



HAL
open science

Le bisphénol A en médecine bucco-dentaire : aspects toxicologiques

Maéva Kovac

► **To cite this version:**

Maéva Kovac. Le bisphénol A en médecine bucco-dentaire : aspects toxicologiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. hal-03298044

HAL Id: hal-03298044

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298044>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

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

ANNÉE 2019

N° 10998

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Maeva KOVAC

Née le 30 août 1992 à Clamecy (Nièvre)

**LE BISPHÉNOL A EN MÉDECINE BUCCO-
DENTAIRE : ASPECTS TOXICOLOGIQUES**

Présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 2019

Examineurs de la thèse :

Pr. J.-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
<u>Dr. K. YASUKAWA</u>	<u>Maître de Conférences des Universités</u>	<u>Directeur de Thèse</u>
Dr. C. EGLOFF-JURAS	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr. A. BAUDET	Assistant Hospitalo-Universitaire	Juge

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

ANNÉE 2019

N° 10998

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Maeva KOVAC

Née le 30 août 1992 à Clamecy (Nièvre)

**LE BISPHÉNOL A EN MÉDECINE BUCCO-
DENTAIRE : ASPECTS TOXICOLOGIQUES**

Présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 2019

Examineurs de la thèse :

Pr. J.-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
<u>Dr. K. YASUKAWA</u>	<u>Maître de Conférences des Universités</u>	<u>Directeur de Thèse</u>
Dr. C. EGLOFF-JURAS	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr. A. BAUDET	Assistant Hospitalo-Universitaire	Juge

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

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

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

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

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

Professeur émérite : Pr M-P FILLEUL

Département odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme	DROZ Dominique	Maître de conférences *
	Mme	JAGER Stéphanie	Maître de conférences *
	M.	PREVOST Jacques	Maître de conférences
	Mme	HERNANDEZ Magali	Maître de conférences *
	M.	LEFAURE Quentin	Assistant
	Mme	HOMBOURGER Morgane	Assistante
Département orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	Mme	FANGET Alexia	Assistante
	M.	VANDE VANNET Bart	Maître de conférences associé *
Département prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	Mme	SENG Marilyne	Assistante *
	Mme	CLÉMENT Céline	Maître de conférences *
	M.	BAUDET Alexandre	Assistant *
Département parodontologie Sous-section 57-01	Mme	NASREDDINE Greyce	Assistante
	M.	AMBROSINI Pascal	Professeur des universités *
	Mme	BISSON Catherine	Maître de conférences *
	M.	JOSEPH David	Maître de conférences *
	M.	LACH Patrick	Assistant
	Mme	MAYER-COUPIN Florence	Assistante
Département chirurgie orale Sous-section 57-01	Mme	PAOLI Nathalie	Enseignante univ. – praticien attachée
	Mme	GUILLET-THIBAUT Julie	Maître de conférences *
	M.	BRAVETTI Pierre	Maître de conférences
	Mme	PHULPIN Bérengère	Maître de conférences *
	M.	CLERC Sébastien	Assistant*
	M.	VEYNACHTER Thomas	Assistant
Département biologie orale Sous-section 57-01	Mme	KICHENBRAND Charlène	Enseignante univ. – praticien attachée*
	M.	YASUKAWA Kazutoyo	Maître de conférences *
	M.	MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des universités *
Département dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	Mme	EGLOFF-JURAS Claire	Maître de conférences *
	M.	MORTIER Éric	Professeur des universités *
	M.	AMORY Christophe	Maître de conférences
	M.	BALTHAZARD Rémy	Maître de conférences *
	M.	ENGELS-DEUTSCH Marc	Professeur des universités *
	M.	VINCENT Marin	Maître de conférences*
	Mme	GEBHARD Cécile	Assistante
	M.	GRABER Clément	Assistant
Département prothèses Sous-section 58-01	M.	GIESS Renaud	Assistant *
	M.	DE MARCH Pascal	Maître de conférences
	M.	SCHOUVER Jacques	Maître de conférences
	Mme	VAILLANT Anne-Sophie	Maître de conférences *
	Mme	CORNE Pascale	Maître de conférences *
	M.	CIESLAK Steve	Assistant
	M.	HIRTZ Pierre	Enseignant univ. – praticien attaché
	Mme	MOEHREL Bethsabée	Assistante
Département fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	M.	SYDA Paul-Marie	Assistant
	Mme	WILK Sabine	Assistante
	Mme	STRAZIELLE Catherine	Professeur des universités *
	Mme	MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de conférences *
	M.	SALOMON Jean-Pierre	Maître de conférences
	Mme	JANTZEN-OSSOLA Caroline	Assistante associée

Souligné : responsable de département * temps plein

Mis à jour le 18/11/2019

À notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en sciences pharmacologiques

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine

Chevalier des Palmes académiques

Vous avez accepté de diriger ce jury de thèse,
nous vous en remercions.

Nous avons appris de votre empathie durant
nos études.

Recevez ici le témoignage de notre plus
profond respect.

À notre Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Kazutoyo YASUKAWA,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Paris DESCARTES

mention sciences de la vie et de la santé

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Responsable du département de biologie orale

Vous avez chaleureusement accepté de diriger cette thèse.

Nous vous en remercions infiniment.

Nous vous remercions également pour votre si grande disponibilité et votre gentillesse.

Votre expérience nous a été d'une grande aide.

Veillez recevoir ce travail comme marque de notre plus grand respect et de notre plus grande sympathie.

Vous avez marqué nos études.

À notre juge,

Madame le Docteur Claire EGLOFF-JURAS

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Ancienne interne en médecine bucco-dentaire

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Nous sommes très reconnaissante de votre présence dans ce jury de thèse.

Nous vous remercions pour le temps que vous y avez consacré.

Soyez assurée de notre plus profond respect.

À notre juge,

Monsieur le Docteur Alexandre BAUDET,

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant Hospitalo-Universitaire

Vous avez spontanément accepté de juger ce travail et nous vous en remercions infiniment.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre respect.

Sommaire

1. INTRODUCTION

2. GENERALITES

2.1. Le bisphénol A, un perturbateur endocrinien ?

2.2. Comment est-on exposé au BPA ?

2.3. Comment mesure-t-on le BPA ?

2.4. Les matériaux en médecine bucco-dentaire contenant du BPA

2.4.1. Où en trouve-t-on ?

2.4.2. Les monomères

2.4.3. Pourquoi et comment retrouve-t-on du bisphénol A libre ?

3. REVUE DE LITTERATURE SUR LES ASPECTS TOXICOLOGIQUES

3.1. Matériel et méthode

3.1.1. Choix des bases de données

3.1.2. Choix des mots-clés

3.1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

3.2. Résultats de la revue de littérature

3.2.1. Quelle quantité de bisphénol A est absorbée à cause des matériaux bucco-dentaires ?

3.2.2. Quels sont les effets sur l'organisme ?

3.2.3. Quels sont les effets sur la sphère orale ?

4. PROPOSITION DE FICHES INFORMATIVES

4.1. Informations professionnelles

4.2. Information des patients

5. CONCLUSION

6. BIBLIOGRAPHIE

Liste des figures

<i>Figure 1 : Dates et périodes clefs du bisphénol A (source, document personnel)</i>	14
<i>Figure 2 : Réaction chimique menant à la synthèse de la molécule du bisphénol A (source Robberecht et coll., 2016)</i>	16
<i>Figure 3 : Étiquette du bisphénol A (source INRS, 2018)</i>	16
<i>Figure 4 : Réaction d'estérification de l'acide méthacrylique et de l'alcool glycidique (source Dursun et coll., 2016)</i>	20
<i>Figure 5 : Réaction d'addition entre le méthacrylate de glycidyle et le BPA (source Dursun et coll., 2016)</i>	20
<i>Figure 6 : Schéma d'un cycle menstruel normal (source CNGOF, 2015)</i>	26
<i>Figure 7 : Voies de contrôle de la spermatogénèse et influence du bisphénol A (source Murata et Kang, 2018)</i> .	30
<i>Figure 8 : Schéma d'un testicule montrant notamment les tubes séminifères où l'on retrouve les cellules de la spermatogénèse. (source Société Canadienne du cancer)</i>	31
<i>Figure 9 : Fonctionnement de la cellule de Sertoli (source Ravel et Jaillard, 2011)</i>	31
<i>Figure 10 : Boucle de rétrocontrôle hormonal chez l'homme (source Nhuan, 2003)</i>	32
<i>Figure 11 : Voies de contrôle de la vie cellulaire (source Murata et Kang, 2018)</i>	34
<i>Figure 12 : Réaction chimique de conjugaison du bisphénol A (source Robberecht et coll., 2016)</i>	41
<i>Figure 13: Schéma liant les facteurs de risque des cancers oraux/oro-pharyngés et BPA (source : Emfietzoglou et coll, 2019)</i>	44

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Les 12 monomères recensés dans les résines composites et leur fréquence (source : Dursun et coll., 2016)</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 2 : Les différents monomères les plus présents dans les matériaux de MBD selon leur présence en bisphénol A</i>	<i>19</i>

Liste des abréviations

ADA : American Dental Association

Akt ou protéine kinase B

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AP-1 : *Activator Protein A*

