

LE BISPHENOL A : DONNEES ACTUELLES

Année 2021

Thèse n° 42-57-21-19

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice
Le Vendredi 18 Juin 2021 Par

Monsieur William MARRUCHI

Né le 20 Juillet 1994 à Nice
Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)

Examineurs :

Madame le Professeur
Madame le Docteur
Madame le Docteur
Madame le Docteur

C. LASSAUZAY
C. PESCI-BARDON
C. VOHA
H. RAYBAUD

Président du jury
Directeur de thèse
Assesseur
Assesseur

CORPS ENSEIGNANT

56^{ème} section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle
 Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle
 Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara
 Maître de Conférences des Universités Associé : Mme OUEISS Arlette
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AIEM TORT-ALVAREZ Elody
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mr CAMIA Julien
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mme MASUCCI Caterina

Sous-section 02 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités : Mme LUPI Laurence
 Maître de Conférences des Universités Associé : Mme BORSA Leslie
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mme FRENDON Marie
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mme MERIGO Elisabetta

57^{ème} section : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

Sous-section 01 : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR-SABLAYROLLES Isabelle
 Maître de Conférences des Universités : Mr BENHAMOU Yordan
 Maître de Conférences des Universités : Mr COCHAIS Patrice
 Maître de Conférences des Universités : Mme DRIDI Sophie Myriam
 Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène
 Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine
 Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mr BORIE Gwenaél
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mr CHARBIT Mathieu
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mme FISTES Elene-Maria

58^{ème} section : REHABILITATION ORALE

Sous-section 01 : DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France
 Professeur des Universités : Mr BOLLA Marc
 Professeur des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie
 Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire
 Professeur des Universités : Mr MAHLER Patrick
 Professeur des Universités : Mr MEDIONI Etienne
 Professeur des Universités Emérite : Mr ROCCA Jean-Paul
 Maître de Conférences des Universités : Mr ALLARD Yves
 Maître de Conférences des Universités : Mr CEINOS Romain
 Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie
 Maître de Conférences des Universités : Mr LAPLANCHE Olivier
 Maître de Conférences des Universités : Mr LEFORESTIER Eric
 Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mme ABID Sarah
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AZAN Cindy
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mme BECQUART Mathilde
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DEMARTY Laure
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mme GROSSI Vanina
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mr LAMBERT Gary
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mr LONJON Jean-Baptiste
 Assistant Hospitalier Universitaire : Mr PARNOT Maximilien

REMERCIEMENTS :

À Madame le Professeur Claire Lassauzay

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté la Présidence de ce jury, c'est pour moi un honneur de terminer mes études avec vous qui avez également participé à mes débuts à la faculté. Votre pédagogie et votre rigueur m'ont poussé et m'amènent aujourd'hui à délivrer les meilleurs soins possibles.

À Madame le Docteur Christine Voha

Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de ce jury, c'était un véritable plaisir d'avoir pu être votre aide-opérateur à plusieurs reprises. Dès la deuxième année, vous avez toujours été présente et disponible et vous m'avez permis d'apprendre dans la bonne humeur.

À Madame le Docteur Hélène Raybaud

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury et pour tout ce que vous m'avez appris ces dernières années en clinique, cela a été une grande chance d'être votre aide-opérateur. Ainsi que pour les conseils que vous continuez de me donner quand je fais appel à vous pour certains de mes patients.

À Madame le Docteur Catherine Pesci-Bardon

Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour écrire cette thèse avec vous, et pour tout ce que vous m'avez apporté tant sur le plan professionnel que personnel. Votre soutien sans faille, votre gentillesse, votre pédagogie et votre bonne humeur m'ont accompagné et m'ont permis de grandir durant toutes ces années. Soyez assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

TABLE DES MATIERES :

1.Introduction	1
2. Le Bisphénol A : définitions et généralités	2
2.1 Définitions	2
2.2 Généralités sur les perturbateurs endocriniens et le Bisphénol A	2
2.3 Réglementations	3
2.4 Contamination	4
2.5 Rappels	5
2.6 Pharmacocinétique	8
2.6.1 Absorption	8
2.6.3 Métabolisme et élimination	10
2.6.4 Notion de doses	11
3. Les effets du BPA sur l'organisme humain.....	13
3.1 L'appareil reproducteur	13
3.2 Le cerveau et le comportement	13
3.3 Le métabolisme et le système cardio-vasculaire	14
3.4 Le système immunitaire	15
3.5 La glande mammaire	15
3.6 L'obésité et le diabète.....	16
3.7 L'intestin	17
3.8 L'émail	17
4. Liens entre le bisphénol A et l'odontologie	19
4.1 Les composites	19
4.1.1 La matrice organique.....	19
4.1.1.1 Les monomères.....	20
4.1.1.2 Les autres composants de la matrice organique	21
4.1.2 Les charges	21
4.1.3 L'agent de couplage	22
4.2 Les adhésifs	23
4.2.1 Classification	23
4.2.1.1 Les adhésifs avec mordantage préalable et rinçage (M&R) :.....	23
4.2.1.2 Les adhésifs sans mordantage préalable :	24
4.2.2 Force d'adhésion	25
4.3 Les matériaux d'assemblage	25
4.4 Toxicité.....	26
4.4.1 Dégradation du composite.....	26
4.4.2 Influence du type de composite.....	28
4.4.3 Influence de la polymérisation	28
5. Conclusion.....	30

LISTE DES ABREVIATIONS :

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

Bis-GMA : Bisphénol A glycidyl-diméthacrylate

BPA : Bisphénol A

BPAg : Bisphénol A-Glucoronide

BPAs : Bisphénol A-Glucoronide-sulfate

BPAs : Bisphénol A-Sulfate

CAS : Chemical Abstracts Service

CE : Communauté Européenne

CVIMAR : Ciment verre ionomère modifié par adjonction de résine

DJA : Dose journalière acceptable

ECHA : Agence Européenne des Produits Chimiques

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

EPA : Agence Américaine de Protection de l'Environnement

MIH : Molar Incisor Hypomineralisation

M&R : Mordançage et Rinçage

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Perturbateur endocrinien

RES : Réseau Environnement Santé

SAM : Système auto mordançant

SVHC : Catégorie des substances extrêmement préoccupantes

UDMA : Diméthacrylate d'uréthane

1.Introduction

Le bisphénol A (BPA) est un composant chimique de synthèse retrouvé dans de nombreuses applications industrielles depuis plus de 50 ans, notamment dans la fabrication de plastique et de résines. Grâce à ses caractéristiques, son champ d'utilisation s'est élargi à tel point qu'aujourd'hui, on considère que plus de 95% des Hommes présentent du BPA dans leur organisme.

Le BPA est un composé organique de la famille des perturbateurs endocriniens obtenu par réaction entre un équivalent d'acétone et deux équivalents de phénol (figure 1).

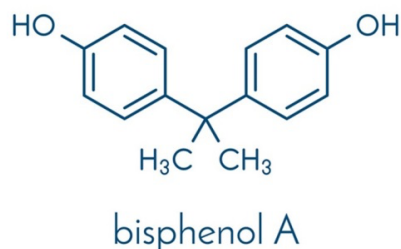


Figure 1: Structure chimique du bisphénol A

En juin 2017, L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) a décidé d'inclure le BPA dans la catégorie des « substances extrêmement préoccupantes ».^{1 2}

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les dernières données concernant le bisphénol A, sur son mécanisme d'action et ses conséquences chez l'Homme. Dans une première partie, nous aborderons les généralités et la pharmacocinétique de ce perturbateur endocrinien. Puis, nous étudierons les effets du BPA sur l'organisme humain. Enfin, nous évoquerons les relations entre le BPA et la médecine bucco-dentaire.

2. Le Bisphénol A : définitions et généralités

2.1 Définitions

Il n'existe pas actuellement de définition universelle concernant un perturbateur endocrinien. L'Agence Américaine de Protection de l'Environnement (EPA) a donné une première définition en 1991 : « *un agent exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination d'hormones naturelles du corps, responsables du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et du comportement* ». ³

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en a publié une nouvelle : « *une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations.* » ⁴ Cette définition fait également foi pour la Commission Européenne, qui a statué à son sujet en 2016. ⁵

Le BPA est un perturbateur endocrinien, présenté par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) comme une substance chimique de synthèse principalement utilisée depuis de très nombreuses années dans la production de polycarboxylates et comme intermédiaire de synthèse des résines époxydes ainsi que dans la production d'autres polymères.

2.2 Généralités sur les perturbateurs endocriniens et le Bisphénol A

D'après le rapport de l'OMS de 2012, près de 800 substances chimiques présentent des propriétés perturbatrices endocriniennes suspectées ou avérées. Il existe un nombre important de substances suspectées, mais celles-ci sont susceptibles de varier assez souvent en fonction des nouvelles connaissances. ⁶

Le BPA, synthétisé pour la première fois en 1891 est notamment utilisé dans l'industrie des plastiques polycarbonates et des résines époxy. Les matériaux plastiques étant abondamment employés dans notre société, il paraît normal que le BPA soit omniprésent dans notre environnement : on en retrouve même dans le cordon ombilical et dans le liquide amniotique.

Cependant, dès 1987 des études ont permis de mettre en évidence certains de ses effets néfastes, en effet, il joue un rôle d'initiateur sur les cellules cancéreuses. Mais c'est à partir des années 2000 que les études se sont multipliées pour montrer les différents effets toxiques que pouvait avoir le BPA.

En 2009, une polémique a vu le jour en France concernant les biberons au BPA, à tel point que le Réseau Environnement Santé (RES) a demandé l'interdiction du BPA dans les plastiques alimentaires. C'est seulement en 2011, que la France a interdit la fabrication et la commercialisation de biberons contenant du BPA ⁷ (2 ans après le Canada qui a été le premier pays à les interdire et à classer le produit comme substance dangereuse). En 2015, le BPA a été définitivement interdit dans tous les conditionnements alimentaires. ⁸

2.3 Réglementations

Le BPA est défini par plusieurs systèmes d'identification ⁹ :

- Le numéro CAS, représentant l'enregistrement auprès du Chemical Abstracts Service (une division de l'American Chemical Society) défini pour toute entité chimique. Son numéro CAS est le 80-05-7.
- Le numéro de la Communauté Européenne (CE) attribué aux substances chimiques dangereuses. Son numéro CE est le 201-245-8.
- Le numéro INDEX, qui définit les réglementations européennes sur la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. Son numéro INDEX est le 604-030-00-0.

