



HAL
open science

Toxicité et risque allergique des résines composites : état actuel des connaissances

Sarah Henric

► **To cite this version:**

Sarah Henric. Toxicité et risque allergique des résines composites : état actuel des connaissances. Chirurgie. 2020. dumas-03519120

HAL Id: dumas-03519120

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03519120>

Submitted on 10 Jan 2022

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

THESE

***POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE***

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

***TOXICITÉ ET RISQUE ALLERGIQUE
DES RÉSINES COMPOSITES :
ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES***

Présentée par

HENRIC Sarah

Née le 02/02/1994

À Manosque

(Alpes-de-Haute-Provence)

Thèse soutenue le **14/12/2020**

Devant le jury composé de

Président : Professeur RUQUET Michel

Assesseurs : Professeur RASKIN Anne

Docteur CHAFAIE Amir

Docteur GIRAUD Thomas

THESE

***POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE***

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

***TOXICITÉ ET RISQUE ALLERGIQUE
DES RÉSINES COMPOSITES :
ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES***

Présentée par

HENRIC Sarah

Née le 02/02/1994

À Manosque

(Alpes-de-Haute-Provence)

Thèse soutenue le **14/12/2020**

Devant le jury composé de

Président : Professeur RUQUET Michel

Assesseurs : Professeur RASKIN Anne

Docteur CHAFAIE Amir

Docteur GIRAUD Thomas

ADMINISTRATION

Mise à jour : sept. 2020

Doyens Honoraires

Professeur	Raymond SANGIUOLO [†]
Professeur	Henry ZATTARA
Professeur	André SALVADORI
Professeur	Jacques DEJOU

Doyen

Professeur	Bruno FOTI
------------	------------

Assesseurs

Professeur	Michel RUQUET
Professeur	Anne RASKIN

Directeurs de Départements

Formation Initiale

Professeur	Michel RUQUET
------------	---------------

Recherche

Professeur	Anne RASKIN
------------	-------------

Formation Continue

Professeur	Frédéric BUKIET
------------	-----------------

Charges de missions

Relations Internationales

Professeur	Hervé TASSERY
------------	---------------

Internat et Diplômes d'études spécialisées

Professeur	Virginie MONNET-CORTI
------------	-----------------------

Affaires générales

Docteur	Patrick TAVITIAN
---------	------------------

Responsable des Services Administratifs et Techniques

Madame	Katia LEONI
--------	-------------

LISTE DES ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

BUKIET Frédéric (58-01)
FOTI Bruno (56-02)
LE GALL Michel (56-01)
MONNET-CORTI Virginie (57-01)
ORTHLIEB Jean-Daniel (58-01)
RASKIN Anne (58-01)
RUQUET Michel (58-01)
TARDIEU Corinne (56-01)
TARDIVO Delphine (56-02)
TASSERY Hervé (58-01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ABOUT Imad (65)

PROFESSEURS EMERITES

DEJOU Jacques
HUE Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

ABOUDHARAM Gérard (58-01)	LAN Romain (56-02)
BANDON Daniel (56-01)	LAURENT Michel (58-01)
BELLONI Didier (57-01)	LAURENT Patrick (57-01)
BOHAR Jacques (56-01)	MAILLE Gérald (58-01)
CAMOIN Ariane (56-01)	PHILIP-ALLIEZ Camille (56-01)
CAMPANA Fabrice (57-01)	POMMEL Ludovic (58-01)
CATHERINE Jean-Hugues (57-01)	PRECKEL Bernard-Éric (58-01)
GAUBERT Jacques (56-01)	RÉ Jean-Philippe (58-01)
GIRAUD Thomas (58-01)	ROCHE-POGGI Philippe (57-01)
GIRAudeau Anne (58-01)	STEPHAN Grégory (58-01)
GUIVARC'H Maud (58-01)	TAVITIAN Patrick (58-01)
JACQUOT Bruno (58-01)	TERRER Elodie (58-01)
LABORDE Gilles (58-01)	TOSELLO Alain (58-01)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES

BALLESTER Benoît ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

BLANCHET Isabelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

MENSE Chloé ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

SILVESTRI Frédéric ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

ASSISTANTS HOSPITALIERS ET UNIVERSITAIRES

AL AZAWI Hala ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

ANTEZACK Angeline ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

ARNIER Canelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

BACHET-DORISON Damienne ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

CAMBON Isabelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

CASAZZA Estelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

CASTRO Romain ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

DAVID Laura ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

DEVICTOR Alix ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

DODDS Mélina ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

DRAUSSIN Thierry ⁽⁵⁶⁻⁰²⁾

DUMAS Cathy ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

HADJ-SAID Mehdi ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

HAHN-GOLETTI Larissa ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

LIOTARD Alicia ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

MANSUY Charlotte ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

MARTIN William ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

MATTERA Rémi ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

MELLOUL Sébastien ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

PARFU Anne ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

PASCHEL Laura ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

PILLIOL Virginie ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

REPETTO Andréa ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

ROMANET Yvan ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

SANTUNIONE Charlotte ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

VINAÏ Michael ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

ASSISTANTS DES UNIVERSITES ASSOCIES

GRINE Ghilès ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

HOUVENAEGHEL Brice ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

Intitulés des sections CNU :

- 56^{ème} section : Développement, croissance et prévention
- 56-01 Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale
- 56-02 : Prévention – Epidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale
- 57^{ème} section : Chirurgie orale ; Parodontologie ; Biologie Orale
- 57-01 : Chirurgie orale – Parodontologie – Biologie orale - 58^{ème} section : Réhabilitation orale
- 58-01 : Dentisterie restauratrice – Endodontie – Prothèses – Fonction-Dysfonction – Imagerie – Biomatériaux

L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation auprès du ou des titulaires des droits. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Michel RUQUET,

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

Je vous remercie également pour la qualité de votre enseignement, votre pédagogie, et votre bonne humeur quotidienne.

Puissez-vous trouver dans cet ouvrage ma sincère gratitude et mon profond respect.

A Madame la Professeur Anne RASKIN,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.

Vous faites partie des personnes qui m'ont donné goût à cette profession et vous avez su attiser ma curiosité pour me donner envie d'apprendre toujours plus.

Merci pour cette sixième année ensemble, pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Voyez en ce travail l'expression de mes remerciements les plus sincères et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Amir CHAFAIE,

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour avoir aimablement accepté de siéger dans ce jury.

Merci pour votre bienveillance et pour votre amour de la profession que vous transmettez aux étudiants. Cela a été un réel plaisir de travailler en clinique avec vous ces trois dernières années, merci pour l'ambiance de travail très agréable que vous avez su y instaurer.

J'espère que cette thèse aura suscité votre intérêt, veuillez y trouver l'expression de ma sincère estime.

A Monsieur le Docteur Thomas GIRAUD,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

J'ai pu apprécier pendant toutes ces années votre savoir-faire et votre amabilité. Merci également d'avoir pris de votre temps et d'avoir eu la patience de m'initier aux logiciels informatiques au tout début de ce travail.

Je vous prie de bien vouloir trouver l'expression de mes plus sincères remerciements.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	6
1. INTRODUCTION	1
2. LES RESINES COMPOSITES	2
2.1 GÉNÉRALITÉS	2
2.1.1 DÉFINITION.....	3
2.1.2 COMPOSITION.....	3
2.1.2.1 LA PHASE ORGANIQUE.....	3
2.1.1.1.1 LA RÉSINE MATRICIELLE.....	4
2.1.1.1.2 LES CONTROLEURS DE VISCOSITÉ.....	4
2.1.1.1.3 LES AGENTS DE POLYMÉRISATION.....	5
2.1.1.1.4 LES INHIBITEURS DE PRISE.....	6
2.1.1.1.5 LES PIGMENTS.....	7
2.1.2.2 LES CHARGES.....	7
2.1.1.2.1 NATURE DES CHARGES.....	7
2.1.1.2.2 TAILLE DES CHARGES.....	8
2.1.1.2.3 MORPHOLOGIE DES CHARGES.....	8
2.1.2.3 L'AGENT DE COUPLAGE.....	8
2.2 CLASSIFICATION	9
2.2.1 CLASSIFICATION SELON LES CHARGES :.....	9
2.2.1.1 LES RÉSINES COMPOSITES MACROCHARGÉES.....	9
2.2.1.2 LES RÉSINES COMPOSITES MICROCHARGÉES.....	9
2.2.1.3 LES RÉSINES COMPOSITES HYBRIDES.....	10
2.2.2 CLASSIFICATION EN FONCTION DE LA MATRICE ORGANIQUE :.....	11
2.2.2.1 LES ORMOCERS®.....	11
2.2.2.2 LES SILOXANES.....	11
2.2.2.3 LES BULKS.....	12
2.2.3 CLASSIFICATION EN FONCTION DE LA VISCOSITÉ ET DU MODE DE POLYMÉRISATION :.....	12
2.2.3.1 LA VISCOSITÉ.....	12
2.2.3.2 LE MODE DE POLYMÉRISATION.....	13
3. TOXICITÉ ET RISQUE ALLERGIQUE	13
3.1 GÉNÉRALITÉS	13
3.1.1 DÉFINITIONS.....	13
3.1.2 VOIES DE PÉNÉTRATION DANS L'ORGANISME.....	14
3.1.3 CHEMINEMENT DANS L'ORGANISME.....	15
3.1.3.1 ABSORPTION.....	15
3.1.3.2 DISTRIBUTION.....	15
3.1.3.3 MÉTABOLISME.....	16
3.1.3.4 ÉLIMINATION.....	16
3.1.4 MANIFESTATIONS TOXIQUES.....	17

3.1.4.1	IRRITATION ET CORROSION	17
3.1.4.2	CANCÉROGÉNITÉ (EFFET CANCÉROGÈNE)	18
3.1.4.3	MUTAGÉNITÉ (EFFET MUTAGÈNE)	18
3.1.4.4	ALLERGIE	18
3.1.4.4.1	DÉFINITIONS	19
3.1.4.4.2	MÉCANISMES	19
3.1.4.5	LES EFFETS SUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT.....	21
3.1.4.5.1	EFFETS SUR LA FERTILITÉ.....	21
3.1.4.5.2	EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT	22
3.1.4.5.3	EFFETS POTENTIELS DURANT LA LACTATION	22
3.2	MONOMÈRES À RISQUES EN ODONTOLOGIE.....	22
3.2.1	BIS-GMA (Bisphénol A glycidylméthacrylate).....	22
3.2.2	UDMA (Uréthane diméthacrylate)	23
3.2.3	TEGDMA (Diméthacrylate de triéthylène glycol) et EGDMA (diméthacrylate d'éthylène glycol) ...	24
3.2.4	HEMA (2-Hydroxyethyl méthacrylate).....	25
3.2.5	BISPHÉNOL A (BPA).....	26
3.2.6	BIS-EMA, BIS-MA, BIS-PMA	27
3.2.7	LES IONS.....	28
3.3	PROCESSUS À L'ORIGINE DE LA LIBÉRATION DE MONOMÈRES	28
3.3.1	LE RÔLE DE LA POLYMÉRISATION	28
3.3.1.1	LA SOURCE DE LUMIÈRE	28
3.3.1.2	LA DURÉE DE LA PHOTOPOLYMÉRISATION.....	28
3.3.1.3	LA DISTANCE LUMIÈRE/COMPOSITE	29
3.3.1.4	LA PUISSANCE DE LA LAMPE	29
3.3.2	LA DÉGRADATION DES RÉSINES COMPOSITES	29
3.3.2.1	LA DÉGRADATION MÉCANIQUE	29
3.3.2.1.1	L'USURE ABRASIVE	30
3.3.2.1.2	L'USURE ADHÉSIVE	30
3.3.2.1.3	L'USURE CORROSIVE	30
3.3.2.1.4	L'USURE PAR FATIGUE.....	31
3.3.2.2	LA DÉGRADATION CHIMIQUE	31
3.4	CONSÉQUENCES DE LA LIBÉRATION DE MONOMÈRES :	32
3.4.1	EFFET SUR LES CELLULES	32
3.4.2	EFFET CANCÉRIGÈNE	33
3.4.3	EFFET SUR LES ALLERGIES.....	33
3.4.4	EFFET SUR LA REPRODUCTION	36
3.4.5	EFFET SUR LE POIDS.....	36
3.4.6	EFFET SUR LE DIABÈTE	37
3.4.7	EFFET SUR LE CERVEAU ET LE COMPORTEMENT.....	37
3.4.8	EFFET SUR L'ADN	37
3.5	RISQUE PATIENT/PATIENT	38
4.	RECOMMANDATIONS ET ALTERNATIVES	39
4.1	RECOMMANDATIONS	39

4.2	ALTERNATIVES	41
4.2.1	LES NOUVEAUX MONOMÈRES	41
4.2.2	LES ORMORCERS®	42
4.2.3	AUTRES ALTERNATIVES	43
5.	CONCLUSION.....	44
	TABLE DES ILLUSTRATIONS :.....	A
	BIBLIOGRAPHIE :.....	I

1. INTRODUCTION

La carie est classée comme la troisième pathologie la plus répandue au monde, touchant ainsi 92% des Français. Il paraît donc évident de s'intéresser aux techniques qui permettent de la traiter, mais également aux matériaux disponibles sur le marché et à leur potentielle nocivité. L'amalgame a longtemps représenté le matériau de prédilection pour la restauration des cavités de caries de par sa facilité de manipulation et sa longévité dans le temps. Cependant, la libération de mercure libéré par ce dernier a contraint les professionnels dentaires à développer de nouveaux matériaux remplissant les critères de biocompatibilité correspondant au cahier des charges sanitaires en vigueur.

Le nouveau matériau devra également répondre aux demandes de plus en plus exigeantes concernant l'esthétique, sans pour autant en négliger les propriétés mécaniques et chimiques. C'est ainsi que sont nées les résines composites en 1962 grâce aux travaux de Bowen, qui ont révolutionné le monde de la dentisterie de par leur capacité d'adhésion aux surfaces dentaires et leur durcissement par un processus innovant qu'est la photopolymérisation.

Ces résines composites sont constituées d'une matrice résineuse organique, d'une phase inorganique et d'un agent de couplage. Elles présentent de nombreux avantages et sont devenues le matériau de choix dans le domaine de la dentisterie restauratrice.

Toutefois, leur polymérisation incomplète et leur tendance à se rétracter lors de celle-ci constituent les principaux points faibles de cette innovation et va avoir une incidence sur la potentielle toxicité de ces résines composites. En effet, la libération de certains monomères qui sont présents dans la matrice organique, après la polymérisation incomplète ou après une dégradation chimique et/ou mécanique, va présenter un risque éventuel d'intoxication pour les cellules, les organes, et le système immunitaire pouvant déclencher une réaction allergique.

Nous consacrerons la première partie de ce travail aux résines composites en détaillant leur composition ainsi que les différentes classifications existantes.

Nous nous pencherons dans un second temps sur les monomères qui représentent un éventuel risque toxique, aux phénomènes amenant à leur libération dans la cavité buccale, ainsi qu'aux conséquences directes sur l'organisme.

Ces risques concernant les patients mais aussi les professionnels de santé, nous terminerons par proposer des recommandations adaptées à la pratique quotidienne, qui permettraient de limiter la libération de ces monomères, et également des alternatives en énonçant les différentes innovations dans le domaine des biomatériaux à visée restauratrice.

2. LES RESINES COMPOSITES

2.1 GÉNÉRALITÉS

Les résines composites sont des matériaux de restauration directe développés en 1962 grâce aux travaux de Bowen. Ces résines ont pris la place des amalgames du fait de leur esthétique et de leur adhésion aux tissus dentaires. (1)

Si on s'intéresse à l'étymologie, on remarque que polymère est un mot qui vient du grec *pollus* : plusieurs, et *meros* : partie.

Il s'agit donc de matériaux constitués de plusieurs parties (monomères), reliées par des liaisons covalentes pour former un polymère. Les matériaux de reconstitution en odontologie conservatrice sont très souvent appelés des polymères.

