



L'implication des récepteurs stéroïdiens dans l'hypominéralisation molaire et incisive

Katia Jédéon

► To cite this version:

Katia Jédéon. L'implication des récepteurs stéroïdiens dans l'hypominéralisation molaire et incisive. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03406015

HAL Id: dumas-03406015

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03406015>

Submitted on 27 Oct 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.



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

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE
5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année

N°

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le

par **Katia JEDEON**

**L'IMPLICATION DES RÉCEPTEURS STÉROÏDIENS DANS
L'HYPOMINÉRALISATION MOLAIRE ET INCISIVE**

Dirigée par Mme la Docteure Sylvie BABAJKO
et M. le Professeur Pierre COLON

JURY

M. le Professeur Pierre COLON	Président
Mme la Docteure Samantha ELBHAR	Assesseur
Mme la Docteure Aline HARTMANN	Assesseur
Mme la Docteure Caroline MOCQUOT	Assesseur
Mme la Docteure Nelly PRADELLE	Assesseur
Mme la Docteure Solène VO QUANG	Assesseur
Mme la Docteure Sylvie BABAJKO	Membre Invité

UNIVERSITÉ DE PARIS

Présidente de l'Université :	Mme la Professeure Christine CLERICI
Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie Garancière :	Mme la Professeure Ariane BERDAL
Directrice Générale des Services :	Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

M. le Professeur Pierre COLON	Président
Mme la Docteure Samantha ELBHAR	Assesseur
Mme la Docteure Aline HARTMANN	Assesseur
Mme la Docteure Caroline MOCQUOT	Assesseur
Mme la Docteure Nelly PRADELLE	Assesseur
Mme la Docteure Solène VO QUANG	Assesseur
Mme la Docteure Sylvie BABAJKO	Membre Invité

M. le Professeur Pierre COLON

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pour m'avoir fait l'honneur d'être mon co-directeur de thèse et de présider ce travail, pour votre aide et vos précieux conseils dans l'approfondissement de mes connaissances cliniques et pour votre partage d'expérience sur le parcours hospitalo-universitaire. Soyez assuré de toute ma gratitude et de ma reconnaissance les plus sincères.

Mme la Docteure Samantha ELBHAR

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalo-Universitaire

Je vous présente toute ma gratitude pour avoir accepté de siéger dans le jury de ma thèse et pour votre soutien. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Mme la Docteure Aline HARTMANN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Je tiens à vous exprimer mes remerciements les plus profonds pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de ma thèse, pour votre encadrement et disponibilité en clinique, pour votre écoute, pour vos conseils et pour votre soutien inestimable tout le long de ces années d'études. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.

Mme la Docteure Caroline MOCQUOT

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalo-Universitaire

Je tiens à vous remercier pour avoir accepté d'être parmi les membres de mon jury de thèse, pour votre disponibilité, pour les conseils et les échanges de connaissances scientifiques et cliniques qui m'ont permis de progresser tant à l'hôpital Saint Antoine qu'à l'hôpital Rothschild.

Mme la Docteure Nelly PRADELLE

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Je souhaite vous adresser ma gratitude et toute ma reconnaissance pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de ma thèse, pour toutes nos discussions encourageantes et pour vos enrichissants conseils qui m'ont accompagné tout au long de ma formation.

Mme la Docteure Solène VO QUANG

Docteur en Médecine
Assistant Hospitalo-Universitaire

Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, pour votre motivation et disponibilité, pour votre aide et vos conseils en clinique, pour votre soutien intellectuel et moral et surtout pour votre enthousiasme et votre dynamisme.

Mme la Docteure Sylvie BABAJKO

Directeur de Recherche
Diplôme de Doctorat

Je voudrais tout d'abord vous adresser toute ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'être ma directrice de thèse, pour votre disponibilité, pour vos qualités pédagogiques et scientifiques et surtout pour vos judicieux conseils, qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	2
2. FORMATION DE L'ÉMAIL DENTAIRE.....	4
2.1 EMBRYOLOGIE.....	4
2.2 PROCESSUS DE L'AMELOGENESE.....	6
2.2.1 Différenciation des améloblastes.....	7
2.2.2 Composition de l'émail.....	11
3. HYPOMINÉRALISATION MOLAIRE ET INCISIVE (MIH).....	15
3.1 DEFINITION DU MIH.....	17
3.2 TERMINOLOGIE.....	17
3.3 ASPECTS CLINIQUES.....	18
3.4 CRITERES DE DIAGNOSTIC.....	18
3.5 PREVALENCE.....	20
3.6 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	22
3.7 CLASSIFICATION SELON LA SEVERITE.....	25
3.8 CLASSIFICATION SELON LA SELECTIVITE.....	26
3.9 FACTEURS ETIOLOGIQUES PROPOSES.....	27
3.9.1 Cinétique de la formation de l'émail.....	27
3.9.2 Evénements de la période prénatale.....	28
3.9.3 Evénements de la période périnatale.....	28
3.9.4 Evénements de la période postnatale.....	28
4. RÉGULATIONS HORMONALES DE L'AMÉLOGENÈSE.....	32
4.1 METABOLISME DU CALCIUM ET DE LA VITAMINE D.....	32
4.2 HORMONE DE CROISSANCE.....	35
4.3 HORMONES STEROÏDIENNES CORTICOÏDES.....	36
4.4 HORMONES THYROÏDIENNES.....	37
4.5 HORMONES STEROÏDIENNES SEXUELLES.....	38
4.6 RECEPTEURS STEROÏDIENS.....	38
4.7 AMELOBLASTES ET RECEPTEURS STEROÏDIENS.....	40
5. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ALTÉRANT L'AMÉLOGENÈSE EN IMPLIQUANT LES RÉCEPTEURS STÉROÏDIENS.....	43
5.1 DEFINITION.....	43
5.2 REPERTOIRE ET CLASSIFICATION.....	44
5.3 MODES D'ACTION.....	47
5.4 BISPHENOL A.....	49
5.5 BIPHENYLS POLYCHLORES PCB.....	58
5.6 DIOXINES.....	59
5.7 FLUOR.....	61
5.8 LA GÉNISTÉINE.....	62
5.9 LA VINCLOZOLINE.....	64
5.10 EFFETS COCKTAILS.....	66
6. LIEN ENTRE LE MIH ET LES AUTRES PATHOLOGIES IMPLIQUANT LES RÉCEPTEURS STÉROÏDIENS.....	68
7. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	69
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70

1. INTRODUCTION

Les anomalies de développement amélaire acquises, notamment le MIH (Molar Incisor Hypomineralization), touchent sélectivement les premières molaires et les incisives permanentes contrairement aux défauts génétiques qui touchent toutes les dents temporaires et permanentes. Elles constituent un véritable problème émergent de santé publique avec des prévalences de l'ordre de 15% en moyenne. Plus de 90 facteurs différents, d'ordre systémique, médical, génétique et environnemental, ont été évoqués dans la littérature pouvant contribuer au MIH. De nombreuses études ont été réalisées sur le sujet ces dernières années, mais elles ne permettent pas d'aboutir à une conclusion.

Le fait que le MIH affecte les dents en cours de minéralisation autour de la naissance et pendant les premières années de vie, suggère l'implication de facteurs causaux environnementaux dans une fenêtre temporelle spécifique. Parmi les agents environnementaux proposés, on trouve les perturbateurs endocriniens (PE). Ce sont des substances ou mélanges exogènes qui modifient la ou les fonctions du système endocrinien entraînant par conséquent des effets néfastes sur la santé d'un organisme exposé ou de sa descendance (Organisation Mondiale de la Santé, 2002). Les PE sont de petites molécules qui peuvent partager des homologies structurales avec des hormones stéroïdiennes et sont capables de perturber les axes stéroïdiens. Les hormones stéroïdiennes (telles que les œstrogènes, les androgènes ou les corticoïdes) transmettent leurs effets grâce à des récepteurs intracellulaires modulant la transcription de leurs gènes cibles. La plupart de ces récepteurs stéroïdiens sont exprimés par les améloblastes à des niveaux variant en fonction de leur état de différenciation et de leur fonction. Beaucoup de facteurs causaux du MIH, dont les PE (bisphénol A, dioxine, PCB), les corticoïdes anti-inflammatoires, les carences en vitamines (A et D) impliquent la grande famille des récepteurs stéroïdiens. Les récepteurs stéroïdiens apparaissent ainsi comme les éléments communs capables de moduler l'expression de gènes clés de l'émail contrôlant la synthèse de l'émail dont les perturbations peuvent conduire à une hypominéralisation de l'émail.

L'objectif de cette thèse est d'analyser leur implication dans l'amélogénèse à travers une revue de littérature et de décrire les voies mécanistiques potentielles qui pourraient expliquer le MIH. Après un rappel sur l'amélogénèse, le MIH et les modulations de l'amélogénèse par les hormones stéroïdiennes et les PE seront décrits. Les éventuels mécanismes d'action de chacun des facteurs étiologiques du MIH seront ensuite développés pour conclure sur le rôle des récepteurs stéroïdiens dans l'hypominéralisation amélaire avec de nouvelles perspectives sur le lien entre le MIH et les autres pathologies impliquant les récepteurs stéroïdiens.

2. FORMATION DE L'ÉMAIL DENTAIRE

2.1 Embryologie

L'origine phylogénétique de la denture, impliquant l'apparition d'une matrice extracellulaire minéralisable, remonte à plus de 400 millions d'années. La plupart des mammifères possèdent une denture hétérodonte, c'est-à-dire que les dents, par leur morphologie, se différencient en plusieurs classes : incisives, canines, prémolaires, molaires. Cependant, il existe de considérables variations inter-espèces (Ruch 1989).

Tandis que certains vertébrés, tels que les poissons et les reptiles, peuvent renouveler leurs dents tout au long de la vie, les mammifères ont largement perdu cette capacité de régénération dentaire. Les mammifères remplacent leurs dents au plus une fois, ce qui se traduit chez l'homme par un ensemble de dents temporaires et un ensemble ultérieur de dents permanentes (Smith 2003). Ils sont ainsi appelés diphyodontes. Chez les rongeurs, notamment chez la souris et le rat, principal modèle expérimental d'étude du processus de développement dentaire, il n'y a pas de dents de remplacement. Ils sont monophyodontes au niveau des molaires alors que leurs incisives sont à croissance continue (Van Nievelt et Smith 2005).

Néanmoins, les étapes initiales de l'odontogenèse présentent des analogies entre différentes espèces de mammifères. Le développement du germe dentaire semble impliquer des mécanismes de contrôle conservés au cours de l'évolution. Au niveau histomorphologique, l'odontogenèse humaine débute pendant les premiers stades du développement cranio-facial et s'achève vers 18-25 ans avec la fin de l'édification radiculaire de la 3^{ème} molaire permanente ou dent de sagesse. C'est un processus long, classiquement subdivisé en plusieurs stades, impliquant des territoires spécifiques de l'épithélium oral et du mésenchyme sous-jacent (Ruch 1989).

Vers le 37^{ème} jour du développement embryonnaire humain, la formation de la lame dentaire des dents temporaires ou lame dentaire primaire se met en place. C'est à partir de cette dernière que va se développer la lame dentaire secondaire à l'origine des dents de

remplacement suite à de multiples interactions épithélio-mésenchymateuses (Ruch 1989; Thesleff 2003; Nanci 2012). Le développement dentaire se poursuit ensuite par une succession de trois principaux stades : le bourgeon (bud), la cupule (cap) et la cloche (bell). Ces termes décrivent les modifications morphologiques et non pas fonctionnelles du développement du germe dentaire (Figure 1) (Nanci 2012).

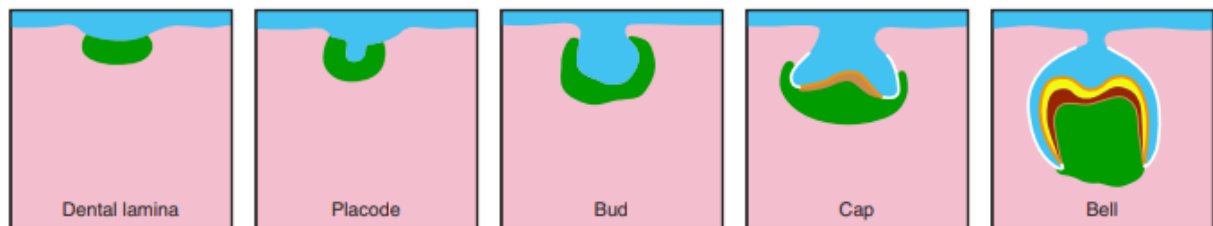


Figure 1 : Les principaux stades de la formation de la dent. L'épithélium dentaire est représenté en bleu alors que le mésenchyme est représenté en vert. Au stade de la cloche, l'émail est représenté en jaune et la dentine en marron (Lacruz 2017).

Le développement des deux dentitions, déciduales et permanentes, s'effectue globalement de la même façon mais à des moments différents (Figure 2). La dentition primaire est initiée entre 6 et 8 semaines du développement embryonnaire alors que la dentition de remplacement se développe entre la 20^{ème} semaine *in utero* et 10 mois après la naissance, et les molaires permanentes entre la 20^{ème} semaine *in utero* (1^{ère} molaire) et l'âge de 5 ans (3^{ème} molaire) (Nanci 2012a, Lacruz 2017).

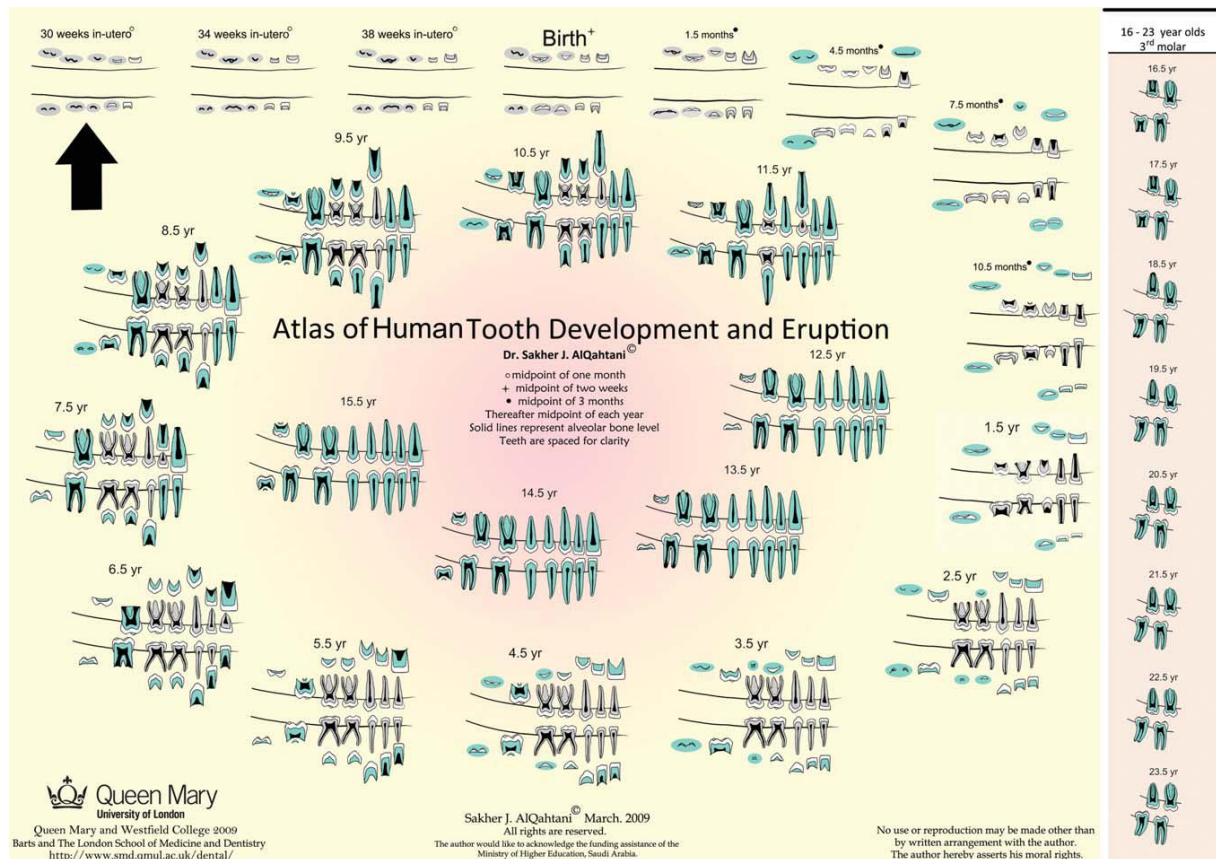


Figure 2 : Atlas du développement et de l'éruption des dents humaines. La flèche indique le point de départ. La dentine est présentée en gris pour les dents temporaires et en vert pour les dents permanentes (Alqahtani et al. 2010).

2.2 Processus de l'amélogénèse

L'amélogénèse est le processus de formation de l'émail. Ce processus, accompli par les améloblastes, se fait en deux phases principales intimement liées : 1) la production de la matrice organique et sa minéralisation partielle immédiate ; 2) la dégradation des protéines matricielles une fois l'épaisseur finale de l'émail atteinte. La minéralisation de cette matrice permet d'atteindre approximativement 96% de minéral du poids total de l'émail. Ainsi, l'émail constitue la structure la plus minéralisée de l'organisme. C'est la phase de maturation. Les améloblastes sont perdus pendant l'éruption de la dent. L'émail est donc une structure acellulaire non renouvelable. Cette limitation est compensée par une organisation structurale complexe permettant à l'émail d'acquérir les propriétés de dureté et de résistance optimales.

2.2.1 Différenciation des améloblastes

La différenciation des améloblastes commence au niveau des futures pointes cuspidiennes et se poursuit tout le long de la pente cuspidienne et de la couronne. Nous distinguons classiquement cinq stades au cours de la vie des améloblastes. Dans chaque stade, l'améloblaste se développe et se modifie tant dans sa forme que dans sa fonction (Figure 3).

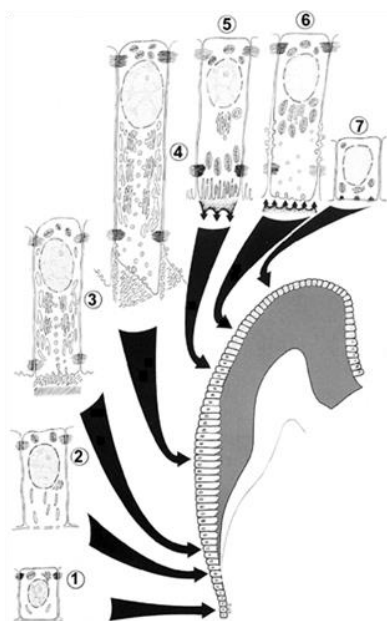


Figure 3: Représentation schématique des divers stades fonctionnels des améloblastes. 1: stade morphogénétique, 2: stade d'histodifférenciation, 3: stade initial de sécrétion, 4: stade de sécrétion (prolongements de Tomes), 5: stade de maturation (améloblastes à bord plissé), 6: stade de maturation (améloblastes à bord lisse), 7: stade de protection.

1- STADE DE PRE-SECRETION

Le terme de pré-sécrétion est utilisé pour caractériser les améloblastes avant la sécrétion de l'émail. Cette étape regroupe les stades morphogénétique et d'histodifférenciation.

2- STADE DE SECRETION

Les améloblastes atteignent leur hauteur maximale au cours de cette phase et sont bien alignés en palissade et reliés entre eux par des complexes jonctionnels qui jouent un rôle important dans l'amélogénèse en contrôlant les flux ioniques notamment.

Il existe deux sites de sécrétion chez l'améloblaste : l'un associé aux prismes et l'autre associé à l'émail interprismatique. La partie proximale du prolongement de Tomes est responsable de la sécrétion et de l'orientation de l'émail interprismatique, tandis que la partie distale sécrète et organise l'émail des prismes (Figure 4 A). L'organisation de l'émail reflète l'orientation des améloblastes au cours de la phase de sécrétion.

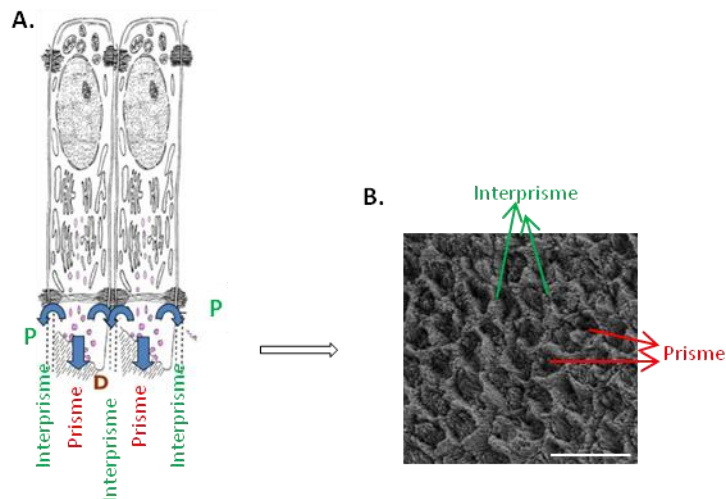


Figure 4: Formation de l'émail. **A.** Schéma représentant les sites de sécrétion de l'améloblaste. **B.** Émail humain (première molaire permanente) observé sous microscope électronique à balayage, montrant la structure prismatique et interprismatique. P: proximal, D: distal. Barre d'échelle: 10 μ m.

La couche initiale d'émail ne contient pas de prismes et est par conséquent nommée couche aprismatique interne. Elle est en continuité avec l'émail interprismatique qui apparaît d'abord comme des projections entre les parties proximales des prolongements de Tomes. Ces projections, dans les trois dimensions, entourent alors la partie proximale qui les sécrète. La surface de l'émail en formation observée en microscopie électronique à balayage montre des cavités délimitées par l'émail interprismatique (Figure 4 B). Ces cavités sont d'abord occupées par la partie distale du prolongement de Tomes puis ultérieurement par le prisme d'émail.

Le réseau des prismes et de substance interprismatique forme la couche prismatique de l'émail. Cette couche peut être divisée en émail interne et externe. Au cours de la formation de l'émail externe, la partie distale du prolongement de Tomes change de forme et d'orientation. Ce changement correspond à une modification dans la direction des prismes dans cette zone. Quand la couche prismatique est terminée, la partie distale du

prolongement de Tomes disparaît ; sa partie proximale persiste et l'améloblaste sécrète une dernière couche d'émail aprismatique. Cette couche d'émail finale, tout comme la couche initiale, est en continuité avec l'émail interprismatique. Elle est d'une épaisseur de 30 µm et est plus souvent présente dans les régions cervicales qu'au niveau des cuspidés. Son absence sur certaines dents permanentes est liée à l'usure.

En résumé, l'événement important de cette étape est le développement de la partie distale du prolongement de Tomes qui permet aux améloblastes d'élaborer l'épaisseur totale de l'émail.

3- STADE DE TRANSITION

Quand l'épaisseur totale de l'émail immature est sécrétée, les améloblastes subissent brutalement des modifications morphologiques importantes pour se préparer à la phase suivante. Pendant cette brève phase de transition, les améloblastes se raccourcissent et leurs organites occupent un volume plus petit. Une partie des améloblastes disparaît par apoptose (Smith et Warshawsky 1977; Nanci 1989). Les signaux responsables de ces modifications de morphologie et de fonction sont encore peu connus.

4- STADE DE MATURATION

Le terme "maturation de l'émail" regroupe différents processus, mais il est le plus souvent associé à la croissance des cristaux entraînant le durcissement physique de l'émail avant l'éruption de la dent (Brookes et al 1995; Aoba 1996).

À ce stade, les améloblastes alternent entre un bord distal plissé et un bord distal lisse (Figure 5). Cette modulation est intimement liée au maintien d'un environnement favorable à la minéralisation des cristaux et vise à empêcher leur déminéralisation par la suite. Les échanges ioniques (notamment de calcium et de bicarbonate) nécessaires à la croissance des cristaux s'effectuent essentiellement par les améloblastes à bord plissé (McKee 1989). Ceux à bord lisse, vont assurer l'élimination de l'eau et des fragments peptidiques obtenus par dégradation enzymatique. Au cours de cette phase, la dégradation des protéines amélaire est principalement assurée par des enzymes sécrétées par les améloblastes.

La formation amélaire est un processus lent qui peut durer 4-5 ans pour achever la formation de la couronne de certaines dents permanentes humaines. Deux tiers de ce temps sont consacrés à la phase de maturation de l'amélogenèse. On estime la vitesse de minéralisation à 0,1 mm / jour.

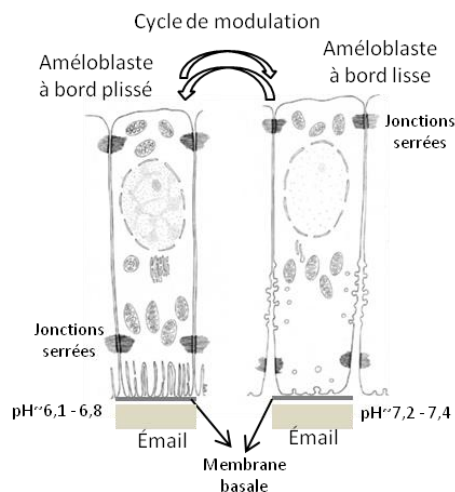


Figure 5: Cycle de modulation des améloblastes pendant la phase de maturation (Nanci, 2012b - modifié).

5- STADE DE PROTECTION

Seuls 50% des améloblastes de départ arrivent à ce stade, l'autre moitié étant perdue par apoptose pendant les phases de transition et de maturation, comme décrit précédemment (Smith et Warshawsky 1977).

Lorsque l'émail est complètement mature, les améloblastes se raccourcissent et ne font plus d'échanges ioniques avec la matrice amélaire maintenant complètement minéralisée. Ils forment à ce stade l'épithélium adamantin réduit qui couvre l'émail et joue un rôle de protection.

Cette couche de protection est perdue pendant l'éruption dentaire. La dernière vague apoptotique des améloblastes s'effectue à ce stade. Les améloblastes situés au niveau incisal de la couronne, fusionnent avec l'épithélium buccal. Ils forment, chez l'humain, une structure résiduelle, la cuticule endogène de Nasmyth, couche résiduelle qui sera déchirée et

éliminée rapidement après la mise en place de la dent sur l'arcade (Sasaki et al. 1990). Ceux qui sont situés au niveau cervical, interagissent avec l'épithélium buccal pour former l'épithélium jonctionnel du parodonte (Shibata et al. 1995).

