



**HAL**  
open science

## Les dentifrices : aspects toxicologiques

Sarah Brigonnet

► **To cite this version:**

Sarah Brigonnet. Les dentifrices : aspects toxicologiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. hal-03298281

**HAL Id: hal-03298281**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298281v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**ACADÉMIE DE NANCY – METZ**  
**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LORRAINE**

**ANNÉE 2021**

**N° 11543C**

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

Présentée et soutenue publiquement le 8 janvier 2021

par

**Sarah Brigonnet**

**Née le 12 juillet 1994 à Besançon (Doubs)**

**Les dentifrices : aspects toxicologiques**

Composition du jury :

Président :

Pr Pascal AMBROSINI

Membre :

Dr David JOSEPH

Membre :

Dr Claire EGLOFF-JURAS

Directeur de thèse :

Dr Kazutoyo YASUKAWA

*« Par délibération en date du 11 décembre 1972, la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »*

Président : Professeur Pierre **MUTZENHARDT**

Doyen : Professeur Jean-Marc **MARTRETTE**

Vice-Doyens : Dr Céline CLEMENT – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Anne-Sophie VAILLANT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr ARTIS

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Département odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme	<b>JAGER Stéphanie</b>	Maître de conférences *
	M.	PREVOST Jacques	Maître de conférences
	Mme	HERNANDEZ Magali	Maître de conférences *
	Mme	HILT Léa	Assistante
	Mme	HOMBOURGER Morgane	Assistante
Département orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	M.	<b>VANDE VANNET Bart</b>	Professeur des universités *
	Mme	SENG Marilyne	Assistante *
	Mme	TRAN Mai-Linh	Assistante
Département prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	Mme	<b>CLÉMENT Céline</b>	Maître de conférences *
	M.	BAUDET Alexandre	Assistant *
	Mme	CAIONE Mariette	Assistante
Département parodontologie Sous-section 57-01	M.	<b>AMBROSINI Pascal</b>	Professeur des universités *
	Mme	BISSON Catherine	Maître de conférences *
	M.	JOSEPH David	Maître de conférences *
	M.	LACH Patrick	Assistant
	Mme	ROCCHI Léa	Assistante
	M.	VEYNACHTER Thomas	Assistant *
Département chirurgie orale Sous-section 57-01	Mme	<b>GUILLET-THIBAUT Julie</b>	Maître de conférences *
	M.	BRAVETTI Pierre	Maître de conférences
	Mme	KICHENBRAND Charliène	Maître de conférences *
	Mme	PHULPIN Bérengère	Maître de conférences *
	M.	CHAPUIS Hippolyte	Assistant*
	M.	CLERC Sébastien	Assistant*
	Mme	DE VERBIZIER Charlotte	Assistante
Département biologie orale Sous-section 57-01	M.	<b>YASUKAWA Kazutoyo</b>	Maître de conférences *
	M.	MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des universités *
	Mme	EGLOFF-JURAS Claire	Maître de conférences *
	M.	LOISON-ROBERT Ludwig	Maître de conférences *
Département dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	M.	<b>MORTIER Éric</b>	Professeur des universités *
	M.	ENGELS-DEUTSCH Marc	Professeur des universités *
	M.	AMORY Christophe	Maître de conférences
	M.	BALTHAZARD Rémy	Maître de conférences *
	M.	VINCENT Marin	Maître de conférences*
	Mme	DAVRIL Jeanne	Assistante
	M.	GIESS Renaud	Assistant *
	M.	GRABER Clément	Assistant
	M.	<b>DE MARCH Pascal</b>	Maître de conférences
Département prothèses Sous-section 58-01	Mme	CORNE Pascale	Maître de conférences *
	M.	SCHOVER Jacques	Maître de conférences
	Mme	VAILLANT Anne-Sophie	Maître de conférences *
	M.	CIESLAK Steve	Assistant
	Mme	GERBER Caroline	Assistante *
	Mme	PRINTZ Elodie	Assistante
	M.	SYDA Paul-Marie	Assistant
	Mme	WILK Sabine	Assistante
	M.	HIRTZ Pierre	Enseignant universitaire
	Mme	<b>STRAZIELLE Catherine</b>	Professeur des universités *
Département fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	Mme	MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de conférences *
	M.	SALOMON Jean-Pierre	Maître de conférences
	Mme	JANTZEN-OSSOLA Caroline	Assistante associée

Souligné : responsable de département \* temps plein

Mis à jour le 21/09/2020

**A notre Président du jury,**

**Monsieur le Professeur Pascal Ambrosini**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré Nancy I

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Responsable du département de parodontologie

Vous nous faites le grand honneur de présider le jury de notre thèse et nous vous en remercions profondément. Nous avons su apprécier au cours de nos études la qualité de votre enseignement, ainsi que la gentillesse et l'attention que vous portez aux étudiants. Veuillez trouver à travers ce travail l'expression de notre gratitude, de notre estime, et de notre profond respect.

**A notre Directeur de thèse,**

**Monsieur le Docteur Kazutoyo YASUKAWA**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Paris DESCARTES mention sciences de la vie et de la santé

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Responsable du département de biologie orale

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en dirigeant cette thèse. Nous avons su apprécier votre disponibilité, votre grande gentillesse, ainsi que les précieux conseils que vous nous avez prodigués, non seulement au cours de ce travail mais également tout au long de nos études. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profonde gratitude.

**A notre juge,**

**Monsieur le Docteur David JOSEPH**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine, mention sciences de la vie et de la santé

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Nous vous remercions de siéger au jury de cette thèse.  
Nous estimons profondément vos qualités professionnelles et  
humaines, ainsi que votre bienveillance envers les étudiants.  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre  
reconnaissance et de notre profond respect.



**A notre juge,**

**Madame le Docteur Claire EGLOFF-JURAS**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Ancienne interne en médecine bucco-dentaire

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail. Nous nous souviendrons de votre sympathie et votre bienveillance au cours de nos études. Veuillez trouver dans notre travail le témoignage de notre gratitude et de notre profonde estime.

# Sommaire

<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Rappels sur le dentifrice.....</b>	<b>13</b>
2.1. Définition .....	13
2.2. Aspect réglementaire et normatif .....	14
2.2.1. Les dentifrices cosmétiques .....	14
2.2.2. Les dentifrices pharmaceutiques.....	15
2.3. Identification des ingrédients contenus dans les dentifrices .....	15
2.3.1. Nomenclature INCI.....	15
2.3.2. Composants de base .....	16
2.3.3. Adjuvants divers .....	18
2.3.4. Principes actifs .....	20
2.4. Les voies de toxicité des ingrédients inclus dans les dentifrices .....	23
2.4.1. Toxicité topique .....	23
2.4.2. Toxicité systémique.....	24
<b>3. Revue de la littérature sur l'aspect toxicologique des ingrédients inclus dans les dentifrices.....</b>	<b>26</b>
3.1. Matériel et méthodes .....	26
3.1.1. Bases de données.....	26
3.1.2. Mots-clefs .....	26
3.1.3. Critères de sélection.....	26
3.1.4. Présentation des résultats.....	27
3.2. Résultats et discussion sur l'aspect toxicologique des ingrédients inclus dans les dentifrices .....	27
3.2.1. Le cas des abrasifs .....	28
3.2.2. Le laurylsulfate de sodium (SLS) .....	28
3.2.3. Le dioxyde de titane (TiO <sub>2</sub> ).....	36
3.2.4. Le triclosan (TCS) .....	41

3.2.5. Les fluorures.....	46
3.2.6. Le propylène glycol (PG).....	52
3.2.7. Le pyrophosphate (Ppi).....	55
3.2.8. La bétaine de cocamidopropyl (CAPB).....	58
3.2.9. Les parabènes.....	61
3.2.10. Les arômes et parfums.....	64
<b>4. Fiches conseils.....</b>	<b>69</b>
<b>5. Conclusion.....</b>	<b>71</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Abréviations .....	11
Tableau 2 : Nomenclature INCI.....	12
Tableau 1 : Articles sur le laurylsulfate de sodium (SLS).....	33
Tableau 2 : Articles sur le dioxyde de titane (TiO <sub>2</sub> ).....	40
Tableau 3 : Articles sur le triclosan (TCS).....	44
Tableau 4 : Articles sur les fluorures .....	50
Tableau 5 : Articles sur le propylène glycol (PG) .....	54
Tableau 6 : Articles sur le pyrophosphate (Ppi) .....	57
Tableau 7 : Articles sur la bétaine de cocamidopropyle (CAPB) .....	60
Tableau 8 : Articles sur les parabènes .....	63
Tableau 9 : Articles sur les arômes et parfums .....	67

**Tableau 1 : Abréviations**

ADA	<i>American Dental Association</i>
AF	Fluorure d'amine
AFNOR	Association Française de Normalisation
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BP	Buthylparabène
CAPB	Bétaïne de cocamidopropyle
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CE	Conformité Européenne
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IgE	Immunoglobuline E
INCI	<i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i>
KF	Fluorure de potassium
MIT	Méthylisothiazolinone
MP	Méthylparabène
NaF	Fluorure de sodium
NF	Norme Française
NPs	Nanoparticules
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PG	Propylène glycol
Ppi	Pyrophosphate de sodium
RDA	<i>Relative Dentin Abrasivity</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> (dérivés actifs de l'oxygène)
SLS	Laurylsulfate de sodium
SNC	Système Nerveux Central
TCS	Triclosan
TiO <sub>2</sub>	Dioxyde de titane
YNS	<i>Yellow Nail Syndrome</i> (syndrome des ongles jaunes)

**Tableau 2 : Nomenclature INCI**

<b>Nomenclature INCI</b>	<b>Nom français</b>
Amine Fluoride	Fluorure d'amine
Cocamidopropyl Betaine	Bétaïne de cocamidopropyle
Ethylparaben	Ethylparabène
Eugenol	Eugénol
Limonene	Limonène
Linalool	Linalol
Mentha Piperita Oil	Huile essentielle de menthe poivrée
Methylparaben	Méthylparabène
Propylene Glycol	Propylène Glycol
Sodium Fluoride	Fluorure de sodium
Sodium Lauryl Sulfate	Laurylsulfate de sodium
Stannous Fluoride	Fluorure d'étain
Tetrasodium Pyrophosphate	Pyrophosphate de sodium
Titanium Dioxide	Dioxyde de titane

# 1. Introduction

Le dentifrice est un produit contribuant à l'hygiène bucco-dentaire par son rôle d'élimination de la plaque dentaire et de prévention des caries. Son utilisation biquotidienne en fait un produit de consommation possédant un marché très important dans le monde occidental. De nos jours les consommateurs font de plus en plus attention aux ingrédients des produits qu'ils utilisent, comme le montre notamment la croissance du marché des cosmétiques biologiques et naturels. Le dentifrice, également soumis à ces nouvelles tendances, possède des formulations de plus en plus variées. La dénomination des ingrédients selon la nomenclature INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*) rend difficile leur identification par le consommateur. Quels sont les principaux ingrédients présents dans les dentifrices ? Et que nous dit la littérature au sujet de leur toxicité ?

Nous verrons tout d'abord quelques rappels sur les dentifrices, puis nous listerons leurs principaux ingrédients, ensuite nous réaliserons une revue de la littérature sur leurs aspects toxicologiques, puis nous synthétiserons les résultats dans des fiches conseils pour le praticien et pour le patient.

Ainsi, ce travail a pour objectifs d'identifier les différents ingrédients présents dans les dentifrices et d'analyser, *via* une revue de la littérature, leur potentielle toxicité chez l'être humain, afin de répondre aux interrogations des patients comme des praticiens.

## 2. Rappels sur le dentifrice

### 2.1. Définition

Le terme dentifrice vient du latin *dentifricum*, de « *dens, dentis* » : la dent et « *fricare* » : frotter, donc ce avec quoi on se frotte les dents (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales). Le dictionnaire Larousse définit le dentifrice comme une « substance légèrement abrasive et antiseptique utilisée pour le brossage dentaire » (Larousse).

## 2.2. Aspect réglementaire et normatif

Au niveau international, les dentifrices peuvent répondre aux normes ISO suivantes (ISO) (également reprises sur le plan européen EN et français NF) :

- NF EN ISO 11609:2017 : Dentifrices – Exigences, méthodes d'essai et marquage ;
- NF EN ISO 7405:2018 : Évaluation de la biocompatibilité des dispositifs médicaux utilisés en médecine bucco-dentaire ;
- NF EN ISO 10993-1:2018 : Évaluation biologique des dispositifs médicaux.

Au niveau européen, la marque CE (Conformité Européenne) indique que les produits sont conformes à toutes les directives européennes en matière de sécurité, de santé publique et de protection des consommateurs.

Au niveau national, la marque NF (Norme Française) est une certification garantissant la qualité du produit. Elle est distribuée à la demande du fabricant par l'Association Française de Normalisation (AFNOR). Il existe pour les dentifrices une certification « NF-Dentaire » (Mougel, 2015).

En France, on distingue deux types de dentifrices : les dentifrices cosmétiques (la plupart des dentifrices en font partie) et les dentifrices pharmaceutiques.

### 2.2.1. Les dentifrices cosmétiques

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) définit le produit cosmétique comme « *une substance ou un mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et 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.* » Les dentifrices cosmétiques n'ont pas besoin d'une autorisation de mise sur le marché. Ils doivent toutefois satisfaire à des exigences législatives et réglementaires, et ne présenter aucun danger pour la santé (ANSM).



Selon l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste, les dentifrices à teneur en fluor inférieure à 1500 ppm ont le statut de produit cosmétique et sont en vente libre, tandis que les dentifrices à teneur en fluor supérieure à 1500 ppm ne peuvent faire partie des produits cosmétiques, et se rangent donc dans la catégorie des dentifrices pharmaceutiques (Journal Officiel, 2001).

### **2.2.2. Les dentifrices pharmaceutiques**

Les dentifrices pharmaceutiques sont considérés comme des médicaments. Le code de la Santé publique (article L.5111-1) définit le médicament comme : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » (Code de la Santé publique). Ces dentifrices sont soumis à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, et doivent donc être vendus en pharmacie.

## **2.3. Identification des ingrédients contenus dans les dentifrices**

Les dentifrices se présentent sous forme de pâte (forme la plus répandue), de gel ou de poudre. Les dentifrices présentent deux types d'ingrédients : les ingrédients actifs, ou principes actifs, et les ingrédients inactifs, ou excipients. On peut séparer les ingrédients inactifs en deux catégories : les composants de base et les adjuvants divers.

### **2.3.1. Nomenclature INCI**

Les ingrédients retrouvés sur les boîtes des dentifrices cosmétiques sont dénommés par la nomenclature INCI, abréviation de *International Nomenclature of Cosmetic*

*Ingredients*. C'est une nomenclature internationale pour les ingrédients utilisés en cosmétique (*Personal Care Products Council*). Le nom de l'ingrédient est généralement en anglais ou en latin.

### **2.3.2. Composants de base**

On retrouve dans les composants de base de l'eau, des agents abrasifs, humectants et épaississants et des détergents. Nous allons voir ci-dessous les principaux ingrédients de chaque catégorie, accompagnés de leur nomenclature INCI.