Exemple de polymère utilisé en odontologie : Polyméthacrylates de méthyle (PMMA). Il est utilisé principalement pour les bases de prothèses adhésives. Pour réaliser la base résineuse des prothèses amovibles, les produits sont présentés, d'une part, sous forme d'une poudre contenant le polymère, des pigments roses, le catalyseur, et, d'autre part, sous la forme d'un liquide contenant le monomère et une quinone (inhibiteur de prise).

Ces résines peuvent également être utilisées pour réaliser des couronnes et des bridges provisoires. Dans ce cas, les pigments sont blancs et un accélérateur est ajouté au liquide pour augmenter la cinétique de polymérisation à température ambiante dès le mélange.(2)

Autre exemple de polymères : **Les résines composites**, qui sont l'objet de ce travail.

2.1.1 DÉFINITION

Un matériau composite est un matériau composé de plusieurs matériaux de nature ou d'origine différentes et dont les caractéristiques mécaniques sont supérieures à celles des matériaux entrant dans sa composition.

Il faudra impérativement que la cohésion de l'ensemble soit assurée par des liaisons mécaniques, chimiques ou physiques. (3)

2.1.2 COMPOSITION

Comme exemple de composite naturel on peut citer le bois ou encore l'os, qui sont constitués d'une matrice et d'un renfort.

Les résines composites utilisées en odontologie sont composées d'une matrice organique résineuse et d'un renfort formé de charges. La cohésion entre ces deux composants est assurée par un agent de couplage, le silane.

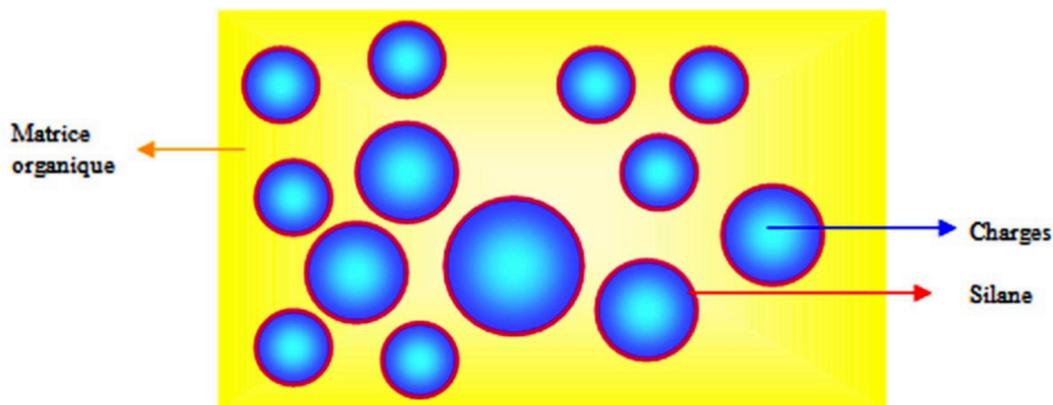


Figure 1. Représentation schématique d'une résine composite (2)

2.1.2.1 LA PHASE ORGANIQUE

On peut l'appeler phase organique ou phase dispersante ou encore matrice résineuse. Elle représente 25 % à 50 % du volume (12 % à 40 % en poids) du composite.

Elle comprend la résine, les abaisseurs de viscosité, le système de polymérisation et divers additifs.

La matrice résineuse sert de liant, elle permet l'insertion du matériau sous forme plastique, durcissant in situ, mais elle a malheureusement une faible résistance mécanique, un coefficient d'expansion thermique élevé et une rétraction de prise importante. (2)

2.1.1.1.1 LA RÉSINE MATRICIELLE

C'est le composant chimiquement actif du matériau : siège de la réaction de polymérisation et de la rétraction de prise, inhérente à cette réaction. (4)

Elle est représentée par des monomères « R - diméthacrylates », rendant ainsi toutes les résines composites compatibles entre elles et avec les adhésifs.

Elle est dérivée du **Bis-GMA** et/ou de **polyuréthanes**. (3)

Concernant le bis-GMA, il se présente sous forme d'un liquide très visqueux mais détient l'avantage d'avoir une rétraction de polymérisation faible (3 à 5%).

Concernant le diuréthane (UDMA), son principal avantage est une plus faible viscosité, permettant l'incorporation d'un plus grand pourcentage de charges sans ajouter de diluant. Ses principaux défauts sont une rétraction de prise plus élevée (5 % à 9 %) que le bis-GMA et une certaine fragilité. (2)

2.1.1.1.2 LES CONTROLEURS DE VISCOSITÉ

Du fait de leur haut poids moléculaire, les monomères de bis-GMA et de diuréthane diméthacrylate sont des liquides très visqueux et de ce fait, ne permettent pas l'ajout d'une grande quantité de charges, rendant leurs propriétés mécaniques insuffisantes.

Pour palier à ce problème, des monomères de faible viscosité, appelés contrôleurs de viscosité, sont ajoutés :

- Méthacrylate de méthyle (MMA) ;
- Ethylène glycol diméthacrylate (EGDMA) ;
- Diéthylène glycol diméthacrylate (DEGMA) ;
- Triéthylène glycol diméthacrylate (TEGDMA), le plus utilisé.

La quantité de diluant est fonction de la viscosité attendue du matériau de restauration : d'une façon simple, plus le matériau est fluide, plus la quantité de diluant est élevée.

On s'est rendu compte que les diluants influençaient les propriétés physiques des résines composites, notamment en augmentant la rétraction de prise, ce qui influence l'adaptabilité marginale du matériau. De plus, les diluants rendent la résine plus flexible, moins cassante et réduisent la résistance à l'abrasion (2). Nous nous intéresserons dans la suite de ce travail à la potentielle toxicité qu'ils peuvent présenter.

2.1.1.1.3 LES AGENTS DE POLYMÉRISATION

Le processus par lequel le composite sous forme pâteuse (monomères, oligomères) se transforme en matériau dur (polymère) est appelé polymérisation.

D'une manière générale, des radicaux libres sont créés et provoquent l'ouverture de la double liaison carbone du monomère lors de la phase d'initiation, et l'allongement du polymère en formation lors de la phase de propagation.

La polymérisation peut être schématisée de la façon suivante (figure 2) :

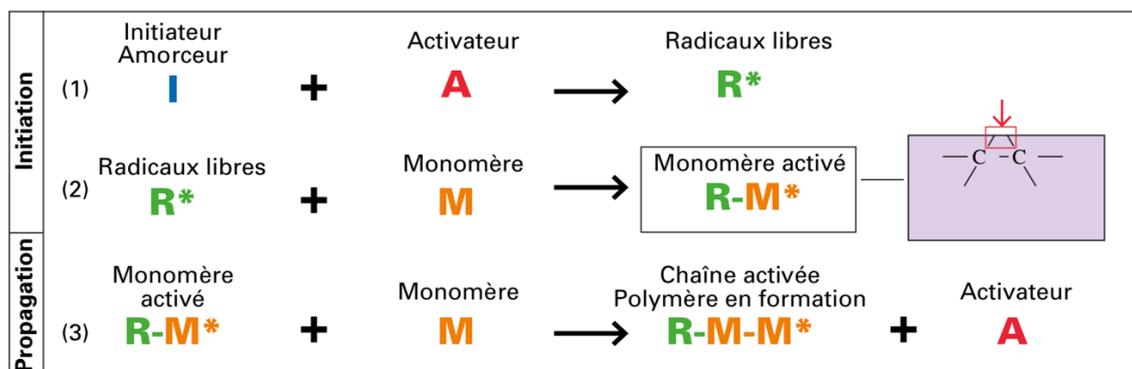


Figure 2. Étapes principales de la réaction de polymérisation (5)

Dans un premier temps, un **initiateur** génère, par l'intermédiaire d'un **activateur**, des **radicaux libres**. C'est ce que l'on appelle la phase d'initiation.

Ensuite, ces radicaux libres activent les monomères qui se retrouvent eux-mêmes activés, et ces monomères activés ainsi que les radicaux libres encore disponibles activent à leur tour de nouveaux monomères. Cette phase est dite de propagation.

La réaction se termine par la phase de terminaison, lorsque les monomères ne peuvent plus être activés.

Il est important de noter que la réaction de polymérisation n'est jamais complète. Le taux de conversion de monomères en polymères est le plus souvent de l'ordre de 60 à 70%. Il reste toujours des monomères résiduels non activés ainsi que des additifs pouvant être libérés.

Il existe deux catégories de réaction de polymérisation selon que la prise est chémo-polymérisable ou qu'elle est photopolymérisable.

- **Chémo-polymérisation** : les principaux initiateurs (amorçeurs) de la chémo-polymérisation sont des peroxydes (par exemple, le peroxyde de benzoyle, PB) qui, sous l'action d'activateurs (accélérateurs, catalyseurs) tels que la chaleur ou des produits chimiques (comme l'amine tertiaire aromatique et la paratoluidine), génèrent des radicaux libres.
- **Photopolymérisation** : l'initiateur est, dans ce cas, photo-sensible (photo-initiateur). Ce sont des photons qui servent d'activateur.

Jusqu'à il y a quelques années, on se servait exclusivement de la camphoroquinone (CQ) mais aujourd'hui d'autres photo-sensibilisateurs sont utilisés : le phénylpropanedione (PPD), la lucirine TPO et l'Irgacure (r). (5)

2.1.1.1.4 LES INHIBITEURS DE PRISE

Les inhibiteurs de prise sont les conservateurs de la RC. Même si le matériau est conservé à l'abri de la lumière (c'est pour cela que les contenants sont opaques) et de la chaleur (idéalement en dessous de 25 °C), une réaction de prise peut s'initier par exposition à la lumière ambiante (ouverture de la seringue par exemple) ou par dégradation spontanée des monomères. L'inhibiteur prolonge la conservation de la RC par réaction avec les radicaux libres qui se seraient formés et, de ce fait, empêche la réaction de polymérisation de démarrer.

Ce sont des dérivés des phénols : butyl-hydroxy-toluène ou BHT (2,6-di-tert-butyl-4-méthyle phénol), 4-méthoxyphénol (MEHQ). L'hydroquinone a également été utilisée antérieurement, mais elle provoquait des dyscolorations de la restauration.

Les phénols étant des inhibiteurs de prise des RC, il faudra éviter d'utiliser tout matériau de cette famille (comme l'oxyde de zinc eugénol ou ZOE) qui serait en contact avec la RC avant la polymérisation (en fond de cavité par exemple).

L'oxygène est un puissant inhibiteur de polymérisation des RC. C'est pour cela que la couche superficielle de la RC n'est jamais polymérisée lorsqu'elle est en contact avec l'oxygène. C'est aussi grâce à cette inhibition que l'on peut travailler par incréments lors de la mise en œuvre de la RC.

Quant à la dernière couche, la partie superficielle peut être polymérisée en recouvrant, préalablement à la polymérisation, la RC d'une couche de glycérine. Si ce n'est pas le cas, cette couche superficielle disparaîtra lors du polissage de la restauration. (5)

2.1.1.1.5 LES PIGMENTS

Ils servent à modifier la teinte de la RC.

2.1.2.2 LES CHARGES

Les charges renforcent le matériau et constituent la partie inerte (ne participant pas à la réaction de polymérisation) de celui-ci.

Elles renforcent le matériau et sont liées à la matrice par l'intermédiaire d'un silane.

Elles permettent notamment d'augmenter les propriétés mécaniques (résistance à la traction, flexion, compression) des composites. Elles diminuent également les contraintes dues au retrait de polymérisation, compensent le coefficient de dilatation thermique trop élevé de la phase matricielle et donnent au matériau sa radio-opacité (visualisation radiographique). (3)

2.1.1.2.1 NATURE DES CHARGES

Les charges peuvent être minérales, organo-minérales et/ ou organiques.

- **Minérales :**

Les charges minérales sont formées de silice et de verres de métaux lourds.

La silice se présente sous forme cristalline (cristobalite, tridymite, quartz) rendant le matériau dur et résistant, ou non cristalline (verre boro-silicaté) donnant au matériau des propriétés mécaniques et esthétiques intéressantes.

Les verres de métaux lourds confèrent au matériau sa radio opacité.

- **Organiques :**

Des charges constituées de résine matricielle polymérisée sont ajoutées au composite pour diminuer la rétraction de polymérisation de la résine et le coefficient d'expansion thermique, améliorer les propriétés optiques et augmenter la dureté du matériau.

- **Organo-minérales :**

Les charges organo-minérales possèdent un noyau minéral (silice vitreuse ou aérosil) et une matrice résineuse polymérisée qui enrobe le noyau. (3)

Les microcharges sont fabriquées sous cette forme ainsi que les charges OrMoCers dans lesquelles les charges sont à base de céramique organiquement modifiée sur laquelle des groupements multifonctionnels de méthacrylate sont greffés. (5)

2.1.1.2.2 TAILLE DES CHARGES

La taille des particules de charge varie de 0,02 μm à 50 μm . On distingue :

- des macro-charges : grosses particules de verre ou de quartz.
- des micro-charges $\approx 0,02 \mu\text{m}$ (silice, SiO_2)
- particules de tailles intermédiaires obtenues par fragmentation des macro-charges. (3)

2.1.1.2.3 MORPHOLOGIE DES CHARGES

Afin de remplir le maximum d'espaces, les formes ont été diversifiées. Elles varient suivant le mode de fabrication ; elles peuvent être de forme arrondie, sphériques ou anguleuses.

2.1.2.3 L'AGENT DE COUPLAGE

C'est un composant essentiel des résines composites. Cette molécule organo-minérale bi-fonctionnelle permet la liaison entre les deux phases et conditionne le bon comportement physique et mécanique du composite. L'agent de couplage est généralement un **silane**.

En cas d'absence de liaison entre la matrice et les charges, les charges deviennent des concentrateurs de contraintes et il ne peut y avoir de transfert des contraintes dans le matériau. (2).

2.2 CLASSIFICATION

Il existe actuellement plus de 200 résines composites commercialisées pour les restaurations en technique directe. Bien que possédant les mêmes caractéristiques de base, elles n'en demeurent pas moins différentes et n'ont pas toutes les mêmes propriétés. Elles peuvent cependant être regroupées en fonction de certaines de leurs particularités.

Parmi les différentes parties qui composent le matériau (matrice organique, charges, agent de couplage organo-minéral), ce sont surtout les charges (nature, forme, taille, distribution, pourcentage) qui ont évolué dans les différentes formulations développées depuis les années 60. Ce sont elles qui influencent majoritairement les propriétés mécaniques et physiques et, de là, les indications cliniques du matériau.

Par conséquent, ce sont les charges qui permettent habituellement de classer les résines composites. Les autres particularités (polymérisation – photo, chémo, dual ; viscosité – standard, fluide, compactable) permettent d'en préciser la mise en œuvre et les indications cliniques. (6)

Quatre critères de classification sont ainsi utilisés pour classer les RC : les charges, la matrice organique, la viscosité et le mode de polymérisation.

2.2.1 CLASSIFICATION SELON LES CHARGES :

2.2.1.1 LES RÉSINES COMPOSITES MACROCHARGÉES

Dans les années 60, elles ont été les premières commercialisées, mais compte tenu des autres matériaux disponibles à l'heure actuelle, elles ont disparu du marché aujourd'hui. La taille des particules de charges variait de 15 à 40 μm (diamètre d'un cheveu humain = 50 μm). Elles permettaient les restaurations en secteur postérieur du fait de leur propriétés mécaniques suffisantes mais leur état de surface et l'esthétique ne permettait pas les restaurations antérieures. (6)

2.2.1.2 LES RÉSINES COMPOSITES MICROCHARGÉES

Dans les années 70, des microcharges (SiO_2 , 0,04 μm = 40 nm) ont pu être fabriquées et ont remplacé les macrocharges pour pallier les manques esthétiques. Ces matériaux contiennent des nanocharges. L'inconvénient est l'augmentation proportionnelle et rapide de la viscosité avec la quantité des microcharges.