2.2.2 Composition de l'émail

- La phase organique

La matrice organique de l'émail est une matrice non collagénique. Elle est constituée de diverses protéines amélaire. Nous distinguons deux classes de protéines amélaire matricielles : les amélogénines et les non-amélogénines. Les amélogénines constituent environ 90% de la matrice organique, alors que les 10% restants regroupent l'énaméline, l'améloblastine et la tuftéline. Elles sont rapidement dégradées et par conséquent, ne s'accumulent pas au cours du temps (Simmer et al., 2017). Toutes ces protéines sont étroitement impliquées dans le processus de minéralisation et de croissance des cristallites (Lignon et al., 2015). L'amélotine et l'ODAM (odontogenic ameloblast-associated) sont deux protéines amélaire récemment décrites (Moffatt et al. 2006).

La matrice protéique bien qu'essentielle pour la minéralisation de l'émail, est dégradée par protéolyse enzymatique pour permettre la minéralisation complète de l'émail. Deux enzymes sont principalement responsables de cette dégradation: l'énamélysine et la kallikréine 4. L'énamélysine (MMP20) appartient à la famille des Matrix Metalloproteinases (MMP) et est impliquée dans le processus de dégradation à court terme des nouvelles protéines amélaire sécrétées. La kallikréine 4 (KLK4) est une protéase à sérine (auparavant nommée enamel matrix serine protease 1) intervenant plus particulièrement pendant la phase de maturation. Les deux protéases sont sécrétées sous forme latente de pro-enzymes. Leur processus d'activation est encore mal défini (Nanci 2012; Simmer et al. 2017).

- La phase minérale

Quels que soient l'espèce ou le type de la dent, le processus de minéralisation amélaire est identique (Robinson et al. 1995). La plus petite unité composant l'émail est le monocristal d'hydroxyapatite (HAp). Un ensemble de monocristaux d'HAp s'assemble pour former un cristallite de section hexagonale (Figure 6). Entre le monocristal d'hydroxyapatite et le cristallite, on passe d'une nanostructure de ~ 10 Å à une microstructure amélaire de ~ 500 Å. La hauteur du cristallite dépasse 2000 à 10000 Å, et il n'y a aucune raison pour qu'un cristallite initié à la jonction amélo-dentinaire ne puisse traverser totalement l'épaisseur de l'émail. Les cristallites se réunissent par la suite pour former les prismes et les interprismes (Figure 6). Ils ont une disposition en éventail dans les prismes et forment un angle de 60° environ entre prismes et interprismes alors que dans les bordures interne et externe d'émail non prismatique, ils sont globalement parallèles les uns aux autres (Goldberg 2007).

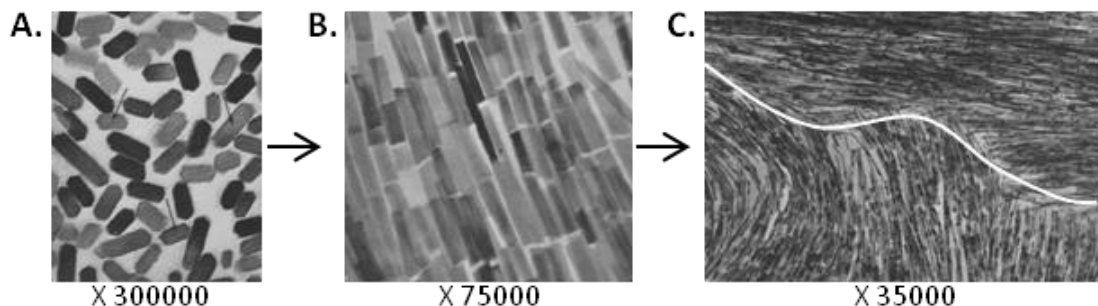


Figure 6: Étapes progressives de la croissance des cristallites amélares observées par microradiographie sur coupes transversales d'incisive de rat. **A.** Forme hexagonale des cristaux d'hydroxyapatite. **B.** Rangées de cristallites orientés parallèlement à leur grand axe dans le plan de la coupe. **C.** Cristallites matures orientés dans les prismes amélares. Le plan de coupe est parallèle aux rangées de cristallites dans la moitié inférieure et perpendiculaire aux rangées dans la moitié supérieure de la micrographie (Nylen et al. 1963 - modifié).

La formation de ces structures nécessite des échanges ioniques finement contrôlés (Figure 7). Les concentrations de calcium et de phosphore (principaux éléments du cristal d'hydroxyapatite) commencent à augmenter au début de la phase de maturation pour atteindre leur maximum à la fin de cette phase. Le carbonate diminue progressivement de la phase de sécrétion jusqu'à la phase de maturation. Le fluor et le magnésium commencent à s'incorporer dans la matrice amélaire pendant la phase de transition, atteignent leur pic au

début de la phase de maturation puis diminuent tout le long de la phase de maturation. Le fluor favorise la formation d'hydroxyapatite (effet systémique) et par conséquent des cristaux bien ordonnés. Le carbonate et le magnésium jouent un rôle opposé à celui du fluor. L'effet de leur accumulation dans la matrice n'est pas clair mais traduit une qualité d'émail amoindrie (Robinson et al. 1995). Il est important de noter que l'émail n'est pas minéralisé d'une façon homogène. La couche superficielle est la plus minéralisée. Le degré de minéralisation diminue vers la jonction amélo-dentinaire pour réaugmenter dans la couche la plus profonde (Suga 1989).

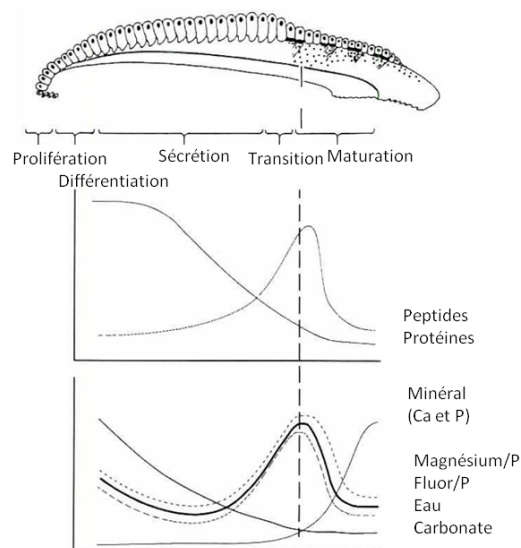


Figure 7: Contenus minéral et organique de la matrice amélaire au cours de l'amélogenèse de l'incisive de rat. La ligne pointillée verticale indique le début de la maturation [Robinson et al., 1995 - modifié].

Ces échanges sont assurés par les pompes échangeuses d'ions, notamment les CFTR (Cystic Fibrosis conductance Transmembrane conductance Regulator), CLCN (Chloride Channels) et les CA (Carbonic Anhydrases) (Yin et al. 2015). Le maintien du pH à travers des échangeurs de protons sont également indispensables pour assurer et maintenir le processus de minéralisation puisque l'agencement des cristaux d'hydroxyapatite libère des protons et acidifie donc le milieu. L'homéostasie est assurée par les échangeurs de la famille NHE1 (Sodium Hydrogen Exchanger 1), SLC26A4 (Solute Carrier Family 26A4) ou pendrine et SLC24A (Figure 8) (Bronckers et al. 2011; Hu et al. 2012; Lacruz et al. 2012).

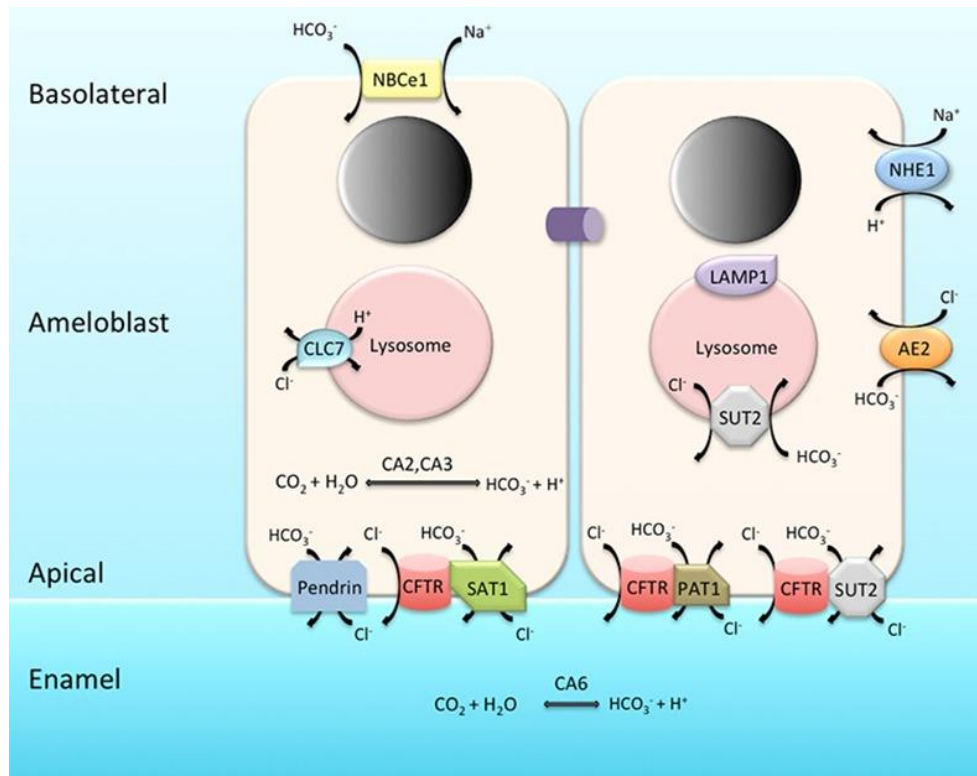


Figure 8: Représentation schématique illustrant la distribution des principaux régulateurs de pH dans les améloblastes au stade de maturation (Yin et al. 2015).

En conclusion, quand la totalité de l'épaisseur de l'émail (partiellement minéralisée) est sécrétée, une quantité additionnelle accrue de minéral est incorporée dans cette couche parallèlement à l'élimination des protéines et de l'eau. Ce processus résulte en la formation de la structure la plus minéralisée de l'organisme (~96% de minéral, 3,2% d'eau et 0,8% de matière organique).

3. HYPOMINÉRALISATION MOLAIRE ET INCISIVE (MIH)

Les deux principaux défauts de développement de l'émail dentaire sont l'hypoplasie et l'hypominéralisation. L'hypoplasie est définie comme étant un défaut quantitatif de l'émail alors que l'hypominéralisation comme étant un défaut qualitatif (Suckling 1989).

➤ Hypoplasie

L'hypoplasie se manifeste sous forme de régions localisées dépourvues d'émail ou sous forme d'une absence totale de la couche d'émail. L'émail adjacent aux lésions peut être mou (Figure 9 A). Ces manifestations sont généralement symétriques ou isolées et elles sont souvent le résultat de dérégulations intervenant dans la phase de sécrétion. Les améloblastes impliqués sont soit inactifs, soit dégénérés (après induction de la dentine). Une autre possibilité est que la matrice organique synthétisée n'est pas propice à l'initiation des cristallites (Nanci 1989).

➤ Hypominéralisation

L'hypominéralisation se manifeste sous forme de taches blanchâtres ou brunâtres dans l'émail qui est d'épaisseur normale. Ces opacités peuvent être soit diffuses soit bien délimitées, et leur distribution est souvent asymétrique (Figure 7B). Le développement de ces manifestations peut être la conséquence de perturbations intervenant dans la phase de sécrétion comme dans la phase de maturation. Les zones opaques hypominéralisées se caractérisent soit par moins de cristaux initiés au cours de la sécrétion, soit par des cristaux plus petits. Dans certains cas, un défaut de résorption de la matrice organique du fait de la mutation des gènes codant KLK4 ou MMP20 provoque des zones riches en matière organique (Bartlett et Simmer 2014).

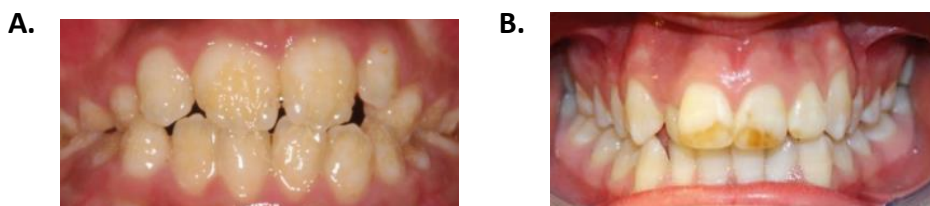


Figure 9. A. Émail hypoplasie B. Émail hypominéralisé (Patel A. et al. 2019)

Les facteurs étiologiques peuvent être génétiques ou environnementaux.

- Facteurs génétiques

Les amélogénèses imparfaites héréditaires (AIH) sont un exemple d'anomalie de formation de l'émail d'origine héréditaire. Présentées sous différentes formes cliniques (AIH hypoplasique, AIH hypomature, AIH hypocalcifiée), elles touchent autant les dents temporaires que les dents permanentes. Leur prévalence varie de 1/700 à 1/14000 selon les études considérées. Elles sont dues aux mutations de différents gènes intervenant dans le processus de formation amélaire codant les protéines amélares matricielles, les enzymes de dégradation, les échangeurs ioniques, les jonctions épithéliales ou autres facteurs de transcription (Wright et al. 2006; Gadhia et al. 2012).

D'autres pathologies amélares sont également décrites comme manifestations syndromiques. À titre d'exemple, le syndrome tricho-dento-osseux présente des défauts des cheveux, des ongles, de l'os et de l'émail (Atar et Körperich 2010). Le syndrome émail rein est aussi un autre exemple caractérisé par une amélogénèse imparfaite hypoplasique et une néphrocalcinose (de la Dure-Molla et al. 2014)

- Facteurs environnementaux

Les améloblastes peuvent être sensibles à différents facteurs au cours du long processus d'amélogénèse. Leur stade de différenciation, la durée et l'intensité de la perturbation à laquelle ils sont soumis, déterminent le type de pathologie amélaire développée (Suckling, 1989). En conséquence, les défauts peuvent concerner une zone définie ou toute la surface de l'émail en s'étendant sur une partie ou sur toute l'épaisseur de ce dernier. De même, ils peuvent être localisés, sur quelques dents, ou généralisés à toute la dentition. La distribution de ces défauts peut également être symétrique ou asymétrique par rapport à la ligne médiane de la denture (Brook *et al.*, 1997). Parmi les facteurs environnementaux modifiant l'activité des améloblastes et impactant l'émail, le fluor est sans doute celui qui a été le plus étudié. Tous ces facteurs seront détaillés ultérieurement.

D'autres étiologies d'origine systémique comme l'hypocalcémie, l'hypoxie, l'infection associée à de la fièvre, la fréquente prise d'antibiotiques dans la période périnatale peuvent être associées à l'hypoplasie alors que la maladie rénale, le syndrome néphrotique ainsi que

la carence en vitamine D sont associées à l'hypominéralisation (Patel A. et al. 2019).

3.1 Définition du MIH

Le terme « Molar Incisor Hypomineralisation » ou « MIH » est défini comme étant une hypominéralisation d'origine systémique atteignant une à quatre premières molaires permanentes associées ou non à une atteinte des incisives permanentes (Weerheijm 2001, 2003b, 2004).

L'atteinte des deuxièmes molaires déciduales ou temporaires ainsi que l'atteinte de la pointe cuspidienne de la canine définitive ou permanente ont été rapportées dans la littérature (Weerheijm 2001 ; Willmott 2008). Une étude épidémiologique prospective récente a démontré que plus l'atteinte des deuxièmes molaires temporaires est sévère, plus le risque d'avoir un MIH est important. Ainsi, les deuxièmes molaires temporaires peuvent servir de moyen de prédiction d'un éventuel MIH (Elfrink et al. 2012).

Une caractéristique remarquable du MIH est l'absence de symétrie ; l'atteinte d'hypominéralisation diffère de par la taille et la localisation d'une dent à l'autre. Cependant, plus l'atteinte d'une dent est sévère, plus le risque que la dent contro-latérale soit atteinte est important (Weerheijm 2004 ; Calderara 2005).

3.2 Terminologie

Ce défaut amélaire a été décrit depuis de nombreuses années dans la littérature sous différents termes. Les synonymes les plus souvent employés étaient :

- émail tacheté non endémique (Jackson 1961)
- hypominéralisation idiopathique de l'émail des premières molaires (Koch et al. 1987)
- «cheese molars» (van Amerongen et Kreulen, 1995)
- hypominéralisation des premières molaires permanentes non-provoquée par le fluor (Leppäniemi et al., 2001)
- hypominéralisation molaires-incisives (Weerheijm et al., 2001).

Suite à un consensus lors du 6^{ème} congrès annuel de l'Académie européenne d'odontologie pédiatrique (EAPD) en 2003 à Athènes, la terminologie « Molar Incisor Hypomineralisation » ou « MIH », citée la première fois par Weerheijm K.L. *et al.*, en 2001, a été définitivement adoptée par la communauté dentaire scientifique internationale (Weerheijm et al., 2003b).

3.3 Aspects cliniques

Un examen clinique rigoureux est indispensable pour faire le diagnostic du MIH. Les défauts d'hypominéralisation peuvent aller de simples opacités bien délimitées de l'émail jusqu'à des pertes sévères de structure. Les opacités délimitées de moins de 2 mm de diamètre ne sont pas incluses dans les critères de diagnostic du MIH (Leppäniemi 2001 ; Jälevik 2001 ; Calderara 2005). La sévérité de l'atteinte a non seulement un impact sur l'étendue des lésions mais aussi sur leur couleur qui peut aller du blanc crème au jaune brun avec une démarcation nette et précise entre l'émail sain et l'émail affecté (Baroni et Marchionni 2011). Il a été suggéré que les taches de couleur jaune brun sont plus sévères que les opacités de couleur blanc crème (Chawla et al. 2008 ; Da Costa-Silva et al. 2011). Ainsi, la couleur de la lésion pourrait prédire la gravité de la pathologie (Farah et al. 2010a).

Dans les cas les plus sévères, des pertes de substance précoces post-éruptives ont été notées. L'émail, plus fragile, se fracture facilement sous les forces de mastication exposant ainsi la dentine et augmentant par conséquent, la sensibilité et le risque carieux (Kilpatrick 2009). L'atteinte des incisives est souvent moins importante que celle des molaires sans doute car elles ne subissent pas les mêmes forces de mastication.

3.4 Critères de diagnostic

Cinq critères ont été définis par Weerheijm et retenus lors du congrès d'Athènes (EAPD) en 2003 afin de standardiser et faciliter le diagnostic de cette pathologie (Weerheijm et al. 2003b). Ces critères sont les suivants :

➤ Opacités délimitées :

Dues à une altération de la translucidité de l'émail, ces opacités sont clairement distinguables de l'émail sain les entourant. Leur couleur varie du blanc crème au jaune brun en fonction la sévérité de l'atteinte.

➤ Pertes de substance post éruptive :

L'émail des dents atteintes par le MIH est d'épaisseur normale (Farah et al. 2010a ; Fearne et al. 2004). Les pertes de substance se font pendant ou peu après l'éruption du fait de la fragilité amélaire. Il s'agit donc de PEB (Posteruptive Enamel Breakdown) en plus des dysmorphologies des molaires peu décrites.

➤ Restaurations atypiques:

Les restaurations d'une dent atteinte par le MIH ne ressemblent pas à celles d'une carie classique. L'extension des restaurations suit les lésions qui vont parfois jusqu'aux faces linguales.

➤ Molaire extraite à cause du MIH :

L'absence d'une molaire sur l'arcade doit être mise en relation avec l'état des autres molaires. Si les autres molaires présentent des opacités ou des restaurations atypiques, un MIH peut être suspecté. L'absence de lésions carieuses sur les autres dents peut être un critère additionnel pour dresser le diagnostic.

➤ Absence ou retard d'éruption des premières molaires ou des incisives permanentes :

Ce critère n'est pas vraiment clair car l'absence ou le retard d'éruption peuvent être liés à d'autres pathologies.

Étant donné que le MIH est caractérisé par une détérioration précoce de la dent, un diagnostic précoce est essentiel afin de prendre en charge le patient le plus rapidement possible. L'âge moyen au moment du dépistage est de huit ans, les incisives et les premières molaires permanentes étant en place. Néanmoins, il est fréquent que ce dépistage s'effectue plus tôt, du fait de la sensibilité des molaires dès leur éruption (Fayle, 2003 ; Weerheijm et al. 2003b ; Willmott 2008). Récemment Walshaw et ses collaborateurs ont identifié dans

29% des cas des pathologies dentaires concomitantes au MIH comme des premières molaires permanentes ectopiques, l'infraclusion d'une ou de plusieurs premières molaires permanentes, une morphologie dentaire anormale comme la macrodontie et la microdontie (Walshaw et al. 2019).

3.5 Prévalence

Vers la fin des années 1970, des chirurgiens dentistes suédois ont constaté un nombre croissant d'enfants présentant des hypominéralisations plus ou moins sévères concernant les incisives et les premières molaires définitives, sans en connaître la cause. Ainsi, en 1979, une étude a été mise en place dans le but de dénombrer le nombre d'enfants atteints par cette pathologie. L'étude regroupait 2200 enfants nés entre 1966 et 1973 en Suède et a montré que les enfants nés en 1970 présentaient la plus grande prévalence (15,4%) (Koch et al. 1987; Jälevik 2001).

Depuis quelques années, le MIH est devenu un véritable problème de santé publique. Par conséquent, les études épidémiologiques concernant la prévalence et l'étiologie de cette pathologie se sont multipliées dans différents pays et notamment au nord de l'Europe. Les prévalences du MIH ont varié entre 3,6 et 42%. Récemment, une revue systématique regroupant 70 études respectant les mêmes critères de diagnostic et d'inclusion, a estimé que la prévalence groupée moyenne du MIH dans le monde était de 14,2% (Zhao et al. 2018). Dans l'analyse des sous-groupes, l'Amérique du Sud (18,0%) et l'Espagne (21,1%) avaient la prévalence la plus élevée sans proposer d'explication (Zhao et al. 2018). Il est intéressant de remarquer qu'il n'y a que peu ou pas de données sur la prévalence du MIH dans les pays d'Amérique du Nord, du Moyen Orient (Balmer et al. 2012), en Chine et en France.

Les études qui ont abordé la prévalence selon le genre se contredisent. Certains montrent que les garçons sont plus touchés par le MIH que les filles, (20.3% vs 16.1% respectivement) (Massoni et al. 2009 ; Ghanim et al. 2011). D'autres démontrent que les filles sont plus affectées que les garçons (32% vs 25%) (Chawla et al. 2008), (53% vs. 47% respectivement)

(Zawaideh et al. 2011). Et d'autres encore, ne remarquent pas de différence entre garçons et filles (Parikh et al. 2012 ; Zhao et al. 2018).

Quelques auteurs se sont intéressés à la comparaison des prévalences du MIH entre des régions rurales et des régions urbaines d'un même pays. En Turquie, Kusku O.O. et al. (2009) ont tenté d'établir un lien avec les taux de dioxine (TCCD) contaminant les deux régions. Mais leurs résultats ne montrent pas d'association entre la prévalence du MIH et les taux de dioxine dans les deux zones. Au Brésil, Souza J.F. et al. (2012) ont montré récemment que la prévalence du MIH est plus importante dans les régions rurales que dans les régions urbaines. Une des hypothèses est que les mères des zones rurales prennent plus d'antibiotiques pendant la grossesse que celles des zones urbaines. Ils suggèrent l'implication de facteurs environnementaux et de problèmes de santé pendant la grossesse, sur le MIH. Le MIH aurait donc des causes environnementales plutôt que génétiques ou ethniques (Mahoney et Morrison 2009).

Peu d'études ont été menées sur les facteurs héréditaires dans l'étiologie du MIH car il est difficile de mettre en évidence des atteintes MIH chez l'adulte (du fait des restaurations multiples) (Jälevik et al. 2001). Par contre, certains auteurs n'excluent pas le fait d'avoir des facteurs héréditaires indirects rendant l'individu plus susceptible aux agents environnementaux à l'origine du MIH (Weerheijm et Mejère 2003 ; William et al. 2006).

En 2013 Jeremias F. et ses collaborateurs montrent qu'une mutation de l'énaméline est associée au MIH dans deux cohortes regroupant 234 enfants (Jeremias F. et al., 2013). En outre, une étude très récente menée en Chine montre que les polymorphismes des gènes AMBN (Améloblastine), MMP20 (Métalloprotéase 20) et DEFB1 (β -defensin 1 : protéine sécrétée par les neutrophiles) peuvent contribuer au MIH. Il semble que le gène AQP5 (Aquaporin 5) codant une protéine des canaux régulant la quantité d'eau qui intervient dans la production de la salive, des larmes et des sécrétions pulmonaires, peut également augmenter le risque de développer un MIH (Pang et al. 2019). Les polymorphismes des gènes de la réponse immunitaire (IL1A, IL4, IL10, IL17A) et des gènes d'amélogénèse (amélogénine et tuftéline) peuvent aussi avoir un effet additif sur le risque de développer un MIH (Bussanelli et al. 2019).

3.6 *Diagnostics différentiels*

Le diagnostic différentiel doit être effectué avec toutes les anomalies touchant la structure amélaire qu'elles soient d'origine héréditaire ou acquise (Figure 10).

❖ HYPOPLASIES AMÉLAIRES LOCALES OU GÉNÉRALES

Les hypoplasies amélares de causes générales, définies plus haut comme étant des défauts quantitatifs de l'émail se différencient du MIH par :

- des bords réguliers,
- une atteinte dentaire symétrique,
- une atteinte d'au moins deux dents, toujours en nombre pair,
- et une atteinte possible des deux dentures.

Lorsqu'elles ne concernent qu'une seule dent, elles ont pour origine une infection pulpo-parodontale ou un traumatisme de la dent temporaire (cause locale) (Fortier et Demars 1987). Les incisives temporaires sont fortement exposées aux traumatismes. Le choc peut affecter le germe de la dent permanente sous-jacente et aboutir à une hypoplasie de l'émail vestibulaire de la dent à venir. Le diagnostic différentiel avec le MIH se fera essentiellement par l'absence d'atteinte des molaires qui normalement sont peu exposées aux traumatismes.