En février 2017, l'ECHA (échelle européenne) a adopté la proposition de l'ANSES (échelle française) de placer le BPA dans la catégorie des substances extrêmement préoccupantes (SVHC), du fait de ses propriétés de perturbateur endocrinien. ¹

Cela oblige donc d'informer l'ECHA et l'acquéreur, de la présence de BPA dans les articles fabriqués ou importés. Et donc permet d'en limiter l'usage, en octroyant une autorisation temporaire qui peut être renouvelable si on veut utiliser cette entité chimique. ⁹

En 2006, la dose journalière acceptable (DJA) du BPA a été fixée à 0,05 mm/kg/j par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), puis cette DJA est passée à 0,004 mm/kg/j en 2015. Une réévaluation de ces données était prévue par l'EFSA en 2020 mais l'avis scientifique n'a toujours pas été rendu public.¹⁰

2.4 Contamination

Les molécules de BPA sont liées au reste de l'objet via des liaisons ester sensibles à l'hydrolyse. Cette hydrolyse est accélérée par la chaleur et lorsque les liaisons sont au contact de substances basiques ou acides. Ainsi, un composite contenant du BPA, va le relarguer lorsqu'il est en contact avec un produit acide comme un soda par exemple.

Les sources d'expositions au BPA sont nombreuses et peuvent se transmettre par voies cutanée ou orale et par inhalation, comme le résume le tableau ci-dessous (figure 2).

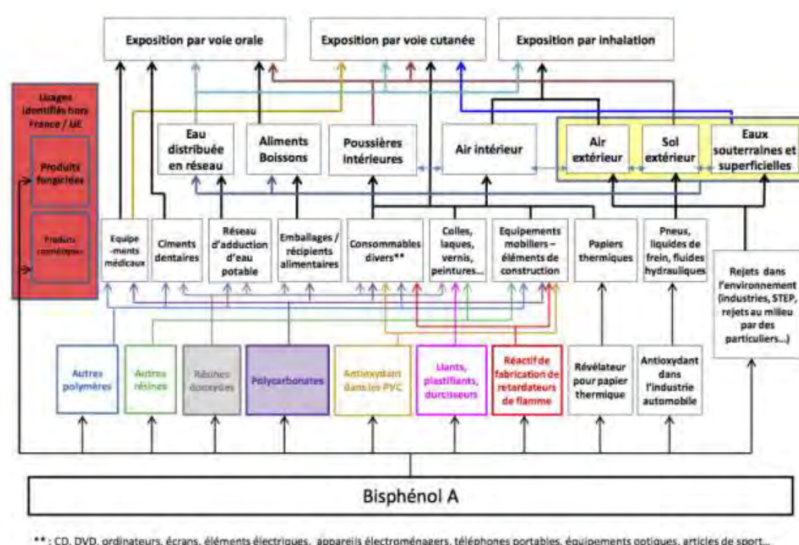


Figure 2: Les sources d'expositions du BPA

Plusieurs études de biosurveillance réalisées par des équipes différentes, ont permis de mettre en évidence des différences significatives :

- Les fumeurs présentent des concentrations de BPA plus importantes que les non-fumeurs.^{11 12}

- Les personnes vivant en ville ont des concentrations de BPA plus hautes que celles vivant à la campagne.¹³ De même que ceux qui vivent en autarcie (donc à l'écart des technologies, des matériaux plastiques...) ont des concentrations de BPA plus faibles que le reste de la population.¹⁴
- Les concentrations en BPA sont plus élevées chez les personnes ayant des niveaux éducatif et social bas.¹⁵
- Les personnes ayant une alimentation élevée en burgers, sodas et aliments en conserve ont des concentrations de BPA plus importantes que ceux qui mangent sainement.^{16 17}

La plupart de ces études ont été réalisées sur des femmes enceintes, les auteurs précisent que les résultats sont transposables à la population générale, mais cela constitue tout de même un biais.

Après avoir analysé près de 100 études, Vanderberg et coll ont démontré que celles suggérant que l'exposition au BPA était négligeable, présentent des biais significatifs ou sont contredites par d'autres études.¹⁸ De plus, il semble que la plupart de ces études soient sponsorisées par des entreprises chimiques, ce qui les décrédibilise...¹⁹

2.5 Rappels

Une hormone est *« une molécule sécrétée par une glande endocrine ou par un tissu endocrinien, en réponse à une stimulation. Elle est transportée par voie sanguine jusqu'à l'organe-cible sur lequel elle agit, par stimulation ou inhibition, de manière à maintenir l'homéostasie »*.²⁰

Si la cible est à distance de la zone de production de l'hormone, on parle d'hormone endocrine. Si la cible est proche et appartient au même tissu que la cellule qui l'a produite, c'est une hormone paracrine. Et si l'hormone agit sur la même cellule qui l'a produite, on dit que c'est une hormone autocrine.

Une hormone est sécrétée en réponse à un stimulus interne ou externe, et c'est l'augmentation de sa concentration qui inhibe sa propre libération. Cela permet de n'avoir que de très faibles variations de concentrations.

En général, les hormones agissent même à de faibles doses et peuvent avoir une durée d'action variable selon la rapidité d'élimination par le rein ou le foie, ou de leur destruction par les cellules-cibles.

Elles présentent un champ d'action important, en effet, elles peuvent permettre²¹ :

- D'activer ou de désactiver des enzymes
- De déclencher une sécrétion
- De modifier la perméabilité de la membrane
- De stimuler la mitose
- D'induire une synthèse de protéines ou d'enzymes dans la cellule.

Le système endocrinien (figure 3) permet de réguler l'organisme en synergie avec le système nerveux. Il est composé :

- ♦ de plusieurs glandes endocrines : l'hypophyse, l'épiphyse, la thyroïde, les parathyroïdes et les surrénales
- ♦ et de cellules endocrines qui sont présentes dans des organes assurant d'autres fonctions : pancréas, gonades, reins et hypothalamus.^{22 23}

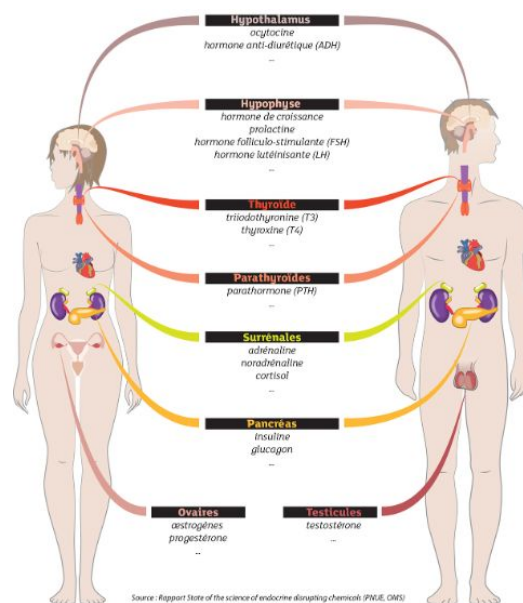


Figure 3: Le système endocrinien

Sa fonction principale est de maintenir l'homéostasie tout en s'adaptant aux situations extérieures (maintien de l'équilibre glucidique, croissance, lactation, reproduction, hématopoïèse...). Il agit grâce aux hormones qui vont être sécrétées dans la circulation sanguine, permettant d'opérer sur des cibles précises (exemples d'hormones : le glucagon, l'insuline, l'hormone de croissance, la Prolactine, l'hormone antidiurétique...).²⁴

Comme précédemment vu, l'OMS et la Commission européenne estiment que la définition de perturbateur endocrinien doit prendre en compte la notion de risque et d'altération pour la santé.

Alors que pour Zoeller et coll, les effets peuvent ne pas être visibles à certaines doses ou à certaines périodes, cela n'empêcherait pas l'altération du système endocrinien. Ils sont donc en accord avec la définition de l'EPA des Etats-Unis, et l'ont même simplifiée : « *Un perturbateur endocrinien est un produit chimique exogène, ou un mélange de produits chimiques, qui interfère avec n'importe quel aspect de l'action hormonale* ». ²⁵

2.6 Pharmacocinétique

Les études chez l'Homme ne peuvent être que rétrospectives, il est impossible d'un point de vue éthique d'observer directement l'effet du BPA sur un être humain. Le problème de ces études, c'est qu'elles ne permettent pas d'affirmer clairement des liens de causalité entre l'exposition au BPA et la présence de pathologies, les conclusions données ne sont que probabilistes. D'autant plus que l'être humain est exposé à plusieurs facteurs de risque tous les jours pouvant causer ces affections. Et comme le BPA est présent partout autour de nous, il est impossible de trouver des patients non exposés pour comparer les résultats. Tout cela rend compliqué la mise en évidence des effets du BPA sur l'Homme.

Les résultats des études *in vitro* nous permettant d'observer les mécanismes d'action ne peuvent pas être extrapolés *in vivo* car les facteurs de rétrocontrôle ou de régulation qui se déroulent dans l'organisme, ne sont pas pris en compte.

Concernant les études sur les animaux, la clairance du BPA et son action sont différentes d'une espèce à l'autre.²⁶ En effet, les études utilisent le plus souvent des bolus : « *dose de produit étudié que l'on doit administrer au complet d'un seul coup* », pour étudier ses effets chez l'animal.

Le bolus s'oppose à l'administration lente, à la perfusion ou au traitement de longue durée. C'est ce mode d'administration qu'il faudrait privilégier, pour observer les effets à long terme. Sans oublier que la concentration de BPA fluctue au cours de la journée et que le matériel utilisé peut fausser les résultats en relarguant lui-même du produit.²⁷

Il est donc nécessaire de réaliser une standardisation des études pour éviter au maximum les biais et permettre une comparaison des études entre elles.

2.6.1 Absorption

- Par voie orale

La principale porte d'entrée se fait en ingérant un aliment qui contient du BPA. En effet, c'est en mangeant que la contamination est la plus importante, cela est notamment dû à la présence

de ce produit dans les contenants alimentaires (même si cela avait été interdit à partir de 2015, certains industriels possèdent des autorisations pour l'utiliser encore).

- Par voie sublinguale

Il peut également pénétrer l'organisme via la muqueuse sublinguale, en quantité moindre, mais non négligeable.²⁸ En effet, contrairement à la voie digestive, la voie sublinguale permet d'accéder à la circulation sanguine immédiatement, sans filtre hépatique. Le BPA pénètre l'organisme par l'intermédiaire des nombreux vaisseaux sanguins situés sous la langue et se retrouve directement dans le sang, rendant cette voie encore plus dangereuse que la précédente.

- Par voie sanguine directe

L'absorption par voie sanguine directe est possible :

→ lors de la vie fœtale via le cordon ombilical. La barrière placentaire présente entre le fœtus et la mère, qui retient les virus et les bactéries, peut laisser passer des substances telles que l'alcool, le tabac ou le BPA.