Cependant, comme l'incorporation de microparticules entraîne une augmentation rapide de la viscosité, rendant le matériau impossible à manipuler, des charges prépolymérisées (10 à 50 μm) contenant ces microcharges ont été incluses dans la matrice. (6)

A côté des composites microchargés, on trouve également des composites microchargés renforcés. Ces matériaux ont sans doute été introduits pour concurrencer les microhybrides, puisque tout en ayant des microcharges, ils ont un taux de charges plus élevé.

2.2.1.3 LES RÉSINES COMPOSITES HYBRIDES

Elles sont apparues dans les années 80. Il s'agit de la famille qui regroupe aujourd'hui la majorité des matériaux.

Elles sont formées de particules de charges de différentes tailles et de différentes compositions, d'où leur nom, hybrides, alliant les avantages des deux classes précédentes. Cela a permis d'augmenter le pourcentage de charges et, par conséquent, les propriétés mécaniques des matériaux tout en améliorant les propriétés esthétiques.

Compte tenu de l'importance et de la diversité de cette famille, elle a été subdivisée en fonction de la taille moyenne des particules de charges et de la présence de nano charges (2 à 70 nm) obtenues par la « nanotechnologie » : en microhybrides (taille moyenne des charges < 1 μm) et en microhybrides nanochargées (taille moyenne des charges < 0,4 μm). Ils ont des propriétés mécaniques et physiques identiques aux composites hybrides et un potentiel esthétique ainsi qu'une aptitude au polissage identiques à ceux des microchargés. (3)

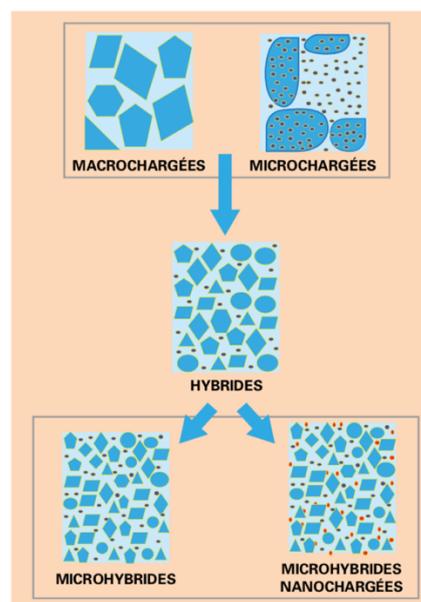


Figure 3. Classification des composites en fonction des charges (6)

2.2.2 CLASSIFICATION EN FONCTION DE LA MATRICE ORGANIQUE :

Depuis la création des RC, la résine de la matrice organique est basée sur des monomères de diméthacrylates de hauts poids moléculaires tels que le Bis-GMA (bisphénol A glycidyl diméthacrylate). Au début des années 2000, des modifications de la matrice organique ont été réalisées et trois familles supplémentaires de RC ont vu le jour : les ormocers, les siloxanes et les bulks. (6)

2.2.2.1 LES ORMOCERS®

De nouvelles matrices ont été mises au point, notamment celle utilisant la technologie OrMoCer®.

Elles ont été développées dans le but d'obtenir un composite présentant un très faible retrait de polymérisation en comparaison aux composites conventionnels ainsi qu'un coefficient de dilatation presque équivalent à celui des tissus dentaires. Mais aussi afin d'éviter les risques éventuels liés à la présence de BPA, donc d'avoir une meilleure biocompatibilité. (7)

Seule la partie organique participe à la réaction de polymérisation dans la cavité, ce qui diminuerait la rétraction de prise et augmenterait la biocompatibilité du matériau.(8)

Leur nom est l'acronyme de Organically Modified Ceramic, il s'agit de macromères composés de noyaux en silice inorganique sur lesquels sont greffés des groupements multifonctionnels de méthacrylate. (9)

Ce sont à la fois des polymères inorganiques et organiques possédant un réseau mixte.

Ces nouvelles matrices présentent toutefois des limites, malgré qu'elles soient très prometteuses :

- Propriétés mécaniques sont plus faibles que celles des microhybrides
- Dégradation par hydrolyse de la matrice est supérieure à celle des conventionnelles (10)

2.2.2.2 LES SILOXANES

Très récemment, 3M ESPE a mis sur le marché une résine composite à base de silorane (molécule obtenue par combinaison d'un siloxane et d'un oxirane) dont le processus chimique de polymérisation est profondément différent de celui des autres familles.

Par leur agencement spécifique, la forme de ces molécules limite les phénomènes de rétraction chimique lors de la polymérisation. (11)

Cette résine composite présente malgré tout des limites :

- Propriétés mécaniques plus faibles que les celles des microhybrides nanochargées (12).
- Nécessite un adhésif spécifique. (6)

2.2.2.3 LES BULKS

Ces résines font parties des résines composites conventionnelles si on prend en compte la composition de leur matrice et/ou leurs charges.

Elles sont apparues en 2003 et ont comme indication l'obturation « en masse » par des incréments d'épaisseur inférieure ou égale à 4mm, rendue possible du fait d'une modification au niveau de la matrice organique (monomères réducteurs de stress, modification initiateur, translucidité, thixotropie augmentée, viscosité fluide) ou des charges (prépolymérisées).

Ces modifications ont apporté à ce type de résine une profondeur de polymérisation plus importante, ainsi qu'un retrait de polymérisation plus faible. (6)

2.2.3 CLASSIFICATION EN FONCTION DE LA VISCOSITÉ ET DU MODE DE POLYMERISATION :

2.2.3.1 LA VISCOSITÉ

Les RC fluides (« flow ») sont apparues dans la fin des années 90 en diminuant le taux de charges et en augmentant le taux de diluant, donnant des matériaux plus élastiques. Malgré un étalement plus aisé du matériau, les propriétés mécaniques demeurent plus faibles et le taux de rétraction de prise plus élevé. (13)

Les RC compactables (« condensables ») ont vu le jour peu de temps après, ayant pour objectif d'égaliser l'amalgame en termes de mise en œuvre (compacter en couche épaisse). Cette consistance a été obtenue sans augmenter le taux de charges, mais en ajoutant d'autres types de charges (fibres par exemple) ou en modifiant la taille de distribution des charges. Toutes ces modifications n'ont pas permis d'égaliser les RC à viscosité standard, de ce fait ces résines ne sont que très peu commercialisées. (6)

2.2.3.2 LE MODE DE POLYMÉRISATION

Enfin, les RC sont classées selon leur mode de polymérisation.

Il en existe trois : chémozpolymérisable, photopolymérisable et dual. La photopolymérisation est le mode de réaction de prise de la plupart des RC (> 95 %).

La réaction de prise, les différentes indications, le choix de la lampe et les effets sur les propriétés ne seront pas développés dans ce travail.

3. TOXICITÉ ET RISQUE ALLERGIQUE

Il est important de connaître l'innocuité (qualité de ce qui n'est pas nuisible) ou la nocivité (caractère de ce qui est nuisible) des produits chimiques présents dans les résines composites pour bien en saisir les effets sur notre santé.

Après avoir défini les notions de base en toxicologie générale, nous allons passer en revue les différents monomères présents dans les RC utilisées en odontologie. Nous nous intéresserons également aux phénomènes à l'origine de la libération de ces monomères et aux conséquences de cette libération, donc à leur potentielle toxicité sur l'organisme.

3.1 GÉNÉRALITÉS

3.1.1 DÉFINITIONS

Qu'est-ce que la toxicité ?

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse.

L'effet néfaste est lié :

- A la dose
- A la voie d'absorption
- Au type et à la gravité de la lésion
- Au temps nécessaire à l'apparition de la lésion

Un effet aigu se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours), tandis qu'un effet chronique ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années).

Un effet local survient au point de contact, tandis qu'un effet systémique survient à un endroit éloigné du point de contact initial.(14)

3.1.2 VOIES DE PÉNÉTRATION DANS L'ORGANISME

Les substances toxiques pénètrent dans l'organisme par les poumons, la peau, et la bouche (15).

- La **voie respiratoire**, ou inhalation : beaucoup de produits toxiques pénètrent dans l'organisme par le nez et les poumons.
Exemples : émanations des flacons restés ouverts, poussières émises lors de la manipulation de produits en poudre, produits utilisés sous forme d'aérosols...
- La **voie cutanée**, ou pénétration à travers la peau : certains produits, sous forme de vapeurs, de liquide ou de poussières pénètrent la peau sur les parties découvertes du corps (main, avant-bras...)
- La **voie buccale**, ou ingestion : ce mode de pénétration est dû le plus souvent aux mains souillées, ou en l'occurrence par les soins dentaires.

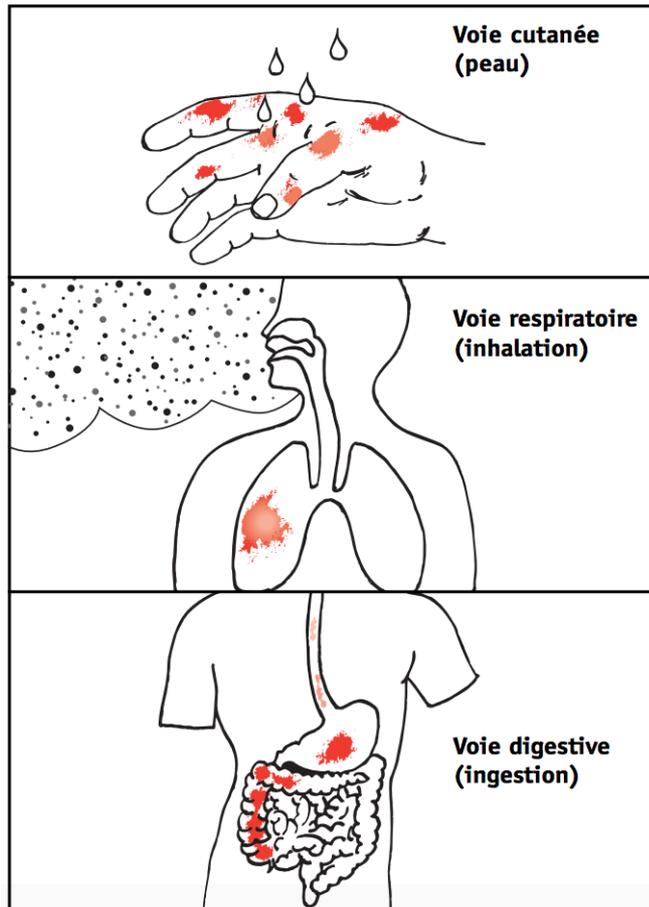


Figure 4. Différentes voies d'absorption (14)

3.1.3 CHEMINEMENT DANS L'ORGANISME

Le devenir d'une substance étrangère (ou xénobiotique) dans l'organisme est divisé en 4 phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion.

3.1.3.1 ABSORPTION

L'**absorption** est l'incorporation d'une substance par l'organisme. Ce terme comprend habituellement non seulement le passage à travers la barrière tissulaire, mais aussi le transport ultérieur vers la circulation sanguine.

3.1.3.2 DISTRIBUTION

Après avoir atteint la circulation sanguine, le produit peut être transporté dans tout l'organisme. C'est ce qu'on appelle la **distribution**.

En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus.

Deux facteurs ont un impact important sur la distribution de la substance toxique : la perfusion sanguine des organes, et l'affinité des xénobiotiques pour les tissus et les protéines plasmatiques. (16)

3.1.3.3 MÉTABOLISME

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer, c'est le **métabolisme**. L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelé biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Il peut en résulter un produit moins toxique (détoxification) ou plus toxique (activation), l'accumulation ou l'élimination du produit et de ses métabolites.

La transformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, véritable laboratoire chimique de l'organisme, qui contient une multitude d'enzymes (substance protéique qui catalyse une réaction chimique dans l'organisme). Il enrichit le sang d'éléments nutritifs et le purifie en concentrant et en éliminant beaucoup de substances. D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques.

3.1.3.4 ÉLIMINATION

L'**élimination** consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme. L'excrétion peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait). Par exemple, le sang transporte de nombreux produits vers les reins, dont plusieurs déchets provenant du métabolisme. (14)

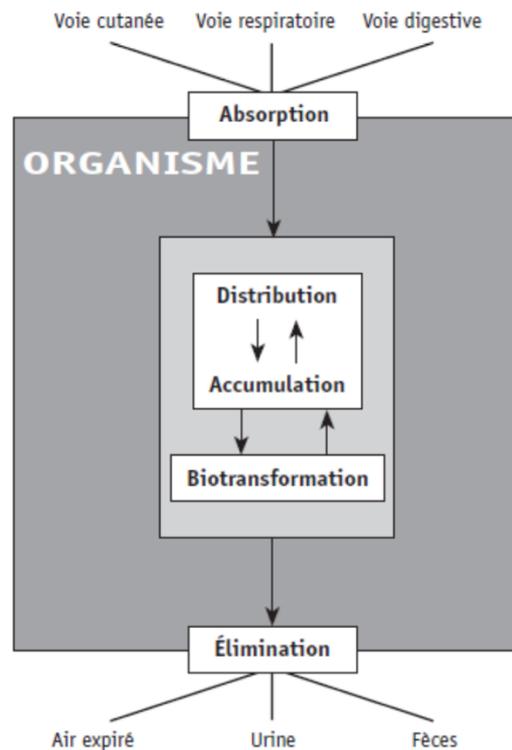


Figure 5. Cheminement d'une substance dans l'organisme (14)

3.1.4 MANIFESTATIONS TOXIQUES

On peut décrire les manifestations selon les différents types d'effets toxiques. (14)

Nous démontrerons dans la suite de ce devoir que les monomères libres libérés par les résines composites peuvent engendrer ces manifestations toxiques.

3.1.4.1 IRRITATION ET CORROSION

L'**irritation** est une réaction réversible qui concerne la peau ou les muqueuses après utilisation de certains produits.

Cette réaction peut varier en gravité selon les tissus ou les organes affectés (peau, yeux, appareil pulmonaire, appareil digestif).

La **corrosion** consiste en des dommages irréversibles causés à des tissus par suite du contact avec un produit. On qualifie de corrosifs les produits qui peuvent causer la destruction des tissus vivants et de matériaux tels que les métaux et le bois.

Exemple : le contact de l'acide fluorhydrique avec la peau peut causer une ulcération profonde, un blanchiment et une nécrose.

3.1.4.2 CANCÉROGÉNÉICITÉ (EFFET CANCÉROGÈNE)

Le **cancer** est une maladie qui se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée de cellules anormales dans un organe ou un tissu de l'organisme. En se multipliant, ces cellules anormales forment une masse appelée tumeur.

Il existe deux types de tumeurs :

- Tumeur bénigne qui n'envahit pas le tissu d'origine ou qui ne se propage pas dans d'autres organes.
- Tumeur maligne qui peut envahir et détruire les tissus sains avoisinants ou se répandre dans le corps. C'est cette dernière que l'on qualifie de tumeur cancéreuse.

Un agent qui cause le cancer est qualifié de cancérogène.

3.1.4.3 MUTAGÉNÉICITÉ (EFFET MUTAGÈNE)

Une **mutation** est un changement qui se produit dans le matériel génétique de la cellule, c'est-à-dire l'ADN (acide désoxyribonucléique). L'ADN se trouve à l'intérieur du noyau de la cellule et constitue le support matériel de l'hérédité. Son rôle est essentiel pour la transmission de l'information génétique d'une cellule à la génération suivante.

Il existe deux types de cellules susceptibles d'être affectées : la cellule somatique et la cellule germinale. Les cellules somatiques comprennent toutes les cellules du corps (ex. : cellules hépatiques, neurones), sauf les cellules germinales. Les cellules germinales sont les spermatozoïdes et les ovules.

Un agent mutagène est celui qui va induire une mutation. Si la mutation se produit dans une cellule somatique, il pourra en résulter la mort de la cellule, un cancer ou d'autres effets néfastes. Si la mutation se produit dans une cellule germinale, elle pourra avoir des conséquences sur la descendance.