AR : récepteurs à androgènes

Bis-DMA ou 2,2-bis-(4-(méthacryloxy) phenyl) propane

Bis-EMA ou EBPADMA ou ethoxylated bisphenol-A glycol dimethacrylate

Bis-GMA ou 2,2-bis[4-(3-méthacryloxy-2-hydroxypropoxy)phenyl]propane

Bis-MPEPP ou BPEDMA : Bisphénol A PolyÉthoxy Méthacrylate

BPA : bisphénol A

BSID : *Bailey Scale of Infant Development*

CBCL : *Child Behavior Checklist*

CLP : *Classification, Labelling, Packaging*

CVI : Ciment Verre Ionomère

CVI-MAR : Ciment Verre Ionomère Modifié par Adjonction de Résine

CYP450sc *Cytochromes P450 side-chain cleavage*

CYP450_{17 α} ou *steroid 17 α -monooxygenase*

DSM5 : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ou Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ERR γ ou *Estrogen-related receptor gamma*

EFSA : *European Food Safety Authority*

ER : *estrogen receptor*

FIV : Fécondation *In Vitro*

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone ou gonadolibérine

GPR30 ou *G protein-coupled estrogen receptor 1*

HbA1c : hémoglobine glyquée

HPLC : *High Performance Liquid Chromatography* ou chromatographie liquide à haute performance

IDF : *International Diabetes Federation*

Ig : immunoglobuline

IGF-1R : *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor*
IL : interleukine
IMC : Indice de Masse Corporelle
K-ABC : *Kaufman Assessment Battery for Children*
K-BIT : *Kaufman Brief Intelligence Test*
KLK-4 : *Kallikrein-related peptidase 4*
LED : *Light-Emitting Diode* ou diode électroluminescente
LH : Hormone Lutéinisante
MAKP : *Mitogen-activated protein kinases*
MBD : Médecine Bucco-Dentaire
MIH : *Molar Incisive Hypomineralisation*
MMP-20 : *Matrix MetalloProteinase-20*
mTor : *mammalian Target Of Rapamycin*
NF κ B : *Nuclear Factor-kappa B*
NHANES : *National Health And Nutrition Examination Survey*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ODF : Orthopédie Dento-Faciale
PE : Perturbateur Endocrinien
PI3K : Phosphatidyl Inositol 3-Kinase
PPAR γ : *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ*
REACH : *Registration, Evaluation and Autorisation of CHemicals*
SCENIHR : *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*
STAT : *Signal Transducers and Activators of Transcription*
TDAH (Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité) ou ADHD : *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*
TNF : *Tumor Necrosis Factor*
VAS : Voies Aériennes Supérieures
VEGF : *Vascular endothelial growth factor*
3 β -HSD : *3 β -HydroxySteroid Dehydrogenase*
17 β -HSD3 : *17 β -HydroxySteroid Dehydrogenase 3*

1. Introduction

Molécule synthétique découverte à la fin du XIX^e siècle, le bisphénol A (BPA) est à l'heure actuelle totalement ubiquitaire : l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) décompte une soixantaine de secteurs dans lequel il est utilisé, lui ou ses dérivés. (ANSES, 2018)

D'abord utilisé comme substitut hormonal pour ses propriétés œstrogénomimétiques (Infuso, 2013), on a découvert ses propriétés mécaniques de résistance à la chaleur et ainsi, il a été utilisé notamment dans la fabrication des plastiques depuis les années 1960 (plastique dur, bouteille en plastique, revêtement de l'intérieur des boîtes de conserve et des cannettes). Il est interdit dans ces usages depuis 2015, mais continue d'être fabriqué et utilisé dans bien d'autres domaines industriels. (ADA, 2016) (figure 1)



Figure 1 : Dates et périodes clés du bisphénol A (source, document personnel)

Par ces utilisations, 100 tonnes sont rejetées dans l'atmosphère chaque année. (Robinson et Miller, 2015)

L'Homme est exposé au bisphénol A depuis bientôt un siècle, son absorption moyenne est estimée entre moins de 1 à 5µg/kg/j (Murata et Kang 2018). Une étude Coréenne a trouvé un taux détectable de BPA dans les urines de 99,8% de la population étudiée et 95% des femmes enceinte (premier trimestre). (Robinson et Miller, 2015)

Aussi, on retrouve du BPA dans le cordon ombilical des nouveau-nés : dans l'étude de Minatoya et coll. en 2017, presque 70% des échantillons présentaient un taux détectable, avec une moyenne de 0,051ng/ml. (Minatoya et coll., 2017)

Cela pose un problème évident puisque le BPA est reconnu comme un perturbateur endocrinien depuis les années 1990.

En tant que chirurgien-dentiste, nous pouvons en retrouver, *via* ses dérivés, dans beaucoup de nos matériaux de restauration.

L'objectif de cette thèse d'exercice sera, après avoir identifié les sources de BPA en médecine bucco-dentaire, d'effectuer une revue de la littérature qui permettra de mettre en évidence les risques pour nos patients et pour l'équipe du chirurgien-dentiste. Enfin, nous proposerons une fiche informative pour le praticien et/ou son équipe concernant les risques d'exposition ainsi qu'une procédure pour diminuer l'exposition, ainsi qu'une fiche-conseil pour informer le patient.

2. Généralités

2.1. Le bisphénol A, un perturbateur endocrinien ?

Le bisphénol A (figure 2) de formule chimique C₁₅H₁₆O₂, a pour nom complet 4,4-isopropylidenediphenol 2,2-bis (4- hydroxyphenyl) propane. (Robinson et Miller, 2015)

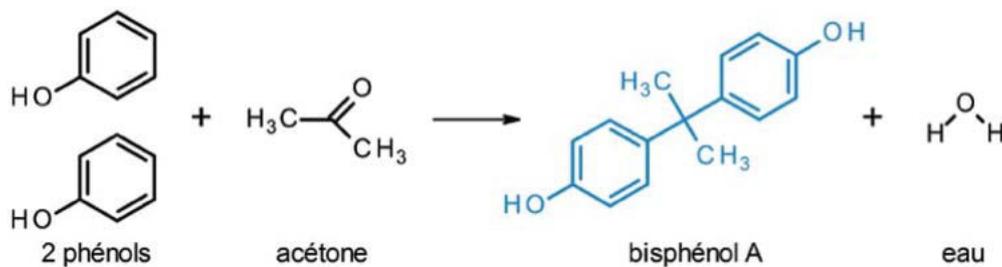


Figure 2 : Réaction chimique menant à la synthèse de la molécule du bisphénol A (source Robberecht et coll., 2016)

Selon la fiche toxicologique de l'INRS, le bisphénol A est décrit comme dangereux, il peut :

- Nuire à la fertilité ;
- Irriter les voies respiratoires ;
- Provoquer des lésions oculaires graves ;
- Provoquer une allergie cutanée. (INRS, 2018)



BISPHÉROL A

Danger

H360F - Peut nuire à la fertilité

H335 - Peut irriter les voies respiratoires

H318 - Provoque des lésions oculaires graves

H317 - Peut provoquer une allergie cutanée

Nota : Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

201-245-8

Figure 3 : Étiquette du bisphénol A (source INRS, 2018)

Comme dit en introduction, le BPA est connu pour être un perturbateur endocrinien, or, on entend par **perturbateur endocrinien** toute substance ou mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des

effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations. (OMS, 2013)

Selon les principes de toxicologie de base (établis par Paracelse), « c'est la dose qui fait le poison », sauf que c'est une erreur en parlant de molécules comme le BPA. Ses effets ne se font pas selon la courbe monotone dose-réponse habituelle des substances chimiques. Les résultats de l'exposition au BPA sont mis en évidence à dose très faible et parfois, leurs contraires à dose très forte. Ce pourrait être expliqué par les récepteurs impliqués qui pourraient être inhibés à forte dose de ligands. (Rochefort et coll., 2011)

2.2. Comment est-on exposé au BPA ?

L'EFSA (*European Food Safety Authority*) estime que l'exposition moyenne de l'Homme au BPA (toutes expositions confondues) est de 1,449µg/kg/j. (Löfroth et coll., 2019)

La source principale d'exposition au BPA pour l'Homme est lié à **son alimentation** (Provisiero et coll. 2016) et ce en lien avec la couche de protection des cannettes et boîtes de conserve. (Löfroth et coll., 2019)

On estime l'apport par l'alimentation :

- Chez un enfant de plus de 6 mois, à 375ng/kg/j ;
- Chez un adolescent ou un adulte, à 116-159ng/kg/j. (Becher et coll., 2018)

Une étude américaine a mis en évidence qu'un régime alimentaire évitant tous les emballages plastiques et les boîtes de conserve, pendant une semaine, permet de réduire de moitié le taux urinaire de BPA. (Rochefort et coll., 2011)

La deuxième source d'exposition se fait par **la voie cutanée** notamment à cause du papier thermosensible (ticket de caisse, papier fax). (Löfroth et coll., 2019)

Nous pouvons citer l'exemple des caissières de grandes surfaces exposées aux tickets en papier thermique, pouvant contenir jusqu'à 10mg de BPA. (Rochefort et coll., 2011)

Mais la **voie aérienne** n'est pas à négliger : le BPA provient alors de la pollution atmosphérique *via* les combustions de plastiques de certains pays.

