
132. Soni, M. G., I. G. Carabin, et G. A. Burdock. 2005. « Safety Assessment of Esters of P-Hydroxybenzoic Acid (Parabens) ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 43 (7): 985-1015. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.01.020>.
133. Spanier, Adam J., Tracy Fausnight, Tareq F. Camacho, et Joseph M. Braun. 2014. « The Associations of Triclosan and Paraben Exposure with Allergen Sensitization and Wheeze in Children ». *Allergy and Asthma Proceedings* 35 (6): 475-81. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3803>.
134. Stovell, Alex G., Bernie M. Newton, et Richard J. M. Lynch. 2013. « Important Considerations in the Development of Toothpaste Formulations for Children ». *International Dental Journal* 63 Suppl 2 (décembre): 57-63. <https://doi.org/10.1111/idj.12083>.
135. Strittholt, C. A., D. A. McMillan, T. He, R. A. Baker, et M. L. Barker. 2016. « A Randomized Clinical Study to Assess Ingestion of Dentifrice by Children ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP* 75 (mars): 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.12.008>.

136. Tang, Song, Mao Wang, Kaylyn E. Germ, Hua-Mao Du, Wen-Jie Sun, Wei-Min Gao, et Gregory D. Mayer. 2015. « Health Implications of Engineered Nanoparticles in Infants and Children ». *World Journal of Pediatrics: WJP* 11 (3): 197-206. <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0028-0>.
137. Trasande, Leonardo, Rachel M. Shaffer, Sheela Sathyanarayana, et COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH. 2018. « Food Additives and Child Health ». *Pediatrics* 142 (2). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1408>.
138. Vandenberg, Laura N., Theo Colborn, Tyrone B. Hayes, Jerrold J. Heindel, David R. Jacobs, Duk-Hee Lee, Toshi Shioda, et al. 2012. « Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses ». *Endocrine Reviews* 33 (3): 378-455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>.
139. Wang, Jianlong, et Shizong Wang. 2016. « Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) from Wastewater: A Review ». *Journal of Environmental Management* 182 (novembre): 620-40. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.07.049>.
140. Warheit, D. B., S. C. Brown, et E. M. Donner. 2015. « Acute and Subchronic Oral Toxicity Studies in Rats with Nanoscale and Pigment Grade Titanium Dioxide Particles ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 84 (octobre): 208-24. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.08.026>.
141. Weatherly, Lisa M., et Julie A. Gosse. 2017. « Triclosan Exposure, Transformation, and Human Health Effects ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews* 20 (8): 447-69. <https://doi.org/10.1080/10937404.2017.1399306>.
142. Weir, Alex, Paul Westerhoff, Lars Fabricius, Kiril Hristovski, et Natalie von Goetz. 2012. « Titanium Dioxide Nanoparticles in Food and Personal Care Products ». *Environmental Science & Technology* 46 (4): 2242-50. <https://doi.org/10.1021/es204168d>.
143. Yang, Yu, Kyle Doudrick, Xiangyu Bi, Kiril Hristovski, Pierre Herckes, Paul Westerhoff, et Ralf Kaegi. 2014. « Characterization of Food-Grade Titanium Dioxide: The Presence of Nanosized Particles ». *Environmental Science & Technology* 48 (11): 6391-6400. <https://doi.org/10.1021/es500436x>.
144. Zaius, doc. 2010. « Vivre avec les nanoparticules naturelles. » Le blog de doc zaius. 2010. <http://leblogdedoczaius.over-blog.com/article-vivre-avec-les-nanoparticules-naturelles-62053178.html>.

Sigles et abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARPP : Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité

CAPB : Cocamidopropyl Bétaïne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLP : *Classification Labelling Packaging*

CMR : Carcinogène Mutagène ou toxique pour la Reproduction

CSP : Code de la Santé Publique

CSSC : Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs

CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DRNM : Dose Réponse Non-Monotone

EAPD : *European Academy of Paediatric Dentistry*

ECHA : *European Chemicals Agency*

ELFE : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

FDA : *Food and Drug Administration*

INCI : *International Nomenclature of Cosmetics Ingredients*

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique

INVS : Institut de Veille Sanitaire

LNE : Laboratoire National de Métrologie et d'Essais

NP : Nanoparticule

NP-TiO₂ : Nanoparticule de dioxyde de titane

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Perturbateur Endocrinien

PELAGIE : Perturbateurs endocriniens : Etude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance

PEG : Polyéthylène Glycol

REACH : *Registration Evaluation Authorisation and Restriction of Chemicals*

SLS : Sodium Lauryl Sulfate

TiO₂ : Dioxyde de titane

UE : Union Européenne

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

YNS : *Yellow nail syndrome*

TITRE : DENTIFRICES ENFANT : COMPOSITION ET IMPACTS SUR LA SANTÉ

RÉSUMÉ : Le dentifrice est un cosmétique indispensable à la santé orale. Toutefois sa composition est complexe et souvent source d'inquiétudes, en particulier pour les produits destinés aux enfants dont la vulnérabilité est importante. Sont en cause notamment l'immaturation tissulaire et le risque d'ingestion. Après un rappel sur la législation en vigueur, ce travail tente de mettre en évidence l'impact des composants préoccupants des dentifrices pédiatriques sur la santé. Tout d'abord à court et moyen terme, plus tardivement par modification de facteurs épigénétiques et enfin de façon indirecte après avoir été rejetés dans l'environnement. Les informations obtenues par ce travail permettent au chirurgien-dentiste, dans le cadre d'une prise en charge centrée sur l'enfant et son environnement familial, d'adapter au mieux sa prescription.

TITLE : CHILD TOOTHPASTES : COMPOSITION AND HEALTH IMPACTS

SUMMARY : Toothpaste is an essential cosmetic for oral health. Nevertheless, its composition is complex and often a source of concern, particularly for products intended for children whose vulnerability is high. This vulnerability is particularly due to tissue immaturity and the risk of ingestion. After a reminder on the laws in force, this work attempts to highlight the health impact of the worrying components of pediatric toothpastes. Firstly in the short and medium term, later by modification of epigenetics factors and at the end indirectly after being released into the environment. The information obtained from this study enables the dentist, in the context of a care focused on the child and his family environment, to best fit his prescription.

MOTS-CLÉS : dentifrice ; enfant ; réglementation ; composition ; exposition ; perturbateurs endocriniens ; parabènes ; phénoxyéthanol ; triclosan ; nanoparticules ; dioxyde de titane ; sodium lauryl sulfate ; benzoate de sodium ; effet cocktail

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie Dentaire

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Chirurgie Dentaire
3 Chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX

DIRECTEUR DE THÈSE : Pr Isabelle BAILLEUL-FORESTIER