❖ AMÉLOGENÈSE IMPARFAITE

L'amélogénèse imparfaite qui peut être associée à des défauts amélares quantitatifs et qualitatifs en même temps et se différencie du MIH par :

- des opacités diffuses et plutôt symétriques,
- un nombre plus élevé de dents atteintes,
- et une détection radiologique pré-éruptive possible par le biais du taurodontisme (pour certaines formes d'amélogénèse imparfaite) (Weerheijm, 2004).

❖ FLUOROSE

Les défauts amélares de la fluorose se différencient du MIH par :

- des opacités diffuses ou en strie,

- une symétrie des dents lésées,
- une résistance des dents touchées au processus carieux (stades initiaux),
- et des apports excessifs en fluor.

❖ TÉTRACYCLINES

Les défauts amélaire provoqués par les tétracyclines se différencient des défauts du MIH par:

- des colorations situées principalement à la jonction amélo-dentinaire,
- des colorations en forme de bandes (cas avancés) allant du jaune au brun en passant par le gris et le bleu,
- et une prise de tétracyclines pendant la grossesse ou pendant l'enfance identifiée à l'anamnèse.

❖ LÉSIONS CARIEUSES

Les lésions carieuses se différencient du MIH par :

- des lésions souvent localisées en interproximal et au tiers cervical,
- et une surface amélaire rugueuse ou molle qui fait accrocher la sonde à l'examen clinique.

Cependant, étant donné que les dents atteintes par le MIH sont des dents à risque carieux élevé, il reste difficile de savoir si la carie au stade avancé est précédée ou non par une lésion MIH.



Figure 10: Illustrations de certaines anomalies touchant la structure amélaire (Adorno-Farias et al. 2019).

❖ HSPM

Une autre pathologie similaire à celle du MIH c'est celle des deuxièmes molaires temporaires hypominéralisées ou Hypomineralised Second Primary Molars (HSPM). Ces dernières représentent un défaut qualitatif du développement de l'émail dentaire qui affecte entre 1 et 4 deuxièmes molaires temporaires (Elfrink ME. et al, 2008, 2012). Cliniquement, la couleur varie du blanc au brun. L'émail hypominéralisé est poreux et fragile, ce qui entraîne une sensibilité accrue aux stimuli thermiques et mécaniques, des difficultés de brossage des dents et un risque accru de développement de caries dentaires.

L'étiologie de la HSPM est considérée comme multifactorielle mais reste mal démontrée. La littérature rapporte une association entre le défaut d'émail et les conditions socio-économiques démographiques comme l'ethnicité, la situation socio-économique, le tabagisme pendant la grossesse et la fécondation in vitro. Les conditions périnatales comme le faible poids à la naissance et les prématurités et les conditions postnatales comme la fièvre au cours de la première année de vie, l'eczéma et l'asthme au cours des 18 premiers mois de la vie interviendraient également (Elfrink et al. 2014 ; Silva et al. 2018 ; Lima et al. 2019). La prévalence de l'HSPM varie entre 2,5% et 21,8% selon les études et/ou les pays (Elfrink et al. 2009 ; Ng et al. 2015).

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que la HSPM pourrait être un élément de diagnostic clinique prédictif du MIH mais l'absence de ce défaut dans la denture temporaire n'exclut pas l'apparition du MIH dans la denture permanente (Petrrou et al. 2013 ; De Lima M de D. et al., 2015, da Silva Figueiredo Sé MJ et al., 2017, Negre Barber A. et al. 2016).

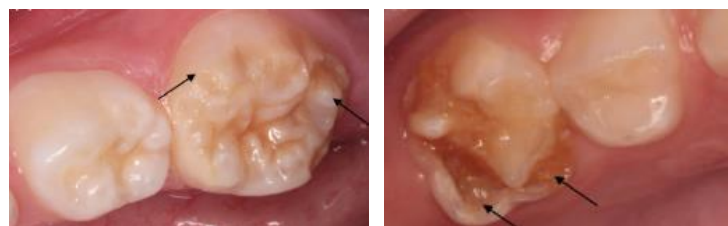


Figure 11 : Les flèches indiquent les défauts amélaire dans le cadre de la HSPM (Owen ML et al., 2017).

3.7 Classification selon la sévérité

L'index DDE (Developmental Defects in Enamel) modifié (FDI, 1992) a été considéré trop long et non adéquat avec les études épidémiologiques du MIH. Cet index ne permet pas de distinguer l'hypoplasie et la perte de substance post-éruptive, alors que cette dernière constitue une caractéristique pathognomonique du MIH. De fait, une première proposition de standardisation des critères diagnostiques a été faite par Mathu-Muju et Wright en 2006. Ils ont évalué la sévérité du MIH par l'intensité, l'étendue et l'importance des lésions carieuses en proposant trois degrés : atteintes légères, modérées et sévères (Mathu-Muju et Wright 2006).

Pour simplifier l'utilisation du score, la sévérité a été définie en divisant les dents atteintes par le MIH en deux groupes seulement : atteinte légère (opacités délimitées) et atteinte sévère (perte de substance post-éruptive) (Lygidakis et al. 2008). Étant très pratique, ce score reste le plus utilisé. La même année, Chawla et al., ont développé un indice basé sur l'éruption de la molaire, l'extension de la déminéralisation, la sensibilité et les restaurations (Chawla et al. 2008).

En 2011, Ghanim A. *et al.* ont proposé, dans leur étude épidémiologique sur la prévalence du MIH en Iraq, un nouveau score à 10 points, basé sur les critères de diagnostic de l'EAPD 2003. Ce score est présenté dans le tableau 1 (Ghanim et al. 2011).

Code	Criteria
0	Enamel defect free
1	White/creamy demarcated opacities, no PEB
1a	White/creamy demarcated opacities, with PEB
2	Yellow/brown demarcated opacities, no PEB
2a	Yellow/brown demarcated opacities, with PEB
3	Atypical restoration
4	Missing because of MIH
5	Partially erupted (i.e., less than one-third of the crown high) with evidence of MIH
6	Unerupted/partially erupted with no evidence of MIH
7	Diffuse opacities (not MIH)
8	Hypoplasia (not MIH)
9	Combined lesion (diffuse opacities/hypoplasia with MIH)
10	Demarcated opacities in incisors only

Tableau 1 : Classification des atteintes du MIH (Ghanim A. *et al.*, 2011)

Très récemment, Cabral et ses collaborateurs ont établi un nouveau score évaluant la sévérité des atteintes amélares du MIH. Il s'agit du MIH-SSS (Molar Incisor Hypomineralization - Severity Scoring System). Ce dernier semble être fiable et confirme que les opacités brunes jaunâtres progressent plus rapidement que celles blanches crémeuses (Cabral RN et al., 2019).

En dépit de tout ce qui a été proposé, il n'existe pas à l'heure actuelle une classification universelle adoptée par tous les praticiens.

3.8 Classification selon la sélectivité

Comme décrit précédemment, le MIH est défini comme étant une hypominéralisation qui touche l'émail d'au moins une première molaire permanente associée ou non à une atteinte des incisives permanentes. La minéralisation de ces dents se déroule pendant une période déterminée comme illustré dans les figures 1 et 12. Toute perturbation intervenant pendant cette période peut engendrer un défaut dans la minéralisation des premières molaires et des incisives permanentes d'où la notion de fenêtre d'exposition.

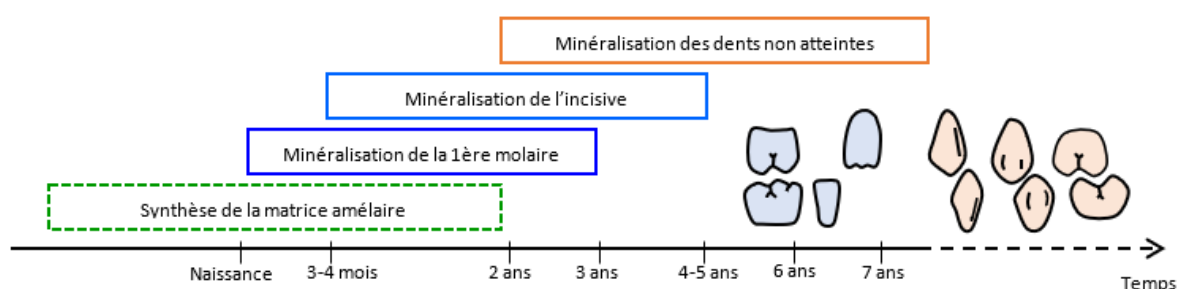


Figure 12 : Illustration de la période de minéralisation des dents permanentes atteintes et non atteintes par le MIH.

Quelques études rapportent que les canines permanentes et les prémolaires peuvent également être affectées (Dietrich et al. 2003 ; Bhaskar et Hegde 2014 ; Schmalfluss et al. 2015 ; Vieira et Kup 2016). Ceci suggère que cette fenêtre de temps peut commencer pendant la phase de maturation des deuxièmes molaires temporaires (en se référant à la

HSPM) et s'étaler jusqu'à la minéralisation de l'émail des canines et des prémolaires permanentes (Vieira et Kup 2016). Cependant, la forme la plus connue et la plus répandue est celle qui atteint les premières molaires permanentes avec ou sans les incisives permanentes.

3.9 Facteurs étiologiques proposés

3.9.1 Cinétique de la formation de l'émail

Plus de 90 facteurs différents ont été évoqués dans la littérature comme pouvant être l'un des facteurs causaux du MIH. De nombreuses études ont été réalisées sur le sujet ces dernières années, mais ne permettent pas d'aboutir à une conclusion. Afin de bien cerner l'origine de cette pathologie, il est important de pouvoir définir précisément l'intervalle de temps durant lequel le processus de minéralisation de l'émail est perturbé. Le fait que les premières molaires et les incisives permanentes soient les principales dents atteintes suggère que la période de minéralisation de ces dents correspond à la période critique de sensibilité à/aux agent(s) causal(aux). Selon l'atlas de Schour L. et Massler M., la minéralisation de la première molaire permanente s'effectue entre la naissance et 2,5 - 3 ans alors que celle de l'incisive entre 3 - 4 mois et 4 - 5 ans (Schour et Massler 1941). AlQahtani et al., ont établi récemment un nouvel atlas dans lequel le début de minéralisation de la molaire permanente débute vers $4,5 \pm 3$ mois de développement fœtal ce qui se chevauche avec la fin de la minéralisation de la deuxième molaire temporaire (AlQahtani et al. 2010). Ceci pourrait expliquer l'intérêt du diagnostic de l'HSPM pour prévoir un éventuel MIH.

Les différentes étiologies peuvent être regroupées en fonction de leur classe : facteurs environnementaux, facteurs génétiques, facteurs systémiques et facteurs médicaux. Cependant, les complications résultantes peuvent différer en fonction de la période d'exposition (Crombie et al. 2009 ; Alalussua 2010 ; Fagrell 2011).

3.9.2 Événements de la période prénatale

Des résultats contradictoires mettent en relation d'éventuels problèmes médicaux, la prise de médicaments, le stress, le tabagisme pendant la grossesse et le développement du MIH chez le fœtus (Silva et al. 2016). Ainsi, l'infection urinaire a notamment été incriminée (Fredén et Grönvik 1980 ; Alaluusua, 2010 pour revue). Par contre, Jälevik et al., en 2001 ainsi que Weerheijm en 2004 ne montrent aucun lien de cause à effet entre les maladies, les médicaments pris lors de la grossesse et l'existence du MIH chez l'enfant (Jälevik et al., 2001 ; Weerheijm 2004).

3.9.3 Événements de la période périnatale

L'accouchement par césarienne, la durée prolongée d'accouchement, la gémellité, la naissance prématurée ainsi que le faible poids à la naissance sont parfois associés au développement du MIH (Lygidakis et al. 2008 ; Brogårdh-Roth et al. 2011) alors que d'autres études n'établissent aucune relation (Diedrich et al. 2003 ; Whatling et Fearne 2008). Le facteur causal serait l'hypoxie. Cependant, des études expérimentales montrent qu'une courte période d'hypoxie n'affecte pas la fonction des améloblastes (Baumgardner et al. 1996). L'hypocalcémie, un autre facteur suspecté d'affecter les améloblastes pendant cette période, est plutôt liée à des hypoplasies qu'à des hypominéralisations amélares (Aine et al. 2000).

Une méta-analyse très récente portant sur toutes les expositions systémiques associées au MIH conclue que la maladie maternelle pendant la grossesse et le stress psychologique sont significativement associés à une plus grande probabilité du MIH. Pendant la période périnatale, l'accouchement par césarienne et les complications de l'accouchement ont également été associés au MIH (Fatturi et al. 2019).

3.9.4 Événements de la période postnatale

Nombreuses sont les études qui montrent une association entre les problèmes médicaux intervenant dans les premières années de la vie (jusqu'à l'âge de 4 ans) et le développement

du MIH (Jälevik et al. 2001 ; Lygidakis et al. 2008). Les études se sont essentiellement focalisées sur les maladies infectieuses développées pendant l'enfance, la médication et notamment les antibiotiques, l'allaitement, les facteurs environnementaux et le fluor (Alalussua, 2010).

➤ Maladies infantiles infectieuses et fièvre

La fièvre est un symptôme commun à toutes les pathologies infectieuses touchant l'enfant (otite, bronchite, rhinopharyngite, bronchiolite asthmatiforme etc.). Ainsi, il serait difficile de distinguer si la perturbation engendrée est la conséquence de la maladie même ou de la fièvre qui est capable d'induire une hypominéralisation (Tung *et al.*, 2006). Malgré ce fait, une étude finlandaise récente conclut que les enfants ayant eu au moins un épisode d'otite au cours de la première année avaient un risque plus élevé d'avoir un MIH (2,28 fois) que ceux qui n'avaient pas souffert d'otite (Wuollet E. et al., 2016). Silva et ses collaborateurs confirme dans une revue systématique que les maladies de l'enfance sont associées au MIH (Silva et al. 2006).

➤ Antibiotiques

Dans la plupart des cas, les pathologies infantiles sont traitées par des antibiotiques. Il est donc difficile de dissocier la responsabilité de chacun dans l'apparition du MIH. Néanmoins, les antibiotiques ont fait l'objet de multiples études afin d'élucider leur rôle potentiel dans cette pathologie. Le principal antibiotique sur lequel les études ont été menées est l'amoxicilline et les résultats sont contradictoires. Certaines études montrent une relation entre prise d'amoxicilline et développement du MIH (Jälevik et Norén 2000 ; Hong et al. 2005 ; Whatling et Fearne 2008 ; Laisi et al. 2009) alors que d'autres ne font état d'aucune relation (Phipps 2010 ; 2012). Ainsi, la prévalence en Suède était de 15,4% en 1970 et de 7,3% en 1974 alors que l'arrivée de l'amoxicilline sur le marché Suédois date de 1975 (Alalussua 2010). L'érythromycine et les macrolides ont également été cités pour leur implication dans le MIH (Whatling et Fearne 2008 ; Laisi et al. 2009 ; Abe et al. 2003). Wuollet et ses collaborateurs rapportent récemment, suite à leur étude menée en Finlande en 2016, que les enfants ayant reçu de la pénicilline ou des macrolides au cours de la première année ou de l'amoxicilline au cours des 3 premières années avaient un risque plus élevé d'avoir un MIH par rapport à ceux n'ayant pas reçu ces antibiotiques. Des études

prospectives supplémentaires mieux conçues sont nécessaires pour clarifier la relation entre le MIH et les médicaments (Serna et al. 2016).

➤ Dioxines et allaitement

L'une des pollutions les plus connues à la dioxine est celle consécutive à l'explosion d'un réacteur à Seveso (Italie) en 1976. Plus de 30 kg de tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) ont été projetés dans l'air, polluant la région sur plus de 18 km à la ronde. Les dents atteintes par le MIH ont même été considérées comme marqueur d'intoxication à la dioxine (Alaluusua et al. 1999).

La contamination aux dioxines commence au cours de la gestation et se poursuit au cours des stades postnataux par l'allaitement (Weerheijm et Mejàre 2003). Une association a été démontrée entre l'exposition accidentelle à la dioxine pendant la petite enfance et le développement d'opacités et d'hypoplasies amélares (Alaluusua et al. 2004). L'exposition à la dioxine à travers le lait maternel et la durée de l'allaitement ont été corrélées au développement du MIH en Finlande (Alaluusua et al., 1996 a,b). Cependant, quelques années plus tard, la même équipe a montré qu'aucune corrélation n'existe entre le MIH ou la sévérité de celui-ci et l'exposition à la dioxine à travers le lait maternel ou la durée de celle-ci (Laisi et al. 2008). Indépendamment de la dioxine, la durée de l'allaitement (plus de 6 mois) a été reliée au développement du MIH pour certaines équipes (Fagrell 2011) mais pas pour d'autres (Whatling et Fearne 2008).

➤ Fluor

Différents auteurs ont cherché une corrélation entre l'exposition au fluor et le MIH (Koch 2003 ; Balmer et al. 2005 ; Balmer et al. 2012). Les études sont essentiellement épidémiologiques comparant la prévalence du MIH entre deux régions où l'exposition au fluor apparaît différente. Aucune étude à l'heure actuelle, ne prouve que le fluor soit un des facteurs étiologiques du MIH.

➤ Troubles du métabolisme phospho-calcique

La fixation du calcium et du phosphore est indispensable à la minéralisation dentaire. Le métabolisme de ces minéraux est essentiellement effectué dans les reins et les intestins. Un

dysfonctionnement dans ce mécanisme engendré par la malabsorption, la malnutrition, l'insuffisance rénale etc., peut conduire à des défauts de minéralisation comme le MIH (van Amerongen et Kreulen 1995).

Dans la période postnatale, seules les maladies respiratoires et la fièvre sont associées à une prévalence plus élevée de MIH. Cependant, ces données doivent être interprétées avec prudence, parce que les études retenues sont observationnelles, avec différents biais. Des cohortes bien conçues sont toujours nécessaires pour pouvoir conclure (Fatturi et al. 2019).

4. RÉGULATIONS HORMONALES DE L'AMÉLOGENÈSE

4.1 Métabolisme du calcium et de la vitamine D

Les améloblastes peuvent être la cible d'hormones endogènes. La vitamine D (hormone seco-stéroïde) est le meilleur exemple décrit dans la littérature depuis les années 80 comme ayant un impact sur les améloblastes (Berdal et al. 1987).

Le métabolisme de la vitamine D tant d'origine cutanée qu'alimentaire (vitamine D2, D3) passe par plusieurs étapes successives avant la sécrétion de sa forme active (1.25OH vitamine D3 ou calcitriol) : elle subit une première hydroxylation (substrat dépendante) dans le foie sous l'effet de la 25-hydroxylase permettant de convertir le cholécalférol en calcidiol (25OH vitamine D). C'est la forme circulante de vitamine D qui constitue la forme de stockage. Elle est ensuite transportée vers le rein pour une deuxième hydroxylation par la 1-alpha hydroxylase qui la transforme en sa forme active (1.25OH vitamine D3 ou calcitriol) (Figure 13). Cette étape est stimulée par la PTH qui potentialise la 1-alpha hydroxylase et est inhibée par le facteur de croissance FGF 23 (Fibroblast Growth Factor 23) qui exerce à l'inverse une action inhibitrice sur la 1-alpha hydroxylase.

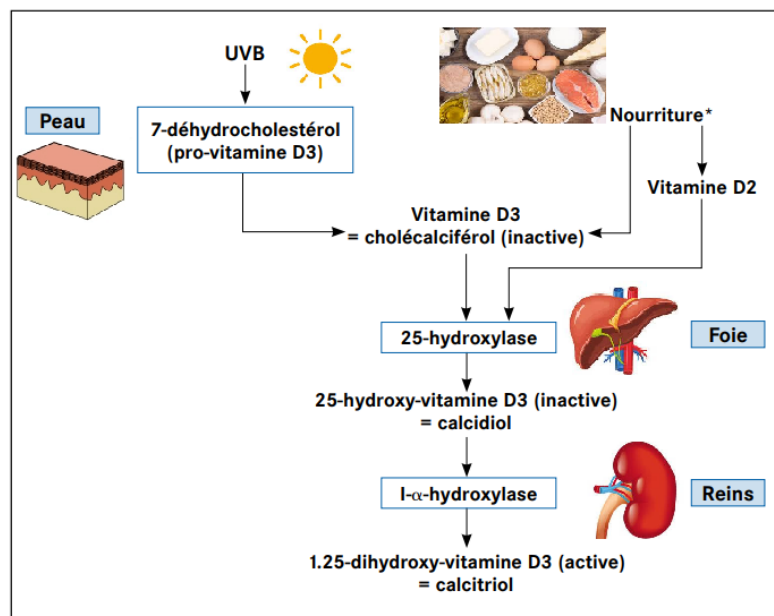


Figure 13 : Métabolisme de la vitamine D. Vitamine D3 = cholécalférol: source animale. Vitamine D2 = ergocalciférol: source végétale (Tonson La Tour et al., 2012).

Dans la cellule, la 1,25(OH)₂D se lie à un récepteur spécifique le VDR (Vitamin D Receptor) appartenant à la famille des récepteurs intracellulaires à action nucléaire. Après la translocation du complexe VDR-1,25(OH)₂D au noyau de la cellule, il s'associe au RXR (Retinoid X Receptor) (Landrier et al. 2014). L'hétérodimère RXR/VDR en présence de ligand se lie à l'ADN en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), dans les régions promotrices des gènes comme la calbindine-D9K, une protéine transporteuse du calcium et le canal calcium épithélial TRPV6 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 6) dont l'expression est ainsi activée ou réprimée (Figure 14).

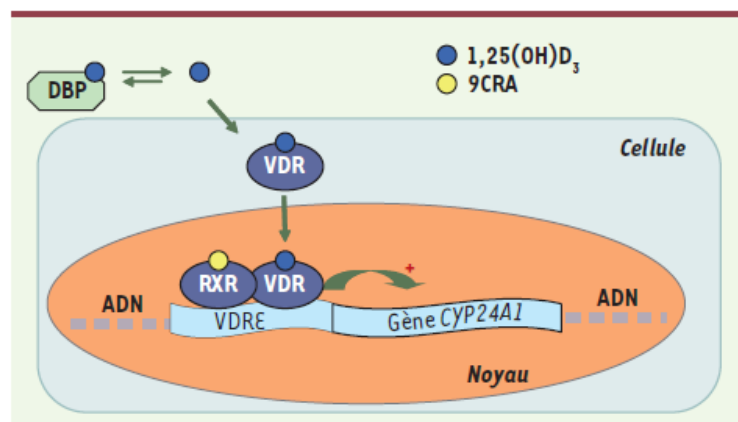


Figure 14 : Régulation transcriptionnelle par le récepteur de la vitamine D. DBP : Vitamin D binding protein. 9CRA : Acide Rétinoïque 9-cis (Tissandière et al. 2006).

Le principal rôle de la vitamine D est de permettre l'homéostasie phosphocalcique :

- Elle agit sur l'intestin en augmentant l'absorption du calcium et du phosphate ;
- Elle agit sur le rein en contrôlant l'excrétion du calcium et du phosphate et stimule la réabsorption tubulaire du calcium.
- Par ailleurs, elle agit sur le squelette en activant la résorption osseuse par stimulation de la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoclastes et permet la minéralisation de l'os et du cartilage de croissance.
- Elle a également une action sur les glandes parathyroïdes en étant le principal inhibiteur de la sécrétion de la parathormone (PTH) par action directe sur la glande, mais également par voie indirecte en augmentant la calcémie (Figure 15) (Sperte 2016).

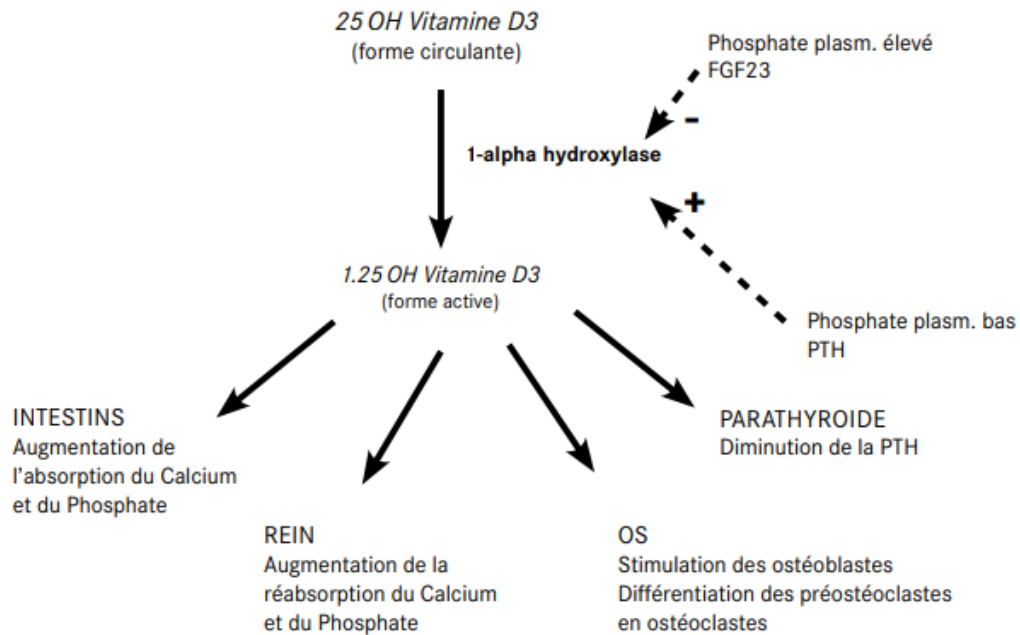


Figure 15 : Action de la vitamine D (Tonson La Tour et al. 2012).

Les améloblastes expriment le VDR (récepteur de la vitamine D) et des protéines de liaison au calcium (calbindine 9K et calbindine 28K) dont l'expression est régulée par la vitamine D (Berdal et al. 1987; 1991; 1993; 1995). Des études expérimentales montrent que le phénotype amélaire des souris VDR^{-/-} dépend du génotype maternel suggérant une influence de l'environnement prénatal sur le processus de l'amélogenèse (Descroix et al., 2010). Les améloblastes expriment à la fois les récepteurs aux rétinoïdes (essentiellement RAR α et RXR α) qui peuvent moduler les processus de différenciation de ces cellules (Bloch-Zupan et al. 1994) et le récepteur à la vitamine D (Botling et al. 1996; Pike et Meyer 2010; Houari et al. 2016).