2.3. Comment mesure-t-on le BPA ?

Dans les études, le BPA est mesuré dans les fluides corporels : le sang, les urines et la salive principalement, et ce, grâce à deux techniques combinées :

- Spectrométrie de masse ;
- Extraction en phase solide et chromatographie liquide à haute performance (HPLC). (Robinson et Miller, 2015)

Il est important de rappeler que la demi-vie du BPA est courte (environ 6 heures), ainsi, il est difficile de généraliser une ou deux mesures sur la totalité d'une grossesse par exemple ou d'une longue période de vie. Toutefois, ce facteur a plus tendance à créer une sous-estimation qu'une surestimation, ce qui nous permet d'éviter des faux-positifs. (Perez-Lobato et coll., 2016)

2.4. Les matériaux en médecine bucco-dentaire contenant du BPA

2.4.1. Où en trouve-t-on ?

Tout d'abord, le BPA pur n'est pas utilisé en médecine bucco-dentaire (MBD) mais plutôt ses dérivés, dont les plus répandus : le Bis-GMA, le Bis-DMA, le PC Bis-GMA, le Bis-EMA ou encore le Bis-MPEPP. (Dursun et coll., 2016)

Par conséquent, le BPA peut être retrouvé dans les résines composites, les *sealants*, les matériaux adhésifs, dans les fixations des bagues et *brackets* en ODF (orthopédie dento-faciale), dans les résines époxy de rares ciments endodontiques (exemple : AH Plus de Dentsply) et dans les CVI-MAR (ciment verre ionomère modifié par adjonction de résine). (Robberecht et coll., 2016) (Jordana, 2009)

D'autre part, il est important de noter que la composition de ces matériaux n'est pas soumise à une réglementation des plus strictes puisque le BPA n'a pas été classifié comme substance chimique préoccupante par l'EFSA dans le cadre du REACH (« *Registration, Evaluation and Autorisation of CHemicals* », ou enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques). Ainsi, les importateurs et les fabricants ne sont pas forcés de fournir une liste exacte de leurs composants. (Dursun et coll., 2016)

En 2016, Dursun et coll. ont entrepris de recenser toutes les résines composites commercialisées en Europe, de se renseigner de leur composition en monomères et ainsi de la présence ou non de BPA dans celles-ci (tableau 1).

Sur 160 résines composites, issues de 23 marques, 25,8% des fabricants n'ont pas répondu à l'enquête.

Tableau 1 : Les 12 monomères recensés dans les résines composites et leur fréquence (source : Dursun et coll., 2016)

Monomers	Number of CR (%)
Bis-GMA	97 (74,6)
TEGDMA	79 (60, 8)
UDMA	68 (52,3)
Bis-EMA ou EBPADMA	28 (21,5)
Bis-MPEPP ou BPEDMA	10 (7,7)
HEDMA	4 (3,1)
PC Bis-GMA	3 (2,3)
TPPTMA	3 (2,3)
HEMA	2 (1,5)
Bis-DMA	1 (0,8)
4-MET	1 (0,8)
IBMA	1 (0,8)

Sur ceux qui ont répondu (130 résines composites) :

- Le BPA pur n'a pas été utilisé ;
- 86,7% contenaient un dérivé du BPA et 74,7% contenaient du Bis-GMA ;
- 13,1% ne contenaient pas de monomères dérivés du BPA. (Dursun et coll., 2016)

Nous proposons un tableau récapitulatif (tableau 2) des monomères avec et sans BPA :

Tableau 2 : Les différents monomères les plus présents dans les matériaux de MBD selon leur présence en bisphénol A

Avec BPA	Sans BPA
Bis-GMA	UDMA
PC Bis-GMA	TEGDMA
Bis-DMA	HEMA
Bis-EMA	HEDMA
Bis-MPEPP	TMPTMA
BADGE	4-MET
	IBMA

2.4.2. Les monomères

2.4.2.1. Bis-GMA

Synthétisé par Bowen, en 1955 (Jager, 2011), le Bis-GMA est le monomère le plus utilisé dans les matériaux de MBD.

Pour sa synthèse, comme imaginé ci-dessous, un acide méthacrylique réagit avec un alcool glycidique pour former un méthacrylate de glycidyle et de l'eau (figure 4). Cette molécule de méthacrylate de glycidyle réagit avec le BPA pour former le Bis-GMA. (Dursun et coll., 2016)

Ainsi, le cycle phénol lui permet une rétraction de prise moindre mais une viscosité augmentée.

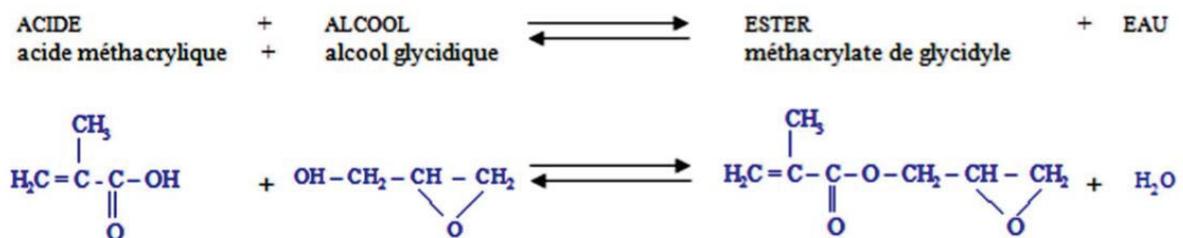


Figure 4 : Réaction d'estérification de l'acide méthacrylique et de l'alcool glycidique (source Dursun et coll., 2016)

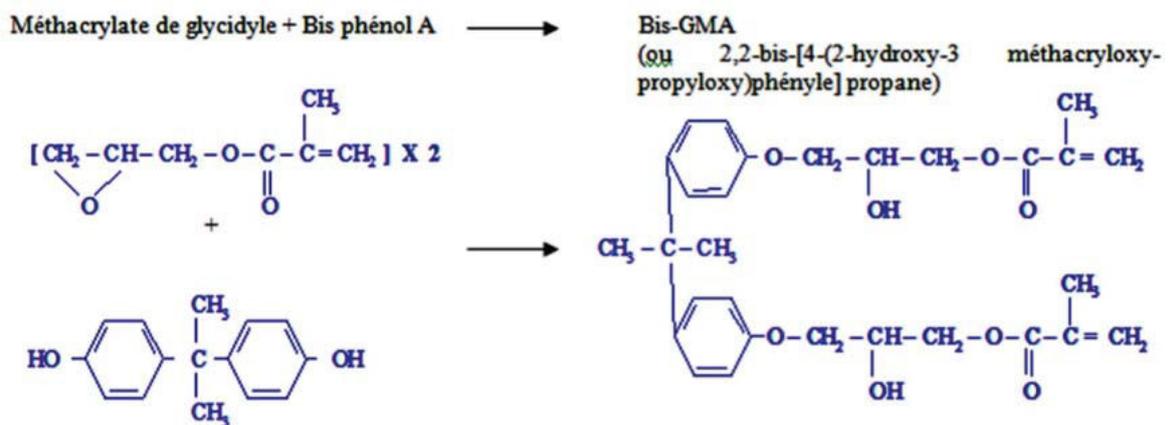


Figure 5 : Réaction d'addition entre le méthacrylate de glycidyle et le BPA (source Dursun et coll., 2016)

2.4.2.2. Autres monomères :

- Bis-DMA et Bis-EMA (ou EBPADMA) : ils présentent une absorption en eau moindre, ainsi qu'une sensibilité à l'eau moindre. Ils sont de faible poids moléculaire ainsi ont un rôle de diluant ; (Jager 2011)
- Bis-MPEPP (ou BPEDMA).

2.4.3. Pourquoi et comment retrouve-t-on du bisphénol A libre ?

Plusieurs causes sont possibles pour la libération des particules de BPA à partir de ses dérivés dans les matériaux de MBD :

- La dégradation du matériau, par les forces de mastication par exemple ou suite à des traumatismes ;
- L'action des enzymes salivaires qui rompent les liaisons chimiques des particules de BPA ;
- La polymérisation incomplète du matériau ;
- Des impuretés liées à la fabrication initiale du matériau. (Colombo et coll., 2018)

Au sujet **des enzymes salivaires**, il est important de spécifier que le Bis-DMA présente une liaison ester au niveau de la particule de BPA, elle est hydrolysable, alors que le Bis-GMA ou le Bis-EMA présente une liaison éther au niveau de la particule de BPA, non hydrolysable. (Dursun et coll., 2016)

De ce fait, le Bis-DMA n'est à l'heure actuelle quasiment plus utilisé. Les résines contenant ce monomère présentent un taux de libération de BPA significativement supérieur. (Robberecht et coll., 2016)

Concernant **la polymérisation du matériau**, d'autres facteurs peuvent induire des variations dans la quantité de BPA libre retrouvée :

- Le degré de conversion et le temps de polymérisation (estimé à 20s pour être optimal) sont liés et influent sur le taux de BPA libre ;
- La distance avec la lampe à photopolymériser : le taux de BPA augmente avec la distance entre la lampe et le matériau à polymériser ;
- Le type de lampe à photopolymériser (les plus adaptées : LED). (Colombo et coll., 2018)

En outre, nous pouvons d'emblée penser à l'influence de **l'utilisation de la digue** : elle est assez controversée.