3.1.4.4 ALLERGIE

La prévalence des maladies allergiques a été multipliée par deux au cours des 15 dernières années. L'OMS classe les maladies allergiques au quatrième rang des maladies chroniques. (17)

Le vocabulaire couramment utilisé en allergologie mérite d'être précisé :

3.1.4.4.1 DÉFINITIONS

L'**immunité** désigne l'ensemble des réactions élaborées par le système immunitaire vis-à-vis d'antigènes.

Les **antigènes** sont des substances étrangères à l'organisme non reconnues comme telles et capables de susciter une réponse immunitaire humorale (anticorps) ou cellulaire (lymphocytes). Un antigène est généralement une protéine ou une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 15 000 à 40 000 Da.

Un **allergène** qui est un sous-groupe d'antigène est capable de susciter une réaction immunitaire excessive ou allergique ; c'est cette propriété d'induire une réponse immunitaire qui détermine l'allergénicité ou immunogénicité d'un allergène.

L'**atopie**, terme qui signifie « bizarre », a été introduit par Coca et Cooke en 1923. C'est une prédisposition génétique à présenter certaines maladies dites « maladies atopiques » (dermatite atopique, rhinite allergique, asthme allergique, allergie alimentaire).

Toutes les réactions immunologiques nécessitent un contact préparant où, l'organisme, entré une première fois en contact avec l'allergène, induit une réponse immunologique silencieuse, c'est ce que l'on appelle la **sensibilisation**. Lors d'un contact ultérieur, dit déclenchant, l'allergène se trouve en présence d'un organisme sensibilisé ; il induit alors une réaction immunologique excessive responsable d'une symptomatologie clinique, c'est l'**allergie** ou **hypersensibilité**. (18)

3.1.4.4.2 MÉCANISMES

La classification de **Gell et Coombs**, établie il y a près de 40 ans, comporte quatre types d'hypersensibilité en fonction des cellules et des médiateurs impliqués : (18)

- Type I dépendant des IgE encore appelée hypersensibilité immédiate :

La réaction clinique apparaît dans les minutes qui suivent (environ 30 minutes) la liaison allergène-IgE spécifiques, entraînant un signal aboutissant à la libération de médiateurs dont le plus important est l'histamine.

Les allergènes sont très variés : allergènes de l'environnement comme les pneumallergènes (poussières, acariens...), les trophallergènes (allergènes alimentaires), ou les médicaments..

Les manifestations cliniques peuvent être une urticaire, un choc anaphylactique ou les manifestations cliniques de l'atopie.

- Type II ou hypersensibilité dite cytotoxique :

Elle concerne la destruction d'une lignée sanguine qui est en relation avec des anticorps IgG ou IgM et une activation du complément.

Les principales maladies sont les cytopénies médicamenteuses (anémies, neutropénies, thrombopénies) et des anémies hémolytiques auto-immunes.

- Type III ou hypersensibilité semi-retardée :

Il y a formation de complexes immuns activant le complément et créant des lésions tissulaires, comme la maladie sérique, les alvéolites extrinsèques (poumons d'éleveurs d'oiseaux dus à certaines protéines contenues dans les fientes, poumons de fermiers dus à certaines moisissures...).

La création de telles lésions nécessite une grande quantité d'anticorps, une grande quantité d'antigènes et l'intervention du complément et de cellules comme les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles.

- Type IV ou hypersensibilité retardée :

La première phase de sensibilisation silencieuse concerne les macrophages qui présentent au système immunitaire l'allergène aboutissant à l'expansion clonale de lymphocytes T spécifiques.

La phase de révélation, lors de la réintroduction du même allergène, correspond l'activation des lymphocytes T libérant des cytokines qui permettent de recruter des cellules sur le site de l'inflammation (lymphocytes T, macrophages, mastocytes, polynucléaires neutrophiles...)

Les réactions cliniques se produisent entre 24 et 48 heures après contact avec l'antigène, c'est pourquoi on parle d'hypersensibilité retardée. Cliniquement, elle correspond aux eczémas de contact à divers produits chimiques (dont, par exemple, les monomères présents dans les résines composites).

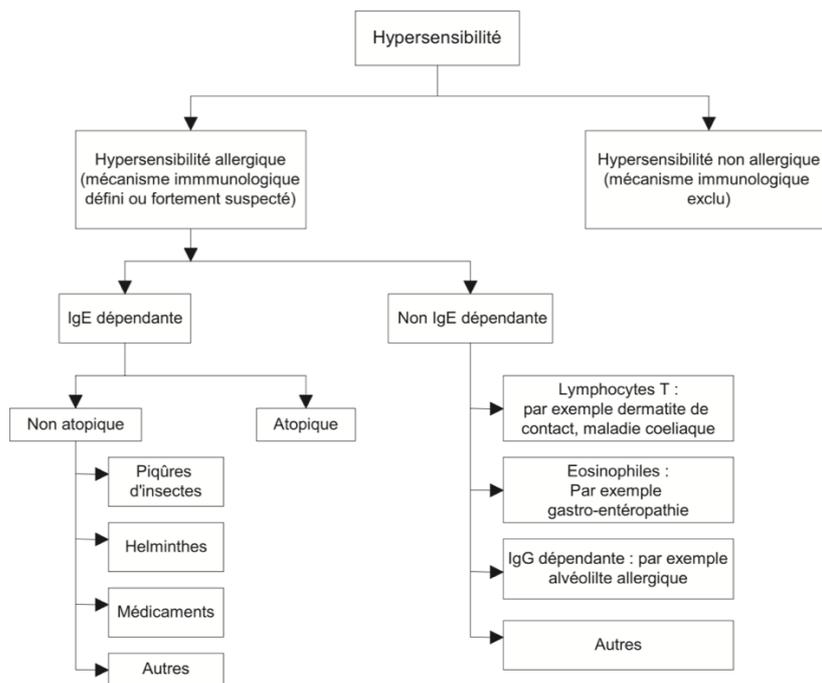


Figure 6. Différents types d'allergies (19)

3.1.4.5 LES EFFETS SUR LA REPRODUCTION ET LE DEVELOPPEMENT

Il est normal de s'interroger sur la possibilité qu'ont les produits chimiques de notre environnement d'avoir des répercussions sur nos capacités à concevoir et avoir des enfants en bonne santé. En effet, la toxicologie de la reproduction s'intéresse aux effets sur la fertilité, sur le développement (prénatal et postnatal) et aux effets durant la lactation.

On peut citer l'exemple des perturbateurs endocriniens qui sont des composés chimiques naturels ou de synthèse, présents dans l'environnement domestique quotidien, capables d'interférer avec les systèmes de régulation hormonale et d'entraîner des effets délétères sur la santé des individus, notamment au niveau de la reproduction et du développement. (20)

3.1.4.5.1 EFFETS SUR LA FERTILITÉ

Les effets toxiques peuvent affecter la fertilité humaine, tant chez l'homme que chez la femme. Les atteintes de la libido, du comportement sexuel, de la spermatogenèse, du développement ovulaire (oogenèse) ou de la capacité de fécondation sont parmi les effets néfastes possibles qui peuvent se manifester (ex. : les anomalies spermatiques causées par l'exposition au dibromo-1,2 chloro-3 propane ou DBCP, qui est un pesticide). (14)

Ils peuvent être engendrés soit par une exposition à l'âge adulte, soit par une exposition in utero. En fonction des molécules ces effets sont réversibles ou irréversibles. (21)

3.1.4.5.2 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT

Plus de 290 substances sont actuellement reconnues réglementairement à risque pour l'enfant à naître (toxicité avérée, présumée ou suspectée).

Dans la majorité des cas, ces effets sont considérés comme des effets à seuil : ils ne surviennent qu'à partir d'une certaine dose. Certains toxiques, comme le plomb, sont susceptibles de s'accumuler dans l'organisme lors d'expositions antérieures à la grossesse et engendrer des risques durant la grossesse alors que l'exposition a cessé. Des malformations, des avortements, des hypotrophies, des troubles neurocomportementaux ou des cancers peuvent être causés par certaines substances. (21)

3.1.4.5.3 EFFETS POTENTIELS DURANT LA LACTATION

La lactation est une étape importante durant la période postnatale. En effet, l'allaitement maternel présente un avantage nutritionnel important pour le bébé, puisque le lait maternel est un aliment naturel qui contient les nutriments essentiels à son développement (acides gras, vitamines, minéraux, etc.).

Cependant, plusieurs substances sont excrétées dans le lait (ex. : plomb, toluène), les conséquences sur le bébé allaité sont encore très peu documentées mais on sait que le passage dans le lait de certains produits chimiques est possible. Il peut entraîner dans ce cas une contamination de l'enfant, voire une intoxication. (14)

3.2 MONOMÈRES À RISQUES EN ODONTOLOGIE

Comme précédemment évoqué, les monomères habituellement utilisés dans les composites dentaires sont tous de type R-diméthacrylés où R représente un radical variable selon la molécule. Ces monomères s'assemblent en polymères grâce à leurs groupements fonctionnels méthacryliques.

3.2.1 BIS-GMA (Bisphénol A glycidylméthacrylate)

Il a été découvert par Bowen en 1962 (22) et est devenu le monomère le plus utilisé dans les matrices organiques des résines composites. Ainsi, sur les 130 composite qu'ont analysé

Dursun et coll (23) en 2016, près de 75% contiennent du Bis-GMA et seulement 13,8% ne contiennent pas de dérivés du BPA (Bisphenol A).

Bis-GMA est l'abréviation de bisphénol A glycidyl méthacrylate. Il est aussi appelé 2,2-bis-(4-(2-hydroxy-3-méthacryloxypropoxy)phényl)propane).

Il est caractérisé par :

- Deux cycles aromatiques (conférant une rigidité à la molécule)
- Un cycle phénol (qui diminue la rétraction de prise et accroît la viscosité),
- Deux radicaux hydroxyles
- Deux groupements méthacrylates (qui permettent de former le polymère). (24)

Il est obtenu soit à partir du bisphénol A et du méthacrylate de glycidyl soit de l'éther de diglycidyl du bisphénol A et de l'acide méthacrylique.

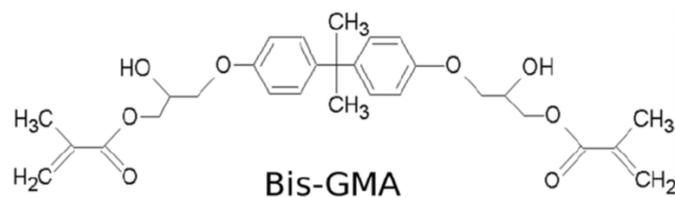


Figure 7. Représentation schématique du Bis-GMA

3.2.2 UDMA (Uréthane diméthacrylate)

Les molécules d'uréthanes (appelées aussi carbamates) sont des composés chimiques organiques obtenus par la réaction entre un isocyanate et un alcool.

Les monomères d'uréthane diméthacrylate (UDMA) ont été inventés en 1974 par Foster et Walker. Ils ont été utilisés dans le premier composite dentaire photopolymérisable commercialisé (Fotofil®) en combinaison avec de l'EGMDA et sont les plus couramment utilisés dans la matrice organique des résines composites, après le Bis-GMA.

Le monomère d'UDMA est utilisé soit seul soit en combinaison avec d'autres monomères tels que le Bis-GMA et le TEGDMA. (25)

Les caractéristiques de l'UDMA sont :

- Sa faible viscosité mais une rétraction de prise plus forte que le Bis-GMA (3)
- Sa grande flexibilité au niveau des liaisons uréthane qui augmente la dureté. (26)
- Un risque plus faible d'hydrolyse de la matrice.

L'UDMA a des propriétés mécaniques améliorées par rapport au Bis-GMA. En outre, l'UDMA présente une meilleure biocompatibilité, par le fait que moins de groupes méthacrylate et moins de monomères résiduels sont oxydés en formaldéhyde ou en acide méthacrylique. Contrairement au Bis-GMA, le risque de formation de Bisphénol A (dont nous décrirons la toxicité dans la suite de ce devoir) est inexistant. (25)

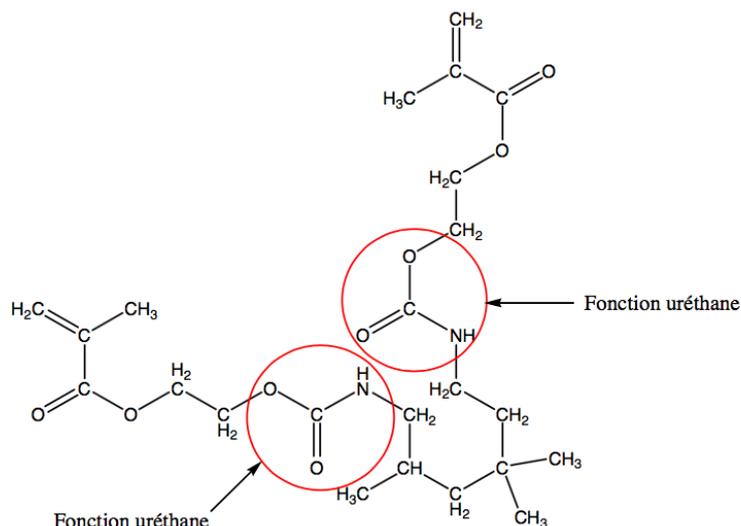


Figure 8. Représentation schématique de l'UDMA

3.2.3 TEGDMA (Diméthacrylate de triéthylèneglycol) et EGDMA (diméthacrylate d'éthylèneglycol)

Ces deux monomères sont utilisés comme diluant dans la matrice organique, ayant pour but de diminuer la grande viscosité du bis-GMA et de pouvoir incorporer plus de charges dans le mélange. Cependant, l'ajout de diluants a des conséquences néfastes sur les propriétés du matériau, par une augmentation de sa contraction de polymérisation et une diminution de la dureté (27).

Ce sont des monomères de faibles poids moléculaires, qui présentent une rigidité inférieure au Bis-GMA du fait de l'absence de cycles aromatiques. La petite taille du TEGDMA le rend également plus aisément extractible du réseau de polymère ; un matériau riche en TEGDMA voit donc sa potentielle solubilité augmenter (28). Nous allons voir par la suite les causes et les conséquences de cette libération de monomères libres.

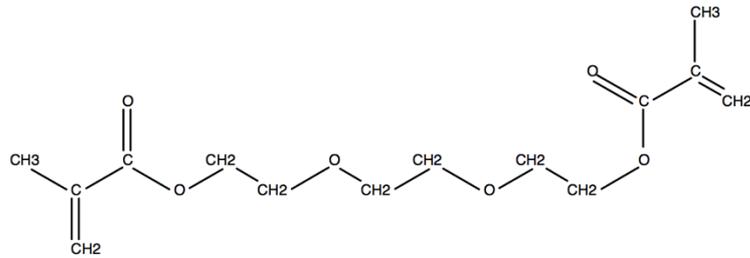


Figure 9. Représentation schématique du TEGDMA

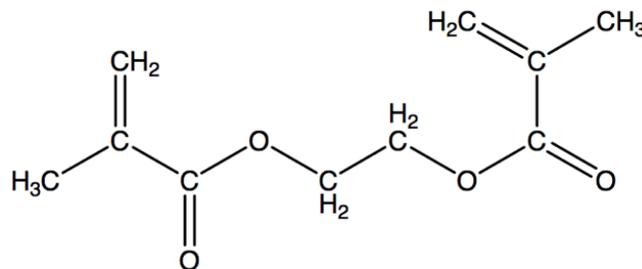


Figure 10. Représentation schématique du EGDMA

3.2.4 HEMA (2-Hydroxyethyl méthacrylate)

C'est un polymère monofonctionnel. Il présente un pôle hydrophobe méthacrylique, et un pôle hydrophile -OH. Il est très utilisé pour les formulations de résines en contact avec des molécules d'eau. (27)

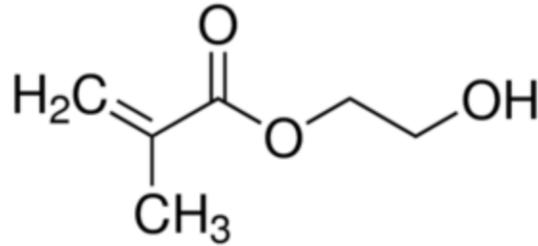


Figure 11. Représentation schématique d'HEMA

3.2.5 BISPHÉNOL A (BPA)

C'est un composé chimique de synthèse élaboré en 1891 et utilisé dans la fabrication industrielle des plastiques de type polycarbonate et des résines époxy à usage alimentaire depuis les années 60 (29). Le bisphénol A est omniprésent dans notre environnement et se retrouve dans l'organisme de plus de 90% de la population occidentale.