→ lors des traitements chirurgicaux par injection avec du matériel contenant du BPA.

- Par voie pulmonaire ou transcutanée

Il peut aussi être absorbé par les poumons via l'air et les poussières contaminés²⁹ Et après contact avec la peau, comme c'est le cas avec les tickets de caisse à encre thermique.¹¹

- Par voie combinée

Concernant les matériaux dentaires, certaines publications font état de possibles diffusions de BPA par les reconstitutions foulées notamment, et lorsque les restaurations s'usent et se dégradent au fil du temps. Cela se ferait à partir des tubuli dentinaires, puis se poursuivrait dans la pulpe camérale (directement en relation avec la circulation sanguine). Ce sont les monomères de bisphénol A glycidyl-diméthacrylate (Bis-GMA) des composites, constitués en partie de BPA, qui interviennent le plus souvent dans ce type d'exposition.³⁰

2.6.3 Métabolisme et élimination

Plusieurs théories s'affrontent concernant les étapes clés de la pharmacocinétique du BPA. La théorie qui jusqu'à présent était acceptée et sur laquelle les anciennes études étaient basées, était celle de Volkel et coll. D'après ces auteurs, le BPA est métabolisé en Bisphénol A-Glucoronide (BPAg), en Bisphénol A-Sulfate (BPAs) et en Bisphénol A-Glucoronide-sulfate (BPAGs) dans le foie et l'intestin grêle. Cette métabolisation serait largement majoritaire et il n'y aurait qu'une infime portion de BPA libre qui atteindrait la circulation générale. Et c'est cette portion qui aurait des effets sur l'organisme, le BPA métabolisé lui serait entièrement éliminé par l'urine.^{31 32} C'est ce postulat qui a longtemps été mis en avant pour justifier la non toxicité du produit.

Mais depuis la multiplication des études sur les effets du BPA, cette thèse est contredite par plusieurs groupes de chercheurs. En effet, les résultats qu'ils obtiennent font état de concentrations de BPA libre dans la circulation sanguine, plus importantes que ce qui était prévu par la théorie de Volkel, ce qui expliquerait les effets sur l'Homme.^{33 34}

Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'une partie du BPA serait stockée dans les graisses et qu'il serait libéré de façon progressive, cette théorie étant largement contestée.^{35 36}

Il a été mis en évidence que le BPA métabolisé pouvait être réactivé suite à l'action de la glucoronidase sur le BPAg et de la sulfatase sur le BPAs au sein de l'organisme. Ce qui augmenterait donc la concentration de BPA libre.³⁶

Il a été établi que la source majeure d'entrée de BPA chez l'être humain était la contamination par l'alimentation. Même si la quantité de BPA concernée par les autres voies est inférieure, il ne faut pas la négliger. Effectivement, la barrière hépatique est évitée via les autres voies donc la proportion de BPA métabolisée est moindre.^{28 37}

La plupart des anciennes études se basent sur le système de Volkel et sont donc faussées, tout comme l'exposition évaluée par les agences de santé qui est alors largement sous-estimée.

Une part importante des préoccupations liées aux risques de l'exposition humaine au BPA concerne la période fœtale (puisque il existe un passage placentaire) et la petite enfance. Cela est donc très inquiétant étant donné l'importance de cet intervalle dans le développement, d'autant plus que le foie est immature à cette période. Ce qui engendre une augmentation de la

concentration de BPA puisque l'absorption et la métabolisation du produit sont plus faibles que chez l'adulte.³⁸

2.6.4 Notion de doses

« Rien n'est poison, tout est poison : seule la dose fait le poison », cette phrase de Paracelse conduit à une relation linéaire entre la dose et l'effet, et c'est à partir de ce postulat que la grande majorité des études a été réalisée. C'est le modèle classique : jusqu'à une certaine dose, il n'y a pas d'effet de l'administration puis dès qu'un certain seuil est atteint, l'effet est plus ou moins linéaire (figure 4).³⁹

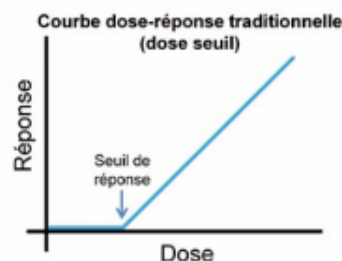


Figure 4 : Effet dose-dépendant du BPA

Cependant, les derniers travaux sur les bisphénols permettent de suggérer que le schéma serait plutôt en forme de U, avec des effets relativement importants même avec des doses très faibles.⁴⁰ Les effets seraient donc non négligeables à des doses faibles et importantes, et seraient moindres avec des doses moyennes. Cette hypothèse reste toujours controversée, mais est de plus en plus appuyée, ce qui compromettrait les études ne prenant pas en compte les faibles doses ou celles ne testant qu'une seule dose (figure 5).

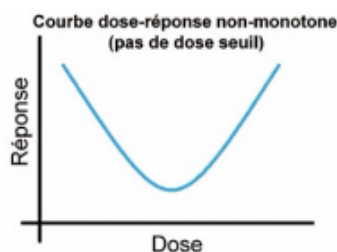


Figure 5 : Courbe dose-réponse

L'interrogation majeure concernant le BPA est la notion de dose faible, selon les organismes de santé il n'y a pas d'effet en dessous de 0,05 mg/kg/j en s'appuyant sur des études à fortes

doses, avec dans la grande majorité une absorption uniquement digestive. Les autorités ont donc abaissé la DJA à 0,004 mm/kg/j par précaution mais de manière totalement arbitraire.

Or, si on prend en compte les derniers travaux qui penchent plus vers une courbe non monotone en forme de U, tout cela pourrait être faussé. Et les effets pourraient intervenir en-dessous de 0,004 mm/kg/j.

De plus, ceux qui affirment que le BPA n'est pas nocif se basent notamment sur le faible pouvoir oestrogénique de ce dernier.⁴¹ *In vitro*, il faut des doses importantes de BPA pour activer les récepteurs aux œstrogènes. Pourtant, Welshons et coll ont montré que le BPA libre se liait à l'albumine lorsqu'il était dans le sang, ce qui le rendait actif à des doses inférieures à la DJA.¹⁹ De plus, il peut agir par d'autres voies : la voie génomique⁴² via les récepteurs nucléaires et la voie non génomique⁴³ via les récepteurs membranaires (ce qui pourrait expliquer les faibles doses pour lesquelles il induit des effets).

Comme nous l'avons vu précédemment, les sujets peuvent être plus sensibles au BPA lorsqu'ils sont en période de développement. En effet, une contamination même faible pourrait avoir des effets importants et différés sur l'organisme, puisqu'il pourrait agir sur l'ADN et causer des modifications épigénétiques.⁴¹ Il est donc très important de prendre en compte la relation temps-effet au même titre que la relation dose-effet.

Il existe une autre notion qui est extrêmement importante à prendre en compte mais très difficile à appréhender : celle d'effet mélange (ou effet cocktail). Effectivement, l'exposition au BPA est souvent :

- couplée à d'autres produits chimiques, pouvant se manifester par une action synergique provoquant un effet supérieur à celui escompté.
- associée à une action antagoniste qui provoque un effet inférieur à celui prévu.
- additive: correspondant à la somme des effets isolés.⁴⁴

Les réactions peuvent différer en fonction des composants entre eux mais aussi en fonction des cellules sur lesquelles elles agissent.^{45 46}

3. Les effets du BPA sur l'organisme humain

Comme nous l'avons déjà évoqué, la période d'exposition aux perturbateurs endocriniens est fondamentale. Effectivement, selon la grande majorité des études citées, une exposition à l'âge adulte cause des effets généralement réversibles contrairement à une exposition entre la période prénatale et la puberté qui entraîne des dommages le plus souvent irréversibles.

3.1 L'appareil reproducteur

- Chez la femme, énormément d'études ont été réalisées et les effets sont avérés : on observe une perturbation du cycle ovarien entraînant donc des problèmes de fertilité,^{47 48} et des réductions de chances de traitements en empêchant l'implantation.⁴⁹

Le BPA serait également responsable d'hyperplasies de l'endomètre^{47 50} et de diminutions du nombre de fibroblastes présents dans le stroma.⁵¹ Il augmenterait les risques de développer certaines pathologies, notamment les ovaires polykystiques⁵², ce que l'ANSES a confirmé dans son rapport de Mars 2013.⁵³

- Chez l'homme, on note qu'une exposition trop importante au BPA entraîne une diminution significative du nombre de spermatozoïdes,^{54 55} de leur mobilité⁵⁶ et de leur qualité⁵⁷ mais cela reste encore controversé, selon certains chercheurs ces effets-là ne seraient retrouvés qu'à partir de très fortes doses non pertinentes pour l'exposition humaine.⁵⁸

3.2 Le cerveau et le comportement

Lorsque le BPA agit durant la période de développement du cerveau, il peut provoquer des modifications de structure importantes. En effet, il peut modifier le développement des neurones, la perméabilité et le nombre de synapses.^{59 60}

Avec pour conséquences de nombreuses séquelles, en perturbant notamment la différenciation sexuelle.⁶⁰ Le BPA augmenterait l'anxiété, l'agressivité, l'hyperactivité, la difficulté d'apprentissage, le risque d'addiction aux drogues, les risques de dépression et diminuerait le

lien social et parental.^{61 62} Il augmenterait la réponse à la douleur et altérerait la réponse aux morphiniques.⁶²

De plus, une étude réalisée chez plus de 500 enfants âgés de 6 à 10 ans suggère l'apparition de modifications comportementales suite à la pose de composite contenant du BPA par rapport à un groupe traité avec des obturations exemptes de BPA. On observe, après 5 ans de suivi, que les premiers sont plus anxieux, dépressifs et se font moins facilement d'amis que les enfants présents dans l'autre groupe. On remarque également, que plus l'usure du composite est prononcée, plus le trouble émotionnel est important.⁶³ Cependant, toutes les différences énoncées dans cette étude ne sont statistiquement pas significatives et plus aucune étude de ce type n'a depuis été réalisée.