Le taux le plus élevé de bisphénol A au niveau salivaire est mesuré dans les heures qui suivent la mise en place du matériau. La protection par la digue contre l'exposition directe à ce matériau est certaine (Becher et coll., 2018). Elle est d'ailleurs recommandée. (Colombo et coll., 2018)

Cependant, il a été prouvé que le taux de BPA était augmenté dans la salive et les urines avec ou sans digue (Kingman et coll., 2012). Cela montre également que la

libération du BPA a lieu également après la dépose de la digue et à partir d'un matériau qui a été polymérisé.

3. Revue de littérature sur les aspects toxicologiques

3.1. Matériel et méthode

3.1.1. Choix des bases de données

Pour la rédaction de cette thèse, nous avons utilisé les plateformes suivantes :

- Pubmed ;
- EMC (EM premium) ;
- Google Scholar ;
- Cochrane Library ;
- Doc'CISMeF ;
- HeTop ;
- MeSH bilingue ;
- Dentistry & Oral Sciences Sources.

3.1.2. Choix des mots-clés

Après une première étude du thème, nous avons choisi comme mots-clefs :

- Bisphénol A ou BPA : *bisphenol A* ;
- Toxicologie : *toxicology* ;
- Perturbateur endocrinien (PES) ; *endocrine disruptor (ED)* ;
- Matériau dentaire : *dental material*.

Nous avons aussi associé à ces mots-clefs ceux des paragraphes associés afin d'obtenir des données aussi complètes que possible : comme par exemple : « bisphénol A » et « infertilité », etc.

3.1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus :

- Les articles en français ou en anglais ;
- Les études dont les dates de publication sont entre 2003 et 2019, en favorisant les études qui avaient moins de 5 ans.

Nous avons exclu :

- Les études dans d'autres langues que français ou anglais ;
- Les études plus anciennes que 2000 ;
- Les études concernant d'autres perturbateurs endocriniens que le bisphénol A.

Nous disposons d'une grande quantité d'articles disponibles dans le cadre de cette thèse d'exercice. Ainsi, après une recherche à partir des mots-clés, nous analysons les titres proposés, si ceux-là correspondaient à notre travail, nous étudions le résumé et enfin l'article complet.

3.2. Résultats de la revue de littérature

3.2.1. Quelle quantité de bisphénol A est absorbée à cause des matériaux bucco-dentaires ?

L'exposition au BPA étant de sources multiples, il est intéressant pour nous de mettre en évidence quelle quantité peut en effet être allouée aux matériaux de MBD.

L'EFSA a évalué récemment l'exposition au BPA due aux *sealants* à 0,001%.

De multiples études ont été menées à ce sujet. Nous ne nous sommes intéressée qu'aux articles les plus récents (moins de 10 ans) puisque les matériaux et les techniques ont notablement évolué ces dernières années.

Nous avons donc pu retenir que :

- Le taux de BPA mesuré dans la salive est le même avant la mise en place de résine composite, qu'il y en ait eu de mis en place avant l'étude ou non, (Kingman et coll., 2012)
- Le taux de BPA est augmenté dans les minutes suivant la mise en place de résine composite et qu'il l'est davantage si on pose une quantité plus importante de résine composite (en nombre de dent ou en nombre de surface), (Lee et coll., 2017)
- Le taux de BPA est le plus haut tout de suite après la pose, et il décroît de manière importante pendant la première heure, (Han et coll., 2012)
- Le taux de BPA devient équivalent au bout d'une semaine, (ici 0,59µg/L) qu'on ait posé une résine sur une dent/une face ou plus, mais il reste plus élevé que s'il y avait eu abstention. (Lee et coll., 2017)

L'ADA (*American Dental Association*) a évalué 12 *sealants* utilisés aux États-Unis et suite à leur pose, a mesuré une augmentation du taux de BPA de 0,09ng/j. (Colombo et coll., 2018) (ADA, 2016)

En outre, l'ADA et la SCENIHR (*Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*) se sont exprimés sur le fait que **l'exposition au BPA liée aux matériaux de MBD n'était pas préoccupante vue son niveau.** (Becher et coll., 2018)
Nous souhaitons cependant que l'on garde à l'esprit que bien que faible, ces matériaux bucco-dentaires restent une source additionnelle de BPA. (Jedon et coll., 2014)

3.2.2. Quels sont les effets sur l'organisme ?

3.2.2.1. Comment produit-il des effets sur l'organisme ?

Le bisphénol A agit à travers :

- Des récepteurs nucléaires et extranucléaires comme ER α et ER β ;
- Des récepteurs membranaires comme GPR30 ;
- Des récepteurs liés au récepteur à œstrogène comme ERR γ ;
- Possiblement également PPAR γ et IGF-1R.

Le BPA est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes : ainsi, il peut être agoniste des œstrogènes dans certains tissus et antagonistes dans d'autres. (Cariati et coll., 2019)

Aussi, il a une double activité :

- Il agit comme un agoniste quand le niveau d'œstrogènes endogènes est bas ;
- Il agit comme un antagoniste quand le niveau d'œstrogènes endogènes est plus élevé. (Emfietzoglou et coll., 2019)

Les deux groupes phénol (figure 2) du BPA lui permettent de réagir avec les récepteurs des œstrogènes et des androgènes, en tant qu'agonistes et antagonistes pour les deux. (Robinson et Miller, 2015)

D'autre part, le BPA présente une affinité de liaison moins bonne pour les récepteurs ER α et ER β que l'œstradiol.

3.2.2.1.1. Infertilité et malformation des organes sexuels

En 2010, en France, 10 à 15% des couples consultaient pour infertilité. (Chamoux, 2016)

La fertilité est remise en question quand la conception n'a pas lieu sous une à deux années de rapports sexuels réguliers et non protégés. L'infertilité est diagnostiquée par des investigations médicales. (Chamoux, 2016)

Selon le CLP (*Classification, Labelling, Packaging*, législation européenne), le BPA est classé en catégorie 3 des produits connus comme reprotoxiques (préoccupante pour la fertilité de l'espèce). (Infuso, 2013)

Chez la femme :

Le BPA a été retrouvé et mesuré dans le fluide folliculaire ovarien, le placenta ou encore le lait maternel.

Le taux sérique de BPA chez les femmes fertiles est significativement plus faible que chez les femmes infertiles. (Pednekar et coll., 2018)

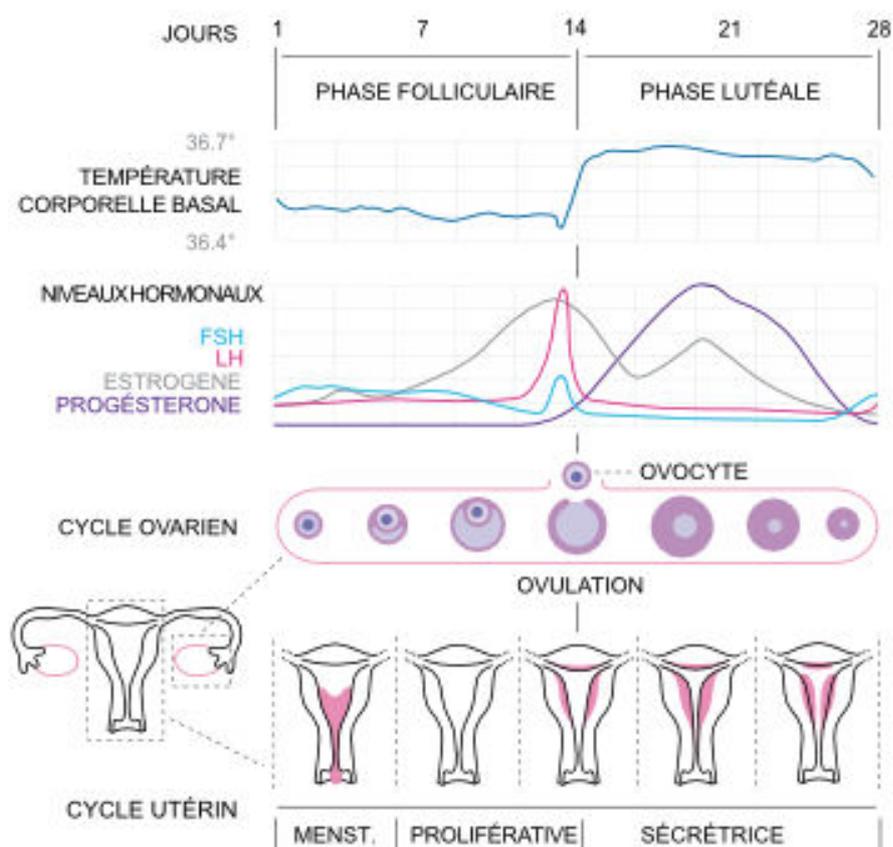


Figure 6 : Schéma d'un cycle menstruel normal (source CNGOF, 2015)

L'infertilité chez la femme peut être causée par :

- Un problème physique : au niveau des trompes de Fallope, des ovaires, de l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique, de l'implantation dans l'utérus, pendant le cycle ovulatoire ;
- Un problème endocrinien ;
- Des habitudes de vie ;
- Des facteurs environnementaux (comme ici, des produits chimiques qui peuvent être perturbateurs endocriniens). (Ziv-Gal et Flaws, 2016)

→ Dans les trompes de Fallope :

Peu d'études ont été menées chez l'être humain.