Certaines études épidémiologiques montrent que des apports trop faibles en calcium, phosphate ou vitamine D, ainsi que des troubles du métabolisme phosphocalcique pourraient être à l'origine du MIH (D'arbonneau et al. 2008; Kühnisch et al. 2015). Cependant, d'autres études montrent qu'il n'y a pas de corrélation entre la concentration de la vitamine D dans la vie pré-, péri- ou post-natale et le MIH ou la HSPM (van der Tas et al. 2018).

La vitamine D intervient dans la formation de l'émail, de la dentine et de l'os alvéolaire. De nombreuses études conduites par May Mellanby ont commencé à mettre en évidence l'association entre la supplémentation en vitamine D et la réduction du risque de carie (Mellanby et al. 1928).

Plus récemment, de nouvelles études ont complété ces recherches :

- Une étude pilote menée en 2008 par Schroth et al a mis en évidence que des niveaux plus élevés de 25(OH) vitamine D sont associés à une réduction de l'incidence carieuse (Schroth et al. 2012) ;
- La prévention de la carie dentaire serait d'ailleurs optimale lorsque la concentration plasmatique en 25(OH) vitamine D se situe entre 75 et 100 nmol/L (Grant 2012) ;
- Enfin, d'après une étude de cas témoins menée par Schroth et al. entre 2009 et 2011 sur 266 personnes, les enfants ayant une concentration optimale en 25(OH)D (supérieure à 75 nmol/L) ont deux fois plus de chance de ne pas avoir des caries, tandis que les enfants ayant des niveaux déficients (inférieur à 35nmol/L) ont trois fois plus de chance d'avoir des caries sévères (Schroth et al. 2013 ; Sperte 2016).

Nous constatons ainsi que la vitamine D a un impact sur les améloblastes qui expriment le VDR. L'augmentation de ses taux semble montrer une corrélation négative avec la carie mais reste encore discutée pour le MIH.

4.2 Hormone de croissance

Le récepteur de l'hormone de croissance GHR (Growth Hormone Receptor) présente un gradient d'expression tout le long du développement de la dent. L'immunohistochimie sur des coupes de bourgeons de molaires de rat révèle son expression à partir du stade de bourgeon avec une augmentation de celle-ci à la transition vers le stade de cupule à la fois dans la papille mésenchymateuse et dans l'organe de l'émail (Joseph et al. 1994). Cette expression reste intense au stade de la cloche seulement au niveau de l'épithélium dentaire

et se poursuit au cours de la différenciation des améloblastes et même des odontoblastes. Ces données suggèrent que l'hormone de croissance GH et son récepteur GHR pourraient jouer un rôle dans le développement des dents embryonnaires en régulant les interactions épithélio-mésenchymateuses qui influencent les événements de croissance et de cytodifférenciation (Young 1995 ; Zhang et al. 1997). Les polymorphismes génétiques GHR ont été associés très récemment aux défauts de développement amélaire (Arid et al. 2019).

4.3 Hormones stéroïdiennes corticoïdes

Le cortisol (ou hydro-cortisone) est une hormone stéroïde (corticostéroïde) sécrétée par le cortex (la partie externe) de la glande surrénale à partir du cholestérol, sous la dépendance de l'ACTH (adrenocorticotropie hormone) hypophysaire.

Il existe très peu d'études dans la littérature qui analysent l'impact des corticoïdes sur les améloblastes. Mazhuga et ses collaborateurs ont démontré que l'hydrocortisone inhibe la synthèse des protéines et des glycoprotéines, diminue la quantité des cellules épithéliales en prolifération, accélère leur différenciation et, ainsi, retarde la formation de la croissance des racines et des dents (Mazhuga et al. 1987).

Pawlicki et ses collaborateurs concluent que les corticoïdes affectent la dureté et la minéralisation de l'émail en perturbant le métabolisme et la distribution du calcium et du phosphore (Pawlicki et al. 1992). Un élément de réponse au GR : récepteur des glucocorticoïdes (GRE) a été découvert par la suite dans le promoteur de l'amélogénine (Gibson et al. 1997). Les récepteurs GR et MR sont exprimés par les améloblastes (Houari et al. 2016).

Par ailleurs, l'action anti-inflammatoire et immunosuppressive du cortisol est à la base de son emploi thérapeutique. Le cortisol naturel a donné naissance à une classe de médicaments connue sous l'appellation de corticostéroïdes ou corticoïdes de synthèse.

L'asthme est une maladie fréquente dont les premières manifestations surviennent le plus souvent pendant l'enfance. Sa prévalence varie entre 10 et 16%. Son traitement de fond a surtout pour but d'abaisser l'inflammation locale et l'hyper-réactivité. Il repose principalement sur la prise quotidienne de corticoïdes inhalés, de cromones inhalées ou d'antileucotriènes. La prise d'un antihistaminique va aussi agir sur le terrain allergique de l'asthme.

Récemment, deux études épidémiologiques concluent que les enfants traités avec des médicaments contre l'asthme à un âge préscolaire ont montré un risque global accru de développer des défauts d'émail sur leurs premières molaires permanentes. Des lésions hypoplasiques sévères avec perte d'émail étaient fréquentes au niveau des molaires atteintes (Wogelius et al. 2010 ; Mastora et al. 2017).

Ainsi, toutes ces données montrent que les améloblastes peuvent être cibles du cortisol mais des études mécanistiques supplémentaires sont nécessaires pour identifier son rôle direct dans l'amélogénèse.

4.4 Hormones thyroïdiennes

Un autre exemple, de l'impact des hormones sur les améloblastes, décrit dans la littérature est celui des hormones thyroïdiennes influençant la formation de l'émail et générant des défauts d'hypoplasie et d'hypominéralisation amélaire (Biggerstaff et al. 1979 ; Hinrichs 1966 ; Noren et al. 1983). Les enfants atteints de troubles thyroïdiens présentent une prévalence élevée de caries dentaires et de maladie parodontale par rapport au groupe témoin (Venkatesh Babu et Patel 2016).

Il a même été suggéré qu'un métabolisme hormonal thyroïdien anormal pourrait contribuer au développement de la fluorose dentaire (Schuld A., 2005). Ainsi toutes ces études suggèrent que l'hormone thyroïdienne est impliquée dans la maturation des dents dès les premiers stades de la vie (Vucic et al. 2017).

4.5 Hormones stéroïdiennes sexuelles

Les améloblastes expriment le récepteur aux œstrogènes ER α (récepteur œstrogénique alpha) mais pas ER β (récepteur œstrogénique β) (Ferrer et al. 2005, Jedeon et al. 2014). Ils sont ainsi cibles de l'œstrogène qui induit leur prolifération dans la phase de pré-sécrétion. Une augmentation de l'activité œstrogénique a un effet plus important sur l'émail des rats mâles que sur celui des rats femelles (Jedeon et al., 2014). Les polymorphismes génétiques de ER α ont été associés à la fluorose dentaire en Chine comme au Brésil (Ba et al. 2011 ; Dalledone et al. 2019) et aux défauts de développement dentaire (Arid et al. 2019).

Les améloblastes expriment aussi le récepteur aux androgènes (AR) mais exclusivement dans la phase de maturation durant laquelle se déroule la minéralisation de l'émail. Les études expérimentales ont montré que la testostérone régule, via sa liaison à l'AR, l'expression des gènes impliqués dans la minéralisation de l'émail tels que la kallikréine 4 (KLK4), l'amélotine, la SLC26A4 (pendrin) et la SLC5A8 (échangeurs de sodium, de chlorure, de bicarbonate et d'iode) mais pas l'expression des gènes codant pour les protéines matricielles qui déterminent l'épaisseur de l'émail (Jedeon et al. 2016).

Ces données confirment que les hormones stéroïdiennes affectent les améloblastes et suggèrent un possible dimorphisme sexuel de la qualité de l'émail.

4.6 Récepteurs stéroïdiens

Le système endocrinien est un système de communication qui repose sur la production, la libération d'hormones par diverses glandes, leur transport par le sang et l'action au niveau des tissus cibles. Ce système contrôle l'homéostasie de l'organisme afin de maintenir les fonctions et le développement normal face à un environnement en perpétuelle évolution.

Les glandes endocrines communiquent les unes avec les autres pour former des boucles de rétroaction complexes qui régulent de nombreux processus physiologiques. Comme tout

système de contrôle de l'homéostasie, la capacité de maintenir les paramètres physiologiques dans des limites normales est une fin, mais lorsque cette capacité est dépassée par exposition aux produits chimiques, aux médicaments ou aux facteurs de stress environnementaux, des conséquences défavorables peuvent s'ensuivre (Marty et al. 2010).

On distingue deux catégories d'hormones en fonction de leur site d'action initiale ; les hormones hydrophiles peptidiques et les hormones hydrophobes dérivées du cholestérol. Les hormones hydrophiles (structure peptidique) interagissent avec des récepteurs membranaires alors que les hormones hydrophobes (noyau aromatique) traversent la bicouche membranaire lipidique et interagissent principalement avec des récepteurs intracellulaires (Figure 16).

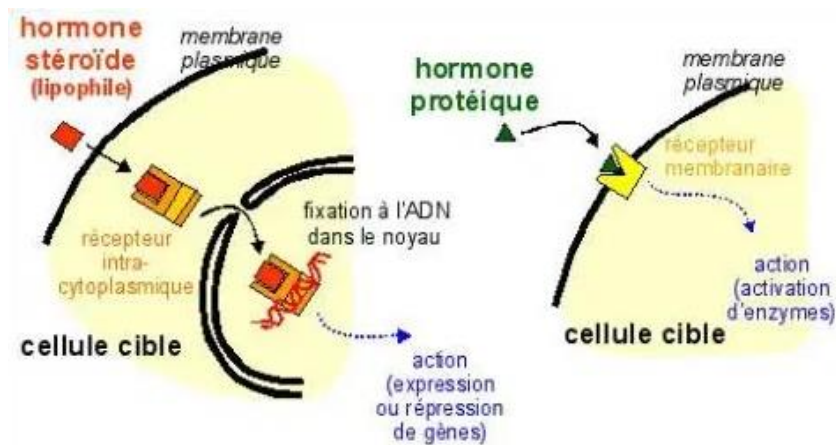


Figure 16 : Récepteur stéroïdien intracellulaire et récepteur membranaire.

Les récepteurs intracellulaires constituent un grand groupe de récepteurs. Après leur liaison à un ligand spécifique, ces récepteurs changent de conformation (souvent après dimérisation avec un modulateur ou homo-dimérisation) passent dans le noyau, se lient à un élément de réponse spécifique sur le promoteur d'un gène cible donné et régule l'expression de ce dernier (Figure 17) (Janosek et al. 2006).

Quarante-huit récepteurs intracellulaires environ ont été identifiés et ils sont généralement classés en trois groupes en fonction de leurs ligands correspondants :

- Les récepteurs de type I pour les hormones stéroïdiennes : récepteur à la progestérone (PR), récepteurs aux œstrogènes (ER), aux androgènes (AR), aux glucocorticoïdes (GR) et aux minéralocorticoïdes (MR).
- Les récepteurs de type II : récepteurs thyroïdiens (TR), récepteur à la vitamine D (VDR), récepteurs aux rétinoïdes totaux (RXR), récepteurs à l'acide rétinoïque all-trans (RAR), récepteurs au proliférateur de peroxydase activé (PPAR) et récepteur à l'aryl hydrocarbure (AhR).
- Les récepteurs de type III : les récepteurs orphelins qui n'ont pas de ligands spécifiques connus, dont font partie les « pregnan X receptor » (PXR ou SXR) et le « constitutive androstane receptor » (CAR) (Jacobs et al. 2003).

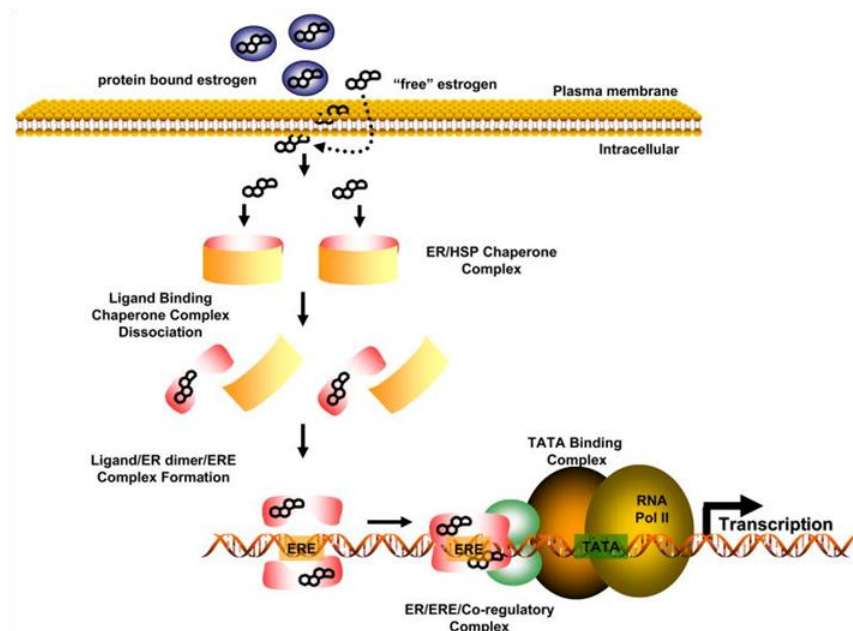


Figure 17: Voie classique d'action des récepteurs nucléaires hormonaux illustrée par le récepteur œstrogénique. ER: Estrogen Receptor, ERE : Estrogen Receptor Element (Belcher 2008).

4.7 Améloblastes et récepteurs stéroïdiens

En plus du récepteur œstrogénique ER α , de celui de l'androgène AR, des glucocorticoïdes GR et de la vitamine D VDR décrits plus haut, les améloblastes expriment la plupart des récepteurs stéroïdiens ; ERR α (Estrogen Related Receptor), ERR β , ERR γ , PGR (Progesterone

Receptor), GR (Glucocorticoïde Receptor), MR (Mineralocorticoïde Receptor), RXR α (Retinoid X Receptor) et RAR α (Retinoic Acid Receptor) (Houari et al. 2016).

Leur expression varie en fonction du stade de différenciation des améloblastes. ER α peut être exprimé dans les deux phases de pré-sécrétion et de maturation. ERR γ est davantage exprimé dans les phases de pré-sécrétion et de sécrétion. ERR α et ERR β sont exprimés tout le long du processus de différenciation avec une petite accumulation dans la phase de maturation. PGR, GR, MR, AR, RXR α , RAR α et VDR sont essentiellement exprimés dans la phase de maturation (Houari et al, 2016).

Les récepteurs ER β , GPR30 (G Protein-coupled Receptor for estrogen) et PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) sont presque non détectables.

Aucune différence significative n'a été notée entre les mâles et les femelles qui ont montré approximativement le même niveau d'expression de tous ces récepteurs (Houari et al, 2016).

RXR α , RAR α et VDR présentent les taux d'expression les plus élevés dans la phase de maturation reflétant l'intérêt de la vitamine D et de la vitamine A (rétinol) dans la différenciation des améloblastes (Figure 18) (Berdal et al. 1993 ; Bloch-Zupan et al. 1994).

Toutes ces données montrent que l'axe stéroïde joue un rôle important aussi bien dans le processus physiologique que pathologique de l'amélogénèse. La présence de ces récepteurs dont l'expression varie au cours de l'amélogénèse suggère une sensibilité spécifique aux ligands correspondants dépendante du stade de différenciation des améloblastes. Il peut s'agir de molécules endogènes comme les hormones hydrophobes, ou exogènes comme les vitamines, les médicaments et les perturbateurs endocriniens. Enfin, les données de la littérature ont montré que de nombreux, si ce n'est tous les facteurs causaux hypothétiques du MIH sont associés, directement ou indirectement, à l'axe des stéroïdes (Babajko et al. 2017).

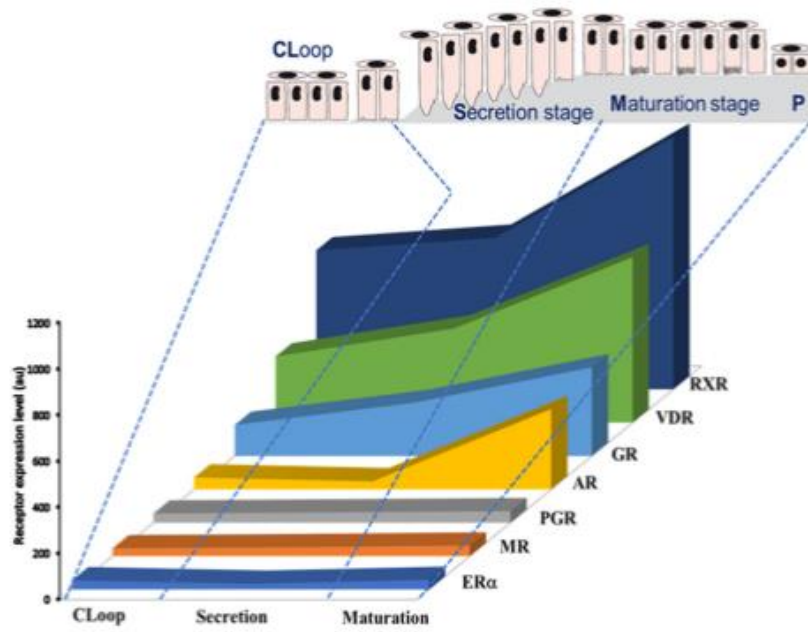


Figure 18 : Représentation schématique du profil d'expression des récepteurs stéroïdiens pendant l'amélogénèse (Babajko et al. 2017).

5. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ALTÉRANT L'AMÉLOGENÈSE EN IMPLIQUANT LES RÉCEPTEURS STÉROÏDIENS

5.1 Définition

Au cours des dernières décennies, diverses observations scientifiques ont souligné des effets indésirables de molécules exogènes chimiques présentes dans l'environnement dont l'action interfère avec les récepteurs stéroïdiens. Ceci laisse supposer que ces substances exogènes sont capables d'interférer avec le système endocrinien.

L'un des premiers signes d'alerte marquant sur les substances exogènes pouvant interférer avec le système endocrinien a été lancé par Rachel Carson dans son livre "Silent Spring" publié en 1962, dans lequel elle décrit les effets du DDT (Dichlorodiphenyltrichloroéthane) sur le déclin des populations d'oiseaux (Hunter et Kelsey 1993 ; Marty et al. 2010). Cependant, le concept de perturbateur endocrinien a été énoncé pendant la conférence de Wingspread dans le Wisconsin du 26 au 28 juillet 1991 qui a réuni 21 scientifiques de 17 disciplines (Colborn 1995). Ce colloque est le fruit du travail de Theodora Colborn qui a mené ses recherches sur l'état écologique des grands lacs. En 1996, elle publie un livre intitulé "Our Stolen Future, are we threatening our fertility, intelligence and survival? - A scientific Detective Story" (1996) qui a porté les perturbateurs endocriniens à l'attention internationale. Depuis, l'intérêt pour ce sujet ne cesse de croître comme en témoigne le nombre en progression exponentielle de publications sur les « perturbateurs endocriniens ».

La définition retenue actuellement a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2002. Ainsi, "An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations." Que l'on peut traduire par : "Un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange de substances qui altère la(es) fonction(s) du système endocrinien et cause par conséquent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact ou de sa descendance."

5.2 Répertoire et Classification

Les perturbateurs endocriniens (PE) regroupent des substances chimiques très diverses de par leur nature chimique, leur utilisation, leurs propriétés et leur(s) mécanisme(s) d'action. Il est donc non seulement difficile de les classer mais également de toutes les répertorier. La TEDX liste a répertorié 1482 molécules jusqu'en juin 2019, date où elle n'a plus été alimentée. De nombreux gouvernements et agences tentent actuellement d'en établir une liste exhaustive et prospective. C'est le cas de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) qui a demandé dans le cadre du SNPE2 (seconde Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens) de lister toutes les molécules de l'environnement présentant une activité ayant un impact sur la santé et/ou sur l'environnement.

Du fait de la multiplicité des domaines d'utilisation de ces produits, les PE se retrouvent partout dans l'environnement quotidien et peuvent répondre à plusieurs classifications (Karthikeyan et al. 2019).

En se basant sur leur origine, les PE peuvent être classés en deux grandes catégories : naturelles ou synthétiques.

Substances naturelles :

- Les hormones naturelles produites par l'organisme comme l'œstradiol et la testostérone.
- Les hormones naturelles fabriquées par des plantes (phytoœstrogènes) et pouvant provoquer des effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques (exemple des isoflavones dans le soja ou le resvératrol dans le raisin et le vin). Des interactions de substances produites par les plantes avec d'autres types d'hormones (glucocorticoïdes) ont également été démontrées.
- Les mycotoxines produites par les champignons qui se développent sur les plantes et peuvent avoir une activité œstrogénique comme la zéaralénone.

Substances synthétiques :

- Les substances chimiques produites et commercialisées pour leur effet hormonal (en tant que médicament), structuralement similaires voire identiques aux hormones naturelles.
- Les substances chimiques employées dans l'industrie, l'agriculture et les biens de consommation dont l'effet sur le système endocrine n'est pas intentionnel (Confédération Suisse, perturbateurs endocriniens, 2012). Certains métaux lourds font également partie de cette classe de substances, dont le plomb, le cadmium, le mercure, le cuivre, ou le cobalt, qui présentent des activités œstrogéniques (Martin et al. 2003 ; Byrne et al. 2009 ; 2013).

Cependant, en se basant sur leur utilisation, les PE peuvent être classés en plusieurs catégories :

- Les produits ménagers : produits chimiques trouvés dans des articles tels que les appareils électroménagers, les véhicules, les matériaux de construction, l'électronique, l'artisanat, les textiles, les meubles et les produits de nettoyage ménagers.
- Les produits de soins personnels / ingrédients cosmétiques : produits chimiques trouvés dans des produits tels que les cosmétiques, les shampoings, les lotions, les savons, les déodorants, les parfums et les produits de rasage.
- Les additifs alimentaires : antioxydants, colorants, composés utilisés dans la transformation des aliments et dans les emballages alimentaires.
- Les retardateurs de flamme : produits chimiques utilisés pour prévenir les incendies.
- Les composants, réactifs ou additifs en plastique / caoutchouc utilisés dans la fabrication de caoutchoucs ou de plastiques.
- Les pesticides insecticides / acaricides, herbicides, fongicides et autres biocides, y compris les produits chimiques décrits comme « inertes ».
- Les antimicrobiens : produits chimiques qui empêchent la croissance et / ou détruisent les micro-organismes.

- Les composés biogènes : produits chimiques d'origine naturelle ou d'origine biologique tels que les phytoestrogènes, les flavonoïdes, les monophénols, les mycochimiques et les acides phénoliques.
- Les additifs industriels : produits chimiques tels que les conservateurs, les antioxydants et les surfactants utilisés dans des produits tels que la colle, le plastique, le caoutchouc, la peinture et les produits du bois.
- Les solvants : produits chimiques utilisés pour dissoudre d'autres produits chimiques.
- Les éléments métalliques / métallurgiques ou les produits chimiques utilisés dans l'extraction, le traitement ou la fabrication d'un alliage métallique ou d'un produit contenant du métal, y compris le soudage.
- Les sous-produits ou produits intermédiaires : produits chimiques réactifs utilisés dans la synthèse d'autres composés et / ou sous-produits indésirables tels que les impuretés et les contaminants, y compris les sous-produits de combustion.
- Les produits chimiques médicaux / vétérinaires / de recherche utilisés dans les hôpitaux, les fournitures et équipements médicaux, dans les laboratoires ou comme réactifs et produits pharmaceutiques.
- Les métabolites de dégradation d'autres produits chimiques.

D'autres classifications des PE existent actuellement comme celles basées sur leurs structures, leurs propriétés chimiques ou même sur leurs effets endocriniens (Figure 19) (Karthikeyan et al. 2019). Toutes ces classifications reflètent la difficulté de répertorier toutes ces molécules d'une manière exhaustive.

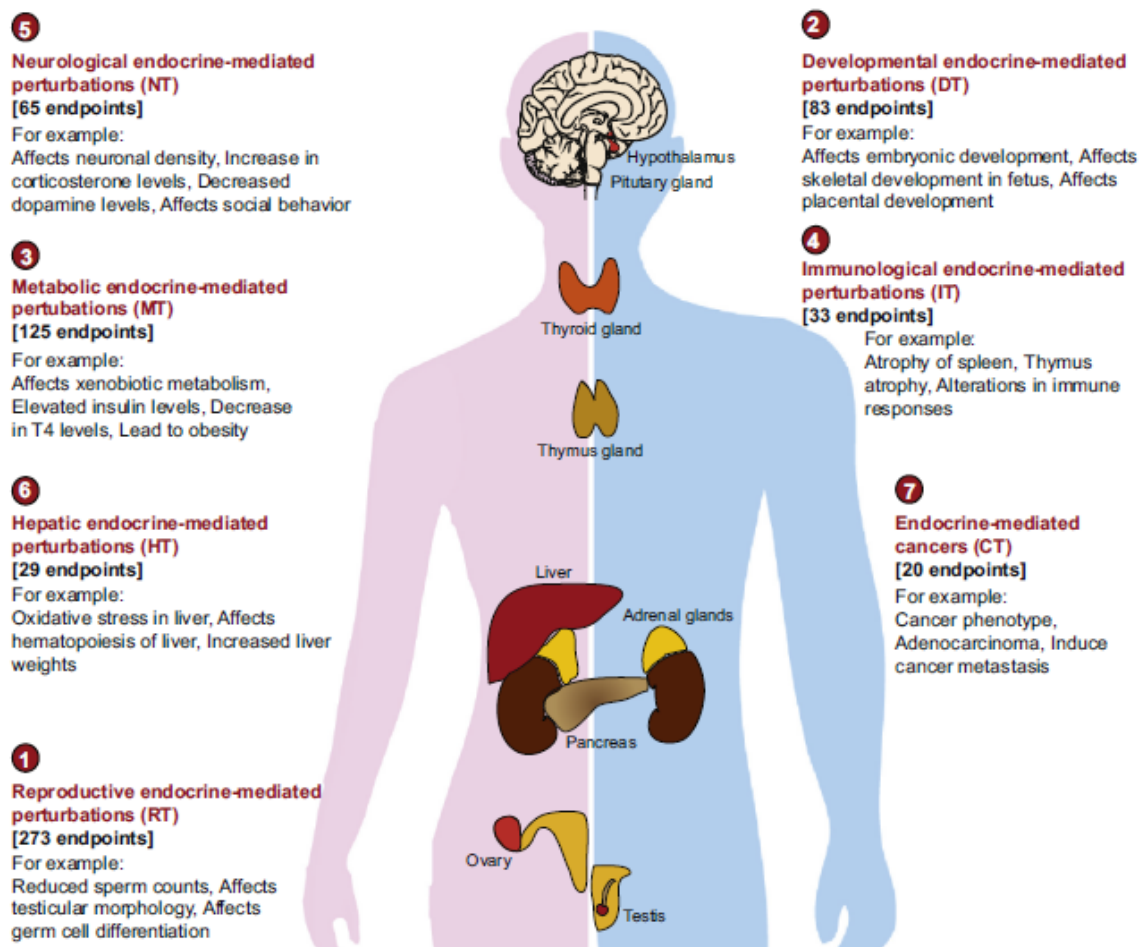


Figure 19 : Schéma illustrant la classification de 514 effets à médiation endocrinienne en 7 niveaux de perturbation du système endocrinien (Karthikeyan et al. 2019).