3.3 Le métabolisme et le système cardio-vasculaire

Il a été observé qu'une contamination au BPA peut entraîner une augmentation du poids (de l'ordre de 7% en moyenne), une augmentation de la longueur corporelle (de 4% en moyenne) ainsi que de la concentration de cholestérol. Cela se manifeste dans les premières semaines de vie, et les différences biométriques observées finissent par s'estomper à l'âge adulte.⁶⁴ Les adipocytes sont hypertrophiés, les gènes et les enzymes lipogéniques présents dans ces cellules sont surexprimés.⁶⁵

Les études qui établissent des liens entre le système cardio-vasculaire et le BPA ne font état pour le moment que d'observations. Effectivement, il n'a pas été établi de manière avérée de relations statistiquement significatives. Cependant, elles laissent planer un nouveau soupçon sur le BPA. Une augmentation de la concentration de ce dernier pourrait entraîner des hypertensions⁶⁶, des diminutions de la fréquence cardiaque⁶⁶, des problèmes artériels périphériques⁶⁷ et causer des pathologies cardio-vasculaires.⁶⁸

Certaines études *in vitro*, montrent l'effet du BPA sur la conduction électrique du cœur.⁶⁹ Mais ces études présentent des concentrations en BPA trop importantes pour être compatibles avec le niveau d'exposition chez l'Homme.

3.4 *Le système immunitaire*

Le bisphénol A pourrait perturber l'immunité en réduisant le nombre de macrophages, en augmentant la production de cytokines (INF- γ , IL-4) et de la concentration des IgE.⁷⁰

Une exposition périnatale à de faibles doses de BPA par voie alimentaire, entraînerait une diminution du nombre de cellules lymphocytes T Helper, de lymphocytes régulateurs, de cellules dendritiques de la rate et des ganglions mésentériques. La maturation du système immunitaire durant la période périnatale semble donc être très sensible aux faibles doses de BPA. Les rats exposés au BPA présentaient une diminution de la réponse cellulaire vis-à-vis des antigènes alimentaires ainsi qu'une augmentation de la susceptibilité aux parasites intestinaux. Cette exposition peut conduire à des inflammations intestinales conduisant à des intolérances alimentaires.⁷¹

Cependant, une revue de la littérature datant de Novembre 2017, remet en cause tous les liens de causalité entre le bisphénol A et l'immunotoxicité. Selon les auteurs, il n'y aurait aucune preuve significative et les données suggérant que le BPA affecte le système immunitaire ne sont finalement pas suffisantes pour l'affirmer.⁷²

3.5 *La glande mammaire*

Les anciennes études ne font état d'aucune causalité entre cancer du sein et exposition au BPA.⁷³

Cependant les dernières études publiées à ce sujet remettent en cause les anciennes conclusions. En effet, il a été mis en évidence que dans les anciennes publications, il n'était testé que les doses importantes. Alors qu'avec des doses faibles à modérées, le BPA induit la croissance des conduits et des bourgeons dans le tissu mammaire.⁷⁴ De plus, des chercheurs ont trouvé un lien entre une exposition au BPA (à des faibles doses) et une augmentation de la densité mammaire (entre 12 à 17%) chez les femmes ménopausées.⁷⁵ Une augmentation de 5% de la densité suite à l'exposition au BPA augmenterait le risque de cancer du sein de 5 à 10%.⁷⁶

3.6 L'obésité et le diabète

De nombreuses études ont été réalisées sur le sujet, mais aucune d'entre elles ne permet d'établir clairement un lien direct entre le BPA et l'obésité.⁷⁷

Toutefois, on peut observer qu'avec de faibles doses de BPA, il peut y avoir des dysfonctionnements métaboliques associés à l'obésité, comme par exemple une expression accrue des gènes impliqués dans le métabolisme des acides gras, du cholestérol et de la biosynthèse des triglycérides.⁷⁸

Des niveaux élevés de BPA ont également été associés à une diminution de concentration de la ghréline qui est un régulateur à court et à long terme du poids corporel.⁷⁹ Des niveaux de ghréline faibles sont associés à l'obésité chez l'Homme.⁸⁰

Le BPA induirait l'activation inflammatoire, l'adipogenèse et les voies de lipogenèse et modulerait la sécrétion d'adipokine contribuant au dysfonctionnement des adipocytes, ce qui peut expliquer l'accumulation de lipides et l'augmentation de la masse adipeuse observée dans certaines études.^{81 82}

Bien que certaines données de la littérature demeurent controversées concernant le lien entre le BPA et l'obésité, les preuves continuent de croître concernant l'implication du BPA dans l'importante augmentation du nombre de cas d'obésité.

De plus, le diabète de type 2 est une comorbidité majeure de l'obésité et se manifeste par une diminution de la tolérance au glucose, de la résistance à l'insuline et des niveaux élevés d'insuline plasmatique.

L'exposition prénatale au BPA entraîne des troubles de l'homéostasie du glucose, une prédisposition au diabète, une activité obésogène soutenue ainsi qu'une diminution de la sensibilité à l'insuline adipocytaire.^{83 84}

Les dernières études, qui prennent en compte les faibles doses de BPA font état d'une relation entre exposition au BPA et :

- un risque accru de survenue de diabète de type 2,⁸⁵
- l'apparition de diabète de type 1 via une contamination du fœtus par la mère, en entraînant la destruction des îlots de Langerhans empêchant ainsi la production d'insuline.⁸⁶

3.7 L'intestin

Il a été prouvé qu'une exposition fœtale ou pendant la période d'allaitement au BPA, altère le renouvellement de l'épithélium intestinal chez le nouveau-né.⁸⁷

Le BPA administré par voie orale induit une diminution chronique et dose-dépendante de la perméabilité paracellulaire dans le côlon, et cela avec une dose dix fois inférieure à la dose journalière tolérée chez l'Homme.⁸⁷

3.8 L'émail

Le BPA peut également agir sur l'amélogénèse et donc être impliqué dans certaines pathologies comme « l'hypominéralisation molaire incisive ». Cette pathologie est décrite dans la littérature sous le nom de « Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) ». Elle correspond à une hypominéralisation idiopathique de l'émail dentaire, d'origine systémique. Sa prévalence semble augmenter continuellement.⁸⁸

Elle est caractérisée par une atteinte d'au moins une molaire permanente (condition obligatoire) et peut toucher toutes les molaires de six ans. Elle peut également concerner les incisives permanentes (condition non obligatoire). Il a également été rapporté de possibles atteintes sur la pointe cuspidienne des canines permanentes. Ainsi que sur les deuxièmes molaires temporaires, dont la gravité peut servir d'indicateur d'un risque de MIH sur les dents permanentes.

L'atteinte de l'émail peut être plus ou moins sévère. Elle diffère selon chaque dent atteinte, sans véritable prévision possible. On observe 3 niveaux d'atteinte :

- Légère : émail plutôt blanc opaque
- Modéré : émail plutôt jaune/brun avec une surface ayant un aspect crayeux
- Sévère : modifications de couleurs importantes associées à des pertes de substance.

Le MIH favorise la perte de substance et augmente donc la susceptibilité à la carie, en exposant la dentine en bouche. Cependant, il faut rester prudent car il existe plusieurs pathologies qui présentent de fortes similitudes : l'amélogénèse imparfaite, la fluorose ou encore l'exposition

aux tétracyclines. En général, c'est l'absence de lésion symétrique qui oriente le diagnostic vers cette pathologie (figure 5).



Figure 6: diagnostic différentiel du MIH

De nombreux facteurs (plus de 90) sont évoqués dans la littérature comme pouvant être à l'origine du MIH, ils peuvent être physiques, génétiques, médicamenteux, environnementaux... La période d'exposition semble primordiale dans la mise en place de cette pathologie car elle touche préférentiellement les incisives et les molaires, des dents qui se minéralisent pendant la même période de la vie. Désormais, la piste la plus probable semble être celle du BPA. En effet, des expériences ont été réalisées sur des rats et les résultats sont significatifs : les rats exposés quotidiennement à des doses faibles de BPA développent des taches sur l'émail de type hypominéralisation. Il apparaît que le BPA a un effet sur la prolifération des améloblastes et sur la transcription des gènes.⁸⁹

L'effet oestrogénique se manifeste sur le développement dentaire et sur la minéralisation de l'émail, il est dû essentiellement à l'influence hormonale sur les améloblastes. Il a été mis en évidence un dimorphisme sexuel, les différences étant particulièrement nettes chez les mâles. Cela souligne que les influences hormonales sont liées à la qualité de l'émail et au moment où il se forme.⁹⁰ L'émail des patients atteints de MIH présente une richesse anormale en protéines. La quantité va de pair avec la sévérité de l'atteinte de la maladie.

La maladie a de nombreuses conséquences sur la manifestation de la pathologie carieuse et sur la prise en charge des patients : présences de défauts esthétiques dus à l'atteinte des incisives, d'hypersensibilités, de difficultés de brossage des molaires atteintes, et d'une susceptibilité supérieure à la carie (induisant l'anxiété du patient).

Il est important de noter que comme la majorité des études a été faite chez l'animal, il est difficile de les extrapoler à l'Homme. De plus, comme les très faibles doses de BPA sont potentiellement suffisantes pour produire un effet et que le BPA se trouve facilement dans l'environnement, la pertinence du groupe témoin dans ces études peut être remise en question. En effet, comment peut-on certifier que le groupe témoin est un groupe non exposé alors que le BPA est détecté par exemple dans les cages d'animaux et dans l'eau potable ?

4. Liens entre le bisphénol A et l'Odontologie

4.1 *Les composites*

Les résines composites sont composées de trois éléments principaux : la matrice organique, les charges et un agent de couplage : le silane qui permet de faire le lien entre les deux (figure 7).

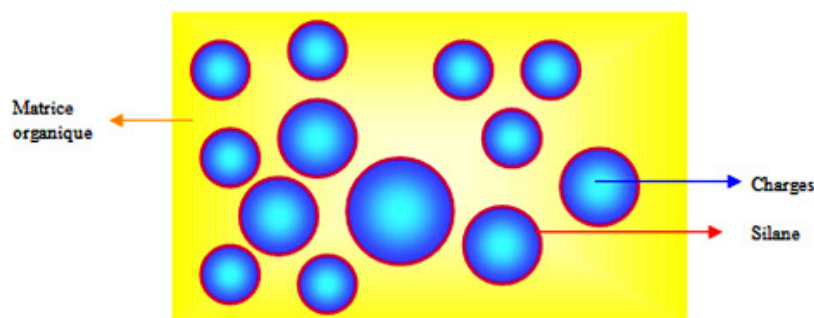


Figure 7: Représentation schématique d'une résine composite

4.1.1 *La matrice organique*

Elle constitue en moyenne 24 à 50% du volume du composite et joue le rôle de liant entre les différentes charges. C'est le composant chimiquement actif du composite, elle permet d'avoir un matériau plastique manipulable avant polymérisation puis rigide et solide après.