C'est une molécule de petite taille issue de la catalyse acide de deux phénols avec une cétone. Il contient deux groupements fonctionnels de phénols et fait partie des composés organiques aromatiques. (30)

C'est sans doute le composé le plus notoire qui peut être libéré par les résines composites car il soulève une polémique au niveau mondial pour sa toxicité sur différents organes.

Les résines composites ne contiennent pas directement du BPA mais des dérivés (Bis-GMA, Bis-DMA, Bis-EMA). Elles peuvent contenir du BPA sous forme d'impureté provenant du processus de synthèse de Bis-GMA, mais aussi suite à la dégradation du Bis-GMA.

L'importance de cette exposition est très controversée. Pour certains l'exposition alimentaire est beaucoup plus importante et rendrait l'exposition par les matériaux dentaire négligeable et non significative (31)(32). Pour d'autres, les résines composites représentent une source significative de BPA chez un patient ayant beaucoup de restaurations, cette exposition augmentant avec le nombre et la surface des restaurations (33)(34).

Les valeurs varient mais de nombreuses études ont fait la conclusion que l'augmentation de la concentration de BPA ou de Bis-GMA est rapide et importante peu de temps après la pose (quelques heures), et qu'elle est suivie d'une élimination toute aussi rapide (quelques jours) (35).

Nous détaillerons dans la suite de ce travail ses potentiels effets toxiques sur l'organisme ainsi que les recommandations pour limiter sa libération.

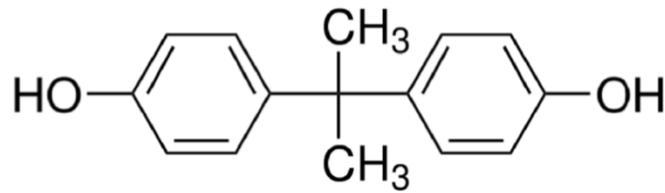


Figure 12. Représentation schématique du BPA

3.2.6 BIS-EMA, BIS-MA, BIS-PMA

Les monomères de Bis-MA, Bis-EMA et Bis-PMA sont également appelés des résines de Bowen modifiées et sont une alternative au Bis-GMA. Au niveau de la structure chimique, ils sont caractérisés par l'absence de groupes OH, ce qui a pour conséquence de diminuer leur viscosité et de réduire l'absorption d'eau. (27)

	Bis-GMA	UDMA	TEGDMA	HEMA	Oxirane	Siloxane
Composites traditionnels	X	X	X	X	O	O
Silorane®	O	O	O	O	X	X
Ormorcers®	X	X	X	O	O	X
CVIMAR	X	O	O	X	O	O

Figure 13. Tableau récapitulatif des monomères présents dans les différentes résines composites

Légende : X : présence O : absence

Il faut noter l'absence de Bis-GMA, HEMA et TEGDMA dans les résines composites Silorane®. Toutefois, ces monomères sont présents dans la composition du système adhésif du Silorane® (36).

3.2.7 LES IONS

Les résines composites libèrent également des ions tels que le fluorure, le strontium et l'aluminium. Certains autres ions sont impliqués dans la couleur du matériau de restauration et peuvent interférer avec la biocompatibilité de la résine car ils sont impliqués dans la réaction de Fenton produisant des espèces réactives de l'oxygène (ROS) cytotoxiques.

La concentration d'ions F^- et Sr^{2+} est trop faible pour être cytotoxique mais celle de Cu^{2+} , Al^{3+} et Fe^{2+} est assez importante pour l'être. (33)

3.3 PROCESSUS À L'ORIGINE DE LA LIBÉRATION DE MONOMÈRES

3.3.1 LE RÔLE DE LA POLYMÉRISATION

La photopolymérisation des résines composites n'est jamais complète car 25% à 55% des groupes méthacrylates n'ont pas réagi après la polymérisation (25). Cette polymérisation incomplète est responsable de la libération de monomères dans la cavité buccale et de la dégradation de la résine composite. Une polymérisation adéquate est importante pour la longévité des restaurations et a un rôle sur les propriétés mécaniques et physico-chimiques du composite ainsi que sur la toxicité qui en découle.

3.3.1.1.LA SOURCE DE LUMIÈRE

Bien que controversée, la théorie que les sources de lumière puissent jouer un rôle sur l'élution des monomères est défendue par Tabatabaee et al. (37), qui ont observé que les composites Filtek Supreme® et Filtek flow®, polymérisés par les LED ont libéré moins de monomères par rapport aux composites polymérisés par les lampes halogènes, et ce même avec un temps d'irradiation réduit de moitié.

En revanche, pour Botsali et al. (38), il n'existait pas de différence significative concernant la quantité de monomères libérés par les matériaux de restaurations quelle que soit la source de la lumière (LED ou halogène).

3.3.1.2 LA DURÉE DE LA PHOTOPOLYMÉRISATION

S'ajoute également l'importance du temps d'exposition à la source lumineuse sur l'élution des monomères. Une augmentation du temps d'irradiation diminuerait la quantité de monomères résiduels notamment de TEGDMA et d'UDMA, mais n'aurait aucun impact sur la libération de Bis-GMA (39). Même à une puissance importante, réduire le temps d'exposition à la lumière LED entraînerait malgré tout une libération importante de monomères (40).

Polydorou et al. (41) ont aussi remarqué que plus le temps d'irradiation augmente, moins le relargage de monomères libres est important, à l'exception du composite CeramX[®], lequel libère plus de monomères à partir de 80 secondes de polymérisation. Ils ont d'ailleurs mis en avant qu'une polymérisation inférieure à 80 secondes ne suffisait pas pour diminuer significativement le relargage de monomères.

3.3.1.3 LA DISTANCE LUMIÈRE/COMPOSITE

La distance source lumineuse/résine composite peut avoir une influence sur la quantité de monomères élue. Kwon et al. (39) ont étudié deux résines composites (Filtek Z250[®] et Gradia Direct[®]) et deux résines composites fluides (Unifil flow[®] et Filtek Z350 XT[®]) à différentes distances source lumineuse/résine composite et ont observé une diminution des quantités de TEGDMA et UDMA en rapprochant la source lumineuse, mais n'ont pas évoqué de différence significative concernant le Bis-GMA.

3.3.1.4 LA PUISSANCE DE LA LAMPE

La puissance de la source lumineuse influencerait la quantité de monomères relargués par les résines composites (37). Il a été aussi suggéré qu'une rapide photopolymérisation avec une source de forte puissance pourrait aider à réduire la libération de substances toxiques (42).

3.3.2 LA DÉGRADATION DES RÉSINES COMPOSITES

Le processus de dégradation des résines composites dans la cavité buccale peut être une combinaison de plusieurs phénomènes mécaniques et/ou chimiques. En effet, l'environnement buccal est complexe de par la variabilité de la composition des liquides (salive, fluide gingival), de la flore bactérienne, du pouvoir abrasif des aliments, des boissons et autres substances chimiques, du changement fréquent de température, des forces exercées lors de la mastication, du brossage ou chez les patients bruxeurs.

3.3.2.1 LA DÉGRADATION MÉCANIQUE

Elles regroupent les usures causées par les contraintes mécaniques subies dans la cavité orale telles que la mastication, l'attrition, l'abrasion.

3.3.2.1.1 L'USURE ABRASIVE

Elle correspond à un enlèvement de matière dû à un mouvement de surfaces dures, ou présentant des aspérités, l'une contre l'autre. Elle peut être le résultat de l'interaction entre 2 ou 3 corps (43) et a directement un effet sur la surface en augmentant la rugosité superficielle des résines composites.

Takahashi et al. (44) ont évalué la rugosité de surface de cinq résines composites (2 nanohybrides, 2 microhybrides et 1 Ormocer) avant et après brossage en utilisant un dentifrice. Ils ont observé une différence significative dans la rugosité de surface pour tous les matériaux sauf le composite microhybride Clearfil AP-X®. Celui-ci ayant des charges de grosses taille et le dentifrice utilisé des charges moyennes, le frottement n'a pas éliminé les charges du composite Clearfil®.

L'usure abrasive pourrait influencer les propriétés optiques des composites en diminuant l'éclat et en augmentant la décoloration des résines composites. (45)

3.3.2.1.2 L'USURE ADHÉSIVE

Elle correspond à une perte de substance par adhésion. Dans la cavité buccale, comme la salive a un rôle de lubrifiant (46), il est probable que le phénomène d'adhésion soit limité car le but de la lubrification est de réduire le frottement et la tendant à l'adhésion. Pour cette raison, il n'a pas été prouvé que ce type d'usure contribue de manière significative à l'usure des composites dentaires (43).

3.3.2.1.3 L'USURE CORROSIVE

Elle peut provoquer des pertes de substances et peut provenir de facteurs exogènes tels que la nourriture ou les boissons (47). Lorsque les composites sont exposés à certains liquides chimiques ou alimentaires, la matrice résineuse peut être ramollie et les charges libérées (48).

Tabatabaei et al. (49) ont immergé des pastilles de composites dans de l'eau, une solution d'eau/éthanol, de l'acide lactique et de l'acide citrique (les deux acides étant des composés chimiques communs présents dans la nourriture, les fruits et les boissons). Un important relargage de monomères des résines composites a été observé.

3.3.2.1.4 L'USURE PAR FATIGUE

L'usure par fatigue serait liée à des contraintes thermomécaniques (choc thermique) et pourrait altérer la rugosité des résines composites et donc engendrer la libérations de monomères libres.

Bien que Morresi et al. (50) en soient arrivés à la conclusion qu'il n'existait pas de protocole de thermocyclage standardisé permettant de reproduire les conditions présentes dans la cavité buccale, d'autres études comme celle de de Minami et al. (51) démontrent que les cycles thermiques affectaient considérablement la texture de surface des sept résines composites examinés.

Durant le thermocyclage, la matrice absorberait de l'eau et engendrerait une expansion hygroscopique, ce qui conduirait à un affaiblissement de l'interface matrice/charge.

Puis, du fait de la différence entre les coefficients d'expansion thermique et de conductivité thermiques de la matrice et des charges, le thermocyclage entraînerait des phénomènes répétitifs de contraction et d'expansion au sein du matériau. De plus, un phénomène de dégradation hydrolytique de la liaison matrice/charge a lieu lors du thermocyclage.

Tous ces phénomènes mènent alors au délogement des particules de charges et à la libération de monomères. Au plus la résine composite subira de cycles thermiques, au plus les quantités de monomères relargués augmenteraient (52).

La dégradation mécanique résulte ainsi de l'action conjointe des forces chimiques et mécaniques.

3.3.2.2 LA DÉGRADATION CHIMIQUE

L'eau va jouer un rôle majeur dans la dégradation des résines composites. En effet, la résine composite est mise en place dans un milieu aqueux et est exposée à la salive et aux boissons du quotidien.

Or, le composite va absorber cette eau, ayant pour conséquences la rupture des liaisons entre matrice, charges et agent de couplage (11), ou encore des phénomènes d'hydrolyse et de dégradation enzymatique (33).

Concernant l'hydrolyse, elle correspond à la rupture d'une liaison covalente par action d'une molécule d'eau. Elle est stimulée par la salive, les bactéries, les changements de pH et les

oxydations (53). Quant à la catalyse enzymatique, elle est le processus par lequel des réactions chimiques sont accélérées par des enzymes.

Les estérases, plus précisément les pseudochoolinestérases et les cholestérols estérases, sont des enzymes que l'on retrouve dans la salive ayant une activité au niveau des liaisons esters, uréthanes et amides des monomères (54).

Elles ont la capacité d'hydrolyser le Bis-GMA, le TEGDMA, le Bis-EMA, et le Bis-DMA et autres monomères des résines composites pour donner des produits de dégradation tels que le bis-HPPP (dérivé du Bis-GMA), le TEGMA et le MA (dérivés du TEGDMA), le E-BPA (dérivé du Bis-EMA), et le BPA (provenant du Bis-DMA) (55) (56).

Il existe aussi des estérases au niveau des bactéries de la flore commensale et particulièrement au niveau des *S. mutans*. Ces estérases ont la même activité enzymatique que les estérases salivaires et pourraient jouer un rôle dans la dégradation chimique des résines composites et donc dans la libération de monomères libres potentiellement toxiques. (57)

3.4 CONSÉQUENCES DE LA LIBÉRATION DE MONOMÈRES :

3.4.1 EFFET SUR LES CELLULES

Les résultats de l'étude de Botsali et al. (38) démontrent que des substances biologiquement actives telles que HEMA et TEGDMA peuvent être libérées par les résines composites et endommager les cellules fibroblastiques, cellules cibles des composés chimiques libérés par les matériaux de restauration dentaire.

L'induction de l'apoptose et de la nécrose, la viabilité cellulaire ou les dommages sur l'ADN sont des exemples d'évaluation de la toxicité cellulaire des monomères.

Une diminution de la viabilité cellulaire est mise en avant pour l'ensemble des monomères (58)(59). Le TEGDMA provoque le processus d'apoptose pour des concentrations supérieures à 3 mM alors que les autres monomères provoquent la mort cellulaire par nécrose, les deux avec une relation dose-dépendante.

Selon une étude de Susila et al. (60) l'élution des monomères de la matrice et des photo-initiateurs est positivement corrélée à la cytotoxicité. Il existe donc une relation inverse entre l'élution de monomères pour la survie cellulaire.

Pour se rapprocher le plus possible des conditions in vivo, Mohazamzadeh et al. (58) ont testés trois composites expérimentaux représentant la large gamme de composites dentaires disponibles sur le marché : un composite sans TEGDMA, un composite avec un faible taux de TEGDMA, un composite fluide avec un taux élevé de TEGDMA. Les résultats reflètent la cytotoxicité plus importante du composite avec le plus haut taux de TEGDMA car il y avait une diminution de la viabilité cellulaire et une augmentation de l'interleukine IL-1 β (principale cytokine de l'inflammation).

Cependant, pour les personnes portant des composites, il est plutôt improbable que les monomères élus puissent atteindre des concentrations qui pourraient induire une mort cellulaire nécrotique ou apoptotique.

Il a été montré que les monomères tels que le TEGDMA, UDMA et d'HEMA provoquent une diminution de la quantité de glutathion dans les fibroblastes humains (61)(62)(63). Le glutathion étant un agent qui joue un rôle crucial dans la détoxification et l'inactivation de substances toxiques telles que les radicaux libres, ceci pourrait contribuer de manière significative à la cytotoxicité de ces monomères.

3.4.2 EFFET CANCÉRIGÈNE

Le BPA est aujourd'hui impliqué dans le développement de nombreuses pathologies, mais son potentiel effet cancérigène constitue l'un des sujets principaux. Il n'est pour l'instant pas classé comme cancérigène, pourtant de nombreuses études mettent en évidence un lien entre BPA et formation de cancers. En effet, les risques de cancers de la prostate (64) (65), de cancers du sein (66) (67), de cancers des ovaires (64), des testicules (68) et de neuroblastomes (69) seraient augmentés.

Le Bisphénol A aurait la capacité d'augmenter la prolifération et la migration cellulaire tout en inhibant l'apoptose (70)(71). Il a été démontré qu'une contamination au BPA en période prénatale augmente le risque de développer un cancer ainsi que son agressivité (71).