5.3 Modes d'action

L'action d'une hormone dépend de sa fixation à son récepteur cible. En effet leur complémentarité de forme permet à l'hormone d'activer spécifiquement le récepteur qui va ensuite déclencher une réponse. La qualité de la réponse et son amplitude pourraient être modulées par la quantité de récepteurs activables disponibles, la quantité d'hormones sécrétées et celle d'hormones circulantes.

À cause de leur structure moléculaire, les perturbateurs endocriniens ont la capacité d'occuper les mêmes récepteurs que les hormones naturelles, par différents mécanismes.

C'est ainsi qu'ils engendrent des « perturbations » soit en augmentant l'activité d'un récepteur ou au contraire en le diminuant et ce en agissant à plusieurs niveaux.

On distingue trois principaux mécanismes :

1. Par effet mimétique : La substance imite l'effet de l'hormone naturelle en présentant une structure moléculaire suffisamment similaire pour fixer et stimuler le récepteur correspondant (Figure 20). Le signal alors émis par ce perturbateur induit des effets similaires, en général par activation ou inhibition de transcription des gènes cibles. Cependant ces actions interfèrent avec le système endocrinien car elles entraînent un nouvel équilibre hormonal qui ne correspond pas nécessairement à l'homéostasie physiologique de l'individu exposé.

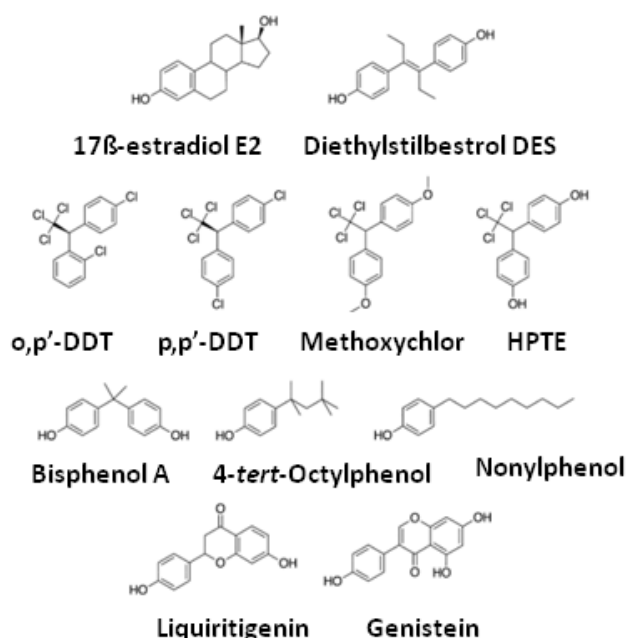


Figure 20 : Similitude de structure entre l'œstrogène (E2) et les PE xéno-œstrogéniques (Shanle et Xu 2011).

2. Par inhibition des interactions entre les hormones et leurs récepteurs : La substance se fixe sur le récepteur de l'hormone naturelle mais ne l'active pas. Ainsi il n'y a pas de réponse mais le PE empêche le complexe hormone/récepteur naturel de fonctionner car il y a saturation. Le perturbateur endocrinien bloque donc le fonctionnement du récepteur. Ceci affecte les fonctions cellulaires liées à l'hormone et par conséquent bloque la transcription des gènes cibles. Cette réponse est appelée antagoniste.

Cependant la capacité d'activation du récepteur dépend de nombreux autres facteurs :

- La quantité d'hormones synthétisée et sécrétée par les glandes endocrines.
- Le transport de ces hormones jusqu'aux récepteurs et le nombre d'entre elles qui les atteignent.
- La durée d'activation du récepteur.

Toutes ces étapes sont nécessaires à la signalisation de l'hormone sur son récepteur et à son activation. Donc le perturbateur peut agir sur n'importe laquelle pour entraîner un troisième type de perturbation :

3. Par altération, il y en a trois différentes, elles entraînent une modification de la concentration d'hormone :

- Par action sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones.

En effet, la substance perturbe le métabolisme intracellulaire des glandes sécrétrices des hormones et l'enchaînement de leurs biosynthèses, ce qui peut empêcher la fabrication d'une hormone ou bien sa diffusion dans le sang et son transport jusqu'à sa cellule cible, ou encore perturber son élimination et sa régulation.

- Par action sur le développement des récepteurs hormonaux et leurs fonctions. La substance peut activer ou supprimer le développement des récepteurs cellulaires et donc influencer l'activité endocrinienne.
- Par action sur la fonction de l'hormone. La substance peut modifier le message normalement délivré à la cellule, celle-ci déclenchera une réponse différente de celle normalement induite par l'hormone (Perturbateurs endocriniens 2017).

5.4 Bisphénol A

Le bisphénol A a été découvert par le chimiste russe Alexandre Dianin en 1891. Il provient de la condensation de l'acétone avec deux phénols (Figure 21). La réaction est catalysée par l'acide chlorhydrique ou par une résine de polystyrène. Sous conditions ambiantes de température et de pression, le BPA est solide (Staples et al. 1998).

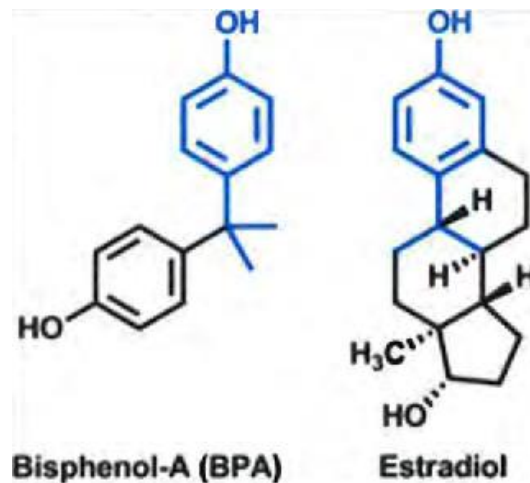


Figure 21 : Structures chimiques du bisphénol A et de l'œstrogène. Le bleu représente la similitude des deux structures (Thomason 2019).

➤ Sources et production

Le BPA n'est pas produit en France mais dans l'Union européenne à hauteur de 700 000 tonnes par an. D'après les données de 2005 et 2006, 1,15 million de tonnes de BPA étaient utilisés chaque année dans l'Union européenne. À l'échelle mondiale, les données les plus récentes estiment que la production et l'utilisation de bisphénol A représentent 400 grammes par habitant soit 2,2 millions de tonnes en 2016. Environ 75 % de la production européenne est destinée à la fabrication de polycarbonate (Abraham et Chakraborty 2019).

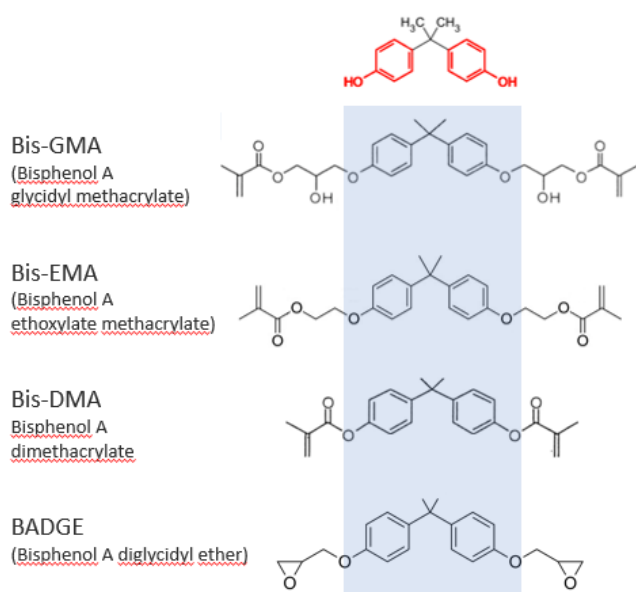
Les propriétés du BPA, une fois polymérisé (haute résistance à la chaleur, caractéristiques optiques, facilité d'utilisation), en ont fait une molécule de choix dans l'industrie des plastiques.

Le BPA est utilisé comme monomère dans la fabrication industrielle, par polymérisation, de plastiques de type polycarbonate et de résines époxy. Les polycarbonates entrent dans la composition d'un très grand nombre d'objets courants (CD, lunettes, bouteilles plastiques, biberons), alors que les résines époxy sont principalement utilisées pour réaliser le revêtement intérieur des boîtes de conserves. Le BPA intervient également comme inhibiteur de polymérisation pour le PVC, comme antioxydant dans les plastifiants ou encore comme agent actif dans les papiers thermosensibles. Le BPA sert à la fabrication d'un

ignifugeant capable de retarder la prise de feu des matières plastiques et des textiles : le tétrabromobisphénol A (Inserm 2010). Le BPA est également rencontré dans la résine de Bowen qui entre dans la formation des composites dentaires.

Enfin, le BPA est libéré à partir de matériaux utilisés en dentisterie conservatrice et traitements orthodontiques (Figure 22) (Dursun et al. 2016, Pratap et al. 2019). C'est un aspect à considérer de façon sérieuse dans la mesure où le BPA est libéré dans le milieu buccal alors qu'il est capable de franchir la barrière sublinguale (Gayard et al. 2013). Le BPA est quasiment omniprésent dans l'environnement ce qui explique qu'une très forte proportion de la population occidentale est contaminée par le BPA, plus de 85% en 2018 (Galloway et al. 2018).

(Meth)acrylates dérivés du Bisphénol A (BPA)



Monomères non dérivés de BPA

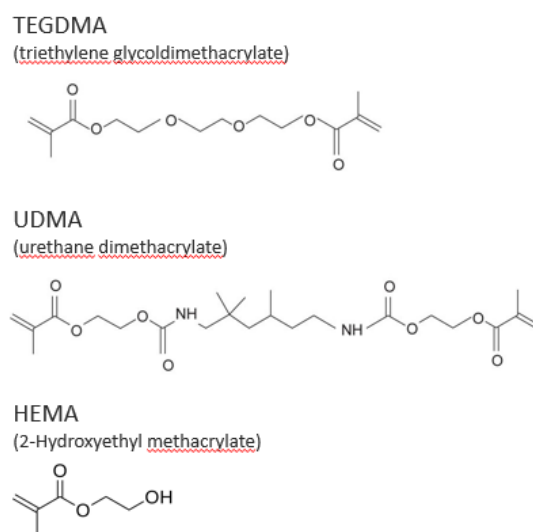


Figure 22 : Monomères des composites dentaires (Olea et al. 1996).

➤ Données toxicocinétiques

Absorption

Les études de toxicocinétiques réalisées chez le rat Wistar et Sprague Dawley rapportent une biodisponibilité absolue du BPA non conjugué de 3% (Doerge et al. 2010). Cependant, chez

l'homme, lors d'une exposition alimentaire au BPA, un passage par voie sub-linguale, voie d'absorption qui s'affranchît de l'effet de premier passage hépatique, pourrait contribuer à une biodisponibilité plus élevée du BPA libre que celle observée par ingestion (Gayard et al. 2013).

Conjugaison

Suite à une administration orale, le BPA est rapidement absorbé et métabolisé en BPA conjugué par des enzymes de biotransformation présentes dans le foie et la paroi intestinale. Il s'agit d'une voie d'inactivation du BPA (glucuro-conjugaison). Le BPA conjugué est dépourvu d'activité œstrogénique (Matthews et al. 2001). Chez le rat, c'est majoritairement l'isoforme 2B1 de l'UDP-glucuronosyl transférase (UGT2B1) qui prend en charge la glucuronidation du BPA (Yokota et al. 1999). Chez l'homme, c'est principalement l'UGT2B15 qui est responsable de cette glucuro-conjugaison (Hanioka et al. 2008). Le polymorphisme génétique de l'UGT2B15 pourrait entraîner d'importantes variabilités interindividuelles en matière de capacité de détoxification du BPA chez l'homme.

Élimination

Chez l'homme, le BPA absorbé par le tractus gastro-intestinal et conjugué à l'acide glucuronique dans le foie (BPA-glucuronide) est rapidement filtré du sang par les reins et excrété dans l'urine. Cette voie métabolique est similaire à celle du singe mais différente de celle du rat chez lequel ce métabolite est éliminé pour partie dans l'intestin (Figure 23). Ainsi, on parle d'un passage entéro-hépatique chez le rat (Upmeier et al. 2000). De ce fait, la demi-vie du BPA chez l'homme est de 4 à 6 h (Völkel et al. 2002) et l'élimination est complète en 24 h, alors que les données chez le rat font état d'une demi-vie comprise entre 0,66 h (Doerge et al. 2010) et 38,5 h (Upmeier et al. 2000).

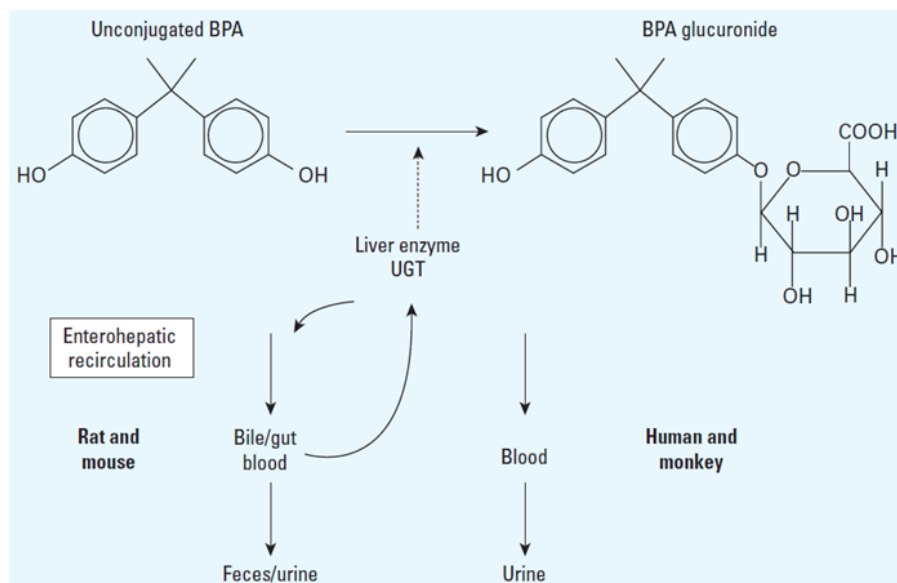


Figure 23: Conjugaison et élimination du BPA chez les rongeurs et les primates (Taylor et al. 2011).

En dépit de toutes les données sur la toxicocinétique du BPA chez l'animal et l'homme, plusieurs interrogations subsistent. À titre d'exemple, un jeûne de 24 h n'a pas d'effet significatif sur les taux d'élimination totale du BPA (libre + conjugué) dans l'urine alors que, compte tenu de la demi-vie du BPA (4-6 h) et de l'exposition supposée essentiellement alimentaire, on devrait s'attendre à une diminution graduelle des niveaux d'excrétion urinaire du BPA et/ou de ses métabolites (Stahlhut et al. 2009).

Toxicocinétique en fonction de l'âge

Chez le rat, l'activité de l'UGT2B1 contre le BPA est très faible voire absente pendant la période fœtale. Elle commence à croître d'une façon linéaire à partir de la naissance pour atteindre les niveaux adultes au jour 21. En outre, une réduction de 50% de l'activité hépatique UGT2B1 est notée chez les ratte gestantes. Ainsi, en raison de cette baisse d'activité métabolique contre le BPA, les rats sont plus sensibles à l'exposition au BPA pendant les stades fœtal et néonatal (Matsumoto et al. 2002).

Chez l'homme, des mesures effectuées dans le sérum fœtal, le liquide amniotique et le plasma montrent une exposition importante du fœtus au BPA (Vandenberg et al. 2007). De plus, le BPA semble avoir une très faible affinité pour l' α -fœtoprotéine humaine (protéine

plasmatique), rendant le fœtus plus sensible (Milligan et al. 1998). Vandenberg L.N. *et al.*, suggèrent une exposition plus élevée des enfants par rapport aux adultes en s'appuyant notamment sur des valeurs de BPA total urinaire mesurées dans des groupes d'âges différents et montrant des valeurs plus élevées chez les enfants par rapport aux adultes (Vandenberg et al. 2010). Par ailleurs, les taux urinaires de 41 enfants prématurés présentent des concentrations en BPA total 8,75 fois plus élevées que les valeurs généralement rapportées. Cependant, ces données ne permettent pas de dissocier l'exposition et la détoxification (ANSES, 2013).

Ces données sur la toxicocinétique soulignent la sensibilité au bisphénol A pendant une fenêtre de temps jusqu'à la maturation du système de détoxification.

➤ **Substituts du BPA**

Suite aux multiples effets néfastes décrits du BPA sur l'organisme et sur l'environnement, de nouveaux substituts comme le BPS, le BPF, le BPAF et le BPB sont en cours d'utilisation par les industries. (Karrer et al. 2019). Ainsi, nous constatons que les études portant sur ces nouveaux substituts sont de plus en plus nombreuses. En raison de la disponibilité systémique plus élevée du BPS, par rapport au BPA, et de sa clairance plasmatique inférieure (3,5 fois plus faible), l'exposition systémique au BPS par voie orale est en moyenne 250 fois environ plus élevée que pour le BPA pour une dose orale égale des deux composés (Gayard et al. 2019). Le BPS et le BPF semblent être également des perturbateurs endocriniens avec des activités pro-œstrogénique et anti-androgénique comme le BPA (Rochester et Bolden 2015 ; Park et al. 2020). Ils ont des effets indésirables sur la fonction physiologique des testicules en diminuant la production de la testostérone (Eladak et al. 2015 ; Ullah et al. 2019). L'exposition au BPF est en corrélation positive à un risque accru d'obésité chez les enfants et les adolescents (Buyun et al. 2019). En plus, l'exposition prénatale au BPF et au BPS serait inversement associée à la taille à la naissance dans une cohorte chinoise (Hu et al. 2019).

Toutes ces données qui ne cessent de croître tous les jours suggèrent que le remplacement du BPA par ses substituts entraînera probablement des effets indésirables préoccupants pour la santé humaine.

➤ **Effets du BPA sur le processus de l'amélogénèse**

Le BPA affecte différents organes et fonctions physiologiques clés, comme la reproduction, le déterminisme sexuel, le développement du cerveau et le comportement (Hunt et al. 2012 ; Poimenova et al. 2010). Il peut également augmenter le risque du cancer du sein, de diabète, des arythmies cardiaques, des dérégulations du système immunitaire et de l'obésité (Tharp et al. 2012 ; Vom Saal et al. 2012 ; Rubin 2011). En plus de ses effets systémiques, le BPA a un impact sur les améloblastes. Des rats traités par le BPA, à faible dose quotidienne équivalente à l'exposition environnementale depuis la conception jusqu'à l'âge adulte (30 jours), présentent des incisives avec des taches blanches opaques, bien délimitées et asymétriques (Figure 24). L'analyse microscopique et immunohistochimique de l'émail de ces dents montrent les mêmes caractéristiques que l'émail des dents humaines atteintes par le MIH. Une augmentation de l'expression de l'énaméline dans la phase de sécrétion ainsi qu'une diminution de la KLK4 dans la phase de maturation sont notées suite à l'exposition au BPA. Il en résulte une augmentation du contenu amélaire organique au détriment du contenu minéral confirmant l'hypominéralisation de l'émail (Jedeeon et al., 2013). Ce phénotype amélaire dû à l'exposition au BPA n'est plus diagnostiqué à 100 jours soulignant la fenêtre de susceptibilité au BPA avant le développement de l'activité de l'UGT2B1 au jour 21 pour la glucuroconjugaison des xéno-œstrogènes. Ces données suggèrent que l'exposition au BPA, pendant la période de minéralisation des molaires et des incisives, pourrait être un facteur causal du MIH.



Figure 24 : Phénotype similaire entre les dents de rats traités au BPA et celles atteintes par le MIH. A. Rats contrôles et rats traités par le BPA à J30. B. Rats contrôles et rats traités par le BPA à J100. C. Dents atteintes par le MIH (Jedeon et al. 2013).

Il est à noter que les rats mâles exposés au BPA étaient plus touchés par ce phénotype dentaire que les rats femelles (75% vs 31%) (Jedeon et al. 2014).

➤ Mécanismes d'action du bisphénol A

Le BPA est un exemple classique parmi les substances à potentiel œstrogénique. L'activité du BPA dépend du type du récepteur œstrogénique auquel il se lie et du tissu considéré. Ainsi dans certains types de cellules, il agit uniquement comme un agoniste des œstrogènes via ER β alors que dans d'autres types cellulaires, il peut avoir un effet mixte agoniste et antagoniste via ER α (Kurosawa et al. 2002). Le BPA se lie aux ERs avec une affinité 100 fois plus faible que celle de l'œstrogène (Delfosse et al. 2012). Certaines études montrent que le BPA pourrait promouvoir des effets œstrogéno-mimétiques similaires voire plus importants que ceux de l'œstradiol. Ces effets peuvent s'expliquer, au moins partiellement, par le fait que le BPA induit des réponses rapides via des voies non génomiques classiques via GPR30 (Watson et al. 2005 ; Alonso-Magdalena et al. 2012 ; Chevalier et al. 2012) ou qu'il se lie à ERR γ constitutivement actifs (Matsushima et al. 2007 ; Okada et al. 2008 ; Liu et al. 2012).

Le BPA induit la prolifération des améloblastes en phase de sécrétion. Dans le cas physiologique normal, le stade de maturation des améloblastes est le stade le plus long de l'amélogénèse (Nanci 2012). En présence du BPA, la durée du stade de sécrétion des améloblastes est augmentée, conduisant ainsi à une accélération du processus de différenciation et laissant moins de temps pour la phase de maturation pour terminer la minéralisation de la matrice de l'émail. Son action sur la prolifération des améloblastes s'effectue partiellement par la voie $ER\alpha$ et par d'autres voies non génomiques non définies encore (Jedeeon et al. 2014).

Il a été décrit que le BPA aurait aussi une affinité pour les récepteurs membranaires de $ER\alpha$ et β ($mER\alpha$ et β) et surtout pour le récepteur transmembranaire GPR30 pour induire ainsi des effets dits non génomiques (Watson et al. 2010). Cependant, les taux d'expression de ces récepteurs sont très faibles dans les améloblastes (Houari et al. 2016).

Le BPA pourrait aussi se lier au récepteur relié aux œstrogènes gamma $ERR\gamma$. $ERR\gamma$ appartient à la famille des récepteurs nucléaires orphelins ERR qui comprend aussi $ERR\alpha$ et $ERR\beta$ (Takeda et al. 2009). Outre sa capacité de liaison aux récepteurs œstrogéniques, le BPA peut se lier aux récepteurs des androgènes AR et avoir un effet anti-androgénique (Paris et al. 2002). L'effet du BPA peut être transmis également par le récepteur des arylhydrocarbures AhR (Bonefeld-Jorgensen et al. 2007 ; Kruger et al. 2008), le Human Pregnane X receptor (PXR) (Sui et al. 2012) et les récepteurs de l'hormone thyroïdienne TR (Moriyama et al. 2002 ; Zoeller et al. 2005) et de la vitamine D VDR. Il induit aussi l'expression de $PPAR\gamma$ (Kwintkiewicz et al., 2009) et des récepteurs RXRs (Li et al. 2008 ; Acconcia et al. 2015).

Ainsi nous pouvons suggérer que le mécanisme d'action du BPA sur les améloblastes s'effectue tout au long de l'amélogénèse à travers les récepteurs exprimés par ces derniers et auxquels le BPA présente une affinité comme AR, VDR, $ERR\alpha$, $ERR\beta$, $ERR\gamma$, PGR, GR, MR, $RXR\alpha$, $RAR\alpha$ et les récepteurs de l'hormone thyroïdienne. Des investigations supplémentaires sont donc nécessaires pour établir le mécanisme d'action du BPA sur les améloblastes.

5.5 Biphényles polychlorés PCB

Les biphényles polychlorés (PCB) sont utilisés à des fins industrielles depuis 1929. Leurs propriétés physiques et chimiques leur confèrent une large gamme d'applications industrielles. Leurs propriétés d'isolation électrique permettent leur utilisation avec des équipements électriques, comme le refroidissement par exemple. Une fois rejetés dans l'environnement, les PCB pourraient s'accumuler dans la chaîne alimentaire, en raison de leur forte affinité pour les matières organiques. Ils s'accumulent dans les tissus humains, le sang et le lait maternel et sont introduits via la consommation de viande, de poisson et de produits laitiers (Jing et al. 2018).

Les molécules PCB se composent de deux cycles aromatiques et d'atomes de chlore connectés qui peuvent se fixer à l'une ou à l'ensemble des 10 positions différentes permettant 209 congénères différents et 10 homologues différents (Jing et al. 2018).

Les PCB sont parmi les PE les plus étudiés pour leurs effets neurocomportementaux, en particulier le neurodéveloppement et les performances cognitives. Ils ont des effets sur les hormones circulantes et sont associés à des dérégulations dans la reproduction, dans les comportements sociaux et peuvent même induire des symptômes de type dépressif via des réductions globales des fonctions dopaminergiques et glutamatergiques dans le système limbique (Bell 2014).

Les PCB ont également été corrélés à des hypoplasies et des hypominéralisations amélaire sur les dents permanentes des enfants exposés à ces substances en Slovénie. Ces altérations n'étaient pas décrites sur les dents déciduales (Jan et al. 2007).

Les PCB réduisent la réponse de la thyroxine et de la TSH (thyroestimuline) à la TRH (thyrotropin releasing hormone), ce qui indique une dérégulation hypothalamique et/ou hypophysaire. La perturbation de l'axe thyroïdien a des conséquences non seulement sur le développement de la thyroïde (Gore 2010) mais aussi sur les améloblastes (Acevedo et al. 1996). Ainsi les PCB peuvent agir indirectement sur les améloblastes en perturbant l'axe

hypothalamo/hypophysaire ou directement via le récepteur de l'hormone thyroïdienne TR exprimé par les améloblastes. Ils peuvent également avoir un effet agoniste pour ER α /ER β et antagoniste pour AR (Bell 2014).

Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux définir leur mécanisme d'action sur les améloblastes.

5.6 Dioxines

Les dioxines et les composés aromatiques tricycliques chlorés sont présentes dans les fumées émises par les incinérateurs d'ordures ménagères, par l'industrie métallurgique mais aussi dans les fumées des incendies de forêt, des gaz d'échappement des automobiles, même des cigarettes et au cours de différents processus de combustion. Elles sont très lipophiles et s'accumulent dans les graisses contaminant ainsi la chaîne alimentaire. La contamination aux dioxines commence au cours de la gestation et se poursuit au cours des stades postnataux par l'allaitement (Weerheijm et Meijère 2003). Le lait maternel a été identifié comme source potentielle régulière de contamination postnatale (Maurin 2005).

L'une des pollutions à grande échelle les plus connues à la dioxine est celle consécutive à l'explosion d'un réacteur à Seveso (Italie) en 1976. Plus de 30 kg de tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), la forme la plus toxique des dioxines, ont été projetés dans l'air, polluant la région sur plus de 18 km à la ronde.

Une exposition à court terme des humains à des niveaux élevés de dioxines peut entraîner des lésions cutanées, telles que la chloracné et un assombrissement irrégulier de la peau, et une altération de la fonction hépatique. Cependant une exposition à long terme est liée à une altération du système immunitaire, du développement du système nerveux, du système endocrinien, des fonctions reproductives ainsi que de différents types de cancers. La dioxine agit par le récepteur AhR dont la signalisation présente des cross-talks avec les Ers (Barouki et al. 2012). L'exposition à la dioxine et ses conséquences sur la santé fait ainsi partie de la littérature sur les perturbateurs endocriniens.

La TCCD a une affinité de liaison à l'Ahr (Aryl Hydrocarbon Receptor) qui forme ensuite un complexe hétérodimère activé avec la protéine de transport nucléaire Aryl Hydrocarbon (ARNT). Le complexe AhR-ARNT activé se lie à des séquences spécifiques de l'ADN appelées éléments de réponse aux dioxines (ERD), ce qui affecte par la suite l'expression de gènes spécifiques comme celle des cytochromes P450 qui participent au métabolisme oxydatif de nombreux médicaments (Bruner-Tran et al. 2017) (Figure 25). Après liaison à la dioxine, le récepteur AhR a aussi la capacité d'induire la voie de signalisation œstrogénique en se liant aux récepteurs ER α et ER β (Skrzypczak et al. 2013).

La co-expression d'Ahr et ER dans les améloblastes suggère que le mécanisme d'action de la dioxine dans ces derniers pourrait se réaliser par la régulation des récepteurs œstrogéniques (Sahlberg et al. 2002 ; Dobrzyński et al. 2019).

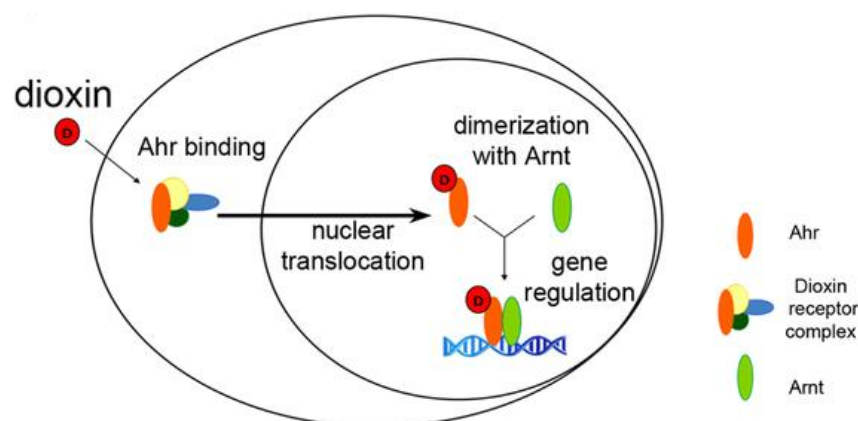


Figure 25 : Mécanisme d'action de la dioxine en se liant à l'Ahr (Aryl hydrocarbon receptor) (Céspedes et al. 2010).

Une association a été démontrée entre l'exposition accidentelle à la dioxine pendant la petite enfance et le développement d'opacités et d'hypoplasies amélares (Alaluusua et al. 2004 ; Jan et al. 2007). L'exposition à la dioxine à travers le lait maternel et la durée de l'allaitement ont été corrélées au développement du MIH en Finlande (Alaluusua et al. 1996). Les dents atteintes par le MIH ont même été considérées comme marqueur d'intoxication à la dioxine (Alaluusua et al. 1999). Cependant, quelques années plus tard, la

même équipe a montré qu'aucune corrélation n'existe entre le MIH ou la sévérité de celui-ci et l'exposition à la dioxine à travers le lait maternel ou la durée de celle-ci (Laisi et al. 2008). D'un autre côté, des études expérimentales avaient démontré que la dioxine 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p (TCDD) perturbe la minéralisation de l'émail de l'incisive de rat (Gao et al. 2004).

5.7 Fluor

Les effets des fluorures sur les tissus dentaires ont fait l'objet de nombreuses investigations. Les fluorures sont depuis longtemps reconnus pour leur capacité à réduire l'ampleur et la sévérité de la carie dentaire chez les enfants et chez les adultes. Les fluorures s'intègrent au réseau cristallin par substitution des radicaux hydroxyles de l'apatite donnant la fluoroapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$), composé très résistant à la dissolution et aux attaques acides résultant du métabolisme bactérien carieux (Robinson et al. 2004). Cependant, à forte dose, il peut avoir des effets néfastes sur les tissus humains. Durant l'amélogenèse, des défauts de structure peuvent se produire, lorsque l'apport quotidien total est élevé au début de la phase de transition et de la maturation des améloblastes. Le résultat indésirable obtenu sur les dents s'appelle fluorose dentaire (Fejerskov et al. 1994 ; Aoba et Fejerskov 2002).

La fluorose dentaire est une hypominéralisation permanente de l'émail. Elle se présente sous différentes formes cliniques en fonction de la sévérité de l'atteinte. Elle est caractérisée dans sa forme légère, par des opacités blanches à l'extrémité des incisives avec de nombreuses fines lignes blanches horizontales qui longent les périkymaties et qui traversent les surfaces des dents. À un stade plus avancé, les lignes blanches dans l'émail deviennent de plus en plus définies et plus épaisses. Des taches jaunes brunâtres peuvent aussi apparaître. Dans les cas les plus sévères, toute la dent peut perdre sa transparence et devenir blanche crayeuse avec des pertes post-éruptives de l'émail (Aoba et Fejerskov 2002 ; Denbesten et Li 2011).

L'émail atteint de fluorose n'est pas hypoplasique au moment de l'éruption. Les analyses biochimiques montrent un contenu protéique semblable entre émail fluorotique et émail témoin pendant la phase de sécrétion. Cependant, une quantité plus importante de

protéines matricielles est encore présente dans la phase de maturation de l'émail fluorotique, avec persistance d'amélogénine. Les processus de réabsorption sont donc perturbés par les fluorures, qui, en plus de leur participation à la construction de la phase minérale, ont aussi une fonction d'inhibiteur enzymatique et notamment de la MMP20 (DenBesten 1984 ; DenBesten 1986 ; Denbesten et Li 2011). Cependant, l'inhibition enzymatique ne semble pas être un effet direct des fluorures (Tye et al. 2011).

Le fluor fait partie de la liste des perturbateurs endocriniens depuis 2011 suite à ses effets sur la croissance et sur la reproduction ainsi que sur la stéroïdogénèse (Dave 1984 ; Narayana et al. 1994 ; Ghosh et al. 2002 ; Gupta et al. 2007 ; Zhou et al. 2013). Etant donné que le mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens peut s'effectuer par leur liaison aux différents récepteurs stéroïdiens, le fluor pourrait comme a montré la littérature récemment, affecter le processus de l'amélogénèse par l'intermédiaire des récepteurs stéroïdiens de l'androgène (AR) et de la progestérone (PR) et induire une diminution de l'expression de la KLK4 dans la phase de maturation (Le MH et al. 2017).

Des études supplémentaires visant le fluor et les récepteurs stéroïdiens sont nécessaires afin de définir son mécanisme d'action au sein des améloblastes.

5.8 La génistéine

La génistéine est un phyto-œstrogène qui présente des homologies structurales avec les œstrogènes (Figure 26). Les phyto-œstrogènes sont divisés en deux grands groupes, les flavonoïdes et les non flavonoïdes. En fonction de leur structure chimique, les flavonoïdes sont classés en 6 sous-classes dont les isoflavones, famille à laquelle appartient la génistéine (Ross et Kasum 2002).

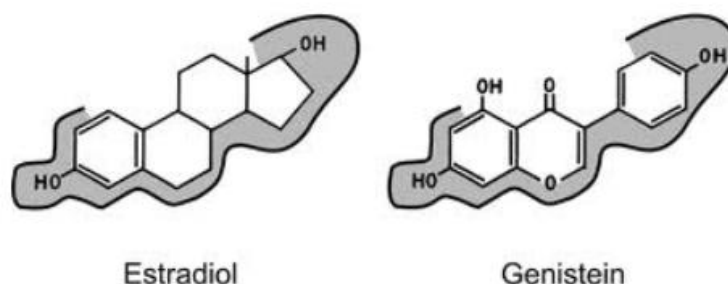


Figure 26 : Structure chimique de la génistéine et sa similitude avec celle de l'œstrogène (Weber 2012).

L'exposition humaine à la génistéine (et aux phyto-œstrogènes en général) est essentiellement alimentaire, via la consommation de plantes telles que le soja et ses dérivés (tofu, miso etc.) (Mazur et Adlercreutz 1998). Par conséquent, l'exposition varie en fonction de la zone géographique. Ainsi, en Asie orientale (Chine, Japon, Corée), la consommation quotidienne d'isoflavones, dont la génistéine, est bien plus élevée qu'en Europe ou aux USA, du fait de l'utilisation habituelle du soja dans les régimes traditionnels.

Les concentrations plasmatiques et tissulaires en génistéine augmentent avec la dose ingérée. Chez l'homme, la génistéine a été retrouvée, entre autres, dans l'urine, le plasma, les fèces, le fluide prostatique, la bile, la salive et le lait maternel (Rannikko et al. 2006).

Du fait des analogies structurales qu'ils partagent avec l'œstradiol, les phytoestrogènes présentent des propriétés œstrogéniques. La génistéine a une affinité pour les deux récepteurs œstrogéniques ER α et ER β . Néanmoins, son affinité semble plus marquée pour l'ER β que pour l'ER α (Kuiper et Gustafsson 1997 ; Kuiper et al. 1998).

In vitro, la génistéine montre une action œstrogénique ou anti-œstrogénique en fonction de la concentration utilisée. Ainsi, à faibles doses (<1 μ M), la génistéine stimule la prolifération des cellules cancéreuses mammaires ; par contre, elle est anti-prolifératrice à fortes doses (>10 μ M) (Messina et al. 2006).

Des problèmes de fertilité et de développement de l'appareil reproducteur ont été associés la première fois à la consommation de génistéine vers la fin des années 50. En effet, des

brebis australiennes ont développé le « Syndrome du trèfle rouge » caractérisé par des altérations sévères de la fonction reproductrice accompagnées d'infertilité dues à une consommation importante de trèfle rouge riche en isoflavones (Ch'Ang 1958). De nombreuses autres études montrent un effet de la génistéine sur différents organes hormono-sensibles comme la glande salivaire sous-mandibulaire (Kouidhi et al. 2012), le système nerveux central (Patisaul et Jefferson 2010), le système immunitaire (Atluru et Alturu 1991), le système cardiovasculaire (Hemati et al. 2020), le foie (Arunkumar et al. 2013), l'os (Li et al. 2012), la glande mammaire (El Sheikh Saad et al. 2012) et les testicules (Lehraiki et al. 2011).

Comme les améloblastes expriment les récepteurs stéroïdiens, ils sont considérés comme des cellules hormono-dépendantes et la génistéine peut alors avoir un impact sur ces derniers. La génistéine ne montre pas d'effet sur les protéines, ni sur les enzymes de la matrice amélaire contrairement au BPA. Cependant, sa combinaison avec le BPA induit un phénotype amélaire similaire à celui du BPA seul mais n'ayant pas les mêmes caractéristiques moléculaires, à savoir sans augmenter l'expression de l'énaméline ni diminuer celle de la KLK4 (Jedeon et al. 2014). La génistéine affecte les améloblastes par une voie mécanistique qui reste à définir.

5.9 La vinclozoline

La vinclozoline ou (3-(3,5-dichlorophenyl)-5-ethenyl-5-methyl-2,4-oxazolidinedione) de formule brute $C_{12}H_9Cl_2NO_3$, est commercialisée sous le nom de Ronilan® par l'entreprise chimique BASF AG en 1981. Elle a été interdite dans l'UE depuis le 1^{er} janvier 2007. Malgré ces limitations, les contaminations des aliments et des individus par la vinclozoline sont toujours rapportées. De par sa structure (Figure 27), la vinclozoline est capable d'interagir avec les récepteurs stéroïdiens et présente essentiellement une activité anti-androgénique.

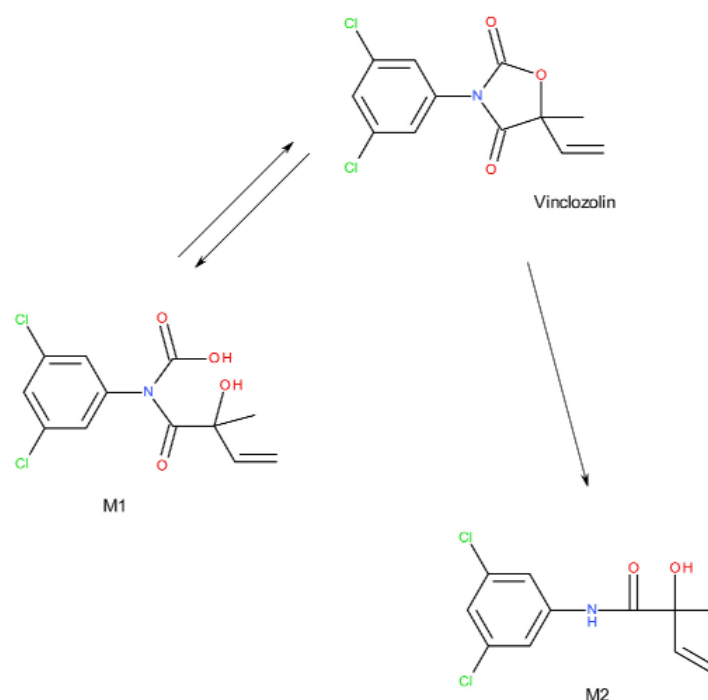


Figure 27 : Structure chimique de la vinclozoline et de ses métabolites.

La vinclozoline est un fongicide dicarboximide d'usage non systémique à action préventive qui empêche la germination des spores de champignons (le botrytis, les sclérotinioses et les monilioses) dans la vigne, les vergers et les cultures légumières.

La vinclozoline est une substance instable. Elle s'hydrolyse en milieu aqueux pour donner deux métabolites (M1, M2) en fonction de la température et du pH. À pH basique, l'hydrolyse mène à la formation de M1 ou l'acide 2-[[[3,5-dichlorophényl]carbamoyle]oxy]-2-méthyl-3-buténoïque. Cette réaction est réversible. À pH acide, la réaction mène à la formation de M2 ou 3',5'-dichloro-2-hydroxy-2-méthylbut-3-énanilide et est irréversible (Figure 27). Le produit de dégradation final de la vinclozoline dans l'eau est la 3,5-dichloroaniline (M3) (Szeto et al. 1989).

Suite à une administration orale de vinclozoline, le pic plasmatique est détecté environ 1 h après chez le rat. Elle est détectée dans de nombreux fluides biologiques comme le plasma, l'urine, le sérum et le lait maternel (Watson 1995).

Les deux métabolites M1 et plus particulièrement M2, sont responsables de l'activité anti-androgénique de la vinclozoline. Ils sont en effet des inhibiteurs compétitifs des androgènes endogènes au niveau de l'AR et inhibent ainsi l'expression des gènes androgéno-dépendants (Kelce et al. 1994). Outre leurs effets anti-androgéniques, la vinclozoline et ses deux métabolites peuvent aussi être des agonistes pour les deux ER avec une plus faible affinité pour ER β . Le métabolite M2 est également un agoniste partiel de AR et un antagoniste de MR (récepteurs aux minéralocorticoïdes), PR (récepteurs à la progestérone) et GR (récepteurs aux glucocorticoïdes) (Molina-Molina et al. 2006).

Suite à l'exposition à la vinclozoline depuis la conception jusqu'à l'âge adulte, le pourcentage des rats présentant un phénotype amélaire est moindre que celui des rats traités avec le BPA. La vinclozoline a un effet sur l'énaméline mais pas sur la KLK4 (Jedon et al. 2014). Des analyses microscopiques et immunohistochimiques supplémentaires méritent d'être menées afin de mieux caractériser l'hypominéralisation amélaire causée par ce perturbateur endocrinien.

5.10 Effets cocktails

Le grand nombre de PE présents dans notre environnement soulève des questions sur les effets de l'exposition simultanée à de multiples composés. Cependant, peu d'études ont examiné les effets combinés dits effets « cocktail ». Les mélanges des PE peuvent avoir des effets additifs, des effets inférieurs ou supérieurs aux effets additifs, ou même des effets antagonistes. Dans l'ensemble, les données indiquent que les interactions de produits chimiques dans les mélanges sont dose-dépendantes (Kortemkamp 2007 ; Thrupp et al. 2018). Néanmoins, l'exposition environnementale non accidentelle implique généralement de faibles doses d'un mélange de produits naturels et synthétiques. Ainsi, les résultats obtenus à des doses élevées ne peuvent pas s'appliquer dans des scénarios du monde réel.

Eustache F. et al. ont montré que l'administration de génistéine ou de vinclozoline ne présente pas d'effet seule sur l'appareil reproducteur mâle de rat alors qu'elles provoquent un effet très marqué en mélange (Eustache et al. 2009). Kouidhi W. et al. ont démontré que

l'exposition à un mélange de génistéine et vinclozoline potentialise l'effet, sur les glandes salivaires de rat, de chaque substance administrée séparément (Kouidhi et al. 2012). Ce même cocktail ne montre pas d'effets significatifs sur l'expression des protéines et enzymes sécrétées par les améloblastes alors que la vinclozoline toute seule augmente l'expression de l'énaméline. Nous constatons ainsi que l'effet du même cocktail pourrait avoir des effets différents en fonction du tissu considéré.

En outre, le BPA qui normalement présente un impact sur l'énaméline et la KLK4, perd cet impact en le mélangeant avec la génistéine et/ou avec la vinclozoline. Le cocktail de ces trois PEs a un effet répresseur par rapport à l'effet du BPA seul (Jedeeon et al. 2014).

Le mélange du BPA avec du fluor a un effet additif à l'effet de chacun pris séparément. La combinaison de ces deux PEs assez répandus exacerbe l'hypominéralisation de l'émail résultant de l'un ou de l'autre agent seul. Le BPA aggrave l'hypominéralisation de l'émail générée par le fluor (Jedeeon et al. 2016).

Par ailleurs, une étude menée *in vitro* sur des germes de molaires de souris montre que la combinaison de la dioxine avec le fluor à faibles doses impacte les améloblastes dans les phases de sécrétion et de maturation, alors que chacun pris séparément aux mêmes doses ne montre pas d'impact sur l'émail (Salmela et al. 2011).

Toutes ces données de la littérature reflètent l'intérêt de mener des études supplémentaires analysant l'impact de différents mélanges de PEs, à des doses similaires à celles de l'exposition quotidienne, sur les améloblastes.

6. LIEN ENTRE LE MIH ET LES AUTRES PATHOLOGIES IMPLIQUANT LES RÉCEPTEURS STÉROÏDIENS

Quelques études récentes émergentes montrent une corrélation positive entre le MIH et certaines pathologies comme les troubles du comportement (Kohlboeck et al., 2013), l'asthme (Flexeder et al. 2019), la dermite atopique et l'allergie alimentaire (Hernandez et al. 2018). Ces données peuvent servir d'hypothèse pour rechercher un lien entre le MIH et l'exposition à certains agents interagissant avec un axe stéroïdien comme les corticoïdes utilisés dans le traitement de l'asthme ou des PE impliqués dans les troubles du comportement.

Andrade et ses collaborateurs constatent dans leur étude menée sur une cohorte de 35 enfants, âgés entre 7 et 15 ans, atteints par le VIH que ces derniers avaient une prévalence plus élevée de MIH que le groupe contrôle (Andrade et al. 2017).

Il n'existe par contre aucune étude publiée à ce jour liant le MIH, ou plus généralement des défauts amélaire acquis, à des pathologies impliquant les récepteurs stéroïdiens comme l'infertilité ou des anomalies du système de reproduction. Ce manque de données traduit soit l'absence de lien entre les deux que nous jugeons peu probable au regard de la littérature liant les hormones stéroïdiennes à la qualité de l'émail, soit un lien non démontré à ce jour car non recherché du fait de la jeunesse des sujets atteints.

7. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le MIH tel qu'il est défini atteint essentiellement au moins une première molaire permanente avec ou non les incisives permanentes. Comme son étiologie reste non concluante à l'heure actuelle, nous pouvons suggérer que les formes atteignant les canines et les prémolaires permanentes sont une autre forme de la pathologie ou même une autre pathologie causée par un agent environnemental différent avec probablement une prédisposition génétique rendant l'individu plus susceptible à un agent environnemental qu'un autre. Il serait intéressant de pouvoir classer les différentes formes de cette pathologie et de faire le lien entre les fenêtres d'exposition à un agent environnemental seul ou en mixture et une forme de MIH donnée.

Nombreux sont les facteurs étiologiques proposés pour le MIH, y compris les PEs, les corticoïdes anti-inflammatoires, la carence en vitamines impliquant la grande famille des récepteurs stéroïdiens. La plupart de ces récepteurs sont exprimés dans les améloblastes et leurs niveaux d'expression dépendent de leur stade de différenciation. Les récepteurs stéroïdiens apparaissent ainsi comme les éléments communs capables de moduler l'expression des gènes clés de l'émail contrôlant la synthèse de l'émail ou conduisant à une hypominéralisation de l'émail en cas de perturbation.

Enfin, la recherche d'une corrélation entre le MIH et les maladies hormono-dépendantes pourrait être intéressante pour utiliser la dent atteinte par le MIH comme marqueur précoce de ces pathologies souvent diagnostiquées à un âge tardif et aider à les prévenir en suivant ces patients.

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abe T, Miyajima H, Okada K. Effects of a macrolide antibiotic on enamel formation in rat incisors-primary lesion of ameloblast at the transition stage. *J Vet Med Sci* 2003; 65:985-988.
- Abraham A, Chakraborty P. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Rev Environ Health*. 2019 Nov 19.
- Acevedo AC, Chardin H, Staub JF *et al*. Morphological study of amelogenesis in the rat lower incisor after thyro-parathyroidectomy, parathyroidectomy and thyroidectomy. *Cell Tissue Res* 1996;283(1):151-157.
- Adorno-Farias Daniela , Ortega-Pinto Ana , Gajardo Paulina *et al*. Diversity of clinical, radiographic and genealogical findings in 41 families with amelogenesis imperfecta. *J Appl Oral Sci*. 2019; Apr 1 ; 27: e20180359.
- Aine L, Backström MC, Mäki R *et al*. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J Oral Pathol Med* 2000; 29:403-409.
- Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010;11(2):53-58.
- Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM *et al*. Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ Health Perspect* 2004; 112:1313-1318.
- Alaluusua S, Lukinmaa P-L, Koskimies M *et al*. Developmental enamel defects associated with long breast feeding. *Eur J Oral Sci* 1996a; 104:493-497.
- Alaluusua S, Lukinmaa PL, Torppa J *et al*. Developing teeth as biomarker of dioxin exposure. *Lancet* 1999;16;353(9148):206.
- Alaluusua S, Lukinmaa PL, Vartiainen T *et al*. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth. *Environ Toxicol Pharmacol* 1996b;15;1(3):193-197.
- Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S *et al*. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 22;355(2):201-7.
- AlQahtani SJ, Hector MP, Liversidge HM. Brief communication: The London atlas of human tooth development and eruption. *Am J Phys Anthropol* 2010;142(3):481-490.
- Andrade NS, Pontes AS, de Sousa Paz HE, de Moura MS, Moura LF, Lima MD. Molar incisor hypomineralization in HIV-infected children and adolescents. *Spec Care Dentist*. 2017 Jan;37(1):28-37.
- Anses - Rapport d'appui scientifique et technique Saisine Perturbateurs Endocriniens [Internet]. [n°2009-SA-0331, 2013]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/rapport-dappui-scientifique-et-technique-de-lances-relatif-%C3%A0-perturbateurs-endocriniens>.
- Aoba T. Recent observations on enamel crystal formation during mammalian amelogenesis. *Anat Rec* 1996; 245:208-218.
- Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(2):155-70.