Chez la souris, une exposition faible au BPA *in utero* entraîne, chez l'adulte, le développement de lésions évolutives et cause des perturbations dans le transport de l'ovocyte.

On a donc potentiellement une perturbation morphologique et fonctionnelle. (Ziv-Gal et Flaws, 2016)

→ Dans l'utérus :

Pendant une grossesse normale, la nidation du blastocyste se fait dans l'endomètre.

Or, un taux plus élevé significativement de BPA au niveau urinaire amène à un taux d'échec d'implantation plus élevé chez les femmes en cours de FIV (fécondation *in vitro*).

Aussi, chez la souris exposée au BPA, on a montré une prévalence plus élevée d'hyperplasie de l'endomètre ou de polype, que chez les cas contrôle. (Ziv-Gal et Flaws, 2016)

In vivo, on a mis en évidence des perturbations moléculaires après exposition de cellules au BPA (facteurs de la famille *Hoxa*, le facteur de croissance vasculaire endothélial, VEGF). (Ziv-Gal et Flaws, 2016)

Aussi, il a été montré chez le rat que l'intensité des contractions pendant la mise bas pouvait être moindre : en effet, une exposition haute au BPA perturbe les récepteurs à l'ocytocine et à la progestérone, hormones centrales dans la régulation des contractions. (Ziv-Gal et Flaws, 2016)

→ Dans le cycle ovulatoire

Par définition, c'est tout le cycle qui prépare puis suit l'ovulation.

Une étude menée chez les femmes en cours de traitement par FIV a montré que leur taux de BPA était inversement proportionnel avec le niveau du pic d'œstrogènes, le nombre d'ovocytes prélevés. (Ziv-Gal et Flaws, 2016)

Chez le rat, une exposition faible *in utero* amène à un cycle irrégulier chez les rats à naître.

Plus d'études sont cependant nécessaires car les résultats sont assez irréguliers. (Ziv-Gal et Flaws, 2016)

→ Dans l'ovaire

Il a 2 grandes fonctions : la production de l'ovocyte et la synthèse d'hormones sexuelles stéroïdiennes.

Des études *in vitro* ont montré que l'histologie et la morphologie des ovaires pouvaient être modifiées en cas d'exposition néonatale au BPA. Cette exposition précoce peut augmenter le risque de follicule avec plusieurs ovocytes, réduire le nombre de follicules primordiaux ou encore augmenter le risque d'apoptose de l'ovocyte. (Ziv-Gal et Flaws, 2016)

→ Dans l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique

La boucle de rétrocontrôle est essentielle dans la maturation sexuelle et la reproduction : les œstrogènes et la progestérone activent des neurones (kisséptine) de l'hypothalamus, qui sécrètent la GnRH, celle-ci stimule la glande pituitaire qui produit la FSH et la LH (des hormones gonadotrophiques). Elles stimulent la folliculogénèse et la sécrétion des hormones stéroïdiennes que sont les œstrogènes et la progestérone. (Ziv-Gal et Flaws, 2016)

Chez les rats et les moutons, une exposition au BPA induit des taux de GnRH et d'œstrogènes anormalement réduits.

Les résultats semblent tout de même être assez variables et la transposition entre espèces n'est pas certaine. (Ziv-Gal et Flaws, 2016)

Aussi, plusieurs études ont été menées pour étudier les effets du BPA sur les générations suivantes après une faible exposition au BPA *in utero* : les générations peuvent présenter des difficultés à devenir gestantes ou bien à mener la gestation à terme. Elles présentent également un taux de fécondation moindre. (Ziv-Gal et coll., 2015)(Ziv-Gal et Flaws, 2016) (Pednekar et coll., 2018)

D'autre part, le BPA peut influencer la formation des glandes mammaires : chez des rattes exposées *in utero* au BPA : l'apoptose des cellules permettant la création des lumières des glandes mammaires ne se fait pas à cause de l'effet anti-apoptotique du BPA et les canaux galactogènes ne se développent pas normalement. (Murata et Kang, 2018)

Chez l'homme :

Une étude épidémiologique a été menée chez l'homme, elle a montré qu'en étant en contact avec du BPA sur son lieu de travail, on était face à un risque significativement plus fort de diminution de la concentration spermatique, du nombre total de spermatozoïdes et de la vitalité et de la motricité des spermatozoïdes et ce, avec un lien dose-dépendant. (Li et coll., 2011)

Chez le rat Wistar, après traitement au BPA, on observe une diminution du poids des testicules, de la densité des spermatozoïdes, de l'activité des spermatozoïdes, du taux de survie des spermatozoïdes et un taux augmenté de spermatozoïdes anormaux. (Murata et Kang, 2018)

Le BPA influence la spermatogénèse et la qualité des spermatozoïdes en :

- Diminuant la prolifération des cellules de la spermatogénèse (Sertoli et Leydig) par la réduction des facteurs de prolifération (comme la cycline D1 et la voie Akt) ;
- Augmentant les phénomènes d'apoptose des cellules de la spermatogénèse par stimulation des voies pro-apoptotiques (Caspases, MAPK, Bax) ;
- Inhibant des enzymes servant à la synthèse des hormones, comme StAR, CYP450_{scc}, 3 β -HSD, CYP450_{17 α} et 17 β -HSD3 (figure 7). (Murata et Kang, 2018)

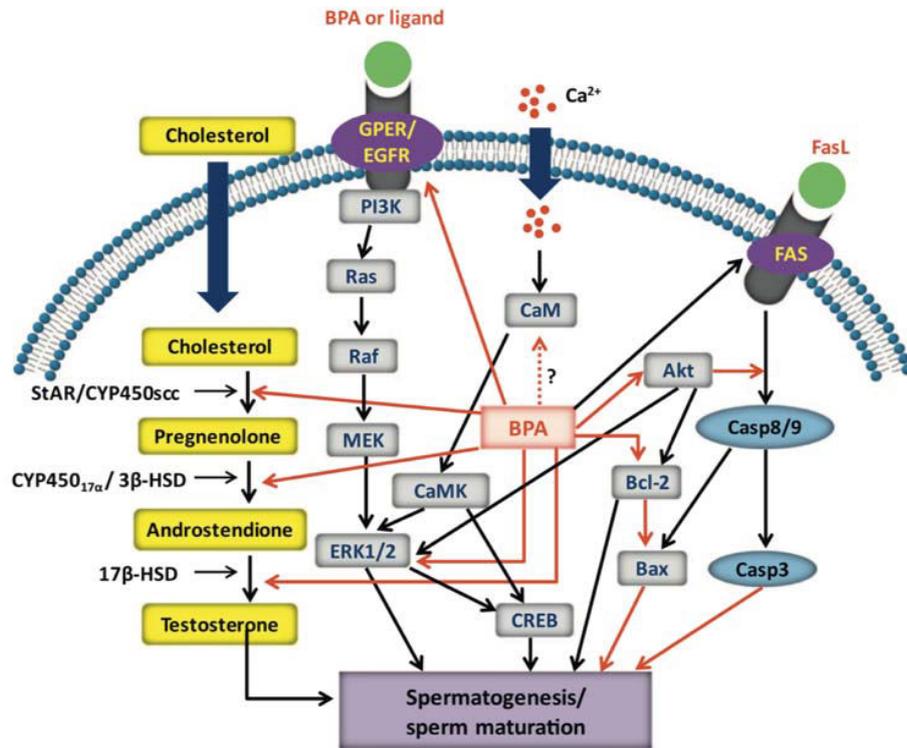


Figure 7 : Voies de contrôle de la spermatogénèse et influence du bisphénol A (source Murata et Kang, 2018)

Les cellules de Sertoli sont au sein des tubes séminifères (figure 8). Elles ont pour fonctions le soutien et la nutrition des spermatozoïdes en formation (figure 9). (Embryology.ch, sans date)

Elles sont sensibles au BPA qui cause leur apoptose prématurée par la stimulation des caspases 3, de l'activation de la voie Fas/FasL et de la translocation nucléaire NFκB. (Murata et Kang, 2018).