#### **2.3.2.1. Eau (Aqua)**

De par son pouvoir solvant, l'eau est l'excipient de base des dentifrices. Elle constitue 20 à 30% du dentifrice (Faussier, 2013).

#### **2.3.2.2. Agents abrasifs**

Les agents abrasifs ont une action mécanique qui permet de retirer la plaque bactérienne et les colorations des surfaces dentaires. L'indice RDA (*Relative Dentin Abrasivity*) est utilisé pour mesurer le pouvoir abrasif d'un dentifrice sur la dentine ou l'émail. Il est recommandé d'utiliser des dentifrices dont le RDA est compris entre 40 et 80 pour un usage quotidien. Cependant le RDA n'a pas pour obligation de figurer sur l'emballage des dentifrices du commerce.

Parmi les agents abrasifs retrouvés dans les dentifrices, on retrouve : (Faussier, 2013 ; Carrubba, 2017)

- La silice (*Silica, Hydrated Silica*), elle peut être amorphe ou hydratée ;
- Le carbonate de calcium précipité (*Calcium Carbonate*), également utilisé pour ses propriétés opacifiantes en tant que colorant CI 77220. Il est incompatible avec le fluorure de sodium ;
- Le bicarbonate de sodium (*Sodium Bicarbonate*), également utilisé pour son pouvoir tampon ;

- Les phosphates : on y retrouve le phosphate de calcium dicalcique ou tricalcique (*Dicalcium Phosphate*, *Tricalcium Phosphate*) et le pyrophosphate de calcium (*Calcium Pyrophosphate*), qui est utilisé en premier lieu pour son pouvoir stabilisant des fluorures ;
- L'hexamétaphosphate de sodium (*Sodium Hexametaphosphate*) ;
- L'alumine (*Alumina*), également utilisée pour ses propriétés opacifiantes, elle peut être anhydre ou trihydratée ;
- L'hydroxyapatite (Hydroxyapatite), qui possède également des propriétés désensibilisantes ;
- Le mica (CI 77019), minéral, également utilisé comme épaississant et opacifiant ;
- La pumice, ou pierre ponce, issue d'une roche volcanique.

#### 2.3.2.3. Agents humectants

Les agents humectants ou humidifiants ou gélifiants sont utilisés pour que la pâte garde une consistance fluide et ne durcisse pas au contact de l'air. Les principaux agents humectants sont issus de la famille des polyols : (Carrubba, 2017).

- Le sorbitol ;
- Le glycérol (*Glycerin*) ;
- Le xylitol ;
- Le propylène glycol (*Propylene Glycol*) ;
- Le polyéthylène glycol (PEG-32) ;
- Le PV/MA Copolymer.

Ils sont également utilisés comme édulcorants car ils possèdent un pouvoir sucrant sans être cariogènes.

#### 2.3.2.4. Agents moussants

Aussi appelés détergents ou tensioactifs, ces agents facilitent le nettoyage des dents par leurs propriétés émulsifiantes. Selon le type de fluorure utilisé dans le dentifrice,

le détergent sera ionique ou anionique. On retrouve : (Carrubba, 2017 ; Faussier, 2013)

- Le Laurylsulfate de sodium (*Sodium Lauryl Sulfate*, ou SLS) : c'est l'agent moussant principalement utilisé dans les dentifrices. Il est anionique ;
- Le Sarcosinate de sodium lauroyle (*Sodium Lauroyl Sarcosinate*) ;
- La Bétaïne de cocamidopropyle (*Cocamidopropyl Betaine*).

#### 2.3.2.5. Agents épaississants ou liants

Ils permettent de donner la consistance à la pâte de dentifrice, en augmentant sa viscosité, et assurent la cohésion des ingrédients et la stabilité de la pâte au stockage. On y retrouve : (Carrubba, 2017 ; Faussier, 2013)

- L'alginate de sodium (*Algin*), issue d'algues brunes marines ;
- La gomme xanthane (*Xanthan Gum*), obtenue à partir de l'action d'une bactérie ;
- Les dérivés de cellulose (*Cellulose Gum*), d'origine végétale ;
- Les carraghénanes (*Carrageenan*), obtenues à partir d'algues rouges ;
- Les carbomères (*Carbomer*), polymères synthétiques.

#### 2.3.3. Adjuvants divers

Les adjuvants divers comprennent les agents conservateurs et stabilisants, les colorants, les édulcorants et les parfums.

##### 2.3.3.1. Conservateurs

Ils empêchent le développement microbien au sein de la pâte dentifrice. Les principaux conservateurs sont : (Carrubba, 2017)

- Le benzoate de sodium (*Sodium Benzoate*) ;
- Les parabènes (*Methylparaben, Ethylparaben*) ;

- L'éthanol (*Alcohol*), l'alcool benzylique (*Benzyl Alcohol*) et le phénoxyéthanol (*Phenoxyethanol*) ;
- Le sorbate de potassium (*Potassium Sorbate*).

#### 2.3.3.2. Agents stabilisants ou stabilisateurs de pH

Ils sont utilisés comme régulateurs de pH, pour stabiliser et/ou ajuster le pH de l'ensemble de la pâte grâce à leur pouvoir tampon. On y retrouve : (Carrubba, 2017)

- L'hydroxyde de sodium (*Sodium Hydroxyde*) ;
- Le phosphate disodique (*Disodium Phosphate*) et le phosphate trisodique (*Trisodium Phosphate*), qui possèdent également des propriétés détergentes et nettoyantes ;
- Le citrate de sodium (*Sodium Citrate*) ;
- Le silicate de sodium (*Sodium Silicate*) ;
- L'acide citrique (*Citric Acid*).

#### 2.3.3.3. Arômes et parfums

Les arômes permettent de donner le goût et le côté rafraichissant du dentifrice. Ils peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Une partie d'entre eux sont des allergènes reconnus.

On peut retrouver dans la liste des ingrédients le terme « *aroma* », qui regroupe un ensemble de constituants qui apportent une saveur et/ou une odeur au dentifrice. Les parfums et les compositions parfumantes et aromatiques ne sont donc pas obligatoirement référencés sur les boîtes de dentifrices.

Les principaux arômes et parfums retrouvés dans les dentifrices sont : (Faussier, 2013 ; Carrubba, 2017)

- Le menthol, extrait de l'huile essentielle de menthe poivrée ou de menthe du Japon ;

- L'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha Piperita Oil*), et d'autres huiles essentielles (menthe verte, eucalyptus, anis, etc.) ;
- Le limonène (*Limonene*), qui peut être d'origine naturelle ou synthétique ;
- L'eugénol (*Eugenol*), extrait de l'huile essentielle d'une plante telle que la girofle ;
- Le linalol (*Linalool*), présent dans certaines huiles essentielles ;
- Les extraits de plantes (thym, sauge, raifort, myrrhe, gingembre, mélisse, etc.) ;
- Le citral, extrait d'huiles végétales ;
- Le cinnamate de benzyl et le benzoate de benzyl (*Benzyl Cinnamate, Benzyl Benzoate*), d'origines végétales.

#### 2.3.3.4. Agents adoucissants / Edulcorants

Les édulcorants sont utilisés pour donner un goût sucré au dentifrice. Ils sont bien évidemment non cariogènes. Parmi les plus utilisés on retrouve : (Faussier, 2013)

- Les polyols : xylitol, sorbitol, mannitol ;
- L'aspartame ;
- L'acésulfame (*Potassium Acesulfame*) ;
- La saccharine (*Sodium Saccharin*).

#### 2.3.3.5. Agents opacifiants et colorants

Ils sont utilisés pour donner sa couleur à la pâte dentifrice. On y retrouve les colorants de l'industrie alimentaire ou cosmétique, et le dioxyde de titane (*Titanium Dioxide* ou CI 77891) (Carrubba, 2017).

### 2.3.4. Principes actifs

Egalement appelés agents thérapeutiques, ils apportent au dentifrice des propriétés antiseptiques, antitartre, reminéralisantes, éclaircissantes ou encore désensibilisantes.

#### 2.3.4.1. Agents antiplaque

On y retrouve des agents antibactériens et antiseptiques, qui ont pour but de diminuer de manière chimique la quantité de bactéries cariogènes, tout en préservant l'écologie de la flore buccale : (Carrubba, 2017)

- La chlorhexidine : c'est un antiseptique bactéricide à large spectre, qui a l'avantage de posséder un effet rémanent. Utilisée sous forme de digluconate de chlorhexidine (*Chlorhexidine Digluconate*), sa concentration maximale autorisée dans le cadre cosmétique est 0,3% ;
- L'hexétidine, autre agent antibactérien cationique ;
- Les ammoniums quaternaires, qui comprennent notamment le chlorure de cétypyridinium (*Cetylpyridinium Chloride*) ;
- Le triclosan, agent phénolique anionique ;
- Le citrate de zinc (*Zinc Citrate*).

#### 2.3.4.2. Agents antitartre

Ils sont des inhibiteurs de la croissance cristalline. Ils ralentissent la minéralisation de la plaque dentaire et ainsi la formation du tartre. On y retrouve principalement : (Carrubba, 2017 ; Faussier, 2013)

- Le pyrophosphate de sodium (*Tetrasodium Pyrophosphate*) ;
- Le citrate de zinc (*Zinc Citrate*) ;
- Le ricinoléate de sodium (*Sodium Ricinoleate*).

#### 2.3.4.3. Agents anticaries

Les fluorures sont les principaux agents responsables de la diminution significative de la prévalence de la carie qui a été observée mondialement. En effet, ils permettent de limiter la déminéralisation en diminuant la valeur de pH au-delà de laquelle l'émail va se dissoudre. De plus, en étant absorbés à la surface cristalline

de l'émail, ils rendent possible sa reminéralisation en formant notamment des cristaux de fluoroapatite. Ils possèdent également une activité bactériostatique (Amaechi et van Loveren, 2013 ; Faussier, 2013).

On classe les fluorures en deux catégories : les fluorures inorganiques et les fluorures organiques. Les dentifrices peuvent contenir une ou plusieurs formes chimiques de fluorures, qui sont principalement :

Fluorures inorganiques :

- Le fluorure de sodium : NaF (*Sodium Fluoride*) ;
- Le fluorure d'étain : SnF<sub>2</sub> (*Stannous Fluoride*) ;
- Le monofluorophosphate de sodium : Na<sub>2</sub>FPO<sub>3</sub> (*Sodium Monofluorophosphate*) ;
- Le fluorure de potassium : KF (*Potassium Fluoride*).

Fluorures organiques :

- Le fluorure d'amines : C<sub>27</sub>H<sub>60</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Olaflur*) ;
- Le fluorhydrate de nicométhanol (*Nicomethanol Hydrofluoride*).

#### 2.3.4.4. Agents filmogènes

Ils sont antiplaque bactérienne mais non bactéricides. Ils forment à la surface de l'émail un film siliconé protecteur, qui entre en compétition avec la formation du biofilm bactérien. On y retrouve des silicones comme le siliglycol, le diméthicone, le cylcométhicone, ainsi que d'autres polymères (Carrubba, 2017).

#### 2.3.4.5. Agents désensibilisants

L'hypersensibilité dentinaire est définie comme une douleur provenant de la dentine exposée en réponse à un stimulus chimique, thermique, tactile ou osmotique, et qui n'a pas pour cause une pathologie dentaire. Elle est expliquée par le fait que la dentine possède des canalicules de 0.5 à 2µm de diamètre, qui peuvent se retrouver exposés dans la région cervicale ou radiculaire de la dent (West et coll, 2013).



Afin de diminuer cette perméabilité on ajoute dans les dentifrices des agents anti-hypersensibilité dentinaire, comme : (Carrubba, 2017)

- Le chlorure de strontium (*Strontium Chloride*) ;
- Le formaldéhyde (*Formaldehyde*) ;
- Le nitrate ou le chlorure de potassium (*Potassium Nitrate, Potassium Chloride*) ;
- Le citrate de sodium (*Sodium Citrate*) ;
- Le citrate de potassium (*Potassium Citrate*) ;
- Les fluorures, qui participent à l'obturation des tubulis dentinaires ;
- L'hydroxyapatite ;
- L'arginine, notamment associée au carbonate de calcium, connue sous le nom de technologie PRO-ARGIN<sup>TM</sup>.

#### 2.3.4.6. Agents optiques / éclaircissants

Les dentifrices dits « blanchissant » contiennent typiquement une plus grande quantité d'abrasifs et de détergents que les dentifrices standard. Certains peuvent aussi contenir des faibles concentrations de peroxyde de carbamide (*Urea Peroxide*) ou de peroxyde d'hydrogène (*Hydrogen Peroxide*) (Clifton M. Carey, 2014), ou encore des agents optiques comme le bleu de covarine (CI 74160) ou l'éosine rose qui accentue la couleur rouge de la gencive.

## 2.4. Les voies de toxicité des ingrédients inclus dans les dentifrices

### 2.4.1. Toxicité topique

Elle existe si l'un des composants d'un dentifrice engendre une toxicité locale sur les muqueuses de la cavité buccale : gingivale, jugale, labiale, palatine ou linguale. C'est le cas par exemple du laurylsulfate de sodium qui peut provoquer des irritations et des ulcérations (voir chapitre 3.2.2.).

## 2.4.2. Toxicité systémique

Les ingrédients présents dans les dentifrices sont susceptibles de rejoindre le système sanguin par différentes portes d'entrée : ingestion, inhalation, et passage transmuqueux. Ils sont ensuite distribués dans l'organisme et peuvent atteindre différents organes comme le foie, les reins ou le cerveau.

### 2.4.2.1. La voie orale

Cette voie est surtout pertinente chez l'enfant, qui lorsqu'il se brosse les dents va avaler une partie du dentifrice au lieu de le recracher. De nombreuses études ont été menées chez des enfants pour établir la quantité de fluor ingérée lors du brossage, afin d'évaluer le risque de fluorose. Par exemple, une étude menée en Angleterre en 2012 chez des enfants de 4 à 6 ans montre qu'en moyenne 41% de la quantité de fluor présente sur la brosse à dent avant le brossage est avalée (Zohoori et coll., 2012). On peut extrapoler ce résultat à la quantité totale de dentifrice avalée, le fluor n'étant pas séparé du reste des ingrédients présents dans la pâte. Ce résultat est conforté par d'autres études, notamment une étude brésilienne ayant pour but d'étudier les facteurs influençant l'ingestion de fluor provenant du dentifrice chez des enfants de 2 à 6 ans. Les résultats ont montré qu'un enfant de 2 ans ingère entre 57 et 70% du dentifrice utilisé, la variation étant due à la quantité de dentifrice utilisée et à son parfum. Ce pourcentage diminue ensuite chaque année : entre 39 et 49% à 3 ans, entre 28 et 41% à 4 ans, entre 23 et 31% à 5 ans, et entre 19 et 28% à 6 ans (Kobayashi et coll., 2011). On peut donc conclure qu'avant l'âge de 6 ans un enfant avale entre le quart et la moitié du dentifrice qu'il utilise, ce qui le place à risque vis-à-vis d'une potentielle toxicité générale des ingrédients.