Elle protège également la structure contre l'abrasion, et permet de transmettre et répartir les contraintes vers les charges.⁹¹

Cependant, cette matrice présente une faible résistance mécanique, une rétraction de prise, une capacité d'absorption hydrique, une solubilité et un coefficient d'expansion thermique importants.^{92 93}

4.1.1.1 Les monomères

Ce sont les composants essentiels de cette matrice, ils sont à l'origine du passage de l'état plastique à solide. En effet, la polymérisation transforme les monomères fluides en polymères rigides organisés en réseau tridimensionnel dans lequel sont enchâssées les charges.

- Le bis-GMA a été le premier liant résineux utilisé dans les composites en 1962. Il s'agit de l'abréviation de bisphénol A glycidyl méthacrylate, également appelé 2,2-bis-(4-(2-hydroxy-3-méthacryloxypropoxy)phényl)propane). L'eau hydrolyse la liaison ester du méthacrylate de glycidyle (formé par estérification de l'acide méthacrylique et de l'alcool glycidique) et du bisphénol A donnant naissance au Bis-GMA (figure 8).

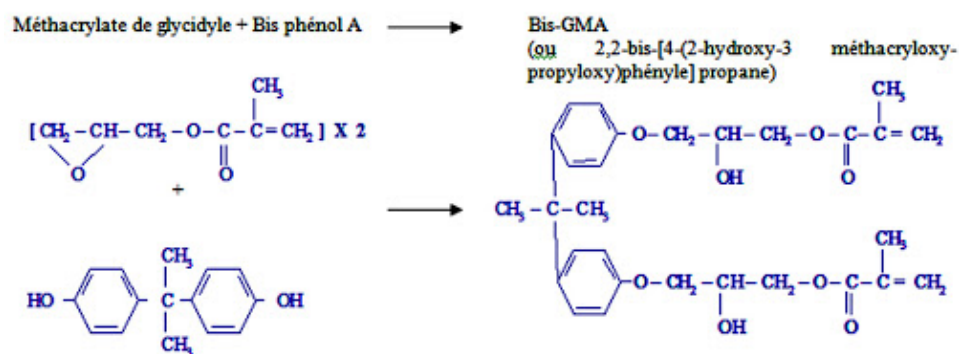


Figure 8: Formation du Bis-GMA

Il possède un cycle phénol qui diminue la rétraction de prise mais qui augmente la viscosité, deux cycles aromatiques qui rigidifient la molécule, deux radicaux hydroxyles pour des éventuelles liaisons et deux groupements méthacrylates qui permettent le développement de la structure polymère.⁹³

De manière à diminuer l'absorption d'eau et la sensibilité à l'humidité, des monomères plus hydrophobes dérivés du Bis-GMA ont été créés parmi eux on peut citer le bis-EMA (2,2-bis-(4-(2-méthacryloxyethoxy) phényle) propane ou le Bis-MA (2,2-bis-(4-(méthacryloxy) phényle) propane par exemple.

Les résines composites à base de bis-GMA sont encore aujourd'hui les plus utilisées car ce sont elles qui représentent le meilleur compromis entre bonnes propriétés mécaniques, viscosité et retrait de polymérisation acceptables.⁹³

- Les polyuréthanes : le plus courant est le diméthacrylate d'uréthane (UDMA), c'est le deuxième produit le plus utilisé après le bis-GMA. Il est le plus souvent combiné avec du bis-GMA ou avec d'autres monomères, mais parfois choisi en tant que monomère principal.

Il permet d'obtenir de bonnes propriétés mécaniques, une viscosité plus faible que le bis-GMA mais il possède une plus forte rétraction de prise.^{91 94 95}

4.1.1.2 Les autres composants de la matrice organique

Dans la matrice, on retrouve de nombreux composants tels que :

- des contrôleurs de viscosité qui permettent de rendre le composite manipulable en diminuant la viscosité mais qui augmentent le temps de rétraction de prise et la solubilité tout en diminuant la biocompatibilité et la résistance à l'abrasion.^{93 94}

- des agents de polymérisation pour la photopolymérisation (qui est la technique la plus utilisée de nos jours), les activateurs sont les photons (lumière) qui vont être absorbés par un photosensibilisateur (comphoroquinone par exemple) qui lui va réagir avec l'amorceur (la DMAEMA est la plus utilisée).⁹⁵

Dans le cadre de la chémo-polymérisation ou de la polymérisation duale (pour les composites de collage notamment), l'amorceur et l'activateur réagissent quand ils entrent en contact (mélange de deux pâtes par exemple).

On note également la présence des inhibiteurs de prise qui permettent d'éviter la polymérisation spontanée.

4.1.2 Les charges

Les charges améliorent les propriétés du matériau de façon directe mais aussi indirectement, en réduisant la portion de matrice résineuse qui est le point faible du composite.

Elles augmentent la dureté, la stabilité dimensionnelle, la résistance à la flexion, à la traction, à la compression, à la fracture et à l'usure. Et diminuent le retrait de polymérisation, la solubilité, le coefficient de dilatation thermique et l'absorption hydrique.^{93 94 96}

Toutes les charges sont en partie composées de silice sous différentes formes. On retrouve :

- Les charges minérales, qui sont les plus répandues. Elles sont composées de silice cristalline (le quartz par exemple) ou non cristalline (le verre) associées à des verres de métaux lourds qui confèrent une plus grande opacité.⁹⁶
- Les charges organiques, à base de céramique organiquement modifiée.⁹⁶
- Les charges organo-minérales, possédant un noyau minéral (silice) qui est enrobé de matrice résineuse polymérisée, comme les micro-charges.⁹⁶

Les charges se différencient aussi par leur taille, en fonction des charges que l'on retrouve dans le matériau, on parle de composites macro-chargés, micro-chargés ou hybrides. La diminution de la taille des charges offre la possibilité d'augmenter leur quantité et donc de diminuer la proportion de matrice, ce qui augmente les propriétés du composite.⁹⁶

Cependant, l'utilisation de charges de même diamètre ne permet pas une occupation maximale. Alors qu'en variant les dimensions, les particules plus petites vont combler les espaces laissés entre les particules les plus grosses.⁹⁴ Ce sont donc les composites hybrides qui sont les plus utilisés car ce sont les plus performants.

4.1.3 L'agent de couplage

Il est le lien entre les charges et la matrice organique. Il joue un rôle majeur car il transfère les contraintes au sein du matériau, améliorant ainsi ses propriétés.^{94 96}

En général, on utilise un silane qui est une molécule bi-fonctionnelle qui possède un pôle organophile formant une liaison covalente avec le composite après polymérisation et un pôle minéralophile qui peut développer jusqu'à trois liaisons avec les charges.⁹⁶

4.2 Les adhésifs

Un adhésif est un biomatériau d'interface qui permet une adhérence et une liaison étanche entre un tissu minéralisé (tissu dentaire) hydrophile et un matériau polymère (biomatériau de restauration) hydrophobe tout en préservant les tissus sains.⁹⁷

4.2.1 Classification

4.2.1.1 Les adhésifs avec mordantage préalable et rinçage (M&R) :

Ce sont des adhésifs qui éliminent totalement la boue dentinaire (figure 9):

- Le système en 3 temps M&R3 : on réalise un mordantage à l'acide orthophosphorique, on effectue un rinçage total, on sèche sans déshydrater puis on utilise le primaire qui crée la couche d'interpénétration gainant les filaments collagéniques pour éviter tout collapsus (mais cela peut créer des sensibilités dentinaires). On sèche, on met en place la résine adhésive puis on polymérise ce qui permet la formation d'une couche hybride.
- Le système en 2 temps M&R2 : c'est le même principe mais le primaire et la résine adhésive sont réunis, donc l'étape de séchage entre la mise en place du primer et de la résine est supprimée.⁹⁷

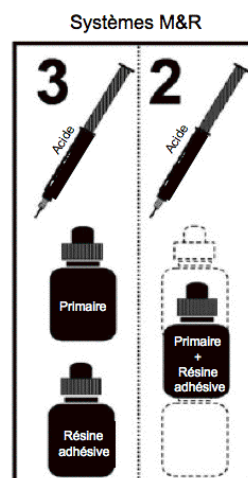


Figure 9: Systèmes M&R

4.2.1.2 Les adhésifs sans mordantage préalable :

Le système auto mordançant (SAM) qui permet de conserver partiellement la boue dentinaire qui est très adhérente aux tissus minéralisés sous-jacents (figure 10):

- Le système en 2 temps SAM2 : L'acide et le primaire sont dans le même flacon. Après l'avoir mis en place, on ne rince pas, on applique directement la résine adhésive et on polymérise.
- Le système en 1 temps SAM1 : L'acide, le primaire et la résine sont dans le même flacon, on le met en place et on polymérise.⁹⁷
-

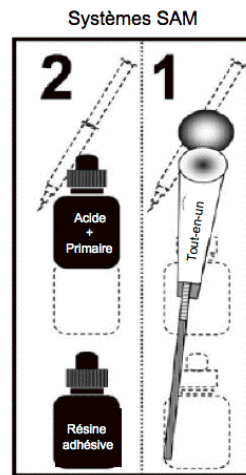


Figure 10: Systèmes SAM

Il existe des adhésifs universels qui ont été mis au point pour être utilisés comme des M&R ou des SAM selon les habitudes du praticien. Il n'existe aucune définition précise dans la littérature. Mais ils doivent être conditionnés dans une seule bouteille, il ne doit pas y avoir de mélange et peuvent être utilisés avec ou sans mordantage, pour des restaurations directes ou indirectes et comme amorce adhésive pour divers matériaux (alliages, composites...)⁹⁷

4.2.2 Force d'adhésion

Sur le court terme, les valeurs d'adhésion sont sensiblement égales, c'est à long terme que des différences s'observent.⁹⁷

Les différentes études permettent de noter que l'adhésion des systèmes SAM à l'émail est moins bonne que pour les systèmes M&R et que les M&R3 et les SAM2 ont des meilleures valeurs d'adhésion pour la dentine.^{92 97}

Les M&R3 sont considérés comme les meilleurs adhésifs sur le marché, et seuls les SAM2 s'en rapprochent parmi toutes les techniques de simplification évoquées.⁹²

Il est également important de souligner que toutes les techniques évoquées sont praticien-dépendantes, et d'autant plus pour celles qui doivent être réalisées en plusieurs étapes.