Aussi, le BPA perturbe la barrière hémotestriculaire en modifiant les protéines des jonctions serrées et GAP. (Cariati et coll., 2019)

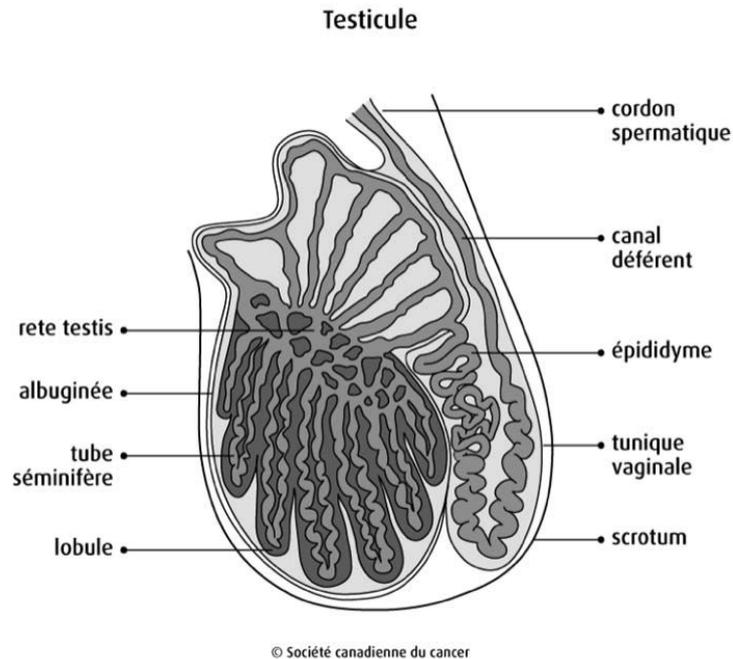


Figure 8 : Schéma d'un testicule montrant notamment les tubes séminifères où l'on retrouve les cellules de la spermatogénèse. (source Société Canadienne du cancer)

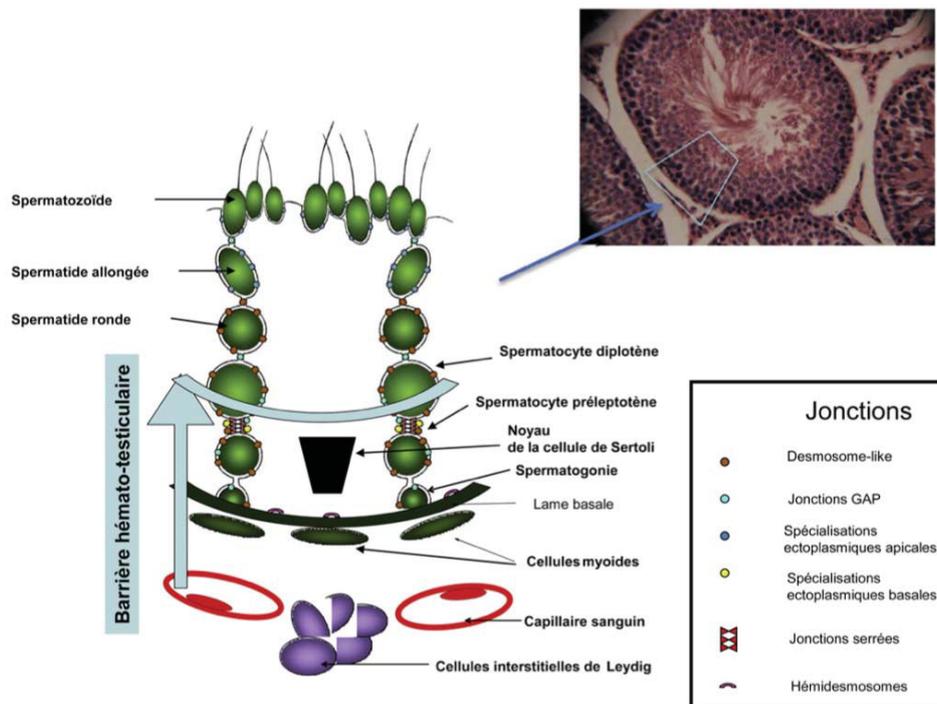


Figure 9 : Fonctionnement de la cellule de Sertoli (source Ravel et Jaillard, 2011)

La boucle de rétrocontrôle hormonal a le même principe que celui décrit chez la femme (figure 10). La GnRH est essentielle chez l'homme aussi dans la reproduction et la

maturation sexuelle. La sécrétion de cette hormone peut être perturbée par le BPA. (Cariati et coll., 2019)

On a montré chez le rat qu'une faible administration de BPA peut causer l'inhibition de la sécrétion des hormones sexuelles (LH, FSH et GnRH) et ce, en lien avec l'inhibition de la synthèse de la testostérone. (Cariati et coll., 2019)

Chez le rat, une exposition pendant 14 jours à 2µg/kg/j de BPA induit un taux sérique de testostérone diminué. (Murata et Kang, 2018)

Pour rappel, la testostérone est produite par les cellules de Leydig, à partir de cholestérol. Elle est essentielle dans la spermatogénèse. (Murata et Kang, 2018)

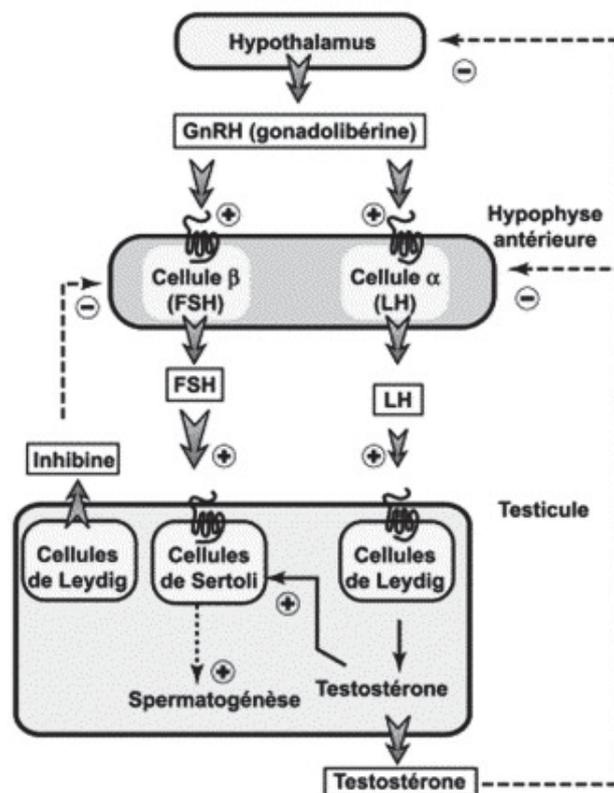


Figure 10 : Boucle de rétrocontrôle hormonal chez l'homme (source Nhuan, 2003)

3.2.2.1.2. Cancer

En 2015, l'OMS a estimé qu'une personne sur six décédait à cause d'un cancer. (OMS, 2018)

Sont cités comme potentiellement en lien avec le BPA :

- Les cancers hormono-dépendants : sein, prostate, testicule, ovaire, endomètre, thyroïde ;

- Les cancers non hormono-dépendants : poumon, col de l'utérus, ostéosarcome, méningiome. (Emfietzoglou et coll., 2019)

Les cancers hormono-dépendants sont devenus un sujet d'inquiétude majeur de santé publique. Effectivement, après une correction des données selon le vieillissement de la population et de l'amélioration du dépistage, l'incidence est en nette hausse depuis 30 ans. (Rocheffort et coll., 2011)

L'exposition *in utero* au BPA semblerait être un des facteurs de risque des cancers hormono-dépendants (sein, prostate) selon les études chez les rongeurs. (Infuso, 2013)

Mais également, chez le rat, il a été montré que même à des taux d'exposition faibles (inférieur à 25µg/kg/j), le BPA serait un facteur de risque pour le cancer du sein, de l'utérus, des ovaires, du foie et de la prostate. (Wazir et Mokbel, 2019)

Ainsi, comme illustré ci-dessous (figure 11), le BPA peut influencer les voies de signalisation concernant :

- La croissance des cellules cancéreuses ;
- Leur survie ;
- Leur prolifération ;
- Leur migration et leur invasion ;
- Leur apoptose ;
- Leur résistance aux molécules anti-cancer (comme cisplatine et doxorubicine).

Ces effets sont dus aux liaisons aux récepteurs nucléaires et membranaires. (ER α , ER β , les récepteurs à androgènes (AR), GPR30, IGF-1R ou EER γ) (Murata et Kang, 2018)

De surcroît, comme dit précédemment, son action sur les récepteurs à œstrogène est double. Dans le cas des cancers :

- Il active ER α qui stimule les cellules cancéreuses comme décrit ci-dessus ;
- Il inhibe ER β qui a un rôle d'inhibiteur de ER α .