L'étude de Zohoori met en évidence une corrélation entre la quantité de fluor ingéré et le poids de dentifrice appliqué sur la brosse à dent, ce qui confirme que plus l'on utilise de dentifrice et plus on a de risque d'ingérer une partie des ingrédients. En effet, la quantité de dentifrice utilisée est dans cette étude le facteur qui a le plus grand effet sur le fluor ingéré. On remarque que la quantité moyenne de dentifrice utilisé dans l'étude était de 0.67g, ce qui est presque 3 fois supérieur à la quantité recommandée pour ce groupe d'âge, qui est de 0.25g, soit la taille d'un petit pois.

Cela peut être dû à l'influence des publicités et images sur les emballages de dentifrices qui montrent une quantité trop importante de dentifrice sur la brosse à dent. Il serait donc intéressant de rappeler aux patients, qu'ils soient parents ou non, la bonne quantité de dentifrice à utiliser afin de limiter au maximum la quantité de dentifrice ingérée.

Il n'y a pas d'études sur la quantité de dentifrice avalée à l'âge adulte, mais l'on peut supposer que même en recrachant correctement le dentifrice, une faible proportion est potentiellement ingérée, notamment en se mélangeant à la salive. En effet, Duckworth et Morgan ont rapporté qu'après un brossage des dents avec un dentifrice fluoré, une concentration de fluor subsistait dans la salive pendant plusieurs heures (Duckworth et Morgan, 1991). Il nous est cependant impossible de connaître cette proportion dans le cadre de ce travail.

#### 2.4.2.2. La voie inhalée

Il n'y a pas d'études sur la quantité de dentifrice inhalée lors du brossage. Encore une fois l'on peut supposer que lors de l'application du dentifrice dans la cavité orale une faible quantité peut être inhalée lors de l'inspiration, et rejoindre ensuite les alvéoles pulmonaires avant d'être distribuée dans l'organisme. Cette quantité, si elle existe, serait cependant minime.

#### 2.4.2.3. La voie transmuqueuse

Le passage par voie transmuqueuse existe dans la cavité orale. C'est le cas notamment pour les médicaments qui se prennent par voie sublinguale, et sont absorbés au travers des muqueuses sublinguales pour ensuite rejoindre la circulation sanguine. Ce passage est également possible par les autres muqueuses de la cavité buccale : jugale, linguale, palatine. Cependant il n'y a pas de données dans la littérature sur la quantité de dentifrice qui peut être absorbée par les muqueuses orales.

### **3. Revue de la littérature sur l'aspect toxicologique des ingrédients inclus dans les dentifrices**

#### **3.1. Matériel et méthodes**

##### **3.1.1. Bases de données**

Les articles ont été sélectionnés à partir des bases de données informatiques Pubmed (Medline) et Ulysse.

##### **3.1.2. Mots-clefs**

Les mots-clefs utilisés sont : « *toothpaste* », « *dentifrice* », « *toxicity* », « *irritant* » et « *allergy* ». Ils proviennent de HeTOP (*Health Terminology/Ontology Portal*) et appartiennent à la terminologie MeSH (*Medical Subject Heading*). Pour optimiser la recherche les noms des principaux ingrédients vus précédemment ont été associés à ces mots-clefs de la manière suivante :

("toothpaste" OR "dentifrice") AND ("toxicity" OR "irritant" OR "allergy") AND ("ingredients" OR "components" OR "sodium dodecyl sulfate" OR "sodium lauryl sulfate" OR "sodium lauroyl sarcosinate" OR "propylene glycol" OR "polyethylene glycol" OR "cocamidopropyl betaine" OR "paraben" OR "sodium benzoate" OR "potassium sorbate" OR "menthol" OR "limonene" OR "eugenol" OR "linalool" OR "titanium dioxide" OR "triclosan" OR "tetrasodium pyrophosphate" OR "fluoride" OR "silica" OR "calcium carbonate" OR "alumina").

##### **3.1.3. Critères de sélection**

Les critères d'inclusion sont :

- Articles en anglais ou en français ;
- Articles étudiant la toxicité d'ingrédients présents dans les dentifrices ;
- Études chez l'être humain ;
- Études *in vivo* ou *in vitro* ;

- Articles rapportant un ou plusieurs cas de toxicité d'un ingrédient chez l'être humain ;
- Méta-analyses ou revues de la littérature étudiant la toxicité des ingrédients chez l'être humain.

Les critères de non-inclusion sont :

- Articles dans une autre langue que l'anglais ou le français ;
- Études portant exclusivement sur l'efficacité de l'ingrédient ;
- Études chez l'animal ;
- Études portant sur la toxicité environnementale.

Les critères d'exclusion sont :

- Articles étudiant la toxicité à des doses beaucoup plus importantes que la quantité présente dans les dentifrices ;
- Articles étudiant la toxicité par voie non compatible avec l'utilisation de dentifrices.

#### **3.1.4. Présentation des résultats**

La recherche mentionnée précédemment a donné 98 résultats sur Pubmed, de 1976 à 2020. Après lecture du titre, 56 articles ont été sélectionnés. Après lecture du résumé, 35 articles ont été gardés. Puis après lecture complète de l'article, 8 articles ont été exclus, pour arriver à 27 articles. 6 articles ont été ajoutés par une recherche supplémentaire sur Ulysse. Au total, 33 articles ont été retenus pour ce travail, dont 19 études expérimentales, 6 revues de littérature et 8 rapports de cas.

### **3.2. Résultats et discussion sur l'aspect toxicologique des ingrédients inclus dans les dentifrices**

Les résultats sont regroupés par ingrédient ou groupe d'ingrédients de la manière suivante : les abrasifs, le laurylsulfate de sodium, le dioxyde de titane, le triclosan, le fluor, le propylène glycol, le pyrophosphate, les parabènes et les arômes et parfums.

Les études sont tout d'abord détaillées, puis les rapports de cas et enfin les revues de littératures s'il y en a.

### **3.2.1. Le cas des abrasifs**

Aucune donnée n'a été trouvée sur la toxicité des agents abrasifs principaux, qui sont les composants les plus importants des dentifrices. Leur utilisation semble donc sûre. Ils peuvent cependant avoir un effet irritant sur les muqueuses de la cavité buccale, notamment gingivales, lors d'un brossage trop énergétique ou d'une brosse à dent trop dure, dû à une action mécanique des particules.

### **3.2.2. Le laurylsulfate de sodium (SLS)**

#### **3.2.2.1. Introduction**

Le laurylsulfate de sodium, ou dodécylsulfate de sodium, ou *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS), est un tensioactif anionique sulfaté. C'est le détergent le plus utilisé dans les dentifrices au niveau mondial. Il donne une action effervescente au dentifrice et aide à sa distribution dans la cavité orale. Sa concentration dans les dentifrices est estimée à 0.5 à 2%. D'après le *American College of Toxicology*, les produits destinés à une utilisation sur la peau pour un contact prolongé ne doivent pas contenir une concentration de SLS supérieure à 1% (Liebert, 1983). Mais dans le cas de la cavité orale qui possède un flux salivaire constant, le contact du SLS avec les muqueuses buccales n'est quasiment plus existant après les 2 minutes de brossage. Cependant, de nombreux articles ont prouvé son potentiel irritant dans les dentifrices. Une expérience réalisée chez le hamster a montré qu'après application d'un dentifrice contenant du SLS sur la muqueuse jugale, l'épithélium subit d'importants changements structurels, comprenant hyperkératinisation, acanthose et hyperplasie basale, non retrouvables avec un dentifrice contenant du stearylethoxylate, un autre détergent, ou un placebo. Les auteurs en ont conclu que le SLS peut changer les propriétés barrières de la muqueuse orale *in vivo* (Veys et coll., 1994).

### 3.2.2.2. Desquamation épithéliale

En 1995, Herlofson et Barkvoll ont réalisé une étude chez 28 femmes afin d'évaluer la desquamation épithéliale de la muqueuse orale après application de dentifrices qui différaient par leur concentration et/ou type de détergent : SLS ou *Cocamidopropyl Betaine* (CAPB), ou un placebo sans détergent. 78% des participantes ont eu au moins une réaction de desquamation, et aucun de ces épisodes n'a été observé avec le dentifrice sans détergent. 42 des 45 réactions étaient associées au SLS, et 3 au CAPB. Un effet dose-réponse a été observé avec les dentifrices contenant du SLS uniquement. De plus, des sensations de brûlures et des démangeaisons sévères ont été reportées seulement après application de SLS. On peut en conclure que le SLS cause une desquamation de la muqueuse orale, et possède un potentiel irritant plus élevé que le CAPB (Herlofson et Barkvoll, 1996).

### 3.2.2.3. Irritation muqueuse et cutanée

Hyeongwon et coll. ont étudié en 2018 les effets irritants du SLS sur des kératinocytes humains à des niveaux d'exposition subtoxiques. L'irritation cutanée est définie comme un dommage réversible de la peau qui suit l'application d'une substance test, et est caractérisée par un érythème et un œdème. Par une expérience sur des kératinocytes humains *in vitro*, ils ont observé que le SLS diminue la viabilité des kératinocytes de manière concentration-dépendante. Les kératinocytes exposés au SLS ont également montré une libération importante de cytokines pro-inflammatoires de manière dose-dépendante. Le SLS augmente la rugosité de surface de 176%, et cause une diminution du nombre et de la qualité des jonctions intercellulaires (Hyeongwon et coll., 2018). Cela explique les effets irritants du SLS, qui augmentent avec sa concentration. Il faut cependant noter que les cellules sont restées en contact avec le SLS durant 24h pendant cette étude, ce qui n'est pas le cas lors du brossage.

Une étude en 2015 avait pour but d'étudier l'impact des composants des dentifrices sur la viabilité des fibroblastes oraux et des cellules épithéliales en utilisant des cultures cellulaires *in vitro*. Les cellules étaient mises en contact avec différentes préparations de dentifrices pendant 2 minutes. Les préparations contenant du SLS

se sont révélées significativement plus cytotoxiques sur les fibroblastes et les cellules épithéliales que celles contenant comme détergent du CAPB ou du steareth-20. En effet, les dentifrices contenant du SLS ont fortement inhibé la prolifération cellulaire, et ce pour des concentrations basses, alors que les dentifrices contenant du CAPB ou steareth-20 possédaient une valeur de la CL50 plus importante (Cvikl et coll., 2015). Les données *in vitro* sont cependant à interpréter avec précaution : les cellules isolées *in vitro* ne sont par exemple pas protégées par la pellicule salivaire, il leur faut donc vraisemblablement de plus grandes concentrations de produit pour provoquer des effets cytotoxiques.

Chuang et coll. ont étudié en 2019 les effets du SLS sur des fibroblastes gingivaux humains dans un modèle de guérison de blessure *in vitro*. Chaque culture a reçu une dose de SLS allant de 0.00% à 0.05%, laissé en place pendant 2 minutes puis rincé, 1 fois par jour pendant 8 jours, et ils ont observé la repopulation de la blessure. Les résultats ont été une diminution significative dose-dépendante et temps-dépendante du pourcentage de blessure guérie avec l'augmentation de la concentration en SLS (Chuang et coll., 2019). En seulement 2 minutes on observe donc un délai significatif dans la guérison d'une blessure orale, ce qui signifie qu'un patient après une intervention chirurgicale sera susceptible d'avoir une guérison plus longue s'il utilise un dentifrice contenant du SLS.

En 2019, Tadin et coll. ont étudié l'effet du fluor et du SLS contenus dans le dentifrice sur les cellules épithéliales orales dans des conditions *in vivo*. 3 différents dentifrices ont été utilisés pendant 2 mois chacun chez les 40 participants : avec fluor et SLS, avec fluor sans SLS, et sans fluor ni SLS. L'observation de leurs cellules épithéliales a montré une augmentation de cellules pycnotiques, de cellules avec caryorrhexis, et de bourgeons nucléaires avec le dentifrice contenant fluor et SLS, et aucune différence significative de ces paramètres entre les deux autres dentifrices. Il peut donc être conclu qu'il n'y a aucun effet cytotoxique ou génotoxique dépendant du fluor, alors que les dentifrices contenant du SLS augmentent le nombre de changements de morphologie nucléaire des cellules épithéliales (Tadin et coll., 2019).



Une étude a étudié l'efficacité d'un dentifrice sans SLS (remplacé par du stearylethoxylate) par rapport à un dentifrice avec SLS sur la gingivite chez de jeunes adultes. Le dentifrice sans SLS n'apportait pas de différence significative dans le saignement au sondage, le score de plaque et le score d'abrasion gingivale, cependant les patients avaient une préférence significative en terme de perception de goût et de fraîcheur pour le dentifrice contenant du SLS (étant de la marque Colgate) (Sälzer et coll., 2016). Les conclusions sont donc que le dentifrice sans SLS est aussi efficace qu'un dentifrice avec SLS sur la santé gingivale et l'indice de plaque. Cependant on peut noter un conflit d'intérêt car l'un des auteurs travaille pour Colgate et a précédemment travaillé pour Sara Lee, une société qui produit le stearylethoxylate et qui a financé une partie de cette étude.

#### 3.2.2.4. Cas d'allergie

Ersoy et coll. ont reporté un cas d'allergie au SLS. Un patient de 25 ans présentait depuis des années des symptômes de nausées, gaz abdominaux, crampes, ballonnements et diarrhée suivant le brossage des dents. Lors d'une expérience avec différents dentifrices, les symptômes ont disparu après l'utilisation d'un dentifrice sans SLS. Un test cutané a alors été réalisé et a révélé que le patient était allergique au SLS. En optant de manière permanente pour un dentifrice sans SLS, il n'a plus eu aucun symptôme (Ersoy et coll., 2008).

#### 3.2.2.5. Revue de la littérature chez les patients atteints de stomatite aphteuse récurrente

En 2019, Babatunde et coll. ont réalisé une revue systématique qui étudie l'effet de dentifrices contenant du SLS et sans SLS chez les patients atteints de stomatite aphteuse récurrente. Ils ont analysé 4 études, qui ont toutes reporté une diminution du nombre d'ulcérations chez les participants qui utilisaient des dentifrices sans SLS par rapport à ceux utilisant des dentifrices contenant du SLS, dont 2 pour lesquelles cette diminution était statistiquement significative. De plus, 2 études ont reporté la durée des ulcérations et leur nombre, ainsi que la douleur, et toutes deux ont montré une diminution significative de ces 3 paramètres lors de l'utilisation d'un dentifrice

sans SLS (Babatunde et coll., 2019). Il est conclu que les patients atteints de stomatite aphteuse récurrente bénéficieraient d'utiliser un dentifrice sans SLS.

#### 3.2.2.6. Tableau récapitulatif et conclusion sur le SLS

Le SLS semble donc posséder un potentiel irritant muqueux et cutané responsable d'une augmentation de la desquamation de l'épithélium oral, d'une augmentation des délais de guérison des blessures orales, et d'une accentuation des symptômes en cas d'aphtes récurrents. D'après la littérature nous pouvons donc classer cet ingrédient comme un ingrédient à éviter dans les dentifrices, sachant qu'il existe des alternatives, comme le Lauryl glucoside, qui est un détergent plus doux et sans sulfate.