- Arid J, Oliveira DB, Evangelista SS *et al.* Oestrogen receptor alpha, growth hormone receptor, and developmental defect of enamel. *Int J Paediatr Dent.* 2019 Jan;29(1):29-35.
- Arunkumar E, Karthik D, Anuradha CV. Genistein sensitizes hepatic insulin signaling and modulates lipid regulatory genes through p70 ribosomal S6 kinase-1 inhibition in high-fat-high-fructose diet-fed mice. *Pharm Biol* 2013;51(7):815-824.
- Asad Ullah, Madeeha Pirzada, Tayyaba Afsar *et al.* Effect of bisphenol F, an analog of bisphenol A, on the reproductive functions of male rats. *Environ Health Prev Med.* June 2019; 24: 41.
- Atar M, Körperich EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: A literature review. *J Dent* 2010; 38(4):296-306.
- Atluru S, Atluru D. Evidence that genistein, a protein-tyrosine kinase inhibitor, inhibits CD28 monoclonal-antibody-stimulated human T cell proliferation. *Transplantation* 1991;51(2):448-450.
- Aude Tonson la Tour, Alexandra Wilhelm-Bals, Elsa Gonzalez Nguyen Tang, Eric Girardin. Le point sur la vitamine D. *Genève Paediatrica* 2012 Vol. 23 No. 4.
- Ba Y, Zhang H, Wang G *et al.* Association of dental fluorosis with polymorphisms of estrogen receptor gene in Chinese children. *Biol Trace Elem Res.* 2011 Oct;143(1):87-96.
- Babajko S, Jedeon K, Houari S, Loiodice S and Berdal A Disruption of Steroid Axis, a New Paradigm for Molar Incisor Hypomineralization (MIH). *Front. Physiol.* 2017; 8:343.
- Balmer RC, Laskey D, Mahoney E *et al.* Prevalence of enamel defects and MIH in non-fluoridated and fluoridated communities. *Eur J Paediatric Dent* 2005; 5:209-212.
- Balmer R, Tumba J, Godson J *et al.* The prevalence of molar incisor hypomineralisation in Northern England and its relationship to socioeconomic status and water fluoridation. *Int J Paediatr Dent* 2012;22(4):250-257.
- Baroni C, Marchionni S. MIH supplementation strategies: prospective clinical and laboratory trial. *J Dent Res* 2011;90(3):371-376.
- Barouki R, Aggerbeck M, Aggerbeck L, Coumoul X. The aryl hydrocarbon receptor system. *Drug Metabol Drug Interact.* 2012 Jan 31;27(1):3-8.
- Bartlett JD, Simmer JP. Kallikrein-related peptidase-4 (KLK4): role in enamel formation and revelations from ablated mice. *Front Physiol.* 2014 Jul 4;5:240.
- Baumgardner KR, Walton RE, Osborne JW *et al.* Induced hypoxia in rat pulp and periapex demonstrated by 3H-misonidazole retention. *J Dent Res* 1996; 75:1753-1760.
- Belcher SM. Rapid signaling mechanisms of estrogens in the developing cerebellum. *Brain Res Rev* 2008;57(2):481-492.
- Bell MR. Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors. *Curr Opin Pharmacol.* 2014 Dec; 19:134-44.
- Berdal A, Balmain N, Cuisinier-Gleizes P *et al.* Histology and microradiography of early post-natal molar tooth development in vitamin-D deficient rats. *Arch Oral Biol* 1987;32(7):493-498.

- Berdal A, Hotton D, Kamyab S *et al.* Subcellular co-localization and co-variations of two vitamin D-dependent proteins in rat ameloblasts. *Arch Oral Biol* 1991;36(10):715-725.
- Berdal A, Hotton D, Pike JW *et al.* Cell- and stage-specific expression of vitamin D receptor and calbindin genes in rat incisor: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Dev Biol* 1993; 155(1):172-179.
- Berdal A, Hotton D, Saffar JL *et al.* Calbindin-D9k and calbindin-D28k expression in rat mineralized tissues *in vivo*. *J Bone Miner Res* 1996;11(6):768-779.
- Berdal A, Papagerakis P, Hotton D *et al.* Ameloblasts and odontoblasts, target-cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a review. *Int J Dev Biol* 1995 Feb;39(1):257-262.
- Bhanu Pratap, Ravi Kant Gupta, Bhuvnesh Bhardwaj, and Meetu Nagc. Resin based restorative dental materials: characteristics and future perspectives. *Jpn Dent Sci Rev.* 2019 Nov; 55(1): 126-138.
- Bhaskar SA, Hegde S: Molar-incisor hypomineralization: prevalence, severity and clinical characteristics in 8- to 13-year-old children of Udaipur, India. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2014; 32:322-329.
- Biggerstaff RH, Rose JC. The effects of induced prenatal hypothyroidism on lamb mandibular third primary molars. *Am J Phys Anthropol* 1979;50(3):357-362.
- Bloch-Zupan, A., Mark, M. P., Weber, B., and Ruch, J. V. In vitro effects of retinoic acid on mouse incisor development. *Arch. Oral Biol.* 1994;39, 891-900.
- Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Hofmeister MV, Vinggaard AM. Endocrine-disrupting potential of bisphenol A, bisphenol A dimethacrylate, 4-n-nonylphenol, and 4-n-octylphenol in vitro: new data and a brief review. *Environ Health Perspect.* 2007 Dec;115 Suppl 1:69-76.
- Botling J, Oberg F, Törmä H *et al.* Vitamin D₃ and retinoic acid-induced monocytic differentiation: interactions between the endogenous vitamin D₃ receptor, retinoic acid receptors, and retinoid X receptors in U-937 cells. *Cell Growth Differ* 1996;7(9):1239-1249.
- Brogårdh-Roth S, Matsson L, Klingberg G. Molar-incisor hypomineralization and oral hygiene in 10- to-12-yr-old Swedish children born preterm. *Eur J Oral Sci* 2011;119(1):33-39.
- Bronckers AL, Guo J, Zandieh-Doulabi B *et al.* Developmental expression of solute carrier family 26A member 4 (SLC26A4/pendrin) during amelogenesis in developing rodent teeth. *Eur J Oral Sci.* 2011 Dec; 119 Suppl 1:185-92. Erratum in : *Eur J Oral Sci.* 2012 Apr; 120(2):178.
- Brook AH, Fearn MJ, Smith JM. Environmental causes of enamel defects. *Dental enamel.* Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 205) 1997; p 212-225.
- Brookes SJ, Robinson C, Kirkham I *et al.* Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch Oral Biol* 1995; 40:1-14.
- Bruner-Tran KL, Gnecco J, Ding T *et al.* Exposure to the environmental endocrine disruptor TCDD and human reproductive dysfunction: Translating lessons from murine models. *Reprod Toxicol.* 2017 Mar; 68:59-71.
- Bussanelli DG, Restrepo M, Fragelli CMB *et al.* Genes Regulating Immune Response and Amelogenesis Interact in Increasing the Susceptibility to Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res.* 2019;53(2):217-227.

Buyun Liu, Hans-Joachim Lehmler, Yangbo Sun *et al.* Association of Bisphenol A and Its Substitutes, Bisphenol F and Bisphenol S, with Obesity in United States Children and Adolescents. *Diabetes Metab J.* 2019 Feb; 43(1): 59-75.

Byrne C, Divekar SD, Storch GB *et al.* Cadmium--a metallo hormone? *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;1;238(3):266-271.

Byrne C, Divekar SD, Storch GB *et al.* Metals and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2013;18(1):63-73.

Cabral RN, Nyvad B, Soviero VLVM, Freitas E, Leal SC. Reliability and validity of a new classification of MIH based on severity. *Clin Oral Investig.* 2019 May 25.

Calderara PC, Gerthoux PM, Mocarelli P *et al.* The prevalence of Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in a group of Italian school children. *Eur J Paed Dent* 2005; 6:79-83.

Ch'Ang TS. Reproductive disturbances of Romney ewe lambs grazed on red clover (*Trifolium pratense*) pastures. *Nature* 1958; 182:1175.

Chawla N, Messer LB, Silva M. Clinical studies on molar-incisor-hypomineralisation part 1: distribution and putative associations. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008;9(4):180-190.

Chevalier N, Vega A, Bouskine A, *et al.* GPR30, the non-classical membrane G protein related estrogen receptor, is overexpressed in human seminoma and promotes seminoma cell proliferation. *PLoS One.* 2012;7(4):e34672.

Colborn T. Pesticides-how research has succeeded and failed to translate science into policy: endocrinological effects on wildlife. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl 6:81-85.

Confédération Suisse - Perturbateurs endocriniens. Département fédéral de l'intérieur DFI Office fédéral de la santé publique OFSP Unité de direction Protection des consommateurs. [Internet]. [Fiche d'information, juillet 2012]. Disponible sur : <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/umwelt-und-gesundheit/chemikalien/chemikalien-a-z/endokrine-disruptoren.html>.

Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent* 2009;19(2):73-83.

Da Costa-Silva CM, Ambrosano GM, Jeremias F *et al.* Increase in severity of molar-incisor hypomineralization and its relationship with the colour of enamel opacity: a prospective cohort study. *Int J Paediatr Dent* 2011;21(5):333-341.

Dalledone M, Cunha AS, Ramazzotto LA *et al.* Estrogen receptor gene is associated with dental fluorosis in Brazilian children. *Clin Oral Investig.* 2019 Sep; 23(9):3565-3570.

D'arbonneau F., Forey H. Hypominéralisation molaires incisives. Gaba laboratoires 2008, Newsletter n°3, pp. 1-6.

da Silva Figueiredo Sé MJ, Ribeiro APD, Dos Santos-Pinto LAM *et al.* Are Hypomineralized Primary Molars and Canines Associated with Molar-Incisor Hypomineralization? *Pediatr Dent.* 2017; 39: 445-9.

de la Dure-Molla M, Quentric M, Yamaguti PM *et al.* Pathognomonic oral profile of Enamel Renal Syndrome (ERS) caused by recessive FAM20A mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jun 14; 9:84.

De Lima M de D, Andrade MJ, Dantas-Neta NB *et al.* Epidemiologic study of molar-incisor hypomineralization in school children in North-eastern Brazil. *Pediatr Dent* 2015; 37: 513-519.

Delfosse V, Grimaldi M, Pons JL *et al.* Structural and mechanistic insights into bisphenols action provide guidelines for risk assessment and discovery of bisphenol A substitutes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(37):14930-5.

DenBesten PK. Effects of fluoride on protein secretion and removal during enamel development in the rat. *J Dent Res* 1986; 65:1272-1277.

Denbesten P, Li W. Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. *Monogr Oral Sci* 2011; 22:81-96.

DenBesten PK, Crenshaw MA. The effects of chronic high fluoride levels on forming enamel in the rat. *Arch Oral Biol* 1984; 29:675-679.

Descroix V, Kato S, Lézot F *et al.* Physiopathology of dental rickets in vitamin D receptor-ablated mice. *J Dent Res* 2010;89(12):1427-1432.

Dietrich G, Sperling S, Hetzer G. Molar incisor hypomineralisation in a group of children and adolescents living in Dresden (Germany). *Eur J Paediatr Dent* 2003;4(3):133-137.

Dobrzyński M, Kuropka P, Leśków A *et al.* Co-expression of the aryl hydrocarbon receptor and estrogen receptor in the developing teeth of rat offspring after rat mothers' exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and the protective action of α -tocopherol and acetylsalicylic acid. *Adv Clin Exp Med.* 2019 Jul;28(7):973-980.

Doerge DR, Twaddle NC, Vanlandingham M *et al.* Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;247(2):158-165.

Dongdong Zhao, Bao Dong, Dandan Yu, Qiongqiong Ren, Yehuan Sun. The Prevalence of Molar Incisor Hypomineralization: Evidence From 70 Studies. *Int J Paediatr Dent* 2018, 28 (2), 170-179.

Dursun E, Nguyen JF, Tang ML, Attal JP, Sadoun M. HEMA release and degree of conversion from a resin-modified glass ionomer cement after various delays of light activation. *Dent Mater.* 2016 May;32(5):640-5.

Eladak S, Grisin T, Moison D *et al.* A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertil Steril.* 2015 Jan;103(1):11-21.

Elfrink ME, Moll HA, Kiefte-de Jong JC *et al.* Pre- and postnatal determinants of deciduous molar hypomineralisation in 6-year-old children. The Generation R Study. *PLoS One* 2014; 9: e91057.

Elfrink ME, Schuller AA, Weerheijm KL, Veerkamp JS. Hypomineralized second primary molars: prevalence data in Dutch 5-year-olds. *Caries Res* 2008; 42: 282-285.

Elfrink ME, Ten Cate JM, Jaddoe VW *et al.* Deciduous molar hypomineralization and molar incisor hypomineralization. *J Dent Res* 2012; 91: 551–555.

Elfrink ME, Veerkamp JS, Aartman IH, Moll HA, Ten Cate JM. Validity of scoring caries and primary molar hypomineralization (HSPM) on intraoral photographs. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2009; 1: 5-10.

Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC *et al.* Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. *Environ Health Perspect* 2009;117(8):1272-1279.

Fagrell T. Molar incisor hypomineralization. Morphological and chemical aspects, onset and possible etiological factors. *Swed Dent J Suppl* 2011;(216):5, 11-83.

Farah RA, Swain MV, Drummond BK *et al.* Mineral density of hypomineralised enamel. *J Dent* 2010a;38(1):50-58.

Fatturi AL, Wambier LM, Chibinski AC *et al.* A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019 Oct;47(5):407-415.

Fayle SA. Molar incisor hypomineralisation: restorative management. *Eur J Paediatr Dent* 2003;4(3):121-126.

Fearne J, Anderson P, Davis GR. 3D X-ray microscopic study of the extent of variations in enamel density in first permanent molars with idiopathic enamel hypomineralisation. *Br Dent J* 2004;22;196(10):634-638.

Fédération Dentaire Internationale. A review of the Developmental Defects of Enamel (DDE index) *Int Dent J* 1992;42: 411-426.

Fejerskov O, Larsen MJ, Richards A, Baelum V. Dental tissue effects of fluoride. *Adv Dent Res.* 1994 Jun;8(1):15-31.

Ferrer VL, Maeda T, Kawano Y. Characteristic distribution of immunoreaction for estrogen receptor alpha in rat ameloblasts. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2005;284(2):529-36.

Filippo Acconcia, Valentina Pallottini, Maria Marino. Molecular Mechanisms of Action of BPA. Dose Response. 2015 Oct-Dec; 13(4): 1559325815610582.

Flexeder C, Kabary Hassan L, Standl M, Schulz H, Kühnisch J. Is There an Association between Asthma and Dental Caries and Molar Incisor Hypomineralisation? *Caries Res.* 2019 Nov 29:1-9.

Fortier JP, Demars- Fremault C. *Abrégé de pédodontie.* Paris, Masson édit., 1987.

Fredén H, Grönvik M. Prenatal urinary infection and materialisation of permanent teeth. *Tandläkartidningen* 1980; 72:1382-1383.

Gadhia K, McDonald S, Arkutu N *et al.* Amelogenesis imperfecta: an introduction. *Br Dent J* 2012;212(8):377-379.

Gao Y, Sahlberg C, Kiukkonen A, *et al.* Lactational exposure of Han/Wistar rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin interferes with enamel maturation and retards dentin mineralisation. *J Dent Res* 2004; 83:139-144.

Gayrard V, Lacroix MZ, Collet SH, Vigué C *et al.* High bioavailability of bisphenol A from sublingual exposure. *Environ Health Perspect.* 2013 Aug;121(8):951-6.

Gayrard V, Lacroix MZ, Grandin FC *et al.* Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs. *Environ Health Perspect.* 2019 Jul;127(7):77005.

- Ghanim A, Morgan M, Mariño R, Bailey D, Manton D. Molar-incisor hypomineralisation: prevalence and defect characteristics in Iraqi children. *Int J Paediatr Dent*. 2011 Nov;21(6):413-21.
- Ghosh D, Das Sarkar S, Maiti R, Jana D, Das UB. Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress. *Reprod Toxicol*. 2002 Jul-Aug;16(4):385-90.
- Gibson C. W., Collier P. M., Yuan Z. A. *et al*. Regulation of amelogenin gene expression. *Ciba Found Symp*. 1997; 205, 187-197.
- Goldberg M. Histologie de l'émail. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Stomatologie 22-007-A-10, 2007.
- Gore A.C., "Neuroendocrine targets of endocrine disruptors," *Hormones* vol. 9, no. 1, pp. 16-27, 2010.
- Grant WB. A review of the role of solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D in reducing risk of dental caries. *Dermatoendocrinol*. 2011;3:193-198.
- Gupta RS, Khan TI, Agrawal D, Kachhawa JB. The toxic effects of sodium fluoride on the reproductive system of male rats. *Toxicol Ind Health*. 2007 Oct;23(9):507-13.
- Hanioka N, Naito T, Narimatsu S. Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation. *Chemosphere* 2008;74(1):33-36.
- Hemati N, Asis M, Moradi S *et al*. Effects of genistein on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Food Res Int*. 2020 Feb;128:108764.
- Hernandez M, Boj J, Espasa E *et al*. Molar-Incisor Hypomineralization: Positive Correlation with Atopic Dermatitis and Food Allergies. *J Clin Pediatr Dent*. 2018;42(5):344-348.
- Hinrichs EH Jr. Dental changes in juvenile hypothyroidism. *J Dent Child*. 1966 May;33(3):167-73.
- Hong L, Levy SM, Warren JJ *et al*. Association of amoxicillin use during early childhood with developmental tooth enamel defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(10):943-948.
- Houari S, Loiodice S, Jedeon K, Berdal A and Babajko S. Expression of Steroid Receptors in Ameloblasts during Amelogenesis in Rat Incisors. *Front. Physiol*. 2016; 7:503.
- Hu P, Lacruz RS, Smith CE *et al*. Expression of the sodium/calcium/potassium exchanger, NCKX4, in ameloblasts. *Cells Tissues Organs*. 2012;196(6):501-9.
- Hunt PA, Lawson C, Gieske M *et al*. Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:17525e17530 9.
- Hunter DJ and Kelsey KT. Pesticide residues and breast cancer: the harvest of a silent spring? *J Natl Cancer Inst* 1993;85(8):598-599.
- Inserm, Bisphénol A, Effets sur la reproduction. Rapport préliminaire. [Internet]. [Juin 2010]. disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_preliminaire_sur_les_perturbateurs_endocriniens_relatif_aux_effets_du_bisphenol_A_sur_la_reproduction.pdf.
- Jackson D. A clinical study of non-endemic mottling of enamel. *Arch Oral Biol*. 1961;5:212-223.

Jacobs MN, Dickins M and Lewis DF. Homology modelling of the nuclear receptors: human oestrogen receptor beta (hERbeta), the human pregnane-X-receptor (PXR), the Ah receptor (AhR) and the constitutive androstane receptor (CAR) ligand binding domains from the human oestrogen receptor alpha (hERalpha) crystal structure, and the human peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARalpha) ligand binding domain from the human PPARgamma crystal structure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84(2-3):117-132.

Janosek J, Hilscherova K, Blaha L *et al.* Environmental xenobiotics and nuclear receptors-interactions, effects and *in vitro* assessment. *Toxicol In vitro* 2006;20(1):18-37.

Jälevik B. Enamel hypomineralization in permanent first molars. A clinical, histomorphological and biochemical study. *Swed Dent J Suppl* 2001; 149:1-86.

Jälevik B, Norén JG. Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent* 2000;10(4):278-289.

Jan J, Sovcikova E, Kocan A *et al.* Developmental dental defects in children exposed to PCBs in eastern Slovakia. *Chemosphere* 2007; 67: S350-S354.

Jedeeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ *et al.* Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. *Am J Pathol.* 2013 Jul;183(1):108-18.

Jedeeon K, Houari S, Loiodice S *et al.* Chronic Exposure to Bisphenol A Exacerbates Dental Fluorosis in Growing Rats. *J Bone Miner Res.* 2016 Nov;31(11):1955-1966.

Jedeeon K, Loiodice S, Marciano C *et al.* Estrogen and bisphenol A affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation. *Endocrinology.* 2014 Sep;155(9):3365-75.

Jedeeon K, Loiodice S, Salhi K *et al.* Androgen Receptor Involvement in Rat Amelogenesis: An Additional Way for Endocrine-Disrupting Chemicals to Affect Enamel Synthesis. *Endocrinology.* 2016 Nov;157(11):4287-4296.

Jedeeon K, Marciano C, Loiodice S *et al.* Enamel hypomineralization due to endocrine disruptors. *Connect Tissue Res.* 2014 Aug;55 Suppl 1:43-7.

Jie Hu, Hongzhi Zhao, Joseph M. *et al.* Associations of Trimester-Specific Exposure to Bisphenols with Size at Birth: A Chinese Prenatal Cohort Study. *Environ Health Perspect.* 2019 Oct; 127(10): 107001.

Jeremias F, Koruyucu M, Küchler EC *et al.* Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol* 2013 Jun 19.

Joseph BK, Savage NW, Young WG, Waters MJ. Prenatal expression of growth hormone receptor/binding protein and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the enamel organ. Role for growth hormone and IGF-I in cellular differentiation during early tooth formation? *Anat Embryol (Berl).* 1994 Jun;189(6):489-94.

Karthikeyan BS, Ravichandran J, Mohanraj K, Vivek-Ananth RP, Samal A. A curated knowledgebase on endocrine disrupting chemicals and their biological systems-level perturbations. *Sci Total Environ.* 2019 Nov 20; 692:281-296.

Kaitlyn Thomason. Determination of Bisphenol A (BPA) in Infant Oral Hygiene Devices using Fluorescence Spectrophotometry. ChemistryPublished 2019.

Karrer C, de Boer W, Delmaar C *et al.* Linking Probabilistic Exposure and Pharmacokinetic Modeling To Assess the Cumulative Risk from the Bisphenols BPA, BPS, BPF, and BPAF for Europeans. *Environ Sci Technol.* 2019 Aug 6;53(15):9181-9191.

Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP *et al.* Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 126:276-285.

Kilpatrick, N. New developments in understanding development defects of enamel: optimizing clinical outcomes. *J Orthod* 2009;36(4):277-282.

Koch G. Prevalence of enamel mineralisation disturbances in an area with 1-1.2 ppm F in drinking water. Review and summary of a report published in Sweden in 1981. *Eur J Paediatr Dent.* 2003;4(3):127-128.

Koch G, Hallonsten AL, Ludvigsson N *et al.* Epidemiologic study of idiopathic enamel hypomineralization in permanent teeth of Swedish children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15(5):279-285.

Kohlboeck G, Heitmueller D, Neumann C *et al.* GINIplus Study Group, LISApplus Study Group. Is there a relationship between hyperactivity/inattention symptoms and poor oral health? Results from the GINIplus and LISApplus study. *Clin Oral Investig.* 2013 Jun;17(5):1329-38.

Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect.* 2007 Dec;115 Suppl 1:98-105.

Kouidhi W, Desmetz C, Nahdi A *et al.* *In utero* and lactational exposure to low-dose genistein-vinclozolin mixture affects the development and growth factor mRNA expression of the submandibular salivary gland in immature female rats. *Toxicol Pathol* 2012;40(4):593-604.

Kruger T, Long M, Bonefeld-Jorgensen EC. Plastic components affect the activation of the arylhydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicol* 2008;246:112-123.

Kühnisch J, Thiering E, Kratzsch J *et al.* Elevated serum 25(OH)-vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 2015 Feb;94(2):381-7.

Kuiper GG and Gustafsson JA. The novel estrogen receptor-beta subtype: potential role in the cell- and promoter-specific actions of estrogens and anti-estrogens. *FEBS Lett* 1997;410(1): 87-90.

Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B *et al.* Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998;139:4252-4263.

Kurosawa T, Hiroi H, Tsutsumi O *et al.* The activity of bisphenol A depends on both the estrogen receptor subtype and the cell type. *Endo J* 2002;49:465-471.

Kuscu OO, Caglar E, Aslan S, *et al.* The prevalence of molar incisor hypomineralisation (MIH) in a group of children in a highly polluted urban region and a windfarm-green energy island. *Int J Paediatr Dent* 2009;19:176-185.

Kwintkiewicz J, Nishi Y, Yanase T *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma mediates bisphenol A inhibition of FSH-stimulated IGF-1, aromatase, and estradiol in human granulosa cells. *Environ Health Perspect* 2010;118(3):400-406.

Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. Dental enamel formation and implications for oral health and disease. *Physiol Rev*. 2017 Jul 1;97(3):939-993.

Lacruz RS, Smith CE, Bringas P Jr *et al*. Identification of novel candidate genes involved in mineralization of dental enamel by genome-wide transcript profiling. *J Cell Physiol*. 2012 May;227(5):2264-75.

Laisi S, Ess A, Sahlberg C *et al*. Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res* 2009;88(2):132-136.

Laisi S, Ess A, Sahlberg C *et al*. Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res* 2009;88(2):132-136.

Landrier Jean-François. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *EDP Sciences OCL* 2014, 21(3) D302.

Lehraiki A, Chamailard C, Krust A *et al*. Genistein impairs early testosterone production in fetal mouse testis via estrogen receptor alpha. *Toxicol In Vitro* 2011;25(8):1542-1547.

Le MH, Nakano Y, Abduweli Uyghurturk D, Zhu L, Den Besten PK. Fluoride Alters Klk4 Expression in Maturation Ameloblasts through Androgen and Progesterone Receptor Signaling. *Front Physiol*. 2017 Nov 14;8:925.

Leppäniemi A, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Nonfluoride hypomineralizations in the permanent first molars and their impact on the treatment need. *Caries Res* 2001;35(1):36-40.

Li J, Ma M, Wang Z. A two-hybrid yeast assay to quantify the effects of xenobiotics on retinoid X receptor-mediated gene expression. *Toxicol Lett* 2008;176(3):198-206.

Li YQ, Xing XH, Wang H *et al*. Dose-dependent effects of genistein on bone homeostasis in rats' mandibular subchondral bone. *Acta Pharmacol Sin* 2012;33(1):66-74.

Lignon, Guilhem ; Dure-Molla, Muriel de la ; Dessombz, Arnaud ; Berdal, Ariane ; Babajko, Sylvie. L'email - Un autoassemblage unique dans le monde du minéral. *Medecine sciences: M/S* 2015 May; 31(5):515-21.

Lima LRS, Pereira AS, de Moura MS *et al*. Pre-term birth and asthma is associated with hypomineralized second primary molars in pre-schoolers: A population-based study. *Int J Paediatr Dent*. 2019 Oct 16.

Liu X, Matsushima A, Nakamura M *et al*. Fine spatial assembly for construction of the phenol-binding pocket to capture bisphenol A in the human nuclear receptor estrogen-related receptor γ . *J Biochem* 2012;151(4):403-415.

Lygidakis NA, Dimou G, Briseniou E. Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). Retrospective clinical study in Greek children. I. Prevalence and defect characteristics. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2008;9(4):200-206.

Mahoney EK, Morrison DG. The prevalence of Molar-Incisor Hypomineralisation (MIH) in Wainuiomata children. *N Z Dent J* 2009; 105(4):121-127.

Martin MB, Reiter R, Pham T *et al*. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology* 2003;144(6):2425-2436.

Marty MS, Carney EW, and Rowlands JC. Endocrine disruption: historical perspectives and its impact on the future of toxicology testing. *Toxicol Sci* 2010;120 Suppl 1:93-108.