L'adhésion est une étape fondamentale pour la pérennité de la restauration et donc pour réduire les risques de contamination au BPA. On retrouve dans la littérature, des méthodes où de la chlorhexidine ou de la riboflavine sont appliquées après le mordantage afin d'inhiber les métalloprotéases qui dégradent la partie collagénique de la couche hybride.⁹²

4.3 Les matériaux d'assemblage

- Les colles sans potentiel adhésif: duales ou chémozpolymérisables. Ce sont des composites de collage mais avec une portion moins importante de charges et donc une portion plus importante de matrice organique, donc plus de monomères.⁹⁸ Il faut donc les associer à un système adhésif. En général, ce sont des composites hybrides ou microchargés.⁹⁵
- Les colles avec potentiel adhésif propre, en général elles sont également non chargées et contiennent un monomère avec un fort potentiel d'adhésion.
On retrouve les monomères 4-méthacryloyloxyéthyl trimellitate anhydride (4-Meta) dans le Superbond®. Cette colle est notamment utilisée pour les alliages métalliques précieux ou non précieux.⁹⁸
Ainsi que les monomères 10 méthacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate (MDP) dans le Panavia®. Cette colle permet d'améliorer l'adhésion à l'émail et à la dentine, et

obtient de bons résultats sur les céramiques polycristallines et sur le métal.⁹⁸ Sa prise anaérobie ne commence qu'au contact du gel de glycérine ce qui permet de donner un temps de travail important.⁹⁵

Ces deux colles ne contiennent pas de BPA et permettent d'obtenir de très bons résultats.

- Les colles auto-adhésives ont une manipulation aisée, similaire à celle des ciments mais ont des performances mécaniques proches de celles des autres colles. Elles présentent une adhésion aux tissus dentaires et aux matériaux de restauration importante.⁹⁵

Elles peuvent contenir ou non du BPA.

De par leur facilité d'usage et leurs bons résultats, elles tendent à détrôner les ciments de verres ionomères modifiés par adjonction de résine (CVIMAR) et les colles qui nécessitent un système adhésif.⁹⁵

- Le scellement adhésif : les ciments de verres ionomères ont un très bon potentiel d'adhésion chimique grâce à l'échange d'ions. Ils ne nécessitent pas de traitement de surface même si celui-ci permet de potentialiser l'adhésion.⁹⁵

Cependant, ils présentent une faible résistance mécanique, on les renforce alors en ajoutant de la résine : les CVIMAR pouvant contenir des dérivés du bis-GMA et donc du BPA.⁹⁵

4.4 Toxicité

4.4.1 Dégradation du composite

L'oxygène est un inhibiteur de prise, ce qui empêche la polymérisation de la dernière couche de résine. Il y a donc des monomères libres, non polymérisés et non fixés sur la dernière couche de la restauration qui vont être relargués et parmi eux, le bis-GMA. La solution est de recouvrir de glycérine, la dernière couche du composite ou le joint dans le cas d'adhésifs ou de colles mettant ainsi la résine à l'abri de l'oxygène le temps de la polymérisation.⁹⁹

L'eau est également un facteur important dans la dégradation du composite. En effet, ce dernier est constamment au contact de la salive et des boissons et il va en absorber une partie au fur et à mesure. Cela va engendrer des phénomènes d'hydrolyse, de dégradation enzymatique ainsi que des ruptures de liaisons entre la matrice, les charges et l'agent de couplage.^{91 99}

Les variations de températures et de pH vont également influencer l'usure du matériau : des températures élevées et un pH acide vont favoriser la dégradation du composite.¹⁰⁰

Chaque composite a des réactions différentes face à ces phénomènes, plus la proportion de matrice est importante, plus la solubilité du matériau augmente. Et il en est de même pour les contrôleurs de viscosité.^{93 94}

Un agent de couplage efficace va permettre de diminuer la perte de composite due au passage d'eau entre la matrice et les charges.⁹³

Les valeurs varient mais la quasi-totalité des études s'accordent sur le fait qu'il y a une augmentation assez importante de la concentration de BPA dans les 24h après la pose.¹⁰¹ Un retour à la normale est cependant retrouvé dans les 12 jours qui suivent.^{101 102}

Il apparaît que cette exposition augmente avec le nombre et la surface des composites présents en bouche.¹⁰² Mais encore de nos jours, l'exposition dentaire est controversée, certains disent qu'elle est bien inférieure à celle d'origine alimentaire et donc négligeable alors que pour d'autres elle apparaît comme une source significative de BPA notamment pour les patients présentant beaucoup de restaurations.

Il est conseillé de réaliser des restaurations sous digue en caoutchouc pour limiter le passage de monomères dans la salive ainsi que de faire le moins de traitements possible par rendez-vous pour réduire au maximum l'exposition au BPA.¹⁰³

Certaines études font état de différences entre ce qui se passe *in vitro* et *in vivo* concernant les fuites de BPA à cause des difficultés retrouvées pour imiter les conditions environnementales.¹⁰⁴

Malgré ces informations récoltées dans la littérature, on note un manque d'études analysant l'association entre l'exposition au BPA des matériaux dentaires et ses effets néfastes sur la santé humaine. Il est donc nécessaire de poursuivre les études sur cette problématique.

4.4.2 Influence du type de composite

En fonction des situations cliniques que l'on rencontre, il existe 3 types de composites différents :

- fluides permettant d'être insérés et étalés plus facilement (utilisés aussi pour le collage de certaines pièces prothétiques),
- compactables pour réaliser des points de contact plus résistants.
- de viscosité moyenne, les plus utilisés puisqu'ils fonctionnent dans la plupart des cas.

C'est en modifiant la composition du composite que l'on peut jouer sur la viscosité de ce dernier : en augmentant la quantité de contrôleurs de viscosité et la quantité de résine aux dépens des charges, la viscosité va augmenter.⁹³

Les composites fluides et micro-chargés sont les plus toxiques puisque ce sont eux qui relarguent le plus de monomères ou d'autres composants.^{93 100}

Peu importe le type de composite choisi, l'adhésion joue un rôle fondamental. En effet, il faut choisir un bon système adhésif et le mettre en place dans les règles de l'art, sinon cela pourrait amener à une perte du matériau de reconstitution, une perte d'étanchéité pouvant aboutir à la formation de caries secondaires. En plus de porter atteinte à l'intégrité de la dent, il faudra réaliser une nouvelle restauration ce qui inclue un nouveau risque d'ingestion de BPA.

Cela peut également engendrer une hydrolyse de la matrice et de l'agent de couplage, ce qui impliquerait des relargages de particules telles que des monomères de bis-GMA.

4.4.3 Influence de la polymérisation

La polymérisation va permettre à un matériau de passer d'une phase plastique à une phase solide par la création d'un polymère. Cela nécessite un activateur qui peut être lumineux, chimique ou calorique (chaleur par exemple).

Si cette polymérisation est incomplète, des monomères résiduels vont se propager dans le milieu buccal⁹² et ainsi diminuer les propriétés mécaniques du matériau.⁹¹ Cela va également induire une augmentation de l'hydrolyse et de la dégradation enzymatique du matériau.^{91 92}

En pratique, c'est la photopolymérisation qui est la plus utilisée. Il est important de vérifier la puissance à la sortie de la lampe assez régulièrement car elle a tendance à se détériorer avec le temps. Il faut privilégier une polymérisation avec une intensité douce et progressive, cela permet d'améliorer l'interface dent-restauration en diminuant la rétraction de prise.⁹⁴

Dans la littérature, on retrouve plusieurs préconisations concernant le temps et l'intensité d'irradiation nécessaire, celle qui fait foi aujourd'hui a été donnée par Mahn en 2011 : une irradiation de 20 secondes pour une intensité de 1000 mW/cm², ce qui représente une exposition énergétique de 20 J.cm⁻².⁹²

On remarque que plus le temps de polymérisation est important, plus la quantité de monomères relâchés après polymérisation est faible. Les composites ayant été polymérisés pendant un temps plus court ou avec une intensité plus faible présentent une toxicité plus importante.¹⁰⁰

La distance entre la source lumineuse et le matériau doit être la plus faible possible sans toucher le matériau.^{92 96} En effet, plus on augmente cette distance, plus la toxicité est importante.¹⁰⁵

Cependant, une polymérisation trop intense, trop proche et trop longue entraîne un phénomène de décomposition du bis-GMA en BPA.¹⁰⁵ C'est pour cela, que c'est la préconisation de Mahn qui est utilisée de nos jours, puisqu'elle présente le meilleur compromis pour une photopolymérisation à distance faible.

Il faut bien choisir sa lampe et son composite avec des spectres d'émission et d'absorption qui correspondent afin d'avoir une bonne polymérisation. Même si de nos jours, les fabricants possèdent tous des produits qui conviennent parfaitement.

5. Conclusion

Nous avons tous du BPA dans l'organisme, mais cela ne semblait pas poser de problème jusqu'à ce que les théories sur les faibles doses et sur les relations dose-effet en courbe en U prennent de l'ampleur. Même si ces théories sont aujourd'hui devenues majoritaires, le débat reste ouvert d'autant plus qu'aucun consensus sur la dangerosité du BPA n'a pour le moment été adopté.

Il est nécessaire de réaliser de nouvelles études pour affirmer ou réfuter les différents effets observés chez l'Homme suite à la contamination au BPA. Ces études doivent absolument analyser plusieurs concentrations, notamment les faibles doses et nécessitent une standardisation pour pouvoir être comparables entre elles.

Même si de nouvelles alternatives sont en train de voir le jour (les composites à base de méthacrylate, les siloranes, lesOrmocer...), ces interrogations nous concernent directement en tant que chirurgien-dentiste. En effet, un peu plus de 75% de nos composites sont des dérivés du BPA que l'on retrouve également dans certains de nos adhésifs et de nos colles.

En tant que professionnels de santé, il est indispensable d'apporter une attention particulière à cette contamination au BPA, notamment chez l'enfant et la femme enceinte, et d'essayer de la limiter au maximum. Cela passe par une connaissance et un choix raisonné de nos matériaux ainsi que par un suivi rigoureux des protocoles.