Il bloque ainsi l'autorégulation des récepteurs. (Murata et Kang, 2018)

Plus précisément, le BPA agit par :

- L'inhibition de l'apoptose en stimulant une voie pro-survie qu'est la voie PI3K/Akt/mTOR (et la résistance aux médicaments « anti-cancer » par cette même voie)
- La stimulation des facteurs anti-apoptotiques comme Bcl-2 et Bcl-xl
- L'inhibition des facteurs pro-apoptotiques comme Bax, p53 et Bim. (Emfietzoglou et coll., 2019)

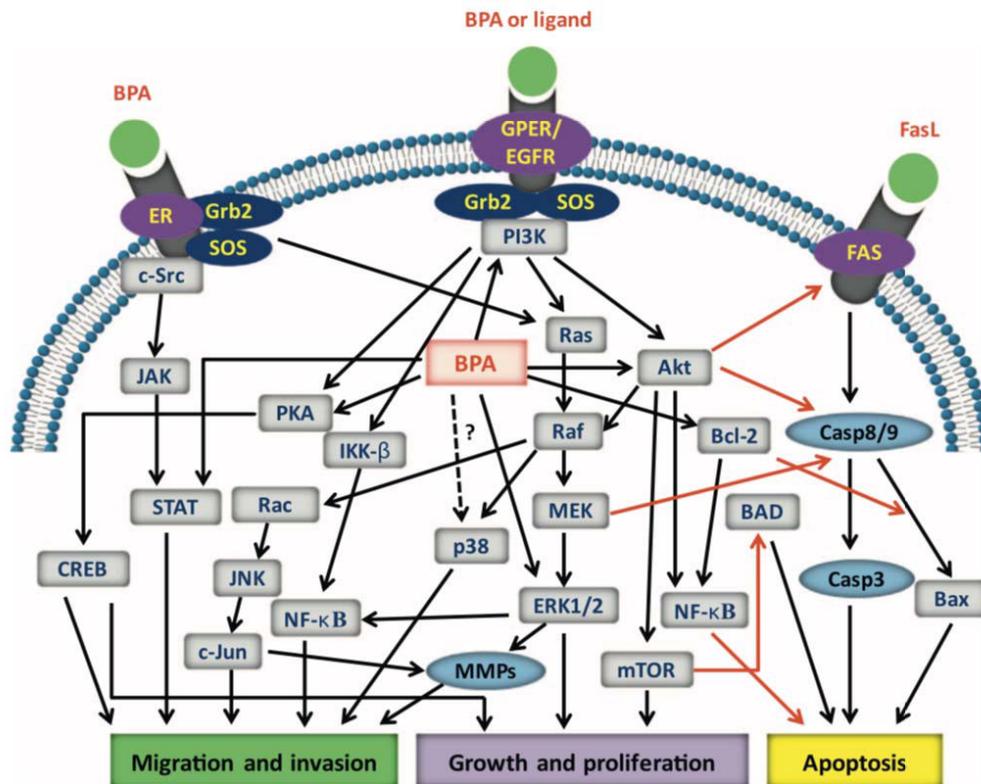


Figure 11 : Voies de contrôle de la vie cellulaire (source Murata et Kang, 2018)

En exemple, le cas du cancer du sein : dans une revue de littérature menée par Wazir et Mokbel, il a été établi que le taux sérique de BPA passant de non détectable à 0,55ng/mL, la densité mammographique (un des facteurs de risque du cancer du sein) augmente de 12 à 17%, ainsi le risque de développer un cancer du sein est majoré de 5 à 10%. (Wazir et Mokbel, 2019)

Dans une étude menée chez les rats, les femelles sont nourries avec 5mg/kg de BPA par jour, pendant 8 semaines, on observe une nette hyperplasie des cellules épithéliales des glandes mammaires, menant à un risque plus élevé de cancer du sein. (Murata et Kang, 2018)

3.2.2.1.3. Le diabète

Le diabète est défini comme une hyperglycémie (1,26g/L à jeun ou HbA1c > 6,5% (Chevalier et Fénichel, 2019) liée à une diminution de la sécrétion d'insuline et une résistance cellulaire à cette dernière. C'est un problème de santé publique majeur. (Provisiero et coll., 2016)

En 2017, l'IDF (*International Diabetes Federation*) estimait une population de 425 millions de personnes diabétiques (type 1 et 2) (IDF, 2017) et cette prévalence croissante ne peut pas être expliquée simplement par les changements de régime alimentaire et la sédentarité. (Chevalier et Fénichel, 2019)

La NHANES (*National Health And Nutrition Examination Survey*) a débuté en 1960. Elle a procédé à des dosages du BPA depuis 1999, ces dosages ont toujours été positifs et corrélés avec le diabète.

Une méta-analyse de Hwang et coll. datant de 2018 a recensé 16 études qui relient toutes l'exposition au BPA avec le risque de diabète, que le taux de BPA ait été mesuré au niveau sanguin ou au niveau urinaire.

Ceci par différents mécanismes :

- Perturbation de l'homéostasie du glucose ;
- Résistance à l'insuline par sécrétion d'insuline altérée ou sécrétion de glucagon ;
- Perturbation des cellules β du pancréas ;
- Inflammation et stress oxydatif (augmentation de cytokines pro-inflammatoires comme IL-6 et TNF).

3.2.2.1.4. L'obésité

Elle est définie par un IMC supérieur à 30kg/m² et est considérée comme épidémique. L'OMS estime que 2 milliards d'humains seront obèses ou en surpoids en 2030. Elle a évidemment une étiologie en lien avec la suralimentation et la sédentarité.

Un lien clair peut être établi entre l'obésité et les perturbateurs endocriniens, dont le BPA. (Newbold et coll., 2008)

Le BPA induit une :

- Augmentation du poids ;
- Augmentation de la masse grasse ;

- Augmentation du nombre et du volume des adipocytes ;
- Tolérance au glucose ;
- Augmentation de la concentration sérique de l'adiponectine, de la leptine et de l'insuline. (Angle et coll., 2013)

De plus, on peut noter une prédisposition génétique notamment face à l'obésité, qui rend les cellules plus sensibles au BPA.

En outre, on a noté chez la souris mère qu'une exposition au BPA d'entre 10 et 40µg/kg/j pendant la gestation et l'allaitement malgré un régime alimentaire normal, peut induire les mêmes effets qu'un régime riche en graisses chez la progéniture, c'est-à-dire une résistance à l'insuline associée à une hyperinsulinémie et une intolérance au glucose. (Provisiero et coll., 2016)

Pour finir, en lien avec sa liposolubilité, il a tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux, menant à un cercle vicieux. (Chevalier et Fénichel, 2019)

3.2.2.1.5. Troubles du système immunitaire et asthme

Les phénomènes inflammatoires :

Les mécanismes d'action du BPA sur le système immunitaire sont encore mal connus, cependant, chez l'animal ou *in vitro*, on peut observer en général un taux plus élevé de cytokines pro-inflammatoires (comme IL-4), des IgE sériques plus nombreux et une inflammation des voies aériennes par les éosinophiles. (Tao et coll., 2016)

Le BPA est un médiateur de l'inflammation *via* :

- La voie des MAP kinases (molécule pro-inflammatoires : TNF- α et IL-6) et d'autres facteurs de transcription comme NF κ B, AP-1 ou la famille des STAT ;
- L'inhibition de la sécrétion de cytokines anti-inflammatoire comme IL-10 ;
- L'altération des cellules immunitaires comme les mastocytes, les lymphocytes T CD4+, les lymphocytes B, les macrophages, etc. (Emfietzoglou et coll., 2019)

Le BPA peut aussi causer la dégranulation des mastocytes et accélérer la maturation des cellules dendritiques. (Robinson et Miller, 2015)

Dans l'étude de Guo et coll., ils ont exposé des cellules dendritiques à du BPA et à du 17- β -œstradiol, le BPA a induit davantage de chémokines et cytokines pro-inflammatoires (notamment IL-5, IL-10 et IL-13). (Guo et coll., 2010)

Asthme

L'OMS définit l'asthme comme une pathologie d'envergure mondiale, elle atteint plus de 235 millions de personnes. Elle est caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes, entraînant un rétrécissement de celles-ci. (OMS, 2017)

Pour commencer, on peut notifier que les fibroblastes pulmonaires présentent les 3 récepteurs à l'œstrogène ER α , ER β et GPR30. (Mahemuti et coll., 2016)

Chez les souris, après une exposition fœtale par l'alimentation de la mère, on a pu observer :

- Une diminution du volume des alvéoles pulmonaires ;
- Une augmentation de l'épaisseur des *septa* des alvéoles pulmonaires ;
- Des cellules alvéolaires épithéliales immatures. (Tao et coll., 2016)

Après l'exposition à 100 μ mol/L de BPA de fibroblastes pulmonaires humains de fœtus mis en culture, Mahemuti et coll. ont constaté que l'apoptose ne se déclenchait pas, cependant, les cellules prenaient un aspect fibreux, perdant leur capacité fonctionnelle. (Mahemuti et coll., 2016)

Une étude en Espagne menée par Gascon et coll. a montré que l'exposition prénatale au BPA (dépisté chez la mère *via* les urines) entraîne un risque plus élevé d'infection pulmonaire et d'asthme au cours de l'enfance. (Gascon et coll., 2015)

Les allergies :

Bien que les facteurs d'hérédité ou alimentaire soient plus clairs, de nombreuses études ont montré un lien entre l'exposition *in utero* au BPA et la présence de troubles du système immunitaire comme les allergies.

Notamment, dans l'étude menée par Zhou et coll. en 2017, ils ont mis en évidence qu'un taux plus élevé de BPA retrouvé dans les urines chez la femme enceinte, induisait un risque augmenté d'allergie chez le nourrisson.

3.2.2.1.6. Trouble du comportement

On trouve une prévalence chez les jeunes des « *emotional, mental, behavioral disorder* » ou troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites selon le DSM5, d'en moyenne 17% avec comme pathologie la plus répandue chez les enfants le TDAH (Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité ou ADHD : *attention deficit/hyperactivity disorder*) puis l'anxiété et la dépression. (Roey et coll., 2015).