3.4.3 EFFET SUR LES ALLERGIES

Une augmentation des réactions allergiques aux résines composites auprès des patients mais aussi des professionnels de santé bucco-dentaire (assistante, prothésistes, chirurgiens-dentistes) a été observée. Les acrylates et méthacrylate contenus dans les résines composites en dentisterie sont connus pour induire une sensibilisation de la peau pouvant provoquer des réactions allergiques (72).

Au Danemark, où les médecins et dentistes doivent déclarer les maladies liées au travail, les dermatoses professionnelles représentent 16% des maladies professionnelles. (73)

Bien que relativement peu d'effets indésirables cliniques aient été rapportés en France chez les patients et le personnel dentaire concernant ces matériaux, les réactions existent et peuvent être de différents types : des irritations des yeux, de la peau et des muqueuses, des dermatites de contact, des érythèmes, de l'eczéma, de l'asthme...

Dans une récente étude de Alizadehgharib et al. (74), des neutrophiles humains ont été exposés à différentes combinaisons de méthacrylates TEGDMA, Bis-GMA et UDMA. Une découverte intéressante a été que le TEGDMA seul ou en association avec le Bis-GMA augmentait significativement la libération d'Interleukine 8 des neutrophiles humains in vitro. L'IL-8 est une chimiokine dotée de capacité pro-inflammatoires provoquant le recrutement de plus de neutrophiles vers le site où elle est libérée, entraînant une inflammation, étape clé de la réaction allergique (75).

En résumé, l'élution combinée des monomères TEGDMA et Bis-GMA pourrait les faire entrer en contact avec les neutrophiles locaux dans la cavité buccale et entraînerait des altérations du fonctionnement normal du système immunitaire.

En effet, la plupart des composants des matériaux dentaires sont de faible poids moléculaire. En agissant comme des haptènes et en se combinant avec des protéines corporelles, ils peuvent former des antigènes complets capables d'induire une sensibilisation des cellules immunocompétentes (74). Le site de contact réel avec l'allergène est généralement le premier endroit où les symptômes cliniques apparaissent, et selon Hume et Guerzina (76), les dermatoses sont les réactions indésirables les plus fréquemment diagnostiquées, avec la paresthésie du bout des doigts et la pharyngite allergique. En effet, HEMA provoque une dermatite de contact et induit une irritation et une hypersensibilité retardée lorsqu'il est appliqué sur la peau des cobayes selon Katsuno et al (77).

Les monomères acrylates ont un fort pouvoir sensibilisant au niveau cutané mais ce pouvoir est plus faible au niveau de la muqueuse buccale, ce qui explique que la sensibilisation reste rare chez les patients des cabinets dentaires.

En effet, le flux salivaire permanent effectue un lavage et dilue rapidement les antigènes potentiels avant qu'ils ne pénètrent dans la muqueuse buccale. De plus, du fait d'une forte vascularisation, les antigènes potentiels qui pénètrent dans la muqueuse sont rapidement éliminés avant qu'une réaction allergique ne puisse être établie (78).

Les manifestations dermiques sont généralement des éruptions allergiques au niveau de la face ou des mains sous forme d'eczéma, d'une dermatite de contact ou d'un psoriasis.



Figure 14. Eczéma allergique de contact aux méthacrylates et psoriasis chez un dentiste (79).



Figure 15. Dermatite de contact allergique aux acrylates chez un dentiste (80)

3.4.4 EFFET SUR LA REPRODUCTION

De nombreuses études dénoncent le Bis-GMA et le TEGDMA pour leurs actions sur le système reproducteur féminin et masculin.

Une étude de Darmani et al. (81) a évalué l'effet de ces deux monomères sur la fertilité des souris femelles, et a démontré qu'après une exposition quotidienne au Bis-GMA et au TEGDMA il existait une diminution significative du nombre de grossesses et une augmentation du nombre de résorptions embryonnaires.

Le BPA, précurseur du Bis-GMA, est considéré comme un perturbateur endocrinien, c'est à dire qu'il est capable d'interférer avec les système de régulation hormonale et d'entraîner des effets délétères sur la santé des individus, notamment sur le système reproductif (20).

Il aurait une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (GnRH, LH, FSH) (82)(83) qui a un rôle central dans la reproduction. De ce fait, le BPA aurait une implication dans les problèmes de fertilité (84). Cependant, certaines études dont celle de Minguez-Alarco et al (85), n'ont pas trouvé de lien entre la concentration de BPA et les femmes suivant un traitement pour l'infertilité.

De plus, le BPA serait responsable de modifications de structure de l'appareil reproducteur, entraînant des hyperplasies de l'endomètre (86), et augmenterait le risque de développer certaines pathologies comme celle des ovaires polykystiques (68).

De même que pour le système reproducteur féminin, le BPA aurait des effets néfastes sur le système reproducteur mâle en perturbant son développement, et en causant des dysfonctionnements sexuels. Il pourrait également diminuer la production de spermatozoïdes et leur qualité (87)(84).

3.4.5 EFFET SUR LE POIDS

Une étude s'est intéressée aux effets du BPA sur l'hyperlipidémie pendant la gestation et sur le développement de l'obésité chez la souris. Ils sont arrivé à la conclusion que l'exposition au BPA durant la grossesse et en post natal pendant la lactation favorisait une hyperlipidémie et le développement d'obésité chez la souris (88).

On se rend compte que le BPA pourrait intervenir dans l'adipogénèse (89) en agissant sur des gènes, des hormones ou encore des enzymes impliqués dans cette dernière (90)(91).

3.4.6 EFFET SUR LE DIABÈTE

L'étude d'Alonzo-Magdalena et al. (92) expérimente l'influence du BPA sur la fonction des cellules β de souris. L'exposition à une faible dose unique de BPA entraîne une diminution rapide de la glycémie corrélée à une augmentation de l'insuline plasmatique. Après 4 jours de traitement, les souris développent une hyper-insulinémie chronique conduisant à une altération de la tolérance au glucose.

Ainsi, il apparaît que l'exposition au BPA augmente le risque de développer un diabète de type 2 en augmentant la production d'insuline, et en modifiant la sensibilité à cette dernière (entraînant une résistance) (82)(93).

Même s'il existe peu de documentation, le BPA pourrait également jouer un rôle dans l'apparition du diabète de type 1 en provoquant une inflammation des ilots de Langerhans, entraînant leur destruction et ainsi empêchant la production d'insuline (94).

3.4.7 EFFET SUR LE CERVEAU ET LE COMPORTEMENT

Comme expliqué précédemment, le BPA est d'autant plus dangereux qu'il est présent dans l'organisme à des moments clés de la vie. Un de ces moments clés est la période de développement du cerveau. Une exposition au BPA pendant cette période de la vie peut engendrer des modifications dans la structure de celui-ci (95).

En effet, le BP agirait sur le développement neuronal, sur la nombre de synapses ou encore sur la perméabilité synaptique (96)(97).

D'un point de vue comportemental, le BPA augmenterait l'agressivité, l'hyperactivité, l'anxiété, les risques de dépression et la difficulté d'apprentissage (84)(95).

Il jouerait aussi un rôle dans le lien parental et social, en effet une étude a montré que les animaux testés s'occupaient moins de leurs petits, se mélangeait moins et jouaient moins avec leurs congénères (98).

3.4.8 EFFET SUR L'ADN

Kaya et al. (99) précisent que le potentiel de lésion de l'ADN est dépendant de la concentration en monomère et que le potentiel génotoxique n'est pas le même pour tous les monomères, certains se révélant plus toxiques pour l'ADN que d'autres.

Ceci est confirmé par d'autres études comme celle de Kleinsasser et al. (100) qui atteste que l'UDMA aurait une génotoxicité (migration d'ADN) augmentée par rapport au TEGDMA et à l'HEMA.

L'étude d'Angiero et al. (101) fait le lien entre réalité clinique et les études in vitro, puisqu'elle concerne des prélèvements gingivaux sur des patients ayant eu un traitement multi-attache orthodontique (utilisant les mêmes systèmes de collage). Ils observent que certains patients sont positifs aux protéines p56 et p63 témoignant de potentielles lésions de l'ADN, alors que ces protéines sont absentes pour les échantillons témoins.

L'effet génotoxique peut également provenir d'un mécanisme indirect impliquant une inhibition de la réparation de l'ADN. En effet, lorsque l'état d'équilibre fragile est rompu entre les antioxydants et les espèces réactives de l'oxygène (ROS, *Reactive Oxygen Species*), le phénomène de stress oxydatif est déclenché et les lésions oxydatives de l'ADN ou celles en rapport avec la chaîne respiratoire mitochondriale augmentent (102).

Spagnuolo et al. (103) décrivent que l'HEMA induit la production de radicaux libres sur des cellules humaines de fibroblastes gingivaux et provoquerait donc un stress oxydatif intracellulaire, conduisant à de potentiels effets toxiques sur l'ADN.

3.5 RISQUE PATIENT/PRATICIEN

L'ensemble des effets toxiques cités précédemment concernent évidemment le patient mais également le chirurgien-dentiste qui y est exposé quotidiennement dans sa pratique et donc présente un risque plus élevé d'effets indésirables. Une étude de Gawkrödger et al. (104) a rapporté que sur 3500 dentistes, 191 (soit 15%) ont déclaré avoir une dermatite des mains dans l'année.

Les risques allergiques chez les patients soignés par des RC sont très rares car la polymérisation est rapide et sans contact direct avec la muqueuse orale. Le produit final polymérisé est assez pauvre en allergène, et nous verrons ensuite les recommandations applicables au quotidien pour limiter la libération de monomères résiduels nocifs.

Le risque majeur pour le praticien réside dans la perméabilité des gants utilisés pour la prévention de la contamination microbienne. Les monomères des RC pénètrent dans les gants en vinyle et en latex en quelques minutes et peuvent donc être en contact avec la peau pendant une période prolongée (105). Il conviendra donc au praticien d'appliquer la technique du « no touch », c'est à dire de ne manipuler les RC que par le biais des instruments.

Le test d'hypersensibilité le plus courant est le test épicutané ou **Patch test**. L'allergène est dilué dans l'eau ou mélangé avec de la vaseline et est appliqué sur des bandes adhésives puis directement sur la peau. Les réactions sont analysées une première fois 48 heures après la pose puis à 72h. Si le patient est sensibilisé à un allergène, une petite lésion d'eczéma avec érythème ou vésicule peut être observé.

Cette technique a l'avantage d'être peu invasive, peu onéreuse car prise en charge par la sécurité sociale, et permettrait aux professionnels de santé d'identifier le monomère responsable des manifestations allergiques.

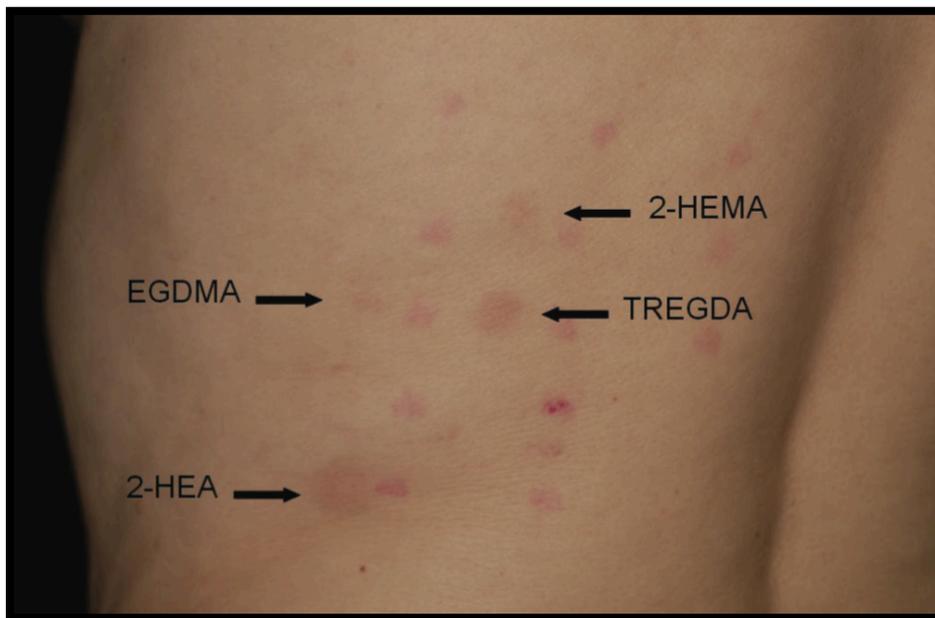


Figure 16. Patch test positifs à 72h (106)

4. RECOMMANDATIONS ET ALTERNATIVES

Il est important d'insister sur le fait, qu'aujourd'hui, il n'existe pas de protocole clinique qui puisse empêcher totalement la libération de monomères résiduels. Cependant, chaque praticien est libre de s'informer sur les risques potentiels et ainsi d'ajuster sa pratique quotidienne pour protéger au maximum ses patients et garantir sa propre sécurité.

4.1 RECOMMANDATIONS

Le praticien se doit d'être vigilant sur le choix des résines composites pour exposer le patient à un faible relargage de monomères. L'utilisation de matériaux sans Bis-GMA, sans TEGDMA

ou sans HEMA pourrait être envisager. En effet, l'HEMA et le TEGDMA, de par leur faible poids moléculaire et leur solubilité, sont les plus au contact des tissus de la cavité buccale.

A cela s'ajoute l'utilisation de matériaux sans Bis-DMA car celui-ci est susceptible d'être dégradé en BPA.

La difficulté étant que les RC nécessitent l'utilisation de systèmes adhésifs qui contiennent les mêmes monomères. Nous avons pour exemple le Filtek Silorane® qui ne contient pas de monomères tels que le TEGDMA, l'HEMA mais dont le système adhésif contient ces mêmes monomères (107).

Le praticien se doit également de ne pas oublier le respect des protocoles de polymérisation. La technique de stratification par petits incréments permet une meilleure polymérisation et ainsi une libération de monomères limitée. De plus, une connaissance de la lampe utilisée et une maintenance régulière est essentielle. En effet, une source lumineuse avec une puissance suffisante et une longueur d'onde adaptée à la longueur d'onde d'absorption du photo-initiateur contenu dans la RC n'est pas à négliger. La durée de polymérisation indiquée par le fabricant doit également être respectée voire même prolongée.

L'oxygène empêchant la polymérisation de la dernière couche de RC, une deuxième photopolymérisation, après avoir recouvert la restauration de glycérine, permet en optimisant la polymérisation, de limiter le relargage de monomères (30).

Des précautions lors de notre pratique quotidienne sont également à respecter avec par exemple la pose d'un champ opératoire qui isole la dent du sang et de la salive et qui va protéger le patient contre l'ingestion de produit ou de débris et empêcher la muqueuse buccale d'être en contact direct avec les monomères.

Selon Rueggerberg et al. (108), le brossage avec une cupule enduite de ponce, juste après la pose du matériau, permet le retrait de la couche inhibée et élimine plus de 90% des monomères résiduels. Un gargarisme à l'eau de 30 seconde par le patient après la polymérisation peut être réalisé en plus pour réduire le niveau salivaire de Bisphénol A selon Sasaki et al. (109).

Le chirurgien-dentiste pourra également donner des conseils aux patients concernant les habitudes alimentaire et l'hygiène bucco-dentaire. Par exemple, un pH acide pouvant être à l'origine d'une érosion de surface du composite et provoquer un ramollissement de surface conduisant à un relargage de monomères (47), le praticien va jouer un rôle crucial dans l'éducation du patient.

Il faudra aussi être attentif aux périodes à risques que sont la période fœtale et la petite enfance. On peut, dans un souci de précaution, éviter d'utiliser des RC et leurs adhésifs, pouvant libérer des monomères résiduels potentiellement toxiques, chez la femme enceinte, la femme allaitante ou chez les enfants.