Bibliographie

1. ECHA (2017) MSC unanimously agrees that Bisphenol A is an endocrine disruptor ; The Member State Committee (MSC) supported the French proposal to additionally identify Bisphenol A as a substance of very high concern because of its endocrine disrupting properties which cause probable serious effects to human health. The committee also agreed to identify the substance PFHxS as an SVHC.
Communiqué ECHA/PR/17/12
2. Damien Coulomb (2017) L'agence européenne des produits chimiques classe le bisphénol A dans la catégorie des perturbateurs endocriniens Le quotidien du médecin | 16.06.2017
3. Kah O, Cabaret M. Les perturbateurs endocriniens : ces produits qui en veulent à nos hormones. Rennes, France: Editions Apogée, DL 2016; 2016. 205 p.
4. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/articles/que-sont-les-perturbateurs-endocriniens>
5. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/20170530_ppp_draft_en.pdf
6. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 Summary for Decision-Makers Edited by Åke Bergman Jerrold J. Heindel Susan Jobling Karen A. Kidd
7. http://www.senat.fr/espace_presse/actualites/201210/vers_une_interdiction_complete_des_conditionnements_alimentaires_contenant_du_bisphenol_a.html
8. http://www.senat.fr/espace_presse/actualites/201210/vers_une_interdiction_complete_des_conditionnements_alimentaires_contenant_du_bisphenol_a.html
9. http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_279 (fiche toxicologique du BPA)
10. <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/bisphenol>
11. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, et al. Variability and Predictors of Urinary Bisphenol A Concentrations during Pregnancy. *Environ Health Perspect.* 8 oct 2010;119(1):131-7
12. Arbuckle TE, Marro L, Davis K, Fisher M, Ayotte P, Bélanger P, et al. Exposure to Free and Conjugated Forms of Bisphenol A and Triclosan among Pregnant Women in the MIREC Cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 21 nov 2014 [cité 14 janv 2016]
13. Rocca C, Tait S, Guerranti C, Busani L, Ciardo F, Bergamasco B, et al. Exposure to Endocrine Disruptors and Nuclear Receptor Gene Expression in Infertile and Fertile Women from Different Italian Areas. *Int J Environ Res Public Health.* 29 sept 2014;11(10):10146-64.
14. Martina CA, Weiss B, Swan SH. Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *NeuroToxicology.* déc 2012;33(6):1427-33.
15. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004. *Environ Health Perspect.* 24 oct 2007;116(1):39-44
16. Carwile JL, Ye X, Zhou X, Calafat AM, Michels KB. Canned Soup Consumption and Urinary Bisphenol A: A Randomized Crossover Trial. *JAMA.* 23 nov 2011;306(20):2218
17. Quirós-Alcalá L, Eskenazi B, Bradman A, Ye X, Calafat AM, Harley K. Determinants of urinary bisphenol A concentrations in Mexican/Mexican–American pregnant women. *Environ Int.* sept 2013;59:152-60.
18. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJR, Schoenfelder G. Urinary, Circulating, and Tissue Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 1 août 2010;118(8):1055-70.

19. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure. *Endocrinology*. juin 2006;147(6):s56-69.
20. <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/202-hormone/>
21. Endocrinologie, cours infirmiers [Internet]. Disponible sur: <http://www.infirmiers.com/pdf/cours-en-vrac/endocrinien.pdf>
22. Bourel Emilie. Généralités sur le système endocrinien. 2014.
23. https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/systeme_endocrinien/16430
24. Kohler Chantal. Les glandes endocrines. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes, et cytogénéticiens.; 2011.
25. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. sept 2012;153(9):4097-110.
26. Mazur CS, Marchitti SA, Dimova M, Kenneke JF, Lumen A, Fisher J. Human and Rat ABC Transporter Efflux of Bisphenol A and Bisphenol A Glucuronide: Interspecies Comparison and Implications for Pharmacokinetic Assessment. *Toxicol Sci*. 1 août 2012;128(2):317-25.
27. Vandentorren S, Bidondo ML, Sarter H, Oleko A, Zeman F. Dosages du bisphénol A et des phtalates chez les femmes enceintes : résultats de l'étude pilote Elfe, 2007. *Bull Epidemiol Hebd*. 28 juin 2011;(25):285-8.
28. Gayrard V, Lacroix MZ, Collet SH, Viguié C, Bousquet-Melou A, Toutain P-L, et al. High Bioavailability of Bisphenol A from Sublingual Exposure. *Environ Health Perspect*. août 2013;121(8):951-6.
29. Corrales J, Kristofco LA, Steele WB, Yates BS, Breed CS, Williams ES, et al. Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. Dose-Response
30. Compagnon J, Trentesaux T. Composites versus Ciments verre-ionomère en Odontologie pédiatrique, lequel l'emportera ? Lille, France; 2016
31. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol*. oct 2002;15(10):1281-7.
32. Fini J-B, Dolo L, Cravedi J-P, Demeneix B, Zalko D. Metabolism of the endocrine disruptor BPA by *Xenopus laevis* tadpoles. *Ann N Y Acad Sci*. avr 2009;1163:394-7.
33. Gies A, Heinzow B, Dieter HH, Heindel J. Bisphenol A Workshop of the German Federal Environment Agency – March 30–31, 2009: Work Group Report: Public Health Issues of Bisphenol A. *Int J Hyg Environ Health*. nov 2009;212(6):693-6.
34. Nahar MS, Liao C, Kannan K, Dolinoy DC. Fetal Liver Bisphenol A Concentrations and Biotransformation Gene Expression Reveal Variable Exposure and Altered Capacity for Metabolism in Humans. *J Biochem Mol Toxicol*. févr 2013;27(2):116-23.
35. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalón A, Ballesteros O, Pulgar R, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol Elmsford N*. sept 2007;24(2):259-64.
36. Yang X, Fisher JW. Unraveling bisphenol A pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Front Pharmacol* [Internet]. 9 janv 2015 [cité 19 janv 2016];5.
37. Taylor JA, vom Saal FS, Welshons WV, Drury B, Rottinghaus G, Hunt PA, et al. Similarity of Bisphenol A Pharmacokinetics in Rhesus Monkeys and Mice: Relevance for Human Exposure. *Environ Health Perspect*. 20 sept 2010;119(4):422-30.

38. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2839–2841.
39. Barbier G, Office Parlementaire d’Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques. (O.P.E.C.S.T.). Assemblée Nationale. Les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. Paris: Sénat; 2011 juill p. 131p.
40. Jenkins S, Wang J, Eltoum I, Desmond R, Lamartiniere CA. Chronic oral exposure to bisphenol A results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in MMTV-erbB2 mice. *Environ Health Perspect.* 2011;119(11):1604.
41. Kundakovic M, Champagne FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behav Immun.* août 2011;25(6):1084-93.
42. Rehan M, Ahmad E, Sheikh IA, Abuzenadah AM, Damanhour GA, Bajouh OS, et al. Androgen and Progesterone Receptors Are Targets for Bisphenol A (BPA), 4-Methyl- 2,4-bis-(P-Hydroxyphenyl)Pent-1-Ene—A Potent Metabolite of BPA, and 4-Tert- Octylphenol: A Computational Insight. Saleem M, 17 sept 2015;10(9):e0138438.
43. Viñas R, Jeng Y-J, Watson CS. Non-Genomic Effects of Xenoestrogen Mixtures. *Int J Environ Res Public Health.* 31 juill 2012;9(12):2694-714
44. Rapport de l’ANSES sur les Perturbateurs endocriniens « Comprendre où en est la recherche » juill 2019 <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-PerturbateursEndocriniens13.pdf>
45. Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol Sci.* 2000;54(1):138–153.
46. Viñas R, Watson CS. Mixtures of xenoestrogens disrupt estradiol-induced non- genomic signaling and downstream functions in pituitary cells. *Environ Health.* 2013;12(1):26.
47. C.A Mendoza-Rodriguez, M Garcia-Guzman, N Baranda-Avila, S Morimoto, M Perrot-Applanat, M Cerbon Administration of bisphenol A to dams during perinatal period modifies molecular and morphological reproductive parameters of the offspring 2011;12 vol 31, p.177-183
48. Veiga-Lopez A, Beckett EM, Abi Salloum B, Ye W, Padmanabhan V. Developmental programming: Prenatal BPA treatment disrupts timing of LH surge and ovarian follicular wave dynamics in adult sheep. *Toxicol Appl Pharmacol.* sept 2014;279(2):119-28.
49. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, et al. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol.* déc 2013;42:224-31.
50. Zama AM, Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: An ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol.* oct 2010;31(4):420-39.
51. Aghajanova L, Giudice LC. Effect of bisphenol A on human endometrial stromal fibroblasts in vitro. *Reprod Biomed Online.* mars 2011;22(3):249-56.
52. Adewale et al Long-term effects of environmental endocrine disruptors on reproductive physiology and behavior juin 2009
53. Rapport de l’ANSES sur l’évaluation des risques du bispénol A (BPA) pour la santé humaine Tome 2 mars 2013
54. Herath, C.B., Jin, W., Watanabe, G. et al. Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocr* 25, 163–172 (2004).

55. Williams C, Bondesson M, Kremontsov DN, Teuscher C. Gestational bisphenol A exposure and testis development. *Endocr Disruptors*. janv 2014;2(1):e29088.
56. Rahman MS, Kwon W-S, Lee J-S, Yoon S-J, Ryu B-Y, Pang M-G. Bisphenol-A Affects Male Fertility via Fertility-related Proteins in Spermatozoa. *Sci Rep*. 16 mars 2015;5:9169.
57. Mileva G, Baker S, Konkle A, Bielajew C. Bisphenol-A: Epigenetic Reprogramming and Effects on Reproduction and Behavior. *Int J Environ Res Public Health*. 22 juill 2014;11(7):7537-61.
58. Rochelle W. Tyl, Christina B. Myers, Melissa C. Marr, Carol S. Sloan, Nora P. Castillo, M. Michael Veselica, John C. Seely, Stephen S. Dimond, John P. Van Miller, Ronald N. Shiotsuka, Dieter Beyer, Steven G. Hentges, John M. Waechter, Jr, Two-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD-1 (Swiss) Mice, *Toxicological Sciences*, Volume 104, Issue 2, August 2008, Pages 362–384
59. Kelly EA, Opanashuk LA, Majewska AK. The effects of postnatal exposure to low- dose bisphenol-A on activity-dependent plasticity in the mouse sensory cortex. *Front Neuroanat [Internet]*. 22 oct 2014 [cité 18 janv 2016];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnana.2014.00117/abstract>
60. Inadera H. Neurological Effects of Bisphenol A and its Analogues. *Int J Med Sci*. 2015;12(12):926-36.
61. Weber DN, Hoffmann RG, Hoke ES, Tanguay RL. Bisphenol A Exposure During Early Development Induces Sex-Specific Changes in Adult Zebrafish Social Interactions. *J Toxicol Environ Health A*. 2 janv 2015;78(1):50-66.
62. Catherine A. Richter, Linda S. Birnbaum, Francesca Farabolini, Retha R. Newbold, Beverly S. Rubin, Chris E. Talsness, John G. Vandenberg, Debby R. Walser-Kuntz, Frederick S. vom Saal. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reproductive Toxicology*, Volume 24, Issue 2, 2007
63. Nancy N. Maserejian, Felicia L. Trachtenberg, Russ Hauser, Sonja McKinlay, Peter Shrader, Mary Tavares and David C. Bellinger. Dental Composite Restorations and Psychosocial Function in Children *Pediatrics* August 2012, 130 (2) e328-e338
64. Richard M. Sharpe, Amanda J. Drake, Bisphenol A and Metabolic Syndrome, *Endocrinology*, Volume 151, Issue 6, 1 June 2010, Pages 2404–2407
65. Joji Miyawaki, Kenshi Sakayama, Hideo Kato, Haruyasu Yamamoto, Hiroshi Masuno, Perinatal and Postnatal Exposure to Bisphenol A Increases Adipose Tissue Mass and Serum Cholesterol Level
66. Bae S, Kim JH, Lim Y-H, Park HY, Hong Y-C. Associations of Bisphenol A Exposure With Heart Rate Variability and Blood Pressure. *Hypertension*. 1 sept 2012;60(3):786-93.
67. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Bisphenol A and Peripheral Arterial Disease: Results from the NHANES. *Environ Health Perspect*. 29 mai 2012;120(9):1297-300
68. Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, et al. Urinary Bisphenol A Concentration and Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women. *Circulation*. 27 mars 2012;125(12):1482-90
69. Posnack NG. The Adverse Cardiac Effects of Di(2-ethylhexyl)phthalate and Bisphenol A. *Cardiovasc Toxicol*. déc 2014;14(4):339-57
70. Terumi Midoro-Horiuti, Ruby Tiwari, Cheryl S. Watson, and Randall M. Goldblum Maternal Bisphenol A Exposure Promotes the Development of Experimental Asthma in Mouse Pups *Environmental Health Perspectives* 118:2 CID. 2010
71. Sandrine Ménard, Laurence Guzylack-Pirou, Corinne Lencina, Mathilde Leveque, Manon Naturel, Soraya Sekkal, Cheryl Harkat, Eric Gaultier, Maïwenn Olier, Raphael Garcia-Villar, Vassilia Theodorou, Eric Houdeau. Perinatal Exposure to a Low Dose of Bisphenol A Impaired Systemic Cellular Immune