**Tableau 3 : Articles sur le laurylsulfate de sodium (SLS)**

Auteur, date	Objectif	Méthodes	Résultats	Conclusion	Limites
Herlofson et coll., 1996	Étudier <i>in vivo</i> l'irritation sur la muqueuse orale provoquée par deux détergents contenus dans les dentifrices (SLS et cocamidopropyl bétaïne (CAPB))	28 femmes ont utilisé 7 différentes formulations de dentifrices (contenant du SLS à 0.5, 1 ou 1.5%, ou de la CAPB, ou aucun détergent) pendant 2 min 2 fois par jour (4 jours par dentifrice), appliqué via une gouttière (étude croisée en double-aveugle). La desquamation intra-orale visible a été évaluée.	78% des participantes ont eu au moins un épisode de desquamation. 42 des 45 réactions de desquamations étaient associées avec l'utilisation d'un dentifrice contenant du SLS, et les 3 autres avec la CAPB. Un effet dose-réponse a été observé avec les dentifrices contenant du SLS uniquement.	Possède un potentiel irritant sur les muqueuses orales	Le modèle utilisé (par gouttière) n'est pas directement transposable au brossage normal des dents.
Hyeongwon et coll., 2018	Étudier les effets du SLS sur les kératinocytes humains en terme de viabilité cellulaire à des niveaux d'exposition subtoxiques	Les kératinocytes ont été incubés pendant 24h dans un milieu contenant différentes concentrations de SLS (0, 2.5, 5, 10, 25, and 50 $\mu$ M). Puis ont été mesurés divers paramètres comme la production de cytokine, la morphologie cellulaire, la distribution des jonctions intercellulaires...	Au-dessus de 25 $\mu$ M, les cellules sont devenues irrégulières dans leur forme et taille. Avec l'augmentation de la concentration en SLS, les cytokines pro-inflammatoires augmentent, et les jonctions intercellulaires diminuent, et la rugosité de surface augmente.	Diminue la viabilité des kératinocytes d'une manière concentration-dépendante <i>in vitro</i>	Les cellules ont été en contact avec le SLS pendant 24h alors qu'un brossage dure 2 min. Les kératinocytes étudiés viennent de la peau et non de la muqueuse orale.

Cvikl et coll., 2015	Étudier l'impact des composants solubles des dentifrices sur la viabilité des fibroblastes oraux et des cellules épithéliales	Les cultures cellulaires ont été mises en contact pendant 2 min avec des préparations venant de différents dentifrices.	Les préparations de dentifrices contenant SLS et AF (fluoride d'amine) étaient significativement plus cytotoxiques sur les fibroblastes et les cellules épithéliales que celles contenant de la CAPB et du steareth-20. La prolifération cellulaire diminue avec les dentifrices contenant du SLS.	Réduit la viabilité des fibroblastes oraux et des cellules épithéliales <i>in vitro</i>	Des études <i>in vivo</i> sont nécessaires pour valider ces résultats.
Chuang et coll., 2019	Étudier l'effet du SLS dans la guérison d'une plaie orale en utilisant des fibroblastes gingivaux humains	Des fibroblastes ont été mis en culture et une plaie de 3mm a été créée. Les cultures ont été mises en contact avec des solutions contenant du SLS à différentes concentrations (0, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04 ou 0.05%) pendant 2 min/jour. Le pourcentage de plaie refermée a été mesuré aux jours 0, 2, 4, 6 et 8.	Une diminution significative du pourcentage de plaie refermée lors de l'augmentation de la concentration en SLS ou du temps a été démontrée. Avec 0% de SLS, la plaie s'est refermée de 15, 35, 67 et 98% aux jours 2, 4, 6 et 8, contre 7, 10, 15 et 25% avec 0.03% de SLS.	Inhibe de façon dose-dépendante et temps-dépendant le comblement d'une plaie par les fibroblastes gingivaux humains <i>in vitro</i>	Des études <i>in vivo</i> sont nécessaires pour valider ces résultats.
Tadin et coll., 2019	Étudier l'effet du fluor et du SLS contenus dans les dentifrices sur les cellules épithéliales orales <i>in vivo</i>	40 volontaires répartis dans 2 groupes ont utilisé 3 différents dentifrices (avec SLS et fluor, avec fluor sans SLS, sans SLS et fluor) pendant 2 mois chacun. Des échantillons de cellules épithéliales ont été récoltés à différents	Après 60 jours d'utilisation, a été observée avec le dentifrice contenant SLS et fluor une augmentation de cellules pycnotiques, de cellules avec caryorrhexis, et de bourgeons nucléaires. Aucune différence	Augmente le nombre de changements de morphologie nucléaire dans les cellules épithéliales buccales <i>in vivo</i>	Pas de preuve définitive que le SLS est à lui seul responsable de ces changements

		moments.	significative sur ces paramètres n'a été observée avec les deux autres dentifrices.		
Sälzer et coll., 2016	Comparer l'efficacité d'un dentifrice sans SLS à celle d'un dentifrice avec SLS sur la gingivite chez des jeunes adultes de 18 à 34 ans	120 participants avec une inflammation gingivale modérée ont brossé leurs dents avec un dentifrice avec SLS ou sans SLS pendant 8 semaines (essai contrôlé randomisé en double-aveugle). Ont été mesurés le saignement au sondage, le score de plaque, le score d'abrasion gingivale, et les participants ont rempli un questionnaire sur leurs préférences.	Aucune différence statistique n'a été trouvée pour les différents scores entre les deux groupes. Les scores de goût, fraîcheur et effet moussant étaient significativement en faveur du dentifrice avec SLS.	Le dentifrice test sans SLS est aussi efficace qu'un dentifrice avec SLS sur le saignement gingival, le score de plaque et l'abrasion gingivale. Le dentifrice avec SLS a été significativement plus apprécié.	Possible conflit d'intérêt pour l'un des auteurs
Ersoy et coll., 2008	Rapport de cas d'un patient de 25 ans qui s'est révélé allergique au SLS contenu dans son dentifrice (symptômes digestifs suivant le brossage)	/	/	/	Cas isolé

### 3.2.3. Le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>)

#### 3.2.3.1. Introduction

Le dioxyde de titane, ou TiO<sub>2</sub>, est utilisé en tant que pigment blanc (additif alimentaire E171) dans la nourriture, les peintures, les médicaments, les cosmétiques et les dentifrices. La couleur blanche est obtenue avec des particules de 200-300nm. Cependant, pendant la production de ces particules, des particules de <100nm (nanoparticules ou NPs) sont également produites. La présence de ces NPs dans plusieurs produits alimentaires a en effet été reportée. De nombreuses études montrent que ces particules peuvent avoir un effet toxique. En effet, il a été prouvé que les TiO<sub>2</sub> NPs ont le potentiel de convertir une tumeur bénigne en une tumeur maligne chez la souris par la génération de dérivés actifs de l'oxygène, ou ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Onuma et coll., 2009). De plus, il a été montré que les TiO<sub>2</sub> NPs peuvent induire chez le rat et la souris une toxicité dans le poumon, le foie, l'estomac, l'intestin, le rein, la rate, le cerveau, l'hippocampe, le cœur, les vaisseaux sanguins, les ovaires et les testicules (Hong et coll., 2017).

En 2006, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le TiO<sub>2</sub> comme « cancérogène possible pour l'homme » (classe 2 B) en cas d'inhalation, toutes tailles de particules confondues (IARC, 2010). En France le dioxyde de titane en tant qu'additif E171 est interdit dans les denrées alimentaires depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2020 (Journal Officiel, 2019). Il est cependant toujours autorisé dans les cosmétiques et les dentifrices.

Une étude a déterminé la quantité de TiO<sub>2</sub> dans des produits alimentaires courants et produits d'hygiène, afin d'estimer l'exposition humaine quotidienne à ces particules. 8 dentifrices commercialisés aux États-Unis étaient inclus, dans lesquels la quantité de TiO<sub>2</sub> variait de 0.7 à 5.6 µg/mg, ou de <0.1% à presque 0.5% du poids du produit (Weir et coll., 2012).

#### 3.2.3.2. Inflammations des tissus oraux

Garcia-Contreras et coll. ont étudié en 2015 le mécanisme de l'inflammation gingivale induite par les TiO<sub>2</sub> NPs avec des fibroblastes gingivaux humains *in vivo*. Après avoir été en contact avec différentes concentrations de TiO<sub>2</sub> NPs, une analyse métabolomique (étude des métabolites) a été réalisée sur les cultures cellulaires. La façon dont les TiO<sub>2</sub> NPs induisent l'inflammation a ainsi pu être observée, notamment l'augmentation de l'expression des cyclooxygénases COX-1 et COX-2 et de la production de prostaglandine E2 en agissant avec IL-1  $\beta$ , ainsi qu'une détérioration du cycle de l'urée. Les conclusions de cette étude sont qu'au vu de leur nature pro-inflammatoire sur les fibroblastes gingivaux, les TiO<sub>2</sub> NPs doivent être utilisées prudemment chez les patients atteints de gingivite ou parodontite. Cette étude traite des TiO<sub>2</sub> NPs contenues dans les matériaux dentaires, comme certains verres ionomères, mais l'on peut estimer que ces résultats sont également valables pour les TiO<sub>2</sub> NPs présentes dans les dentifrices, qui se retrouvent en contact avec les muqueuses gingivales quotidiennement (Garcia-Contreras et coll., 2015).

Kim et coll. se sont demandé en 2019 si les TiO<sub>2</sub> NPs induisaient une réaction inflammatoire après un contact prolongé avec le ligament alvéolo-dentaire. Ils ont incubé des cellules desmodontales avec des faibles (10  $\mu\text{g/ml}$ ) ou hautes (20 à 50  $\mu\text{g/ml}$ ) concentrations de TiO<sub>2</sub> NPs pendant 24 ou 48h, et ont recherché l'expression et l'activation de marqueurs de l'inflammation. Les faibles concentrations n'ont pas engendré d'effet sur la viabilité cellulaire, cependant les hautes concentrations ont induit un effet cytotoxique. Les TiO<sub>2</sub> NPs ont induit l'expression de COX-2, un marqueur de l'inflammation tissulaire, dans les cellules desmodontales dès 10  $\mu\text{g/ml}$ , et la génération de ROS (*Reactive Oxygen Species*, autre marqueur de l'inflammation, responsable de l'induction de COX-2) au bout d'1h. En conclusion, les TiO<sub>2</sub> NPs ont bien un effet inflammatoire sur les cellules du ligament parodontal *in vitro* (Kim et coll., 2019).

### 3.2.3.3. Cas de syndrome des ongles jaunes

Hsu et coll. ont rapporté le cas d'une patiente de 9 ans chez qui le TiO<sub>2</sub> présent dans le dentifrice a causé un syndrome des ongles jaunes (*Yellow Nail Syndrome*, ou YNS), un trouble relativement rare. La patiente a eu des symptômes pendant 1 an

avant que le YNS ne soit diagnostiqué, on retrouvait parmi eux toux chronique, pneumonie, décoloration jaunâtre et épaissement des ongles des mains et des pieds, bronchectasie et sinusites maxillaires. Le YNS ayant déjà été lié à des expositions au titane, ses coupures d'ongles ont été collectées et évaluées, et un niveau élevé de titane a été détecté (11.48µg/g). Un historique a été réalisé et il s'est trouvé que la patiente avait une habitude d'avaler une quantité significative de dentifrice pour enfants à chaque brossage. En faisant méticuleusement attention à ne plus avaler de dentifrice, les ongles ont retrouvé leur couleur et état habituel et les syndromes respiratoires ont disparu avec le temps. 3 ans plus tard les ongles ont été à nouveau analysés, et il n'a pas été détecté de titane (Hsu et coll., 2017). Le TiO<sub>2</sub> présent dans le dentifrice semble bien avoir été la cause du YNS dans ce cas.

#### 3.2.3.4. Revue de la littérature

En 2016, Heringa et coll. ont réalisé une évaluation des risques des TiO<sub>2</sub> NPs par exposition orale, dans le but de déterminer si l'ingestion de TiO<sub>2</sub> NPs présentes dans la nourriture et les dentifrices peut entraîner un risque pour la santé humaine. Les risques ont été évalués à l'aide de deux approches. L'approche 1 utilisait la quantité de TiO<sub>2</sub> NPs consommée, par apport externe, et l'approche 2 était basée sur la concentration de TiO<sub>2</sub> NPs à l'intérieur des différents organes, en utilisant un modèle cinétique afin de calculer l'accumulation des particules avec le temps. Les résultats ont montré qu'avec l'approche 1 un risque sur la santé humaine n'est pas attendu pour des effets sur le foie et la rate, mais ne peut être exclu pour des effets sur les ovaires. L'approche 2 a montré un risque potentiel pour le foie, les ovaires et les testicules. Ce risque estimé peut néanmoins être influencé par des facteurs tels que l'absorption ou la taille des particules, et des études sur les concentrations dans les organes après une exposition chronique sont nécessaires pour affiner ces résultats (Heringa et coll., 2016).

#### 3.2.3.5. Tableau récapitulatif et conclusion sur le TiO<sub>2</sub>

La littérature nous montre que les TiO<sub>2</sub> NPs présentes dans les dentifrices semblent posséder une toxicité topique en induisant l'inflammation dans les fibroblastes



gingivaux ainsi que dans les cellules desmodontales. De plus, un risque de toxicité systémique existe par ingestion, l'apport par le dentifrice s'ajoutant à l'apport alimentaire de  $\text{TiO}_2$ , qui a prouvé pouvoir engendrer un risque potentiel par accumulation pour le foie, les ovaires et les testicules. En rapportant cela aux nombreuses études montrant une toxicité voire un potentiel carcinogène des  $\text{TiO}_2$  NPs chez l'animal, on peut en conclure qu'il serait bon d'éviter tout apport superflu de  $\text{TiO}_2$ . Ceci est d'autant plus pertinent quand on note que cet ingrédient n'est pas indispensable dans les dentifrices, il est seulement responsable de leur couleur et de leur opacité. De plus, le fait qu'il soit interdit dans l'alimentation en France soulève le problème de son autorisation dans les dentifrices, qu'il faudrait peut-être remettre en question. Des études supplémentaires sont néanmoins nécessaires pour évaluer le risque réel d'une exposition quotidienne à ces nanoparticules pour la santé humaine.