4.2 ALTERNATIVES

4.2.1 LES NOUVEAUX MONOMÈRES

Le développement de nouveaux monomères est guidé par un souci constant d'amélioration des propriétés des RC. Le but étant d'allonger la durée de vie des restaurations avec une diminution du retrait de polymérisation, qui crée un hiatus entre le matériau et la dent et potentiellement des caries secondaires.

En effet, en plus d'être à risque pour l'intégrité de la dent, les caries secondaires obligent le praticien à ré-intervenir et cela représente donc un risque supplémentaire d'ingestion de monomères libres toxiques.

La suppression du Bis-GMA a également motivé le développement de nouveaux monomères « bisphénol A-free ».

Une des voies envisagées pour diminuer le retrait de polymérisation est d'élaborer des monomères dont la masse molaire est élevée et présentant une structure rigide comparable à celle du Bis-GMA (110):

- Le monomère diméthacrylate **DX511** développé par Dupont a une masse molaire (≥ 1077 g/mol) deux fois supérieures à celle du Bis-GMA. Il est compatible avec tous les systèmes de collage actuels et sa structure moléculaire comprend un long noyau rigide et des bras flexibles portant les fonctions méthacrylate qui augmentent la réactivité. Le long noyau rigide va empêcher la déformation du monomère et ainsi réduire le retrait à la polymérisation (111).
- Le **TCD-DI-HEA**, un autre monomère de masse molaire élevée (465g/mol) comportant trois cycles qui rigidifient la structure. Sa faible viscosité permet de l'utiliser sans diluant mais en association avec l'UDMA. Il contient une partie centrale rigide (tricyclodécane) qui réduirait les vibrations des monomères dans le matériau non durci, permettant des distances plus étroites entre les monomères, entraînant de plus petits changements de distances pendant la polymérisation, ce qui réduirait le retrait de polymérisation (111).

- Le **DDCDMA** (843g/mol), hydrophobe, est quant à lui utilisé en tant que diluant d'un mélange Bis-EMA/UDMA. L'ensemble présente un taux de conversion élevé (>80%, 72h après la photo initiation) associé à un faible retrait (2,4%) et une faible absorption d'eau (112)(113).

Les monomères **spiro-orthocarbonate insaturés** et les **siloranes** constituent également une alternative intéressante pour limiter le retrait de polymérisation. En effet, leur mécanisme de polymérisation par ouverture de cycle induit une expansion du réseau qui s'oppose au retrait. La formule commerciale à base de silorane présente ainsi un très faible retrait de polymérisation, entre 0,94% et 1,5% (111)(114).

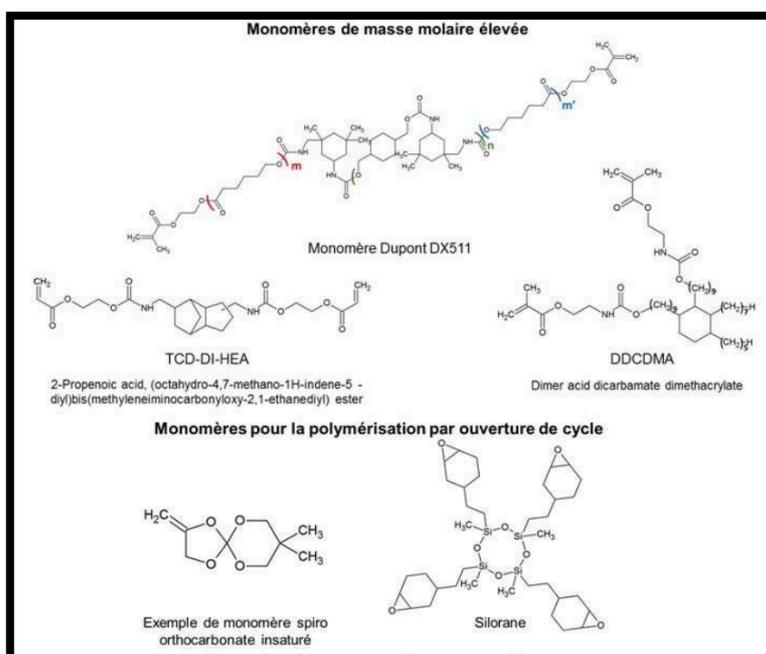


Figure 17. Formules chimiques des nouveaux monomères (110)

4.2.2 LES ORMORCERS®

Acronyme d'« Organically MODified CERamics », ces nouvelles matrices contiennent déjà des polymères issus de l'adjonction de petites unités monomères dont le noyau est essentiellement constitué d'atomes de silicium, associés à des charges inorganiques silanisées. Avant même la polymérisation, la matrice contient donc déjà des polymères, son squelette formé par du dioxyde de silicium lui conférant un plus faible retrait comparé aux matrices diméthacrylates.

De plus, l'abondance de sites de polymérisation permet aux Ormocers® de réticuler sans laisser de monomère résiduel, ce qui confère une meilleure biocompatibilité.

Les Ormocers® allient propriétés des silicones, dureté des polymères et stabilité thermique des céramiques. (115)

4.2.3 AUTRES ALTERNATIVES

On peut penser aux inlays-onlays en résines composites soit en technique indirecte soit fabriqués par CFAO (conception assistées par ordinateur). En effet, le taux de conversion est élevé et amène à une restauration ne libérant quasiment pas de monomères résiduels.

Les inlays-onlays en céramique peuvent également représenter une alternatives au RC, car ils respectent les exigences de la dentisterie moderne : la préservation tissulaire, la biomécanique, l'étanchéité, et la biocompatibilité.

5. CONCLUSION

Les résines composites ont largement fait leurs preuves dans le domaine de la dentisterie restauratrice tant par leurs propriétés physiques et mécaniques que par le rendu esthétique. Les praticiens se sont peu à peu formés et perfectionnés pour répondre à la rigueur qu'imposent ces nouvelles restaurations. Toutefois, un protocole mal maîtrisé pourra ternir cette image de « restauration idéale » en amenant certains effets indésirables et des complications. Comme expliqué dans ce travail, la libération de certains monomères présents dans la matrice organique des RC peut avoir des effets néfastes sur les cellules, les organes ou le système immunitaire des patients mais aussi des praticiens.

Le respect d'un protocole stricte concernant la polymérisation, le choix du matériel et sa maintenance pourra tendre à faire diminuer la dangerosité de ces RC. De plus, une connaissance approfondie de leur composition et des effets toxiques potentiels apparaît comme étant une exigence relative à la qualité des soins proposés, et ce pour tous les praticiens. Il paraît également nécessaire de développer un système de collecte de données accepté à l'échelle internationale pouvant faire office de preuves reflétant l'incidence, l'étendue et la gravité des effets indésirables des matériaux dentaires.

Les nombreuses recherches dans le domaine des nanotechnologies tendent vers l'apparition de nouveaux monomères moins nocifs, mais aujourd'hui très peu sont exploités industriellement. A ce jour, seule la société 3M ESPE a commercialisé un composite dont la matrice est composée de silorane, ayant un retrait de polymérisation significativement réduit ainsi qu'une composition exempte de Bis-GMA, de TEGDMA, d'UDMA ou d'HEMA potentiellement toxiques. Cependant, les recherches ne doivent pas se concentrer uniquement sur l'amélioration de la biocompatibilité des matériaux mais également sur les systèmes adhésifs qui contiennent les mêmes monomères.

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

Figure 1. Représentation schématique d'une résine composite (2)	3
Figure 2. Étapes principales de la réaction de polymérisation (5)	5
Figure 3. Classification des composites en fonction des charges (6)	10
Figure 4. Différentes voies d'absorption (14)	15
Figure 5. Cheminement d'une substance dans l'organisme (14)	17
Figure 6. Différents types d'allergies (19)	21
Figure 7. Représentation schématique du Bis-GMA	23
Figure 8. Représentation schématique de l'UDMA	24
Figure 9. Représentation schématique du TEGDMA	25
Figure 10. Représentation schématique de l'EGDMA	25
Figure 11. Représentation schématique de HEMA	26
Figure 12. Représentation schématique du BPA	27
Figure 13. Tableau récapitulatif des monomères présents dans les différentes résines composites	27
Figure 14. Eczéma allergique de contact aux méthacrylates et psoriasis chez un dentiste (79).	35
Figure 15. Dermate de contact allergique aux acrylates chez un dentiste (80)	35
Figure 16. Patch test positifs à 72h (106)	39
Figure 17. Formules chimiques des nouveaux monomères (110)	42

BIBLIOGRAPHIE :

1. Zimmerli B, Strub M, Jeger FB, Stadler O, Lussi A. Composite materials: Composition, properties and clinical applications. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2010;120:972–979.
2. Leprince J, Leloup G, Vreven J, Weiss P, Raskin A. Polymères et résines composites. *EMC - Dent Print Ed.* 2010;28:10.
3. Vreven, J, Raskin A, Sabbagh J, Vermeersch G, Leloup G. Résines composites [Internet]. *EM-Consulte.* 2005 [Accès : 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/38204/resines-composites>
4. Raskin A, Brulat N, Aboudharam G, Jacquot B. Les résines composites « bulk fill » ou restaurations postérieures « fast track ». *ROS.* 2018;(47):30-47.
5. Giraud T, Ramel C, Raskin A. Des polymères particuliers : les résines composites. *Biomatériaux Clin.* 2018;3:2-13.
6. Giraud T, Raskin A. Partie 2 - Classification. *Biomatériaux Clin.* 2019;4:10.
7. Awad D, Ilie N. Effect of polymerisation and ageing on the incremental bond strength of ormocer-based dental materials. *Clin Oral Investig.* 2013;17(5):1339-47.
8. Schubert A, Ziegler C, Bernhard A, Bürgers R, Miosge N. Cytotoxic effects to mouse and human gingival fibroblasts of a nanohybrid ormocer versus dimethacrylate-based composites. *Clin Oral Investig.* 2019;23(1):133-9.
9. Cattani-Lorente M, Bouillaguet S, Godin C, Meyer JM. Polymerization shrinkage of ormocer based dental restorative composites. *Eur Cell Mater.* 2001;1:25 26.
10. Elena Klauer, Renan Belli, Anselm Petschelt & Ulrich Lohbauer. Mechanical and hydrolytic degradation of an Ormocer®-based Bis-GMA-free resin composite. *Clin Oral Investig.* 2018;23:2113–2121.
11. G.N. berthault, A.L. durand, J.J. lasfargues, D. Decup. Les nouveaux composites : évaluation et intérêts cliniques pour les restaurations en technique directe. *Odonto Stomat.* 2008;37:177-97.
12. Marchesi G, Breschi L, Antonioli F, Di Lenarda R, Ferracane J, Cadenaro M. Contraction stress of low-shrinkage composite materials assessed with different testing systems. *Dent Mater.* 2010;26(10):947-53.
13. Bayne SC, Thompson JY, Swift EJ, Stamatiades P, Wilkerson M. A characterization of first-generation flowable composites. *J Am Dent Assoc.* 1998;129(5):567-77.
14. Lapointe G. Notions de toxicologie [Internet]. Montréal: Commission de la santé et de la sécurité du travail; 2004 [Accès: 30 mars 2020]. Disponible sur: https://www.cnesst.gouv.qc.ca/Publications/200/Documents/dc_200_348.pdf
15. Cherchali K, Le Roux K. Risques chimiques et CMR [Internet]. 2011 [Accès: 30 mars 2020]. Disponible sur: http://www.cmb-sante.fr/_upload/ressources/06espace_pratique/062prevention_pratique/guide_prevention_risque_chimique_maq4_20110411.pdf

16. Viau C, Tardif R. Toxicologie. In: Environnement et santé publique - Fondements et pratiques. 2003. p. 119-43.
17. Rance F, Abbal M, Didier A. Immunopathologie et réaction inflammatoire.
18. Beaudouin E, Kanny G, Flabbee J, Moneret-Vautrin D. Maladies allergiques et réactions pseudoallergiques: définitions, mécanismes, épidémiologie. 2001;(2-0010).
19. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue). Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2004;44(2):218-30.
20. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants. Presse Médicale. 2016;45(1):63-72.
21. INRS. Reproduction - Santé et sécurité au travail [Internet]. 2018 [Accès: 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/reproduction/ce-qu-il-faut-retenir.html>
22. Bowen RL. Dental filling material comprising vinyl silane-treated fused silica and a binder consisting of the reaction product of bisphenol and glycidyl acrylate. US Pat. 1962;3066:112.
23. Dursun E, Fron-Chabouis H, Attal J-P, Raskin A. Bisphenol A Release: Survey of the Composition of Dental Composite Resins. Open Dent J. 2016;10(1):446-53.
24. Jager S. Les résines composites fluides : données actuelles [Internet]. Nancy; 2011 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_TD_2011_JAGER_STEPHANIE.pdf
25. Peutzfeld A. Resin composites in dentistry : the monomer systems. 1997. Eur J Oral Sci. 1997;105:97-116.
26. Gajewski V, Pfeifer C. Monomers Used in Resin Composites: Degree of conversion, Mechanical Properties and Water Sorption/Solubility. Braz Dent. 2012;23(5):508-14.
27. Braden M. Polymeric Dental Materials. [Internet]. 1997 [Accès: 25 mai 2020]. (Springer). Disponible sur: <https://link-springer-com.lama.univ-amu.fr/book/10.1007%2F978-3-642-60537-6>
28. Örtengren U, Wellendorf H, Karlsson S, Ruyter IE. Water sorption and solubility of dental composites and identification of monomers released in an aqueous environment. J Oral Rehabil. 2001;28(12):1106-15.
29. Anger J-P, Kintz P. Le bisphénol A (BPA) : le prochain scandale sanitaire pourra-t-il être évité? Ann Toxicol Anal. 2011;23(1):1-5.
30. Dursun E, Raskin A, Attal J-P. Quid du bisphenol A pour les chirurgiens dentistes? Clinic (Paris). 2014;35:535-9.
31. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon J-P, Goeyens L, Lecomte P, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. Food Chem Toxicol. 2012;50(10):3725-40.
32. Meyer JM. TEGDMA et Bisphénol A: même niveau de risque en médecine dentaire? AUTREMENT. 2010;(56):81-5.
33. Gupta SK, Saxena P, Pant VA, Pant AB. Release and toxicity of dental resin composite.

Toxicol Int. 2012;3(19):225-34.