Massoni AC, Chaves AM, Rosenblatt A *et al.* Prevalence of enamel defects related to pre-, peri- and postnatal factors in a Brazilian population. *Community Dent Health* 2009;26(3):143-149.

Mastora A, Vadiakas G, Agouropoulos A, Gartagani-Panagiotopoulou P, Gemou Engesaeth V. Developmental defects of enamel in first permanent molars associated with use of asthma drugs in preschool aged children: A retrospective case-control study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017 Apr;18(2):105-111.

Matsumoto J, Yokota H, Yuasa A. Developmental increases in rat hepatic microsomal UDP glucuronosyltransferase activities toward xenoestrogens and decreases during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2002;110(2):193-196.

Matsushima A, Kakuta Y, Teramoto T *et al.* Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma. *J Biochem*. 2007;142(4):517-24.

Mathu-Muju K, Wright JT. Diagnosis and treatment of molar incisor hypomineralization. *Compend Contin Educ Dent*. 2006 Nov;27(11):604-10.

Matthews JB, Twomey K, Zacharewski TR. *In vitro* and *in vivo* interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors alpha and beta. *Chem Res Toxicol* 2001;14(2):149-157.

Maurin JC, Bleicher F, Magloire H. Clinical consequences of dioxins exposure during tooth development. *Arch Pediatr* 2005;12(11):1636-1640.

Mazhuga PM, Kabak KS, Zhitnikov Ala, Kalion PT. Reproduction and differentiation of cells in the tissues of growing rat teeth in response to parathyroid hormone and hydrocortisone. *Arkh Anat Gistol Embriol*. 1987 May;92(5):57-62.

Mazur W, and Adlercreutz H. Naturally occurring oestrogens in food. *Pure and Applied Chemistry* 1998;70(9):1759-1776.

Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1275-1284.

Miguel Angel Céspedes, Maximo Ibo Galindo, Juan Pablo Couso. Dioxin Toxicity In Vivo Results from an Increase in the Dioxin-Independent Transcriptional Activity of the Aryl Hydrocarbon Receptor. *PLOS one*. November 8, 2010.

Milligan SR, Khan O, Nash M. Competitive binding of xenobiotic oestrogens to rat alpha-fetoprotein and to sex steroid binding proteins in human and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) plasma. *Gen Comp Endocrinol*. 1998 Oct;112(1):89-95.

Molina-Molina JM, Hillenweck A, Jouanin I *et al.* Steroid receptor profiling of vinclozolin and its primary metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;216:44-54.

Moriyama K, Tagami T, Akamizu T *et al.* Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5185-5190.

McKee MD, Nanci A, Smith CE *et al.* Cyclical aspects of enamel maturation and the role of ruffle-ended and smooth-ended ameloblasts. In: *Tooth enamel* V. Fearnhead RW, editor. Yokohama: Florence Publishers, 1989; pp. 41-45.

Mellanby M, Pattison C. The action of vitamin D in preventing the spread and promoting the arrest of caries in children. *Br Med J*. 1928;2:1079–1082.

Moffatt P, Smith CE, St-Arnaud R *et al*. Cloning of rat amelotin and localization of the protein to the basal lamina of maturation stage ameloblasts and junctional epithelium. *Biochem J* 2006;399(1):37-46.

Nanci A. Amélogénèse : formation et structure de l'émail. In : Manuel d'histologie et de biologie buccale / éd. par M. Goldberg Paris : Masson, 1989 ; p. 44-57.

Nanci A. Development of the tooth and its supporting tissues. In: Ten Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function / 8ème édition United States of America: Elsevier mosby, 2012 ; p. 70-94.

Nanci A. Enamel: Composition, Formation, and Structure. In: Ten Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function / 8ème édition United States of America: Elsevier mosby, 2012 ; p. 122-164.

Negre-Barber A, Montiel-Company JM, Boronat-Catalá M, Catalá-Pizarro M, Almerich-Silla JM. Hypomineralized Second Primary Molars as Predictor of Molar Incisor Hypomineralization. *Sci Rep*. 2016 Aug 25;6:31929.

Ng JJ, Eu OC, Nair R, Hong CH. Prevalence of molar incisor hypomineralization (MIH) in Singaporean children. *Int J Paediatr Dent*. 2015; 25: 73-78.

Noren JG, Alm J. Congenital hypothyroidism and changes in the enamel of deciduous teeth. *Acta Paediatr Scand* 1983;72(4):485-489.

Nylen MU, Eanes ED, Omnell KA. Crystal growth in rat enamel. *The journal of cell biology* 1963;(18):109-123.

Okada H, Tokunaga T, Liu X *et al*. Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. *Environ Health Perspect* 2008;116(1):32-38.

Olea N, Pulgar R, Pérez P *et al*. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect*. 1996 Mar;104(3):298-305.

Owen ML, Ghanim A, Elsby D, Manton DJ. Hypomineralized second primary molars: prevalence, defect characteristics and relationship with dental caries in Melbourne preschool children. *Aust Dent J*. 2018 Mar;63(1):72-80.

Paglia L. Molar Incisor Hypomineralization: paediatricians should be involved as well! *Eur J Paediatr Dent*. 2018 Sep; 19(3):173.

Pang L, Li X, Wang K *et al*. Interactions with the aquaporin 5 gene increase the susceptibility to molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol*. 2019 Dec 23; 111:104637.

Parikh DR, Ganesh M, Bhaskar V. Prevalence and characteristics of Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in the child population residing in Gandhinagar, Gujarat, India. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2012 Feb;13(1):21-6.

Paris F, Balaguer P, Terouanne B *et al*. Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines. *Mol Cell Endocrinol* 2002;193:43-49.

- Park C, Song H, Choi J *et al.* The mixture effects of bisphenol derivatives on estrogen receptor and androgen receptor. *Environ Pollut.* 2020 Jan 21;260:114036.
- Patel A, Aghababae S, Parekh S. Hypomineralisation or hypoplasia? *Br Dent J.* 2019 Oct;227(8):683-686.
- Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol* 2010;31(4):400-419.
- Pawlicki, R., Knychalska-Karwin, Z., Stankiewicz, D., Jakób-Dolezal, K., and Karwan, T. Disturbances of mineral metabolism in teeth of rats receiving corticosteroids for 3 generations. *Folia Histochem. Cytobiol.* 1992. 30, 75-78.
- Perturbateurs endocriniens. Mécanisme d'action [Internet]. 2017 [Consulté le 13 janvier 2019]. Disponible sur : <https://perturbateursendocrinienssite.wordpress.com/2017/05/06/mecanisme-daction/>.
- Petrou MA, Giraki M, Bissar AR *et al.* Prevalence of Molar Incisor Hypomineralisation among school children in four German cities. *Int J Paediatr Dent* 2013; 30: 1–7.
- Phipps KR. No evidence to support the claim that amoxicillin causes molar-incisor hypomineralization. *J Evid Based Dent Pract* 2010;10(2):112-114.
- Phipps KR. No evidence to support the claim that amoxicillin causes molar-incisor hypomineralization. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12(3 Suppl):73-75.
- Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2):255-269.
- Poimenova A, Markaki E, Rahiotis C, Kitraki E: Corticosteroneregulated actions in the rat brain are affected by perinatal exposure to low dose of bisphenol A. *Neuroscience* 2010, 167:741e749 10.
- Pratap Bhanu, Gupta Ravi Kant, Bhardwaj Bhuvnesh and Nagc Meetu. Resin based restorative dental materials: characteristics and future perspectives. *Jpn Dent Sci Rev.* 2019 Nov; 55(1): 126–138.
- Ran Jing, Soliver Fusi and Birthe V. Kjellerup. Remediation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in Contaminated Soils and Sediment: State of Knowledge and Perspectives. *Front. Environ. Sci.*, 17 July 2018.
- Rannikko A, Petas A, Rannikko S, Adlercreutz H. Plasma and prostate phytoestrogen concentrations in prostate cancer patients after oral phytoestrogen supplementation. *Prostate.* 2006 Jan 1;66(1):82-7.
- Robinson C, Connell S, Kirkham J *et al.* The effect of fluoride on the developing tooth. *Caries Res.* 2004 May-Jun;38(3):268-76.
- Robinson C, Kirkham J, Brookes SJ *et al.* The chemistry of enamel development. *Int J Dev Biol* 1995;39:145-152.
- Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ Health Perspect.* 2015 Jul;123(7):643-50.

Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:19-34.

Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011; 127(1–2):27-34.

Ruch, J.V. Développement du germe dentaire. In : Manuel d'histologie et de biologie buccale / éd. par M. Goldberg Paris : Masson, 1989 ; p. 1-15.

Sahlberg C, Pohjanvirta R, Gao Y *et al.* Expression of the mediators of dioxin toxicity, aryl hydrocarbon receptor (AHR) and the AHR nuclear translocator (ARNT), is developmentally regulated in mouse teeth. *Int J Dev Biol.* 2002 May;46(3):295-300.

Salmela E, Lukinmaa PL, Partanen AM *et al.* Combined effect of fluoride and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on mouse dental hard tissue formation *in vitro*. *Arch Toxicol* 2011;85(8):953-963.

Sasaki T, Goldberg M, Takuma S *et al.* Cell biology of tooth enamel formation. Functional electron microscopic monographs. *Monogr Oral Sci* 1990; 14:1-199.

Schmalfuss A, Stenhagen KR, Tveit AB, Crossner CG, Espelid I: Canines are affected in 16-year-olds with molar-incisor hypomineralization (MIH): an epidemiological study based on the Tromsø study: 'Fit Futures.' *Eur Arch Paediatr Dent.* 2016 Apr;17(2):107-13.

Schour L, Massler M. The development of the human dentition. *J Am Dent Assoc* 1941; 28:1153-1160.

Schroth R, Jeal N, Kliwer E. *et al.* The relationship between vitamin D and severe early childhood caries: a pilot study. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012; 82:53-62.

Schroth RJ, Levi JA, Sellers EA, Friel J, Kliwer E, Moffatt ME. Vitamin D status of children with severe early childhood caries: a case–control study. *BMC Pediatr.* 2013 Oct 25;13:174.

Schuld A. Is dental fluorosis caused by thyroid hormone disturbances? *Fluoride* 2005; 38(2):91-94 Guest editorial 91.

Serna C, Vicente A, Finke C, Ortiz AJ. Drugs related to the etiology of molar incisor hypomineralization: A systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2016 Feb;147(2):120-30.

Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 2011;24(1):6-19.

Sheikh Saad H, Meduri G, Phrakonkham P *et al.* Abnormal peripubertal development of the rat mammary gland following exposure *in utero* and during lactation to a mixture of genistein and the food contaminant vinclozolin. *Reprod Toxicol* 2011;32(1):15-25.

Shibata S, Suzuki S, Tengan T *et al.* A histochemical study of apoptosis in the reduced ameloblasts of erupting mouse molars. *Arch Oral Biol* 1995; 40:677-680.

Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2016 Aug;44(4):342-53.

Silva MJ, Kilpatrick NM, Craig JM *et al.* Etiology of Hypomineralized Second Primary Molars: A Prospective Twin Study. *J Dent Res* 2018;1-7.

Skrzypczak M, Kapka-Skrzypczak L, Cyranka M *et al.* Nuclear Estrogen Receptors Co-activation Mechanisms. *Curr Med Chem.* 2013;20(27):3317-38.

Smith CE, Warshawsky H. Quantitative analysis of cell turnover in the enamel organ of the rat incisor, evidence for ameloblast death immediately after enamel matrix secretion. *Anat Rec* 1977;187:63-98.

Smith MM. Vertebrate dentitions at the origin of jaws: when and how pattern evolved. 2003 *Evol Dev* 5:394-413.

Souza JF, Costa-Silva CM, Jeremias F *et al.* Molar incisor hypomineralisation: possible aetiological factors in children from urban and rural areas. *Eur Arch Paediatr Dent* 2012;13(4):164-170.

Sperte M. Vitamines et oligoéléments : manifestations buccales des déficits et implications thérapeutiques en chirurgie dentaire. [Thèse d'exercice : Chirurgie dentaire]. [Toulouse] : Université de Toulouse, 2016.

Staples CA, Dorn PB, Klecka GM *et al.* A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere* 1998;36(10):2149-2173.

Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environ Health Perspect* 2009;117(5):784-789.

Sui Y, Ai N, Park SH *et al.* Bisphenol A and its analogues activate human pregnane X receptor. *Environ Health Perspect* 2012;120(3):399-405.

Suckling GW. Developmental defects of enamel-Historical and present-day perspectives on their pathogenesis. *Adv Dent Res* 1989;3:87-94.

Suga S. Enamel hypomineralization viewed from the pattern of progressive mineralization of human and monkey developing enamel. *Adv Dent Res* 1989;3(2):188-198.

Szeto SY, Burlinson NE, Rahe JE *et al.* Kinetics of Hydrolysis of the Dicarboximide Fungicide Vinclozolin. *J Agric Food Chem* 1989; 37:523-529.

Takeda Y, Liu X, Sumiyoshi M *et al.* Placenta expressing the greatest quantity of bisphenol A receptor ERR gamma among the human reproductive tissues: Predominant expression of type-1 ERRgamma isoform. *J Biochem* 2009;146(1):113-122.

Tamara S Galloway, Nigel Baglin, Benjamin P *et al.* Lee An engaged research study to assess the effect of a 'real-world' dietary intervention on urinary bisphenol A (BPA) levels in teenagers. *BMJ Open.* 2018; BMJ Feb 3;8(2):e018742.

Taylor JA, Vom Saal FS, Welshons WV *et al.* Similarity of bisphenol A pharmacokinetics in rhesus monkeys and mice: relevance for human exposure. *Environ Health Perspect.* 2011 Apr;119(4):422-30. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2011 Apr;119(4):429.

Tharp AP, Maffini MV, Hunt PA, VandeVoort CA, Sonnenschein C, Soto AM: Bisphenol A alters the development of the rhesus monkey mammary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109:8190e8195 11.

Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci* 2003;116(Pt 9):1647-1648.

Thrupp TJ, Runnalls TJ, Scholze M *et al.* The consequences of exposure to mixtures of chemicals: Something from 'nothing' and 'a lot from a little' when fish are exposed to steroid hormones. *Sci Total Environ.* 2018 Apr 1;619-620:1482-1492.

Tissandié Emilie, Guéguen Yann, Lobaccaro Jean-Marc A., Aigueperse Jocelyne, Souidi Maâmar. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *MEDECINE/SCIENCES* 2006 ; 22 : 1095-100.

Tung K, Fujita H, Yamashita Y *et al.* Effect of turpentine-induced fever during enamel formation of rat incisor. *Arch Oral Biol* 2006;51:464-470.

Tye CE, Antone JV and Bartlett JD. Fluoride Does Not Inhibit Enamel Protease Activity. *J Dent Res* 2011;90(4):489-494.

Upmeier A, Degen GH, Diel P, Michna H *et al.* Toxicokinetics of bisphenol A in female DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. *Arch Toxicol* 2000;74(8):431-436.

Van Amerongen WE & Kreulen CM. Cheese molars: a pilot study of the etiology of hypocalcifications in first permanent molars. *ASDC J Dent Child* 1995;62(4):266-269.

Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol.* 2007 Aug-Sep;24(2):139-77.

Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ *et al.* Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2010 Aug;118(8):1055-70.

van der Tas JT, Elfrink MEC, Heijboer AC *et al.* Foetal, neonatal and child vitamin D status and enamel hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018 Aug;46(4):343-351.

Van Nieveld AFH and Smith KK. To replace or not to replace: the significance of reduced functional tooth replacement in marsupial and placental mammals. *Paleobiology* 2005; 3:324-346.

Venkatesh Babu NS, Patel PB. Oral health status of children suffering from thyroid disorders. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2016 Apr-Jun;34(2):139-44.

Vieira AR, Kup E. On the Etiology of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res.* 2016; 50(2):166-9.

Völkel W, Colnot T, Csanády GA *et al.* Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 2002;15(10):1281-1287.

Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA: The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2012, May 6;354(1-2):74-84.

Vucic S, Korevaar TIM, Dharmo B *et al.* Thyroid Function during Early Life and Dental Development. *J Dent Res.* 2017 Aug;96(9):1020-1026.

Walshaw EG, Noble F, Conville R *et al.* Molar incisor hypomineralisation and dental anomalies: A random or real association? *Int J Paediatr Dent.* 2019 Dec 2.

Watson CS, Bulayeva NN, Wozniak AL *et al.* Signaling from the membrane via membrane estrogen receptor-alpha: estrogens, xenoestrogens, and phytoestrogens. *Steroids* 2005; 70:364-371.

Watson CS, Pappas TC, Gametchu B. The other estrogen receptor in the plasma membrane: implications for the actions of environmental estrogens. *Environ Health Perspect* 1995;103 Suppl 7:41-50.

Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dent Update* 2004;31(1):9-12.

Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent*. 2003a;4(3):114-120.

Weerheijm KL, Duggal M, Mejàre I *et al*. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent*. 2003b;4(3):110-113.

Weerheim KL, Groen HJ, Beentjes VE *et al*. Prevalence of cheese molars in eleven-year-old Dutch children. *J Dent Child* 2001;68:259-264.

Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res* 2001;35(5):390-391.

Weerheijm KL, Mejàre I. Molar incisor hypomineralization: a questionnaire inventory of its occurrence in member countries of the European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD). *Int J Paediatr Dent*. 2003;13(6):411-416.

Whatling R, Fearne JM. Molar incisor hypomineralisation: a study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paed Dent* 2008;18:155-234.

William V, Messer LB, Burrow MF. MIH: Review and recommendations for clinical management *Paediatr Dent*. 2006 vol 28(3):224-232.

Willmott NS, Bryan RA, Duggal MS. Molar-incisor-hypomineralisation: a literature review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2008;9(4):172-179.

WHO, Global assessment of the state-of-science of endocrine disruptors. IPCS (International Programme on Chemical Safety). [Internet]. [WHO 2002]. Disponible sur : https://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/.

Wogelius P, Haubek D, Nechifor A *et al*. Association between use of asthma drugs and prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in 6-to-8-year-old Danish children. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2010 Apr;38(2):145-51.

Wright JT. The molecular etiologies and associated phenotypes of amelogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A*. 2006 Dec 1;140(23):2547-55.

Wuollet E, Laisi S, Salmela E, Ess A, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralization and the association with childhood illnesses and antibiotics in a group of Finnish children. *Acta Odontol Scand*. 2016 Jul;74(5):416-22.

Yin K, Lei Y, Wen X, Lacruz RS, Soleimani M, Kurtz I, Snead ML, White SN, Paine ML. SLC26A Gene Family Participate in pH Regulation during Enamel Maturation. *PLoS One*. 2015 Dec 15;10(12).

Young WG. Growth hormone and insulin-like growth factor-I in odontogenesis. *Int J Dev Biol*. 1995 Feb;39(1):263-72.

Zawaideh FI, Al-Jundi SH, Al-Jaljoli MH. Molar incisor hypomineralisation: prevalence in Jordanian children and clinical characteristics. *Eur Arch Paediatr Dent* 2011;12(1):31-36.

Zhang CZ, Li H, Young WG *et al.* Evidence for a local action of growth hormone in embryonic tooth development in the rat. *Growth Factors*. 1997;14(2-3):131-43.

Zhou T, Yang R, Li S *et al.* Influence of water fluoride exposure on sex hormone binding globulin and testosterone in adult male. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2013 Mar;42(2):241-4.

Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist *in vitro*, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 2005; 146:607-612.

Table des abréviations

ACTH : adrenocorticotrop hormone
AhR : récepteur à l'aryl hydrocarbure
AQP5 : Aquaporin 5
AMBN : Améloblastine
AR : récepteur aux androgènes
BPA : Bisphénol A
Ca : Calcium
CA : Carbonic Anhydrases
CAR : constitutive androstane receptor
CFTR : Cystic Fibrosis conductance Transmembrane conductance Regulator)
CLCN : Chloride Channels
DBP : Vitamin D binding protein
DDE : Developmental Defects in Enamel
DEFB1 : β -defensin 1
ER α : récepteur œstrogénique alpha
Er β : récepteur œstrogénique β
ERR : Estrogen Related Receptor
GHR : Growth Hormone Receptor
GPR30 : G Protein-coupled Receptor for estrogen
GR : récepteur aux glucocorticoïdes
HAp : Hydroxyapatite
HSPM : Hypomineralised Second Primary Molars
IL : Interlukine
KLK4 : Kallikréine 4
MIH : Molar Incisor Hypomineralization
MMP20 : Métalloprotéase 20 ou énamélysine
MR : récepteur aux minéralocorticoïdes
NHE1 : Sodium Hydrogen Exchanger 1
P : Phosphore
PCB : biphényles polychlorés
PE : Perturbateur Endocrinien
PGR : Progesterone Receptor
PPAR : récepteurs au proliférateur de péroxysome activé
PR : récepteur à la progestérone
PTH : parathormone
PXR : pregnan X receptor
RAR : récepteurs à l'acide rétinoïque all-trans
RXR : Retinoid X Receptor
SLC26A4 : Solute Carrier Family 26A4
TCCD : Dioxine
TR : récepteurs thyroïdiens
TRPV6 : transient receptor potential cation channel subfamily V member 6
VDR : Vitamin D Receptor
VDRE : éléments de réponse à la vitamine D

Table des illustrations

Figure 1 : Les principaux stades de la formation de la dent.....	5
Figure 2 : Atlas du développement et de l'éruption des dents humaines.....	6
Figure 3 : Représentation schématique des divers stades fonctionnels des améloblastes.....	7
Figure 4 : Formation de l'émail.....	8
Figure 5 : Cycle de modulation des améloblastes pendant la phase de maturation.....	10
Figure 6 : Étapes progressives de la croissance des cristallites amélaire observées par microradiographie sur coupes transversales d'incisive de rat.....	12
Figure 7 : Contenus minéral et organique de la matrice amélaire au cours de l'amélogénèse de l'incisive de rat.....	13
Figure 8 : Représentation schématique illustrant la distribution des principaux régulateurs de pH dans les améloblastes au stade de maturation.....	14
Figure 9 : A. Émail hypoplasie B. Émail hypominéralisé.....	15
Figure 10 : Illustrations de certaines anomalies touchant la structure amélaire.....	23
Figure 11 : Les flèches indiquent les défauts amélaire dans le cadre de la HSPM.....	24
Figure 12 : Illustration de la période de minéralisation des dents permanentes atteintes et non atteintes par le MIH.....	26
Figure 13 : Métabolisme de la vitamine D.....	32
Figure 14 : Régulation transcriptionnelle par le récepteur de la vitamine D.....	33
Figure 15 : Action de la vitamine D.....	34
Figure 16 : Récepteur stéroïdien intracellulaire et récepteur membranaire.....	39
Figure 17 : Voie classique d'action des récepteurs nucléaires hormonaux illustrée par le récepteur œstrogénique.....	40
Figure 18 : Représentation schématique du profil d'expression des récepteurs stéroïdiens pendant l'amélogénèse.....	42
Figure 19 : Schéma illustrant la classification de 514 effets à médiation endocrinienne en 7 niveaux de perturbation du système endocrinien.....	47
Figure 20 : Similitude de structure entre l'œstrogène (E2) et les PE xéno-œstrogéniques.....	48
Figure 21 : Structures chimiques du bisphénol A et de l'œstrogène.....	50
Figure 22 : Monomères des composites dentaires.....	51
Figure 23 : Conjugaison et élimination du BPA chez les rongeurs et les primates.....	53
Figure 24 : Phénotype similaire entre les dents de rats traités au BPA et celles atteintes par le MIH.....	56
Figure 25 : Mécanisme d'action de la dioxine en se liant à l'Ahr.....	60
Figure 26 : Structure chimique de la génistéine et sa similitude avec celle de l'œstrogène...	63
Figure 27 : Structure chimique de la vinclozoline et de ses métabolites.....	65

Tableau 1 : Classification des atteintes du MIH.....	25
---	----

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.

JEDEON Katia. L'IMPLICATION DES RÉCEPTEURS STÉROÏDIENS DANS L'HYPOMINÉRALISATION MOLLAIRE ET INCISIVE. 2020. 90 p. : ill., tabl. Réf. Biblio. : 70 - 87.

Sous la direction de Madame la Docteure BABAJKO Sylvie et de Monsieur le Professeur COLON Pierre.

Th : Chir Dent. : Université de Paris : 2020

Résumé :

Les anomalies de développement amélaire acquises, notamment le MIH (Molar Incisor Hypomineralization), touchent sélectivement les premières molaires et les incisives permanentes. Elles constituent un véritable problème émergent de santé publique avec des prévalences de l'ordre de 15%. Beaucoup de facteurs étiologiques proposés pour le MIH, dont les perturbateurs endocriniens (bisphénol A, dioxine, PCB), les corticoïdes anti-inflammatoires, la carence en vitamines (A et D) impliquent la grande famille des récepteurs stéroïdiens. La plupart de ces récepteurs sont exprimés dans les améloblastes et leurs niveaux d'expression dépendent de leur stade de différenciation. L'objectif de cette thèse a été d'analyser leur implication dans l'amélogénèse à travers une revue de la littérature et de décrire les voies mécanistiques potentielles qui pourraient expliquer le MIH. Après un rappel sur l'amélogénèse, un point sur les dernières données concernant le MIH, les régulations hormonales de l'amélogénèse sont décrites, soulignant l'importance des récepteurs aux hormones stéroïdiennes et par conséquent l'ensemble des molécules endogènes ou exogènes (dont les perturbateurs endocriniens) capables de moduler leurs activités, directement ou indirectement. Les mécanismes d'action de ces facteurs étiologiques du MIH ont été développés pour conclure sur le rôle des récepteurs stéroïdiens dans l'hypominéralisation amélaire. Ces données ouvrent de nouvelles perspectives de recherche sur les défauts amélaire en tant que marqueurs d'exposition aux toxiques environnementaux conduisant à rechercher un lien entre le MIH et d'autres pathologies chroniques systémiques diagnostiquées ultérieurement et impliquant les récepteurs stéroïdiens.

Discipline : [Sciences biologiques]

Mots clés français : Amélogénèse (Fmesh), Hypominéralisation molaire et incisive (Fmesh), perturbateurs endocriniens (Fmesh), récepteurs stéroïdiens (Fmesh).

TITRE en anglais : Involvement of the steroid receptors in molar incisor hypomineralization.

English keywords (MeSH) : Amelogenesis (MESH), Molar Incisor Hypomineralization (MESH), endocrine disruptors (MESH), steroid receptors (MESH).

Université de Paris
UFR d'odontologie
5, rue Garancière
75006 Paris