**Tableau 4 : Articles sur le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>)**

Auteur, date	Objectif	Méthodes	Résultats	Conclusion	Limites
Garcia-Contreras et coll., 2015	Étudier le mécanisme d'inflammation gingivale induite par les TiO <sub>2</sub> NPs <i>via</i> des cultures de fibroblastes gingivaux humains	Les cultures cellulaires ont été mises en contact avec différentes concentrations de TiO <sub>2</sub> NPs, et une analyse métabolomique a été réalisée.	Aggravent l'inflammation induite par IL-1 $\beta$ en augmentant l'expression de COX-1 et COX-2 et la production de prostaglandine E2, et en induisant une détérioration du cycle de l'urée	Pro-inflammatoire, à utiliser prudemment chez les patients atteints de gingivite ou parodontite	Etude <i>in vitro</i>
Kim et coll., 2019	Déterminer si les TiO <sub>2</sub> NPs induisent une réaction inflammatoire dans les cellules du ligament alvéolo-dentaire <i>in vitro</i>	Les cellules desmodontales ont été incubées avec des faibles (10 $\mu$ g/ml) ou hautes (20 à 50 $\mu$ g/ml) concentrations de TiO <sub>2</sub> NPs pendant 24 ou 48h. L'expression de marqueurs de l'inflammation a ensuite été mesurée.	Un effet cytotoxique a été mis en évidence pour les hautes concentrations. De plus, les TiO <sub>2</sub> NPs induisent l'expression de COX-2 dans les cellules desmodontales dès 10 $\mu$ g/ml, et induisent la génération de ROS au bout d'1h.	Induit une réaction inflammatoire desmodontale <i>in vitro</i>	Etude <i>in vitro</i>
Hsu et coll., 2017	Rapport de cas d'une patiente de 9 ans chez qui a été diagnostiqué un syndrome des ongles jaunes (YNS), qui était dû au TiO <sub>2</sub> présent dans son dentifrice qu'elle avalait en partie. Les symptômes ont disparu en arrêtant cette habitude.	/	/	/	Cas isolé

### 3.2.4. Le triclosan (TCS)

#### 3.2.4.1. Introduction

Le triclosan (TCS) est un antimicrobien largement utilisé depuis les années 70, et présent dans de nombreux produits de soins personnels depuis les années 90. Il a été montré qu'il pouvait être absorbé et rejoindre la circulation sanguine via les muqueuses de la cavité orale ou par le tractus gastro-intestinal après exposition orale (Lin, 2000 ; Sandborgh-Englund, 2006). De nombreuses études ont mis en évidence des effets néfastes du TCS. Il a été reporté comme perturbateur endocrinien potentiel chez plusieurs espèces animales, cependant chez l'homme les preuves sont plus limitées et contradictoires (Wang et Tian, 2015). L'OMS définit un perturbateur endocrinien comme étant une « substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-)populations ». Il a été partiellement interdit par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis en 2016, notamment dans les savons et gels douches, mais est toujours autorisé dans les dentifrices. L'UE l'autorise toujours, à des concentrations ne dépassant pas 0.2 ou 0.3% en fonction du produit, sauf dans les produits de rasage où il a été interdit en 2014. En 2017, plus de 200 scientifiques venant de 29 pays lancent « l'Appel de Florence », ayant pour but de bannir le TCS et le triclocarban (Halden et coll., 2017). Malgré cela, certaines marques de dentifrices contiennent toujours du TCS.

#### 3.2.4.2. Cytotoxicité

Weatherly et coll. ont essayé de déterminer les mécanismes de perturbation de la fonction mitochondriale dans des kératinocytes primaires humains et des mastocytes de rats à l'aide de microscopie à super-résolution. Il en a résulté que le TCS altère la morphologie mitochondriale et augmente la production de ROS dans les kératinocytes humains, et ce à des doses comparables aux niveaux d'exposition humaine. Le TCS apparaît donc toxique pour la mitochondrie à de basses concentrations (Weatherly et coll., 2018).

### 3.2.4.3. Perturbateur endocrinien

Koeppe et coll. ont étudié en 2013 la relation entre les concentrations urinaires de TCS et de parabène et la mesure des hormones thyroïdiennes dans un échantillon représentatif de la population américaine. Ils se sont basés sur les données d'une enquête nommée *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), réalisée de 2007 à 2008 par le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), qui avait pour but d'évaluer la santé dans la population américaine. Aucun lien n'a été mis en évidence entre les niveaux des hormones thyroïdiennes T3 et T4 et la concentration de TCS chez l'adulte. En revanche, une association positive a été trouvée entre T3 et TCS chez l'adolescent. Les conclusions sont que TCS pourrait avoir un impact sur la fonction thyroïdienne, ce qui nécessiterait des recherches supplémentaires pour confirmer ces résultats et déterminer leur importance sur le plan clinique et sur la santé publique (Koeppe et coll., 2013).

Lassen et coll. ont mené une étude pour examiner la relation entre l'exposition prénatale au TCS et différences mesures prises chez les nouveau-nés et à 3 mois (poids, taille, circonférence de la tête et de l'abdomen, distance anogénitale). Il a été mis en évidence chez les garçons une différence significative de 0.7cm de circonférence de la tête à la naissance. Il semble également exister une association entre l'exposition prénatale au TCS et la circonférence abdominale à la naissance, ainsi que la distance anogénitale à 3 mois, mais sans être statistiquement significative. Aucune association n'a été retrouvée chez les filles. L'exposition prénatale au TCS affecte donc la taille de la tête à la naissance chez les garçons (Lassen et coll., 2016).

Suite aux études ayant montré que TCS est capable d'interférer avec le métabolisme des médicaments *in vitro* par l'induction de CYP3A4, et d'affecter les niveaux des hormones thyroïdiennes *in vivo* chez le rat, Allmyr et coll. ont cherché si ces relations pouvaient être retrouvées chez l'être humain avec le TCS contenu dans les dentifrices. Ils ont réalisé une étude sur 12 adultes utilisant un dentifrice contenant 0.3% de TCS 2 fois 3 minutes par jour pendant 14 jours. Leurs échantillons sanguins n'ont montré aucun changement significatif des niveaux de 4 $\beta$ -hydroxycholesterol plasmatique, responsable de l'induction du CYP3A4, ni des

hormones thyroïdiennes (Allmyr et coll., 2009). Cependant cette étude est de très courte de durée et avec un petit échantillon et n'étudie pas ces effets sur le long terme après des années d'exposition quotidienne au TCS.

#### 3.2.4.4. Revue de la littérature

Weatherly et Goss ont réalisé en 2017 une revue de la littérature portant sur les niveaux d'exposition, les processus de transformation et de métabolisme, ainsi que les effets sur la santé du TCS chez l'homme et l'animal. Les résultats sont que de multiples études ont montré des effets néfastes liés à une augmentation du TCS présent dans les urines chez l'être humain, dont une augmentation des ROS et des niveaux de T3 totaux (ou triiodothyronine, une hormone thyroïdienne), une diminution de la fécondité, une diminution du poids du nouveau-né, une augmentation du risque d'avortement spontané et une augmentation du risque d'asthme et d'allergie (Weatherly et Goss, 2017).

#### 3.2.4.5. Tableau récapitulatif et conclusion sur le TCS

D'après ces études le TCS semble être un toxique pour la mitochondrie, avoir un impact sur la fonction thyroïdienne et être toxique pour la reproduction. Les données de la littérature sur la toxicité du TCS chez l'être humain peuvent parfois paraître faibles ou contradictoires, cependant étant un potentiel perturbateur endocrinien, il serait bon d'éviter le TCS, chose d'autant plus aisée qu'il est rare dans les dentifrices à ce jour.

**Tableau 5 : Articles sur le triclosan (TCS)**

Auteur, date	Objectif	Méthodes	Résultats	Conclusion	Limites
Weatherly et coll., 2018	Déterminer les mécanismes de perturbation de la fonction mitochondriale par TCS <i>in vitro</i>	Des kératinocytes humains primaires ont été mis en contact avec des solutions contenant du TCS à des concentrations ayant prouvé être mitotoxiques sans être cytotoxiques (5–20 µM), et étant comparables aux niveaux d'exposition humaine.	Altère la morphologie mitochondriale, et augmente la production de ROS dans les kératinocytes humains	Endommage les kératinocytes aux doses d'exposition chez l'Homme	Etude <i>in vitro</i>
Koeppe et coll., 2013	Étudier la relation entre TCS et le fonctionnement de la thyroïde dans un échantillon représentatif de la population américaine	Les données sont issues d'une enquête réalisée de 2007 à 2008 par le <i>Center for Disease Control and Prevention</i> (CDC), qui avait pour but d'évaluer la santé dans le population américaine.	Association positive entre le niveau de T3 et la concentration de TCS dans les urines chez les adolescents. Mais aucune relation trouvée entre TCS et T4, et aucune relation trouvée chez les adultes pour T3 ou T4.	Impact potentiel sur les niveaux d'hormones thyroïdiennes	Etude observationnelle, un lien de causalité ne peut être établi.
Lassen et coll., 2016	Examiner l'association entre l'exposition prénatale au TCS et les mesures anthropométriques à la naissance et à 3 mois	514 femmes enceintes ont donné des échantillons d'urine au bout de 28 semaines, et les concentrations de TCS ont été mesurées, et ont ensuite été associées aux mesures du bébé (poids, taille, circonférence de la	Chez les garçons a été trouvée une différence de 0.7cm de la circonférence de la tête entre le plus haut quartile et le plus bas quartile. De plus, association (mais non significative) entre TCS et la circonférence abdominale à	Exposition prénatale associée à une réduction significative de la circonférence de la tête à la naissance chez les garçons.	

		tête et de l'abdomen, distance anogénitale) à la naissance puis à 3 mois.	la naissance et la distance anogénitale à 3 mois. Aucune association significative n'a été trouvée chez les filles.		
Allmyr et coll., 2009	Évaluer si un dentifrice contenant du TCS peut avoir un impact sur le l'induction du CYP3A4 ou sur les hormones thyroïdiennes, <i>in vivo</i> chez l'être humain	12 sujets ont utilisé un dentifrice contenant 0.3% TCS pendant 14 jours. A été recherché une augmentation du 4β-hydroxycholesterol plasmatique (responsable de l'induction du CYP3A4) ou des altérations des hormones thyroïdiennes.	Pas de changement significatif des niveaux de 4β-hydroxycholesterol plasmatique ni des hormones thyroïdiennes	Pas d'altération de la fonction thyroïdienne en 14 jours	Etude de courte durée et petit échantillon, n'étudie pas les conséquences d'une exposition au long terme

### 3.2.5. Les fluorures

#### 3.2.5.1. Introduction

Les fluorures ont depuis longtemps prouvé leur efficacité dans la prévention des caries et la reminéralisation des lésions débutantes. Cependant une idée existe dans la population selon laquelle le fluor serait dangereux. Le fluor possède bien une toxicité systémique, mais lorsqu'il est ingéré à de très hautes doses, les symptômes pouvant inclure arrêt respiratoire, fatigue cardiaque, vomissements et diarrhées (Guth et coll., 2020). Whitford en 2011 a estimé la « dose probablement toxique » de fluor à 5.0mg/kg, au-delà de laquelle des effets systémiques sérieux peuvent arriver (Whitford, 2011). Pour un enfant de 10 kg cela représenterait d'avaler 50 fois la quantité présente sur sa brosse à dents (1g) de dentifrice à 1000 ppm de fluor. De plus, une étude sur une exposition à long-terme aux fluorures présents dans l'eau de boisson n'a montré aucun effet génotoxique sur l'être humain, même à un niveau élevé (Li et coll., 1995). Certaines études ont cependant étudié la toxicité du fluor présent dans les dentifrices.

#### 3.2.5.2. Cytotoxicité

Une étude vue précédemment dans la partie sur le SLS, réalisée par Cvikl et coll. en 2015, a montré que le fluorure d'ammonium (AF) est responsable d'une diminution de la viabilité cellulaire, à de basses concentrations, sur des fibroblastes oraux et cellules épithéliales *in vitro*. Pour rappel, les cellules ont été mises en contact avec différentes préparations de dentifrices pendant 2 minutes. Les préparations contenant du SLS et du AF se sont révélées significativement plus cytotoxiques sur les fibroblastes et les cellules épithéliales que celles contenant comme détergent du CAPB ou du steareth-20. (Cvikl et coll., 2015).

#### 3.2.5.3. Cas où aucun effet toxique n'a été détecté

Autre étude vue précédemment, celle de Tadin et coll., qui ont étudié l'effet du fluor (NaF) et du SLS contenus dans le dentifrice sur les cellules épithéliales orales dans



des conditions *in vivo*. 3 différents dentifrices ont été utilisés pendant 2 mois chacun chez les 40 participants : avec fluor et SLS, avec fluor sans SLS, et sans fluor ni SLS. L'observation de leurs cellules épithéliales a montré une modification significative de la morphologie nucléaire avec le dentifrice contenant fluor et SLS, mais aucune différence significative avec le dentifrice contenant du fluor uniquement. Il semble donc que le fluor à lui seul n'engendre pas d'effet cytotoxique ou génotoxique (Tadin et coll., 2019).

#### 3.2.5.4. Cas d'allergie

Toma et coll. ont rapporté le cas d'une patiente de 50 ans, déjà atteinte d'urticaire spontané chronique, qui s'est présentée avec un gonflement labial, une chéilite, des ulcérations aphteuses et une dermatite légère. Une allergie de contact a été suspectée et des tests épicutanés ont été réalisés, incluant deux dentifrices. Une réaction allergique a été observée avec l'un des deux dentifrices, ainsi qu'à l'étain. Le dentifrice positif contenait du fluorure d'étain, alors que celui qui n'a entraîné aucune réaction contenait du fluorure de sodium. En remplaçant son dentifrice par un dentifrice contenant du fluorure de sodium, la dermatite de la patiente a guéri et n'est pas réapparue (Toma et coll., 2018).

Van Amerongen et coll., ont rapporté en 2020 deux cas d'allergie à l'étain présent dans leurs dentifrices. Le premier patient, un homme de 69 ans, présentait une chéilite depuis 6 mois. La deuxième patiente était une femme de 62 ans adressée pour évaluation d'un érythème gingival, ayant également eu des épisodes de peau rouge et squameuse au niveau des lèvres. Des tests épicutanés ont été réalisés chez les deux patients, et se sont révélés positifs pour le chlorure et le fluorure d'étain ainsi qu'une dilution du dentifrice au fluorure d'étain *Sensodyne Rapid Relief*, tout en étant négatif pour le fluorure de sodium également testé. Le premier patient utilisait ce dentifrice depuis 20 ans, et en optant pour un dentifrice sans étain ses problèmes de peau se sont résolus en deux semaines. La deuxième patiente a pu observer une dissipation totale de ses symptômes seulement après avoir opté pour un dentifrice sans fluorure d'étain et sans limonène, auquel elle était également allergique (van Amerongen et coll., 2020).

De Groot et coll. ont rapporté en 2016 le cas d'une patiente allergique au composé olaflur, présent dans plusieurs marques de dentifrices, qui est un fluorure d'amine (AF). Il s'agissait d'une femme de 35 ans qui souffrait depuis 9 mois de lèvres rouges et sèches accompagnées d'une chéilite angulaire douloureuse. Les tests épicutanés se sont révélés positifs pour le dentifrice utilisé par la patiente. Des tests supplémentaires des différents ingrédients ont alors été réalisés, et ont été positifs pour l'un des constituants : l'olaflur. En changeant de marque de dentifrice, les symptômes de la patiente ont disparu (de Groot et coll., 2016).