34. 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.* 2016;147(8):620-30.
35. Kotyk MW, Wiltshire WA. An investigation into bisphenol-A leaching from orthodontic materials. *Angle Orthod.* 2014;84(3):516-20.
36. Samimi P, Alizadeh V, Fathpour K, Mazaheri H, Mortazavi V. In-vitro comparison of the effect of different bonding strategies on the micro-shear bond strength of a silorane-based composite resin to dentin. *Dent Res J.* 2016;13(2):124.
37. Tabatabaee MH, Mahdavi H, Zandi S, Kharrazi MJ. HPLC analysis of eluted monomers from two composite resins cured with LED and halogen curing lights. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009;88B(1):191-6.
38. Botsali MS, Kuşgöz A, Altıntaş SH, Ülker HE, Tanriver M, Kiliç S, et al. Residual HEMA and TEGDMA Release and Cytotoxicity Evaluation of Resin-Modified Glass Ionomer Cement and Compomers Cured with Different Light Sources. *Sci World J.* 2014;2014:1-7.
39. 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.
40. Kopperud HM, Johnsen GF, Lamolle S, Kleven IS, Wellendorf H, Haugen HJ. Effect of short LED lamp exposure on wear resistance, residual monomer and degree of conversion for Filtek Z250 and Tetric EvoCeram composites. *Dent Mater.* 2013;29(8):824-34.
41. Polydorou O, König A, Hellwig E, Kümmerer K. Long-term release of monomers from modern dental-composite materials. *Eur J Oral Sci.* 2009;117(1):68-75.
42. Sigusch BW, Pflaum T, Völpel A, Gretsche K, Hoy S, Watts DC, et al. Resin-composite cytotoxicity varies with shade and irradiance. *Dent Mater.* 2012;28(3):312-9.
43. Turssi CP, Purquerio B de M, Serra MC. Wear of dental resin composites: Insights into underlying processes and assessment methods—A review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2003;65B(2):280-5.
44. Takahashi R, Jin J, Nikaido T, Tagami J, Hickel R, Kunzelmann K-H. Surface characterization of current composites after toothbrush abrasion. *Dent Mater J.* 2013;32(1):75-82.
45. Trauth KGS. toothbrushing on the surface roughness of a. *Braz Oral Res.* 2012;6.
46. Mandel ID. The Functions of Saliva. *J Dent Res.* 1987;66(2):623-7.
47. Yu a H, Wegehaupt FJ, Wiegand A, Roos M. Erosion and abrasion of tooth-colored restorative materials and human enamel Hao Yu a, *, Florian J. Weg. *J Dent.* 2009;(37).
48. Lambrechts P, Goovaerts K, Bharadwaj D, De Munck J, Bergmans L, Peumans M, et al. Degradation of tooth structure and restorative materials: A review. *Wear.* 2006;261(9):980-6.
49. Tabatabaei MH, Sadrai S, Bassir SH, Veisy N, Dehghan S. Effect of Food Stimulated Liquids and Thermocycling on the Monomer Elution from a Nanofilled Composite. *Open Dent*

J. 26. 2013;7(1):62-7.

50. Morresi AL, D'Amario M, Capogreco M, Gatto R, Marzo G, D'Arcangelo C, et al. Thermal cycling for restorative materials: Does a standardized protocol exist in laboratory testing? A literature review. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2014;29:295-308.
51. Minami H, Hori S, Kurashige H, Murahara S, Muraguchi K, Minesaki Y, et al. Effects of Thermal Cycling on Surface Texture of Restorative Composite Materials. *Dent Mater J.* 2007;26(3):316-22.
52. Tokay U, Koyuturk AE, Aksoy A, Ozmen B. Do the monomers release from the composite resins after artificial aging?: Effect of Thermal Cycling on Monomer Releasing. *Microsc Res Tech.* 2015;78(4):255-9.
53. Santerre JP, Shajii L, Leung BW. Relation of Dental Composite Formulations to Their Degradation and the Release of Hydrolyzed Polymeric-Resin-Derived Products. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2001;12(2):136-51.
54. Delaviz Y, Finer Y, Santerre JP. Biodegradation of resin composites and adhesives by oral bacteria and saliva: A rationale for new material designs that consider the clinical environment and treatment challenges. *Dent Mater.* 2014;30(1):16-32.
55. Lin BA, Jaffer F, Duff MD, Tang YW, Santerre JP. Identifying enzyme activities within human saliva which are relevant to dental resin composite biodegradation. *Biomaterials.* 2005;26(20):4259-64.
56. Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D. Bisphenol-A content of resin monomers and related degradation products. *Clin Oral Invest.* 1999;3(3):114-9.
57. Bourbia M, Ma D, Cvitkovitch DG, Santerre JP, Finer Y. Cariogenic Bacteria Degrade Dental Resin Composites and Adhesives. *J Dent Res.* 2013;92(11):989-94.
58. Reichl F-X, Esters M, Simon S, Seiss M, Kehe K, Kleinsasser N, et al. Cell death effects of resin-based dental material compounds and mercurials in human gingival fibroblasts. *Arch Toxicol.* 2006;80(6):370-7.
59. Reichl F-X, Simon S, Esters M, Seiss M, Kehe K, Kleinsasser N, et al. Cytotoxicity of dental composite (co)monomers and the amalgam component Hg²⁺ in human gingival fibroblasts. *Arch Toxicol.* 2006;80(8):465-72.
60. Susila AV, Balasubramanian V. Correlation of elution and sensitivity of cell lines to dental composites. *Dent Mater.* 2016;32(3):e63-72.
61. Volk J, Engelmann J, Leyhausen G, Geurtsen W. Effects of three resin monomers on the cellular glutathione concentration of cultured human gingival fibroblasts. *Dent Mater.* 2006;22(6):499-505.
62. Morisbak E, Ansteinsson V, Samuelsen JT. Cell toxicity of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA): the role of oxidative stress. *Eur J Oral Sci.* 2015;123(4):282-7.
63. Gallorini M, Cataldi A, Giacomo V di. HEMA-induced cytotoxicity: oxidative stress, genotoxicity and apoptosis. *Int Endod J.* 2014;47(9):813-8.
64. Gao H, Yang B-J, Li N, Feng L-M, Shi X-Y, Zhao W-H, et al. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: Current Progress and Perspectives. *Medicine (Baltimore).*

2015;94(1):e211.

65. Ho S-M, Lee M-T, Lam H-M, Leung Y-K. Estrogens and Prostate Cancer: Etiology, Mediators, Prevention, and Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(3):591-614.
66. Wang D, Gao H, Bandyopadhyay A, Wu A, Yeh I-T, Chen Y, et al. Pubertal Bisphenol A Exposure Alters Murine Mammary Stem Cell Function Leading to Early Neoplasia in Regenerated Glands. *Cancer Prev Res (Phila Pa).* 2014;7(4):445-55.
67. Betancourt AM, Wang J, Jenkins S, Mobley J, Russo J, Lamartiniere CA. Altered Carcinogenesis and Proteome in Mammary Glands of Rats after Prepubertal Exposures to the Hormonally Active Chemicals Bisphenol A and Genistein. *J Nutr.* 2012;142(7):1382S-1388S.
68. Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F. Bisphenol A: An endocrine and metabolic disruptor. *Ann Endocrinol.* 2013;74(3):211-20.
69. Xiao. Environmental endocrine disruptors promote invasion and metastasis of SK-N-SH human neuroblastoma cells. *Oncol Rep [Internet].* 2009 [Accès: 14 oct 2020];23(1). Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/or/23/1/129>
70. Derouiche S, Warnier M, Mariot P, Gosset P, Mauroy B, Bonnal J-L, et al. Bisphenol A stimulates human prostate cancer cell migration via remodelling of calcium signalling. *SpringerPlus.* 2013;2(1):54.
71. Lamartiniere CA, Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Russo J. Exposure to the endocrine disruptor bisphenol A alters susceptibility for mammary cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2011;5(2).
72. Geurtsen W. Biocompatibility of Resin-Modified Filling Materials. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(3):333-55.
73. Crepy MN. Le point sur les dermatoses professionnelles > The current situation concerning occupational skin diseases. 2003;7.
74. Alizadehgharib S, Östberg A, Dahlstrand Rudin A, Dahlgren U, Christenson K. The effects of the dental methacrylates TEGDMA, Bis-GMA, and UDMA on neutrophils in vitro. *Clin Exp Dent Res.* 2020;6(4):439-47.
75. Ponvert C. Rôle des cytokines dans la réaction allergique inflammatoire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1999;39(1):45-61.
76. Hume WR, Gerzina TM. Bioavailability of Components of Resin-Based Materials Which Are Applied to Teeth. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1996;7(2):172-9.
77. Katsuno, Manabe, Kurihara, Itoh, Hisamitsu, Wakumoto, et al. The adverse effect of commercial dentine-bonding systems on the skin of guinea pigs. *J Oral Rehabil.* 1998;25(3):180-4.
78. Gosavi SS, Gosavi SY, Alla RK. Local and systemic effects of unpolymerised monomers. *Dent Res J.* 2010;7(2):82-7.
79. Crepy MN. Dermatitis de contact professionnelles chez les personnels de santé : actualités. *Rev Fr Allergol.* 2013;53(3):212-7.
80. Tennstedt D, Herman A, Baeck M. Dermatite allergique de contact. *EMC - Dermatol.*

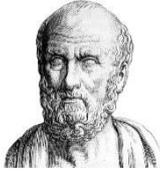
2018;0(0):1-22.

81. Darmani H, Al-Hiyasat AS. The effects of BIS-GMA and TEG-DMA on female mouse fertility. *Dent Mater.* 2006;22(4):353-8.
82. 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;354(1-2):74-84.
83. 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.* 2014;279(2):119-28.
84. Mileva G, Baker SL, Konkle ATM, Bielajew C. Bisphenol-A: Epigenetic Reprogramming and Effects on Reproduction and Behavior. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(7):7537-61.
85. Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Chiu Y-H, Williams PL, Ehrlich S, Chavarro JE, et al. Urinary bisphenol A concentrations and association with *in vitro* fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Hum Reprod.* 2015;30(9):2120-8.
86. Zama AM, Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: An ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol.* 2010;31(4):420-39.
87. Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, et al. Bisphenol A and Reproductive Health: Update of Experimental and Human Evidence, 2007–2013. *Environ Health Perspect.* 2014;122(8):775-86.
88. Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. Perinatal and Postnatal Exposure to Bisphenol A Increases Adipose Tissue Mass and Serum Cholesterol Level in Mice. *J Atheroscler Thromb.* 2007;14(5):245-52.
89. Atlas E, Pope L, Wade MG, Kawata A, Boudreau A, Boucher JG. Bisphenol A increases aP2 expression in 3T3L1 by enhancing the transcriptional activity of nuclear receptors at the promoter. *Adipocyte.* 2014;3(3):170-9.
90. Boucher JG, Husain M, Rowan-Carroll A, Williams A, Yauk CL, Atlas E. Identification of mechanisms of action of bisphenol a-induced human preadipocyte differentiation by transcriptional profiling. *Obesity.* 2014;22(11):2333-43.
91. Volberg V, Harley K, Calafat AM, Davé V, McFadden J, Eskenazi B, et al. Maternal bisphenol a exposure during pregnancy and its association with adipokines in Mexican-American children: BPA Exposure and Child Adipokines. *Environ Mol Mutagen.* 2013;54(8):621-8.
92. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The Estrogenic Effect of Bisphenol A Disrupts Pancreatic β -Cell Function In Vivo and Induces Insulin Resistance. *Environ Health Perspect.* 2006;114(1):106-12.
93. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of Environmental Chemicals in Diabetes and Obesity: A National Toxicology Program Workshop Review. *Environ Health Perspect.* 2012;120(6):779-89.
94. Bodin J, Bølling AK, Becher R, Kuper F, Lovik M, Nygaard UC. Transmaternal Bisphenol A Exposure Accelerates Diabetes Type 1 Development In NOD Mice. *J Allergy Clin*

Immunol. 2014;133(2):AB245.

95. Inadera H. Neurological Effects of Bisphenol A and its Analogues. *Int J Med Sci.* 2015;12(12):926-36.
96. Elsworth JD, Jentsch JD, VandeVoort CA, Roth RH, Jr DER, Leranath C. Prenatal exposure to bisphenol A impacts midbrain dopamine neurons and hippocampal spine synapses in non-human primates. *NeuroToxicology.* 2013;35:113-20.
97. 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.* 2014;8.
98. Rosenfeld CS. Bisphenol A and phthalate endocrine disruption of parental and social behaviors. *Front Neurosci.* 2015;9.
99. Kaya A, Ündeğer Ü, Aydın S, Ömürlü H, Başaran N. Genotoxicity evaluation of dentine bonding agents by comet assay. *Int Endod J.* 2011;44(9):807-16.
100. Kleinsasser NH, Schmid K, Sassen AW, Harréus UA, Staudenmaier R, Folwaczny M, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of resin monomers in human salivary gland tissue and lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (Comet) assay. *Biomaterials.* 2006;27(9):1762-70.
101. Angiero F, Farronato G, Dessy E, Magistro S, Seramondi R, Farronato D, et al. Evaluation of the Cytotoxic and Genotoxic Effects of Orthodontic Bonding Adhesives upon Human Gingival Papillae through Immunohistochemical Expression of p53, p63 and p16. *ANTICANCER Res.* 2009;5.
102. ANSM. Evaluation biologique des dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux. 2011;117.
103. Spagnuolo G, D'Antò V, Cosentino C, Schmalz G, Schweikl H, Rengo S. Effect of N-acetyl-l-cysteine on ROS production and cell death caused by HEMA in human primary gingival fibroblasts. *Biomaterials.* 2006;27(9):1803-9.
104. Gawkrödger DJ. Investigation of reactions to dental materials: Investigation of reactions to dental materials. *Br J Dermatol.* 2005;153(3):479-85.
105. Munksgaard EC. Permeability of protective gloves by HEMA and TEGDMA in the presence of solvents. *Acta Odontol Scand.* 2000;58(2):57-62.
106. Képíró L. Allergic Contact Dermatitis to Artificial Fingernails. *J Clin Case Stud.* 2016;1(3).
107. Berthault G, Durand A, Lasfargues J, Decup F. Les nouveaux composites : évaluation et intérêts cliniques pour les restaurations en technique directe. *Rev Odont Stomat.* 2008;(37):177-97.
108. Rueggeberg FA, Dlugokinski M, Ergle JW. Minimizing patients' exposure to uncured components in a dental sealant. *J Am Dent Assoc.* 1999;130(12):1751-7.
109. Sasaki N, Okuda K, Kato T, Kakishima H, Okuma H, Abe K, et al. Salivary bisphenol-A levels detected by ELISA after restoration with composite resin. *J Mater Sci Mater Med.* 2005;16(4):297-300.

110. Ilie N, Hickel R. Resin composite restorative materials: Composites. *Aust Dent J*. 2011;56:59-66.
111. Miletic V, éditeur. *Dental Composite Materials for Direct Restorations* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [Accès: 4 nov 2020]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-60961-4>
112. Trujillo-Lemon M, Ge J, Lu H, Tanaka J, Stansbury JW. Dimethacrylate derivatives of dimer acid. *J Polym Sci Part Polym Chem*. 2006;44(12):3921-9.
113. Boaro LC, Gonçalves F, Guimarães TC, Ferracane JL, Pfeifer CS, Braga RR. Sorption, solubility, shrinkage and mechanical properties of “low-shrinkage” commercial resin composites. *Dent Mater*. 2013;29(4):398-404.
114. Weinmann W, Thalacker C, Guggenberger R. Siloranes in dental composites. *Dent Mater*. 2005;21(1):68-74.
115. Canceill T, Nasr K, Monsarrat P. Qu'est-ce qu'un Ormocer? *Biomatériaux Clin*. 2017;2(2):14-6.



SERMENT MEDICAL

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

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

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

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y 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.

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

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**HENRIC SARAH TOXICITÉ ET RISQUE ALLERGIQUE DES RESINES COMPOSITES
ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES**

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université : 2020

Rubrique de classement : BIOMATÉRIAUX

Résumé :

Les résines composites ont aujourd’hui pris la place des amalgames dans le domaine de la dentisterie restauratrice de par leurs propriétés physiques, mécaniques et esthétiques. Malgré leurs nombreux avantages, leur potentielle toxicité reste un sujet d’actualité et concerne tous les praticiens dans leur pratique quotidienne. En effet, la libération de certains monomères présents dans la matrice organique des résines composites peut causer diverses réactions toxiques chez le patient mais également chez le chirurgien-dentiste. Certaines recommandations lors du protocole de collage sont alors à respecter pour limiter le relargage de ces monomères et ainsi diminuer les risques toxiques. Des nouveaux monomères sont en développement pour pallier ce problème et augmenter la biocompatibilité des résines composites.

Mots clés :

Résines composites - monomères - acrylates - toxicité - allergie - dégradation - polymérisation

**HENRIC SARAH TOXICITY AND ALLERGIC RISK OF COMPOSITE RESINS
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE**

Abstract :

Composite resins have now taken the place of amalgams in the field of restorative dentistry due to their physical, mechanical and aesthetic properties. Despite their many advantages, their potential toxicity remains a topical issue and concerns all practitioners in their daily practice. Indeed, the release of monomers present in the organic matrix of composite resins can cause various toxic reactions in the patient but also in the dentist. Recommendations during the bonding protocol must then be observed in order to limit the release of these monomers and thus reduce the toxic risks. New monomers are being developed to overcome this problem and increase the biocompatibility of composite resins.

Key words :

Resin composite – monomers – acrylates – toxicity – allergy – degradation – polymerization