72. Kimber I. Bisphenol A and immunotoxic potential: A commentary. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017 Nov;90:358-363. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.08.022. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28870489.
73. Yang, M., Ryu, JH., Jeon, R. et al. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol* 83, 281–285 (2009).
74. Vandenberg LN, Wadia PR, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM The mammary gland response to estradiol: Monotonic at the cellular level, non-monotonic at the tissue-level of organization? *J Steroid Biochem Mol Biol* 101(4-5): 263-274, 2006. PMID: 17010603
75. Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S: Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 102(16): 1224-1237, 2010. PMID: 20616353.
76. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, Lockwood GA, TitchlerDL, Yaffe MJ: Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: Results from the canadian national breast screening study. *J Natl Cancer Inst* 87(9): 670-675, 1995. PMID: 7752271.
77. Ronn M., Lind L., Orberg J., Kullberg J., Soderberg S., Larsson A., et al. Bisphenol A is related to circulating levels of adiponectin, leptin and ghrelin, but not to fat mass or fat distribution in humans. *Chemosphere* (2014) 112 42–48.
78. Marmugi A., Ducheix S., Lasserre F., Polizzi A., Paris A., Priymenko N., et al. Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver. *Hepatol. Baltimore, MD* (2012) 55 395–407.
79. Yildiz B.O., Suchard M.A., Wong M.-L., McCann S.M., Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2004) 101 10434–10439.
80. Tschoop M., Weyer C., Tataranni P.A., Devanarayan V., Ravussin E., Heiman M.L. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* (2001) 50 707–709.
81. Ohlstein J.F., Strong A.L., McLachlan J.A., Gimble J.M., Burow M.E., Bunnell B.A. Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *J. Mol. Endocrinol.* (2014) 53 345–353.
82. Boucher J.G., Husain M., Rowan-Carroll A., Williams A., Yauk C.L., Atlas E. Identification of mechanisms of action of bisphenol A-induced human preadipocyte differentiation by transcriptional profiling. *Obes. Silver Spring, MD.* (2014) 22 2333–2343.
83. Valentino R., D’Esposito V., Passaretti F., Liotti A., Cabaro S., Longo M., et al. Bisphenol-A impairs insulin action and up-regulates inflammatory pathways in human subcutaneous adipocytes and 3T3-L1 cells. *PLoS ONE* (2013) 8 e82099.
84. Dai Y.-E., Chen W., Qi H., Liu Q.-Q. Effect of bisphenol A on SOCS-3 and insulin signaling transduction in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Med. Rep.* (2016) 14 331–336.
85. Hwang, S., Lim, Je., Choi, Y. et al. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 18, 81 (2018)
86. Bodin J, Bolling AK, Becher R, Kuper F, Lovik M, Nygaard UC. Transmaternal Bisphenol A Exposure Accelerates Diabetes Type 1 Development in NOD Mice. *Toxicol Sci.* 1 févr 2014;137(2):311-23.
87. Braniste V, Houdeau E. L’intestin – une nouvelle cible des perturbateurs endocriniens. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 2012;47(4):193-200.
88. D’Arbonneau F, Foray H. Hypominéralisation molaires incisives. Elsevier Masson SAS; 2010.

89. Jedeon K, Loiodice S, Marciano C, Vinel A, Canivenc Lavier M-C, Berdal A, et al. Estrogen and Bisphenol A Affect Male Rat Enamel Formation and Promote Ameloblast Proliferation. *Endocrinology*. sept 2014;155(9):3365-75
90. Jedeon K, Marciano C, Loiodice S, Boudalia S, Canivenc Lavier M-C, Berdal A, et al. Enamel hypomineralization due to endocrine disruptors. *Connect Tissue Res*. août 2014;55(sup1):43-7
91. NGUYEN P. Les Polymères utilisés dans les composites dentaires: concept, développement et perspectives. Université de chirurgie dentaire de Nantes; 2006
92. Métais L. Adhésion et photopolymérisation : données actuelles et évaluation des pratiques dans un échantillon de praticiens du Finistère. U.F.R. d'odontologie de Brest; 2013.
93. Jager S. Les résines composites fluides: données actuelles. Faculté d'odontologie de Nancy; 2011
94. Vreven J, Raskin A, Sabbagh J, Vermmeersch G, Leloup G. Résines composites. 2008
95. Greset V. Le collage en orthodontie: données actuelles. Université de Lorraine, Faculté d'Odontologie; 2013.
96. Raskin A. Les résines composites. Soc Francoph Biomateriaux Dent [Internet]. 2009 [cité 12 juill 2016]
97. Leforestier E. Les résines composites. Faculté d'odontologie de Nice 2018
98. Leforestier E. Le collage. Faculté d'odontologie de Nice 2018
99. Bergmann P, Noack MJ, Roulet JF. Marginal adaptation with glass-ceramic inlays adhesively luted with glycerine gel. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. sept 1991;22(9):739-44.
100. Gupta SK, Saxena P, Pant VA, Pant AB. Release and toxicity of dental resin composite. *Toxicol Int*. 2012;19(3):225-34
101. Marzouk T, Sathyanarayana S, Kim AS, Seminario AL, McKinney CM. A Systematic Review of Exposure to Bisphenol A from Dental Treatment. *JDR Clin Trans Res*. 2019;4(2):106-115.
102. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Wheaton OB, Calafat AM, Ranganathan G, Kim H-Y, et al. Changes in urinary bisphenol A concentrations associated with placement of dental composite restorations in children and adolescents. *J Am Dent Assoc* 1939. 13 avr 2016
103. Paula AB, Toste D, Marinho A, et al. Once Resin Composites and Dental Sealants Release Bisphenol-A, How Might This Affect Our Clinical Management?-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1627. Published 2019 May 9.
104. Löfroth M, Ghasemimehr M, Falk A, Vult von Steyern P. Bisphenol A in dental materials - existence, leakage and biological effects. *Heliyon*. 2019;5(5):e01711. Published 2019 May 27.
105. Kwon H-J, Oh Y-J, Jang J-H, Park J-E, Hwang K-S, Park Y-D. The effect of polymerization conditions on the amounts of unreacted monomer and bisphenol A in dental composite resins. *Dent Mater J*. 2015;34(3):327-35.

Table des figures

Figure 1: La structure du bisphénol A <https://www.perturbateur-endocrinien.com/wp-content/uploads/2018/06/bisphenol-A.jpg>

Figure 2: Les sources d'expositions du BPA. Evaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. Tome 2 Mars 2013 Edition scientifique ANSES

Figure 3: Le système endocrinien. Rapport State of the science of endocrine disrupting chemicals (PNUE, OMS)

Figure 4: Effet dose-dépendant. Robberecht et coll. – biomatériaux cliniques vol. 1 n°2 2016

Figure 5: Courbe dose-réponse. Robberecht et coll. – biomatériaux cliniques vol. 1 n°2 2016

Figure 6: Diagnostic différentiel du MIH. Schéma réalisé à partir de photos appartenant au Docteur Raybaud

Figure 7: Représentation schématique d'une résine composite – Raskin A Société Francophone de Biomateriaux Dentaire 2010

Figure 8: Formation du Bis-GMA – Raskin A Société Francophone de Biomateriaux Dentaires. Les résines composites 2010

Figure 9: Systèmes M&R. Vennat A Etude expérimentale et numérique de l'infiltration de la dentine déminéralisée par des résines composites 2009

Figure 10: Systèmes SAM. Vennat A Etude expérimentale et numérique de l'infiltration de la dentine déminéralisée par des résines composites 2009

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Approbation – Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ou improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire (1).

Lu et approuvé,

Vu,
Nice, le

Le Président du jury,

Le Doyen de la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'UNS

Professeur

Professeur Laurence LUPI

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

William MARRUCHI

LE BISPHENOL A : DONNEES ACTUELLES

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, 2021, n° 42-57-21-19

Directeur de thèse : Catherine PESCI-BARDON

Mots-clés : Bisphénol A, perturbateur endocrinien, effets sur la santé, études *in vitro*, études *in vivo*, toxicité, matériaux dentaires, composite, adhésif, relargage

Résumé : Le bisphénol A (BPA) est un composant chimique de synthèse que l'on retrouve notamment dans la fabrication de plastique et de résines. Grâce à ses caractéristiques, son champ d'utilisation s'est élargi à tel point qu'aujourd'hui, on considère que plus de 95% des Hommes présentent du BPA dans leur organisme.

Cependant, de nombreux chercheurs s'interrogent sur les différents effets néfastes que ce perturbateur endocrinien peut engendrer chez l'Homme.

Le BPA est retrouvé dans 75% de nos composites, dans nos adhésifs et dans nos colles. Et même si les données actuelles ne sont pas suffisantes pour interdire leur utilisation, il en est de notre responsabilité de prendre les précautions qui s'imposent notamment vis à vis des populations à risque comme les enfants ou les femmes enceintes.