#### 3.2.5.5. Revues de la littérature

Guth et coll. ont réalisé en 2020 une revue de la littérature afin d'évaluer de façon critique les preuves existantes de la neurotoxicité du fluor pour le développement humain. Ils ont analysé des études épidémiologiques, des études expérimentales chez l'animal, ainsi que des études *in vitro*. Ils ont fait une méta-analyse de 23 études qui étudiaient le lien entre l'exposition au fluor et le QI chez des enfants et adolescents de 3-14 ans de 2012 à 2019. 21 des 23 études ont conclu qu'une exposition plus élevée au fluor était associée avec un niveau d'intelligence inférieur. Ces études épidémiologiques ont cependant des limites, par exemple le fait que la population exposée aux hauts niveaux de fluor dans l'eau était souvent rurale et plus pauvre que la population de référence, avec un système de santé moins développé, et une moins bonne éducation, ce qui peut également expliquer le QI inférieur mis en évidence. Pour ce qui est des études expérimentales, elles suggèrent que l'exposition actuelle au fluor, même dans les cas où elle est élevée, est clairement en-dessous des niveaux qui entraînent des effets néfastes *in vitro* ou chez l'animal. Les auteurs concluent qu'il n'existe pas suffisamment de preuve pour considérer le fluor comme un neurotoxique pour le développement humain aux niveaux d'expositions actuels (Guth et coll., 2020).

Wright et coll. ont conduit une méta-analyse afin d'évaluer l'efficacité et la sûreté du dentifrice fluoré chez les enfants de moins de 6 ans. Leurs résultats sont que l'utilisation d'un dentifrice fluoré a montré une efficacité dans le contrôle des caries,

mais qu'ingérer une quantité de la taille d'un petit pois ou plus peut mener à une fluorose légère (Wright et coll., 2014).

#### 3.2.5.6. Tableau récapitulatif et conclusion sur le fluor

Les preuves concernant la toxicité du fluor dans les dentifrices sont faibles. L'AF a montré avoir un effet cytotoxique, mais dans une étude seulement, et *in vitro*. Dans d'autres études aucun effet cytotoxique, génotoxique ou neurotoxique n'a été détecté. Il existe de rares cas d'allergie. En respectant les doses de fluor recommandées en fonction de l'âge, et en faisant attention à ne pas avaler trop de dentifrice, le fluor semble donc sûr à utiliser quotidiennement, son bénéfice dans la prévention des caries étant largement supérieur au risque qu'il pourrait présenter pour la santé.

**Tableau 6 : Articles sur les fluorures**

Auteur, date	Objectif	Méthodes	Résultats	Conclusion	Limites
Cviki et coll., 2015	Étudier l'impact des composants solubles des dentifrices sur la viabilité des fibroblastes oraux et des cellules épithéliales	Les cultures cellulaires ont été mises en contact pendant 2 min avec des préparations venant de différents dentifrices.	Les préparations de dentifrices contenant SLS et AF étaient significativement plus cytotoxiques sur les fibroblastes et les cellules épithéliales que celles contenant de la CAPB et du steareth-20.	AF : réduit la viabilité des fibroblastes oraux et des cellules épithéliales <i>in vitro</i>	Des études <i>in vivo</i> sont nécessaires pour valider ces résultats.
Tadin et coll., 2019	Étudier l'effet du fluor (NaF) et du SLS contenus dans les dentifrices sur les cellules épithéliales orales <i>in vivo</i>	40 volontaires répartis dans 2 groupes ont utilisé 3 différents dentifrices (avec SLS et NaF, avec NaF sans SLS, sans SLS et NaF) pendant 2 mois chacun. Des échantillons de cellules épithéliales ont été récoltés à différents moments.	Au bout de 60 jours, le dentifrice contenant NaF + SLS a significativement modifié la morphologie nucléaire des cellules épithéliales. Aucune différence significative n'a été observée avec le dentifrice contenant NaF sans SLS.	Aucun effet génotoxique ou cytotoxique dû au NaF sur les cellules épithéliales orales n'a été mis en évidence.	/
Toma et coll., 2018	Rapport de cas d'une patiente de 50 ans qui a présenté une dermatite et une chéillite dues à un dentifrice contenant du fluorure d'étain auquel elle s'est révélée être allergique.	/	/	/	Cas isolé

van Amerongen et coll., 2020	Rapport de 2 cas de 2 patients souffrant de chéilite pour l'un et de gencive et lèvre érythémateuse pour l'autre, tous deux allergiques au fluorure d'étain contenu dans leurs dentifrices.	/	/	/	Cas isolés
de Groot et coll., 2016	Rapport de cas d'une patiente de 35 ans qui souffrait d'une chéilite et s'est révélée allergique à l'olafur, un fluorure d'amine.	/	/	/	Cas isolé

### 3.2.6. Le propylène glycol (PG)

#### 3.2.6.1. Introduction

Le propylène glycol (PG) est utilisé dans certains dentifrices en tant qu'agent humectant. Il existe très peu d'études analysant sa toxicité, surtout dans les dentifrices. Cependant, des effets toxiques ont été observés lorsqu'il est utilisé en tant que solvant pour des médicaments oraux et intraveineux, incluant acidose lactique, dépression du SNC, coma, hypoglycémie, épilepsie et hémolyse (Lim et coll., 2014).

#### 3.2.6.2. Etude de l'irritation cutanée

Skaare et coll. ont évalué en 1997 l'irritation cutanée causée par 4 dentifrices chez 19 étudiants en dentaire (A : dentifrice avec un détergent anionique, B : dentifrice avec SLS et polyéthylène glycol, C : dentifrice avec TCS, co-polymer, SLS et PG, et D : dentifrice avec TCS, citrate de zinc, SLS et polyéthylène glycol). Le dentifrice C s'est révélé être le plus irritant : il a causé un érythème chez 16 des 19 sujets. Il est le seul dentifrice à contenir du PG. En comparaison, le dentifrice A a provoqué 1 réaction, le B 3 réactions, et le D aucune réaction. Les conclusions des auteurs sont qu'il est préférable pour certaines personnes d'utiliser un dentifrice contenant du TCS sans PG et sans SLS, mais que des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir conclure sur la pertinence du PG dans les dentifrices (Skaare et coll., 1997).

Cette prochaine étude semble contredire la précédente. Park et coll. ont réalisé une expérience pour déterminer si la méthylisothiazolinone (MIT) et le PG, seuls ou en combinaison, sont susceptibles de causer une irritation cutanée *in vitro*. La MIT est un composant retrouvé dans des produits cosmétiques tels que shampooings et soins du corps et de la peau. Dans ces produits PG est utilisé comme véhicule pour la MIT. Cette expérience a été réalisée avec un modèle 3D de peau humaine : EpiDerm™. Les résultats sont que MIT a causé une cytotoxicité et une irritation cutanée à différentes concentrations, ainsi qu'en association avec PG (Park et coll.,

2018). Le PG seul n'a cependant pas causé d'irritation cutanée, ce qui est le résultat que nous allons retenir étant donné que la MIT n'est pas présente dans les dentifrices. Le PG semble donc sans danger pour la peau, cependant il n'est pas étudié ici au niveau buccal.

#### 3.2.6.3. Tableau récapitulatif et conclusion sur le PG

Les études mentionnées ci-dessus sont contradictoires au sujet d'une potentielle irritation du PG. Il n'existe pas suffisamment de preuves dans la littérature pour éliminer définitivement cet ingrédient des dentifrices. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour investiguer sa potentielle toxicité, notamment par irritation muqueuse.

**Tableau 7 : Articles sur le propylène glycol (PG)**

Auteur, date	Objectif	Méthodes	Résultats	Conclusion	Limites
Skaare et coll., 2013	Déterminer les potentiels d'irritation de différents additifs présents dans les dentifrices	Essai clinique chez 19 étudiants en dentaire : 4 dentifrices (A, B, C et D) ont été testés sur la peau. A : détergent anionique. B : SLS et polyéthylène glycol. C : TCS, co-polymer, SLS et PG. D : TCS, citrate de zinc, SLS et polyéthylène glycol	Le dentifrice C a causé un érythème chez 16 des 19 sujets. Le B a provoqué 3 réactions, et le D aucune réaction.	Certains patients bénéficieraient d'un dentifrice contenant du TCS sans PG et sans SLS.	Test sur la peau et non en bouche, impossible de savoir quel ingrédient est responsable de la réaction
Park et coll., 2018	Déterminer si MIT (méthylisothiazolinone) et PG, seuls ou en combinaisons, sont des irritants cutanés <i>in vitro</i>	Utilisation d'un modèle 3D de peau humaine EpiDerm™. La viabilité cellulaire a été mesurée après 1h d'exposition aux produits à plusieurs concentrations.	MIT a induit une cytotoxicité et une irritation cutanée dans le modèle, avec et sans PG, mais rien n'a été observé pour PG seul.	Ne semble pas causer d'irritation cutanée	Etude <i>in vitro</i> , n'étudie pas le PG au niveau buccal



### 3.2.7. Le pyrophosphate (Ppi)

#### 3.2.7.1. Introduction

Le pyrophosphate de sodium ou Tetrasodium Pyrophosphate ou Ppi est un composé chimique utilisé comme agent antitartre dans les dentifrices, dû à son action inhibitrice de la croissance des cristaux d'hydroxyapatite.

#### 3.2.7.2. Réactions muqueuses

En 1990, Kowitz et coll. ont réalisé un essai clinique chez 92 étudiants afin d'évaluer les effets des dentifrices sur les muqueuses avec différentes concentrations d'arômes et d'agents antitartre (l'agent utilisé étant Ppi). 4 différentes formulations de dentifrices ont été essayées :

- A : dentifrice contrôle, peu d'arômes et pas de Ppi ;
- B : quantité moyenne d'arômes et de Ppi ;
- C : quantité importante d'arômes et moyenne de Ppi ;
- D : quantité moyenne d'arômes et pas de Ppi.

Les résultats sont que les dentifrices contenant du Ppi (B et C) ont engendré une quantité significativement plus importante de réactions muqueuses, dont ulcérations et érythèmes, par rapport aux dentifrices A et D (39 réactions muqueuses ont été observées chez 25 sujets). Les dentifrices préférés subjectivement par les sujets étaient : A>D>B>C, en raison d'une sensation de brûlure accompagnant les dentifrices B et C (Kowitz et coll., 1990). En conclusion, le Ppi semble être responsable de réactions muqueuses.

DeLattre a rapporté en 1999 le cas d'une patiente de 27 ans qui a eu une réaction due à l'utilisation d'un dentifrice antitartre contenant du Ppi. La patiente a remarqué des colorations blanches sur ses gencives ainsi qu'une sensation de brûlure sur sa muqueuse orale après le brossage. Deux semaines après avoir changé pour un dentifrice sans Ppi, la gencive était revenue à son état normal et la patiente ne se ressentait plus de sensation de brûlure (DeLattre, 1999).

### 3.2.7.3. Tableau récapitulatif et conclusion sur le Ppi

Il existe très peu de données dans la littérature sur la potentielle toxicité du Ppi. Il semble pouvoir être responsable d'irritations muqueuses, mais les preuves restent insuffisantes pour recommander de l'éviter dans les dentifrices. Cependant chez la plupart des patients son action est peu utile car un brossage correctement effectué ainsi qu'une visite de contrôle annuelle ou biannuelle chez le dentiste permettent généralement d'éviter une trop grande accumulation de tartre.

**Tableau 8 : Articles sur le pyrophosphate (Ppi)**

Auteur, date	Objectif	Méthodes	Résultats	Conclusion	Limites
Kowitz et coll., 1990	Évaluer les effets sur les muqueuses des dentifrices avec différentes concentrations d'arômes et de Ppi	92 étudiants ont essayé 4 différentes formulations de dentifrices, en changeant la quantité d'arômes et d'agent anti-tartre (Ppi)	Une augmentation significative de réactions muqueuses (ulcérations, érythèmes) a été observée avec les dentifrices contenant du Ppi par rapport aux dentifrices sans Ppi.	Provoque des réactions muqueuses	Pas de preuve définitive que le Ppi est responsable à lui-seul de ces réactions
DeLattre, 1999	Rapport de cas d'une patiente de 27 ans chez qui un dentifrice contenant du Ppi a engendré une réaction muqueuse (coloration blanche et sensation de brûlure)	/	/	/	Cas isolé

### **3.2.8. La bétaine de cocamidopropyl (CAPB)**

#### 3.2.8.1. Introduction

La bétaine de cocamidopropyl ou Cocamidopropyl betaine, ou CAPB, est présente dans certains dentifrices en tant qu'agent tensioactif ou détergent. Elle a été désignée allergène de l'année par l'*American Contact Dermatitis Society* en 2004, en raison de l'augmentation de la prévalence d'hypersensibilité de contact qu'elle a provoquée (Jacob et Amini, 2008).

#### 3.2.8.2. Cas d'allergie

Agar et Freeman ont rapporté en 2005 le cas d'une patiente allergique à la CAPB. La patiente de 10 ans souffrait de chéilite sévère depuis 2 ans. Des tests épicutanés ont été réalisés pour différents composants de dentifrices et se sont révélés positifs pour la CAPB, et négatifs pour tout le reste. En effet, la CAPB était présente dans le dentifrice/bain de bouche 2 en 1 de la patiente. En cessant d'utiliser ce produit, la chéilite de la patiente a guéri en quelques semaines (Agar et Freeman, 2005).

#### 3.2.8.3. Aucun effet significatif

Une étude vue précédemment dans le chapitre sur le SLS, réalisée par Herlofson et coll., a évalué l'irritation sur la muqueuse orale de deux détergents : SLS et CAPB. Le dentifrice contenant CAPB n'a causé que 3 réactions muqueuses, contre 42 pour le dentifrice contenant SLS. Aucun effet dose-réponse n'a été observé pour la CAPB, contrairement au SLS. Cette étude montre donc le potentiel irritant significatif du SLS mais n'est pas en mesure de prouver la même chose pour la CAPB (Herlofson et coll., 1996).

#### 3.2.8.4. Tableau récapitulatif et conclusion sur la CAPB

Les données de la littérature sur la CAPB ne sont pas en mesure de recommander son retrait des dentifrices. Elle n'a pas prouvé être significativement irritante pour les

muqueuses comme l'est le SLS. Elle peut cependant être un allergène, c'est pourquoi il serait intéressant de surveiller sa présence dans les dentifrices en cas de symptômes oraux.

**Tableau 9 : Articles sur la bétaine de cocamidopropyle (CAPB)**

Auteur, date	Objectif	Méthodes	Résultats	Conclusion	Limites
Herlofson et coll., 1996	Étudier <i>in vivo</i> l'irritation sur la muqueuse orale provoquée par deux détergents contenus dans les dentifrices (SLS et CAPB)	28 femmes ont utilisé 7 différentes formulations de dentifrices (contenant du SLS à 0.5, 1 ou 1.5%, ou de la CAPB, ou aucun détergent) pendant 2 min 2 fois par jour (4 jours par dentifrice). La desquamation intra-orale visible a été évaluée.	78% des participantes ont eu au moins un épisode de desquamation. Seulement 3 des réactions ont été dues au dentifrice contenant de la CAPB. Un effet dose-réponse a été observé avec les dentifrices contenant du SLS uniquement.	Pas de desquamation significative de la muqueuse orale	/
Agar et Freeman, 2005	Rapport de cas d'une patiente de 10 ans qui souffrait de chéilite sévère et s'est révélée allergie à la CAPB contenue dans son dentifrice	/	/	/	Cas isolé

### 3.2.9. Les parabènes

#### 3.2.9.1. Introduction

Les parabènes sont des conservateurs utilisés dans certains dentifrices de par leurs propriétés antibactériennes et antifongiques. Des études ont montré leur potentiel pouvoir de perturbateur endocrinien (Nowak et coll., 2018). Une étude analysant les quantités de parabènes dans les dentifrices et dans la salive a montré que, même si en quantité insignifiante par rapport à l'apport alimentaire, les parabènes pouvaient être ingérés à partir des dentifrices (Park et coll., 2014).

#### 3.2.9.2. Perturbateur endocrinien

Une étude vue précédemment, de Koeppe et coll., analyse la relation entre les concentrations urinaires de TCS et de parabène et la mesure des hormones thyroïdiennes dans un échantillon représentatif de la population américaine. Une association inverse significative a été trouvée entre les niveaux d'hormones thyroïdiennes et la quantité de parabène chez la femme (pas d'association retrouvée chez l'homme). Cela prouve donc que l'exposition au parabène peut avoir un impact sur la fonction thyroïdienne, du moins chez la femme (Koeppe et coll., 2013).

#### 3.2.9.3. Toxicité pour le foie et la peau

Kizhedath et coll. ont réalisé en 2019 une étude ayant pour but d'observer la toxicité du méthylparabène (MP) et du buthylparabène (BP) sur deux lignées cellulaires *in vitro*. Des cellules hépatiques et des fibroblastes cutanés humains ont été mis en contact avec différentes concentrations de BP et MP. Les résultats ont montré que le BP entraîne une diminution significative concentration-dépendante de la viabilité cellulaire dans les deux lignées. Le BP semble donc avoir un potentiel hépatotoxique et toxique cutané *in vitro* (Kizhedath et coll., 2019).

#### 3.2.9.4. Tableau récapitulatif et conclusion sur les parabènes

Même s'il existe peu d'études sur la toxicité des parabènes présents dans les dentifrices, ils sont dans les cosmétiques et en tant qu'additifs alimentaires suspectés d'être des perturbateurs endocriniens. Par principe de précaution il serait donc intéressant de les éviter en tant qu'ingrédients dans les dentifrices.



**Tableau 10 : Articles sur les parabènes**

Auteur, date	Objectif	Méthodes	Résultats	Conclusion	Limites
Koeppe et coll., 2013	Étudier la relation entre l'exposition au parabène (et au TCS) et le fonctionnement de la thyroïde dans un échantillon représentatif de la population américaine	Les données sont issues d'une enquête réalisée de 2007 à 2008 par le <i>Center for Disease Control and Prevention</i> (CDC), qui avait pour but d'évaluer la santé dans le population américaine.	Association inverse significative entre les niveaux d'hormones thyroïdiennes et la quantité de parabène dans les urines chez la femme	Semble pouvoir impacter les niveaux d'hormones thyroïdiennes chez la femme	Étude observationnelle, un lien de causalité ne peut être établi.
Kizhedath et coll., 2019	Étudier la toxicité du méthylparabène (MP) et du buthylparabène (BP) sur des cellules humaines <i>in vitro</i>	Des cellules hépatiques et des fibroblastes cutanés humains ont été mis en contact avec différentes concentrations de MP et BP et la viabilité cellulaire a été observée.	BP a entraîné une diminution concentration-dépendante de la viabilité cellulaire dans les deux lignées cellulaires. MP n'a pas montré de diminution significative de la viabilité cellulaire.	Le BP possède un effet toxique hépatique et cutané <i>in vitro</i>	Étude <i>in vitro</i> , au niveau cutané et non buccal

### **3.2.10. Les arômes et parfums**

#### 3.2.10.1. Introduction

De nombreuses substances peuvent être présentes dans les dentifrices afin de leur donner une odeur et un goût agréables, la plus commune étant l'arôme de menthe qui peut être sous la forme de menthol, d'huile essentielle de menthe verte ou encore d'huile essentielle de menthe poivrée. Un rapport sur la sûreté de ces huiles a déterminé qu'elles étaient sûres pour la santé humaine dans les formations cosmétiques, tant que la concentration de pulégone, substance toxique présente dans ces huiles, reste inférieure à 1% (Nair, 2001). Néanmoins les arômes présents dans les dentifrices semblent être responsables d'allergies.

#### 3.2.10.2. Etudes sur les allergies aux arômes

Larsen et coll. ont réalisé en 2017 une étude chez des patients atteints de lichen plan oral, de lésions lichénoïdes ou de stomatites, ayant pour but de déterminer l'incidence d'allergies aux produits d'hygiène orale. Les patients ont été soumis à un examen clinique, une biopsie de la muqueuse orale et des tests épicutanés. Les résultats ont montré une augmentation significative des réactions allergiques chez ces patients par rapport au groupe de contrôle, avec 38.8% de réactions allergiques contre 34.5%, principalement aux arômes. L'allergène le plus commun était la menthe verte chez les patients symptomatiques, et l'huile de cannelle chez les sujets sains. Dans tous les cas l'élimination de la substance a fait disparaître tous les symptômes au bout de 1 à 3 mois. Des réactions allergiques aux arômes des produits d'hygiène orale sont donc communes chez les patients souffrant de ces pathologies (Larsen et coll., 2017).

En 1978 Andersen a recherché des réactions allergiques à différents arômes de dentifrices chez des patients présentant des symptômes de stomatite et/ou dermatite autour de la bouche. 41 patients ont été testés pour l'huile de menthe poivrée, l'huile de menthe verte, la carvone et l'anéthol, et 7 ont eu une réaction positive à un ou plusieurs parfums. L'auteur conclut cependant que les réactions allergiques aux

dentifrices sont rares, en partie dû au faible potentiel sensibilisant des principaux arômes (Andersen, 1978).

Une étude a été réalisée au Royaume-Uni dans le but d'étudier la prévalence de l'allergie de contact au limonène et au linalol, deux terpènes fréquemment présents dans les dentifrices, dans la population britannique. 4731 patients de plusieurs services de dermatologie ont été testés pour ces substances, notamment sous leur forme oxydée, sous laquelle ils sont plus allergisants. 8.7% des patients ont eu une réaction allergique à au moins l'une des deux substances : 5.0% au limonène et 5.9% au linalol. De plus, des réactions irritantes ont été mises en évidence chez 7.3% des patients. Il semble donc exister un taux significatif d'allergie au limonène et au linalol oxydés dans la population britannique (Audrain et coll., 2014).

#### 3.2.10.3. Cas de rhinite allergique due au menthol

Andersson et Hindsén ont rapporté le cas d'un patient de 44 ans présentant des antécédents de rhinite, se déclarant notamment lors du brossage, ainsi que d'asthme léger. Des tests épicutanés ont révélé une réaction positive au menthol et à l'huile de menthe poivrée, ainsi qu'à certains dentifrices. L'hypothèse des auteurs était une rhinite allergique induite par les IgE. En utilisant des produits sans menthol le patient a vu ses symptômes s'atténuer (Andersson et Hindsén, 2007).

#### 3.2.10.4. Revue systématique sur la toxicité du limonène

Ravichandran et coll. ont réalisé en 2018 une revue de la littérature afin d'étudier le métabolisme et la toxicité du limonène (ou R-(+)-limonene ou D-limonene), un monoterpène présent dans les agrumes, qui a montré chez le rongeur être néphrotoxique, hépatotoxique et neurotoxique. L'étude de sa toxicité chez l'animal et l'Homme ne montre aucun effet génotoxique, immunotoxique ou carcinogène. La revue conclut que le limonène peut être classé en tant qu'additif peu toxique. Des recherches sur les métabolites qu'il génère et leur toxicité seraient cependant à réaliser (Ravichandran et coll., 2018).

### 3.2.10.5. Tableau récapitulatif et conclusion sur les arômes

La littérature nous informe que les arômes et parfums présents dans les dentifrices sont des allergènes potentiels. Ils doivent être surveillés voire testés pour recherche d'allergie chez les patients atteints de stomatites, ulcérations, ou autres symptômes oraux. Cependant ces allergies sont rares, et les arômes et parfums semblent sûrs d'utilisation chez la population générale.

**Tableau 11 : Articles sur les arômes et parfums**

Auteur, date	Objectif	Méthodes	Résultats	Conclusion	Limites
Larsen et coll., 2017	Déterminer l'incidence des allergies aux produits dentaires et d'hygiène orale chez les patients atteints de lichen plan oral, de lésions lichénoïdes, ou de stomatites	47 patients symptomatiques ont été soumis à un examen clinique, une biopsie de la muqueuse orale, ainsi que des tests épicutanés.	38.8% des patients ont eu des réactions allergiques de contact aux arômes principalement, de manière significativement plus élevée que chez le groupe contrôle de sujets sains. Dans tous ces cas l'élimination de la substance en cause a fait disparaître les symptômes.	Des réactions allergiques aux arômes des produits d'hygiène orale sont communes chez les patients souffrant de symptômes oraux.	Nombre limité de patients et de sujets contrôle.
Andersen, 1978	Rechercher des réactions allergiques aux arômes des dentifrices chez des patients symptomatiques	41 patients présentant des symptômes de stomatite et/ou dermatite autour de la bouche ont été testés.	7 des 41 patients ont eu une ou plusieurs réactions positives aux parfums testés (huile de menthe poivrée, huile de menthe verte, carvone ou anéthol).	Des réactions allergiques aux arômes des dentifrices peuvent entraîner des symptômes oraux.	Nombre limité de sujets, étude ancienne.
Audrain et coll., 2014	Étudier la prévalence de l'allergie de contact au limonène et au linalol au Royaume-Uni	4731 patients de dermatologie ont été testés pour le limonène et le linalol sous leur forme oxydée.	411 patients (8.7%) ont eu une réaction positive à au moins l'une des deux substances : 237 patients (5.0%) au limonène et 291 (5.9%) au linalol. De plus, des réactions irritantes ont été mises en évidence chez 7.3% des patients.	Il existe un taux significatif d'allergie au limonène et au linalol oxydés ainsi qu'un taux élevé de réactions irritantes dans la population britannique.	/
Andersson et Hindsén, 2007	Rapport de cas d'un patient de 44 ans chez qui les produits contenant du	/	/	/	Cas isolé

	menthol, dont son dentifrice, causaient une rhinite de nature allergique.				
--	---	--	--	--	--

## 4. Fiches conseils

### Que contient le dentifrice ?

(ingrédients dénommés par leur nomenclature INCI)

De l'eau : Aqua	Des <b>abrasifs</b> : Silica, Hydrated Silica, Calcium Carbonate, Sodium Bicarbonate, Alumina...	Des <b>agents humectants</b> : Sorbitol, Glycerin, <b>Propylene Glycol</b> , PEG-32...	Des <b>détergents</b> : <b>Sodium Lauryl Sulfate</b> , Sodium Lauroyl Sarcosinate, <b>Cocamidopropyl Betaine</b>
Des <b>agents épaississants</b> : Algin, Xanthan Gum, Cellulose Gum, Carrageenan...	Des <b>conservateurs</b> : Sodium Benzoate, <b>Methylparaben</b> , <b>Ethylparaben</b> , Alcohol, Potassium Sorbate...	Des <b>stabilisateurs de pH</b> : Sodium Hydroxyde, Disodium phosphate, Sodium Citrate, Citric Acid...	Des <b>édulcorants</b> : Xylitol, Sorbitol, Mannitol, Aspartame, Potassium Acesulfame
Des <b>colorants</b> : <b>Titanium Dioxide</b> ou CI 77891	Des <b>arômes</b> : Aroma, Menthol, Mentha Piperita Oil, Limonene, Eugenol, Linalool...	Du <b>fluor</b> : Sodium Fluoride, Stannous Fluoride, Sodium Monofluorophosphate, Olafur...	D'autres <b>principes actifs</b> : Chlorhexidine Digluconate, Cetylpyridinium Chloride, <b>Triclosan</b> , Zinc Citrate, <b>Tetrasodium Pyrophosphate</b> ...

A éviter (toxicité démontrée)

Douteux (toxicité mise en évidence mais non prouvée)

Allergènes potentiels

### Quels sont les ingrédients à éviter ?

Le laurylsulfate de sodium ( <b>Sodium Lauryl Sulfate</b> ) : irritant muqueux	Le dioxyde de titane ( <b>Titanium Dioxide</b> ou <b>CI 77891</b> ) : toxicité topique et systémique
Le <b>triclosan</b> : potentiel perturbateur endocrinien	Les <b>parabènes</b> (Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Butylparaben) : potentiels perturbateurs endocriniens

### Quels ingrédients sont des allergènes potentiels ?

Les arômes : [Menthol](#), [Mentha piperita](#), [Limonene](#), [Linalool](#), [Benzyl Cinnamate](#)

Les fluorures d'étain et d'amine : [Stannous Fluoride](#), [Olaflur](#)

Le laurylsulfate de sodium : [Sodium Lauryl Sulfate](#)

### Autres ingrédients potentiellement irritants :

Le pyrophosphate de sodium : [Tetrasodium Pyrophosphate](#)

La bétaine de cocamidoprobyle : [Cocamidopropyl Betaine](#)

Le propylène glycol : [Propylene Glycol](#)

⇒ A surveiller en cas de symptômes de stomatite, chéilite, lichen plan oral, ulcérations, colorations muqueuses...



## 5. Conclusion

Après analyse de la littérature sur les aspects toxicologiques des ingrédients présents dans les dentifrices, on remarque tout d'abord que les études chez l'être humain ne sont pas nombreuses. En effet nous n'avons pas de données pour la majorité des ingrédients. Il existe cependant trois composants controversés qui reviennent dans plusieurs études : le SLS, un irritant prouvé pour les muqueuses orales, le TiO<sub>2</sub>, toxique au niveau local et systémique, et le triclosan, un perturbateur endocrinien suspecté. Malgré l'existence de preuves scientifiques, le SLS est toujours l'agent détergent le plus utilisé dans les dentifrices, et le TiO<sub>2</sub> est toujours présent dans une grande partie des dentifrices alors qu'il est interdit dans l'alimentation. Certains dentifrices contiennent également toujours des parabènes, qui sont des perturbateurs endocriniens potentiels. Des cas d'allergies ont été rapportés et étudiés, souvent dus aux arômes et parfums présents dans les dentifrices. En revanche les craintes de certains consommateurs concernant le fluor ne semblent pas justifiées ; seuls les fluorures d'étain et d'amine ont montré pouvant être des allergènes. Nous espérons que ces informations peuvent aider le praticien et le patient qui se posent des questions quant à la sûreté des ingrédients présents dans leur dentifrice. Une autre chose que l'on remarque est que la majorité des études utilisées dans ce travail, qui analysent la toxicité d'un ingrédient, le font soit au niveau local (sur les muqueuses orales *in vivo* ou par des cultures cellulaires), soit au niveau systémique, utilisant l'apport par ingestion. Cependant la toxicité par la voie sublinguale n'est jamais étudiée, or cet apport est probablement beaucoup plus important que l'apport digestif pour les dentifrices, qui restent en contact avec les muqueuses sublinguales pendant deux minutes deux fois par jour. Pour conclure, des études supplémentaires seraient nécessaires pour connaître la toxicité réelle des ingrédients présents dans les dentifrices, qui prendraient en compte les différentes voies de toxicité potentielles, ainsi que le contact répété avec la substance dans le temps.

## Références bibliographiques

1. Mougel A. Histoire et évolution des pâtes dentifrices : de l'hygiène à la thérapeutique [Thèse d'exercice]. [Nancy] : Université de Lorraine. Faculté d'odontologie ; 2015. 156p.
2. Journal Officiel. Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques. *J Off Repub Fr Ed Lois Decrets*. 2001 ; 48 : 2948-2953.
3. Faussier A. Les ingrédients entrant dans la composition des dentifrices : Bilan des connaissances en matière de tolérance : Création d'une base de données [Thèse d'exercice]. [Nantes] : Université de Nantes. Faculté de pharmacie ; 2013. 378 p.
4. Carrubba G. Les dentifrices commercialisés en grande et moyenne surface : aide au choix du patient [Thèse d'exercice]. [Lille] : Université du droit et de la santé de Lille 2. Faculté de chirurgie dentaire ; 2017. 81 p.
5. Amaechi BT, van Loveren C. Fluorides and non-fluoride remineralization systems. *Monogr Oral Sci*. 2013; 23: 15-26.
6. West NX, Lussi A, Seong J, Hellwig E. Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. *Clin Oral Investig*. 2013; 17 Suppl 1: S9-S19.
7. Carey CM. Tooth whitening: what we now know. *J Evid Based Dent Pract*. 2014; 14 Suppl: 70-76.
8. Zohoori FV, Duckworth RM, Omid N, O'Hare WT, Maguire A. Fluoridated toothpaste: usage and ingestion of fluoride by 4- to 6-yr-old children in England. *Eur J Oral Sci*. 2012; 120(5): 415-421.
9. Kobayashi CA, Belini MR, Italiani Fde M, Pauleto AR, Araújo JJ, Tessarolli V, et coll. Factors influencing fluoride ingestion from dentifrice by children. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2011; 39(5): 426-432.
10. Duckworth RM, Morgan SN. Oral fluoride retention after use of fluoride dentifrices. *Caries Res*. 1991; 25(2): 123-129.
11. Liebert MA. Final report on the safety assessment of sodium lauryl sulfate and ammonium lauryl sulfate. *J Am Coll Toxicol*. 1983; 2(7): 127-181.
12. Veys RJ, Baerth JH, De Boever JA. Histological changes in the hamster cheek pouch epithelium induced by topical application of sodium lauryl sulphate. *Int J Exp Pathol*. 1994; 75(3): 203-209.
13. Herlofson BB, Barkvoll P. Oral mucosal desquamation caused by two toothpaste detergents in an experimental model. *Eur J Oral Sci*. 1996; 104(1): 21-26.
14. Choi H, Shin MK, Ahn HJ, Lee TR, Son Y, Kim KS. Irritating effects of sodium lauryl sulfate on human primary keratinocytes at subtoxic levels of exposure. *Microsc Res Tech*. 2018; 81(11): 1339-1346.
15. Cvikl B, Lussi A, Gruber R. The in vitro impact of toothpaste extracts on cell viability. *Eur J Oral Sci*. 2015; 123(3): 179-185.
16. Chuang AH, Bordlemay J, Goodin JL, McPherson JC. Effect of Sodium Lauryl Sulfate (SLS) on Primary Human Gingival Fibroblasts in an In Vitro Wound Healing Model. *Mil Med*. 2019; 184 (Suppl 1): 97-101.
17. Tadin A, Gavic L, Govic T, Galic N, Zorica Vladislavic N, Zeljezic D. In vivo evaluation of fluoride and sodium lauryl sulphate in toothpaste on buccal epithelial cells toxicity. *Acta Odontol Scand*. 2019; 77(5): 386-393.
18. Sälzer S, Rosema NA, Martin EC, Slot DE, Timmer CJ, Dörfer CE, et coll. The effectiveness of dentifrices without and with sodium lauryl sulfate on plaque, gingivitis and gingival abrasion: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2016; 20(3): 443-450.
19. Alli BY, Erinoso OA, Olawuyi AB. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2019; 48(5): 358-364.
20. Ersoy M, Tanalp J, Ozel E, Cengizlier R, Soyman M. The allergy of toothpaste: a case report. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008; 36(6): 368-370.

21. Onuma K, Sato Y, Ogawara S, Shirasawa N, Kobayashi M, Yoshitake J, et coll. Nano-scaled particles of titanium dioxide convert benign mouse fibrosarcoma cells into aggressive tumor cells. *Am J Pathol.* 2009; 175(5): 2171-2183.
22. Hong F, Yu X, Wu N, Zhang YQ. Progress of in vivo studies on the systemic toxicities induced by titanium dioxide nanoparticles. *Toxicol Res (Camb).* 2017; 6(2): 115-133.
23. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Carbon black, titanium dioxide, and talc. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2010; 93: 1-413.
24. Journal Officiel. Arrêté du 17 avril 2019 portant suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO<sub>2</sub>). *J Off Repub Fr Ed Lois Decrets.* 2019 ; 97 : 20.
25. Weir A, Westerhoff P, Fabricius L, Hristovski K, von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ Sci Technol.* 2012; 46(4): 2242-2250.
26. Heringa MB, Geraets L, van Eijkeren JC, Vandebriel RJ, de Jong WH, Oomen AG. Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations. *Nanotoxicology.* 2016 10(10): 1515-1525.
27. Garcia-Contreras R, Sugimoto M, Umemura N, Kaneko M, Hatakeyama Y, Soga T, et coll. Alteration of metabolomic profiles by titanium dioxide nanoparticles in human gingivitis model. *Biomaterials.* 2015; 57: 33-40.
28. Kim DH, Kundu J, Chae IG, Lee JK, Heo JS, Chun KS. Titanium dioxide nanoparticles induce COX-2 expression through ROS generation in human periodontal ligament cells. *J Toxicol Sci.* 2019; 44(5): 335-345.
29. Hsu TY, Lin CC, Lee MD, Chang BP, Tsai JD. Titanium Dioxide in Toothpaste Causing Yellow Nail Syndrome. *Pediatrics.* 2017; 139(1): e20160546.
30. Lin YJ. Buccal absorption of triclosan following topical mouthrinse application. *Am J Dent.* 2000; 13(4): 215-217.
31. Sandborgh-Englund G, Adolfsson-Erici M, Odham G, Ekstrand J. Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *J Toxicol Environ Health A.* 2006; 69(20): 1861-1873.
32. Wang CF, Tian Y. Reproductive endocrine-disrupting effects of triclosan: Population exposure, present evidence and potential mechanisms. *Environ Pollut.* 2015; 206: 195-201.
33. Halden RU, Lindeman AE, Aiello AE, Andrews D, Arnold WA, Fair P, et coll. The Florence Statement on Triclosan and Triclocarban. *Environ Health Perspect.* 2017; 125(6): 064501.
34. Weatherly LM, Gosse JA. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2017; 20(8): 447-469.
35. Weatherly LM, Nelson AJ, Shim J, Riitano AM, Gerson ED, Hart AJ, et coll. Antimicrobial agent triclosan disrupts mitochondrial structure, revealed by super-resolution microscopy, and inhibits mast cell signaling via calcium modulation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018; 349: 39-54.
36. Koeppe ES, Ferguson KK, Colacino JA, Meeker JD. Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007-2008. *Sci Total Environ.* 2013; 445-446: 299-305.
37. Lassen TH, Frederiksen H, Kyhl HB, Swan SH, Main KM, Andersson AM, et coll. Prenatal Triclosan Exposure and Anthropometric Measures Including Anogenital Distance in Danish Infants. *Environ Health Perspect.* 2016; 124(8): 1261-1268.
38. Allmyr M, Panagiotidis G, Sparve E, Diczfalusy U, Sandborgh-Englund G. Human exposure to triclosan via toothpaste does not change CYP3A4 activity or plasma concentrations of thyroid hormones. *Basic Clin. Pharmacol.* 2009; 105: 339-344.
39. Whitford GM. Acute toxicity of ingested fluoride. *Monogr Oral Sci.* 2011; 22: 66-80.
40. Li Y, Liang CK, Katz BP, Brizendine EJ, Stookey GK. Long-term exposure to fluoride in drinking water and sister chromatid exchange frequency in human blood lymphocytes. *J Dent Res.* 1995; 74(8): 1468-1474.

41. Toma N, Horst N, Dandelooy J, Romaen E, Leysen J, Aerts O. Contact allergy caused by stannous fluoride in toothpaste. *Contact Dermatitis*. 2018; 78(4): 304-306.
42. van Amerongen CCA, de Groot A, Volkering RJ, Schuttelaar MLA. Cheilitis caused by contact allergy to toothpaste containing stannous (tin) - two cases. *Contact Dermatitis*. 2020; 83(2): 126-129.
43. de Groot A, Tupker R, Hissink D, Woutersen M. Allergic contact cheilitis caused by olaflur in toothpaste. *Contact Dermatitis*. 2017; 76(1): 61-62.
44. Guth S, Hüser S, Roth A, Degen G, Diel P, Edlund K, et coll. Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses. *Arch Toxicol*. 2020; 94(5): 1375-1415.
45. Wright JT, Hanson N, Ristic H, Whall CW, Estrich CG, Zentz RR. Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: a systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2014; 145(2): 182-189.
46. Lim TY, Poole RL, Pageler NM. Propylene glycol toxicity in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014; 19(4): 277-282.
47. Skaare A, Kjaerheim V, Barkvoll P, Rølla G. Skin reactions and irritation potential of four commercial toothpastes. *Acta Odontol Scand*. 1997; 55(2): 133-136.
48. Park J, Lee H, Park K. Mixture Toxicity of Methylisothiazolinone and Propylene Glycol at a Maximum Concentration for Personal Care Products. *Toxicol Res*. 2018; 34(4): 355-361.
49. Kowitz G, Jacobson J, Meng Z, Lucartoto F. The effects of tartar-control toothpaste on the oral soft tissues. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990; 70(4): 529-536.
50. DeLattre VF. Factors contributing to adverse soft tissue reactions due to the use of tartar control toothpastes: report of a case and literature review. *J Periodontol*. 1999; 70(7): 803-807.
51. Jacob SE, Amini S. Cocamidopropyl betaine. *Dermatitis*. 2008; 19(3): 157-160.
52. Agar N, Freeman S. Cheilitis caused by contact allergy to cocamidopropyl betaine in '2-in-1 toothpaste and mouthwash'. *Australas J Dermatol*. 2005; 46(1): 15-17.
53. Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górska M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 474: 238-251.
54. Park YD, Jang JH, Park JE, Kim JH, Kim EC, Song YJ, et coll. Analysis of parabens in dentifrices and the oral cavity. *Biomed Chromatogr*. 2014; 28(12): 1692-700.
55. Kizhedath A, Wilkinson S, Glassey J. Assessment of hepatotoxicity and dermal toxicity of butyl paraben and methyl paraben using HepG2 and HDFn in vitro models. *Toxicol In Vitro*. 2019; 55: 108-115.
56. Nair B. Final report on the safety assessment of Mentha Piperita (Peppermint) Oil, Mentha Piperita (Peppermint) Leaf Extract, Mentha Piperita (Peppermint) Leaf, and Mentha Piperita (Peppermint) Leaf Water. *Int J Toxicol*. 2001; 20 Suppl 3: 61-73.
57. Larsen KR, Johansen JD, Reibel J, Zachariae C, Pedersen AML. Symptomatic oral lesions may be associated with contact allergy to substances in oral hygiene products. *Clin Oral Investig*. 2017; 21(8): 2543-2551.
58. Andersen KE. Contact allergy to toothpaste flavors. *Contact Dermatitis*. 1978; 4(4): 195-198.
59. Audrain H, Kenward C, Lovell CR, Green C, Ormerod AD, Sansom J, et coll. Allergy to oxidized limonene and linalool is frequent in the U.K. *Br J Dermatol*. 2014; 171(2): 292-297.
60. Andersson M, Hindsén M. Rhinitis because of toothpaste and other menthol-containing products. *Allergy*. 2007; 62(3): 336-337.
61. Ravichandran C, Badgujar PC, Gundev P, Upadhyay A. Review of toxicological assessment of d-limonene, a food and cosmetics additive. *Food Chem Toxicol*. 2018; 120: 668-680.

## Références bibliographiques électroniques

62. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. Dentifrice [Internet]. 2012 [Consulté le 18/03/20]. Disponible sur : <https://www.cnrtl.fr/etymologie/dentifrice>
63. Larousse. Dentifrice [Internet]. [Consulté le 18/03/20]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dentifrice/23648>
64. ISO (Organisation mondiale de normalisation). ISO 11609:2017(fr) Médecine bucco-dentaire – Dentifrices – Exigences, méthodes d'essai et marquage [Internet]. [Consulté le 20/03/20]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:11609:ed-3:v1:fr>
65. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Produits cosmétiques [Internet]. 2017 [Consulté le 20/03/20]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques>
66. Code la Santé publique. Article L.5111-1. [Internet]. 2007 [Consulté le 20/03/20]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689867](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867)
67. Personal Care Products Council. INCI [Internet]. 2020 [Consulté le 24/04/20]. Disponible sur : <https://www.personalcarecouncil.org/resources/inci/>

## **BRIGONNET Sarah – Les dentifrices : aspects toxicologiques**

Nancy 2021 : 71 pages. 0 figures ; 9 tableaux.

Th. Chir Dent : Nancy 2021

### **Mots-clefs :**

- Dentifrice
- Ingrédients
- Toxicité

### **Résumé :**

Le dentifrice, notamment fluoré, est un produit d'hygiène bucco-dentaire utilisé couramment et recommandé par les instances, les sociétés scientifiques et les organisations en santé. Afin d'en améliorer leur caractéristique et leur performance, selon les allégations de l'industriel, différents produits sont rajoutés. Actuellement, en France, on observe une tendance vers l'utilisation de produits plus sains.

Au cours de ce travail, après avoir rappelé ce qu'est un dentifrice nous identifierons les ingrédients inclus dans les produits disponibles sur le marché français. Ensuite, nous analyserons par une revue bibliographique les risques toxicologiques des différents ingrédients contenus dans le dentifrice pour nos patients. Nous présenterons les résultats sous forme de fiches synthétiques informatives, notamment pour éclairer le choix d'un « bon dentifrice ».

### **Membres du jury :**

<u>Président</u> :	Pr Pascal AMBROSINI
<u>Membre</u> :	Dr David JOSEPH
<u>Membre</u> :	Dr Claire JURAS
<u>Directeur de thèse</u> :	Dr Kazutoyo YASUKAWA

### **Adresse de l'auteur :**

Sarah BRIGONNET  
4 rue des capucines  
25000 BESANCON

Vu la demande du doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine sur le rapport du jury :

Président : P. AMBROSINI – Professeur des universités  
Membre du jury : K. YASUKAWA – Maître de conférences des universités (Directeur de thèse)  
Membre du jury : D. JOSEPH – Maître de conférences des universités  
Membre du jury : C. EGLOFF-JURAS – Maître de conférences des universités

le président de l'université de Lorraine autorise

**Madame Sarah BRIGONNET**

née à BESANÇON (Doubs) le 12 juillet 1994,

à soutenir et imprimer sa thèse en vue d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire intitulée :

**« LES DENTIFRICES : ASPECTS TOXICOLOGIQUES »**

Nancy, le 26 novembre 2020

N° autorisation : 11543c

Le président de l'université de Lorraine



P. MUTZENHARDT