Les étiologies sont variées mais les facteurs socio-économiques et environnementaux sont majeurs. (Minatoya et coll., 2017)

Plusieurs méthodes d'évaluation des troubles de la personnalité existent, nous avons notamment recensé celles-ci :

- *Child Behavior Checklist* ou CBCL, questionnaire rempli par les parents, sur 8 items (anxiété/dépression, introversion/repli sur soi, plaintes somatiques, problèmes sociaux, idées morbides, troubles de l'attention, attitude transgressive et agressivité) ;
- *Kaufman Assessment Battery for Children* ou K-ABC, pour les enfants de 2,5 à 12,5 ans ;
- *Bailey Scale of Infant Development* ou BSID ;
- *Kaufman Brief Intelligence Test* ou K-BIT, évaluation cognitive des enfants.

Comme la majorité des effets que nous étudions, le BPA influence les troubles du comportement selon la dose d'exposition et le moment de l'exposition. Les périodes de plus grande sensibilité seraient *in utero* et en néonatal. En effet, le développement et l'organogénèse du cerveau se fait en prénatal et sous l'influence des hormones sexuelles stéroïdiennes. Ces troubles peuvent concerner l'enfance et l'adolescence mais aussi perdurer à l'âge adulte. (Perez-Lobato et coll., 2016)

Chez le rongeur, il semble que ces effets soient permanents. (Ejaredar et coll., 2017)

Les études chez l'animal ont prouvé que l'exposition au BPA prénatal et postnatal précoce soient des facteurs de risques pour :

- Les déficiences cognitives : troubles de la mémoire et de l'apprentissage spatial,
- Les troubles du comportement : anxiété ou dépression, TDAH, agressivité (Perez-Lobato et coll., 2016)(Roën et coll., 2015)

L'étude de Perez-Lobato et coll. a mis en évidence un lien entre le taux de BPA à 10 ans dans les urines et la présence de symptômes psychiques comme les plaintes somatiques, les pensées morbides et les troubles sociaux.

Ces résultats sont cohérents avec ceux des études menées dans les mêmes années sur le même sujet. Un taux urinaire de BPA augmenté serait en lien avec :

- Plus d'anxiété ;
- Moins d'attention et de l'hyperactivité ;

- Un score de CBCL augmenté (donc des troubles augmentés) ;
- Une activité sociale moindre. (Perez-Lobato et coll., 2016)

Aussi, en lien avec l'activation des récepteurs à œstrogène du BPA, les effets sur les comportements peuvent être différents chez la fille et le garçon et d'intensité différente également.

Dans une étude de cohorte menée par Roen et coll., les filles de 7 à 9 ans semblent protégées par un taux de BPA urinaire plus élevé face à l'introversion, l'anxiété/dépression et les garçons *a contrario* ont des symptômes de troubles du comportement significativement plus marqués, notamment pour l'anxiété et la dépression, les plaintes somatiques, les idées morbides, le comportement transgressif ou agressif. Les études convergent pour dire que le cerveau des garçons est plus sensible au BPA et particulièrement en périodes prénatales. (Roen et coll., 2015) (Minatoya et coll., 2017)

Un doute persiste : dans certaines études, si une échelle différente d'évaluation des troubles avait été choisie, les résultats n'auraient pas été significativement différents selon Ejaredar et coll.. (Ejaredar et coll., 2017)

Des études complémentaires semblent nécessaires afin de comprendre les différences de réactions entre les filles et les garçons et les périodes d'exposition. (Roen et coll., 2015)

3.2.2.2. Cas particulier de la femme enceinte

Nous commencerons par rappeler que de multiples articles cités précédemment mettent en exergue le fait que l'exposition *in utero* est particulièrement délétère et que le bisphénol A passe dans la barrière placentaire.

Effectivement, les effets sur l'organisme engendrés par le bisphénol A sont plus importants si l'exposition se fait à un moment de multiplication cellulaire importante (*in utero* ou nourrisson notablement), avec des fenêtres temporelles d'exposition avec une sensibilité accrue. (Provisiero et coll., 2016)

Dans le cas du diabète et de l'obésité, l'exposition de la souris gestante ou allaitante, même à un niveau faible, peut induire chez les deux générations des troubles du métabolisme du glucose soit par altération épigénétique de l'être à naître ou par dysfonction métabolique chez la génitrice.

Aussi, il semblerait qu'une exposition prénatale au BPA entraîne les mêmes effets qu'un régime riche en matières grasses. (Provisiero et coll., 2016)

D'autre part, un taux augmenté de BPA retrouvé dans les urines de la femme enceinte a été corrélé avec un risque plus élevé de développer des allergies, de l'eczéma ou encore une respiration sifflante type asthme. (Zhou et coll., 2017)

L'exposition de la femme enceinte au BPA amène une sensibilité accrue aux allergies et une inflammation chronique des VAS (Voies Aériennes Supérieures) avec des fenêtres temporelles de sensibilité. (Robinson et Miller, 2015)

Il est intéressant de noter que des études ont prouvé que des apports suffisants en nutriments pendant la grossesse pourraient aider à contrebalancer les altérations épigénétiques causées par le BPA. Par exemple, un régime enrichi en méthyle comme l'acide folique permet de restreindre l'hypométhylation de l'ADN causée par le BPA. Sur le même modèle, il est intéressant de consommer des antioxydants. (Emfietzoglou et coll., 2019)

Pour finir, Dursun et coll. se mettent clairement en position de soutien du principe de précaution en affirmant qu'il est préférable de ne pas exposer les femmes enceintes à des résines non polymérisées ou d'autres sources de BPA. (Dursun et coll., 2016)

3.2.2.3. Cas particulier de l'enfant

Des estimations de l'OMS indiquent que :

- Un nouveau-né allaité présente en moyenne un taux de BPA de 0,2µg/kg ;
- Un nouveau-né nourrit avec des biberons en polycarbonate (donc avec BPA, interdit en Europe à l'heure actuelle) : 11µg/kg. (Provisiero et coll., 2016)

Précédemment, nous avons pu vous présenter des effets sur l'organisme induits par le BPA et surtout la fragilité du nourrisson et de l'enfant face au BPA (périodes de forts renouvellement et multiplication cellulaire).

Nous vous présentons le cas particulier de la MIH ci-après.

3.2.2.4. Comment l'organisme élimine le bisphénol A ?

Le BPA est composé de particules lipophiles mais qui, une fois métabolisées deviennent hydrophiles.

Après absorption *via* le bol alimentaire, le BPA passe la membrane gastro-intestinale et se dirige vers le foie. Là, les hépatocytes procèdent à une glucurono-conjugaison et/ou sulfo-conjugaison (figure 12) qui inactivent le BPA. Il devient ainsi hydrophile et est éliminé par la bile ou les urines. Sa demi-vie est d'environ 6 heures. (Provvisiero et coll., 2016)

Des recherches menées chez les rongeurs ont permis de prouver que l'élimination du BPA est plus rapide et plus efficace chez l'adulte que chez le fœtus/nouveau-né. En cause : l'enzyme de glucurono/sulfo-conjugaison n'est synthétisée qu'à partir de la naissance. (Ejaredar et coll., 2017)

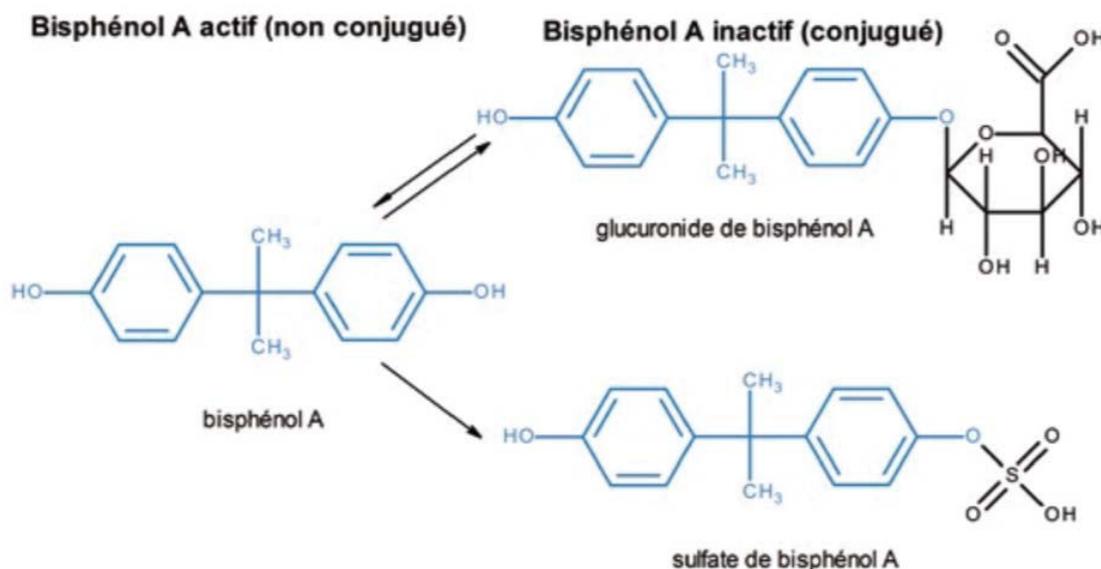


Figure 12 : Réaction chimique de conjugaison du bisphénol A (source Robberecht et coll., 2016)

Cette demi-vie relativement courte entraîne un biais difficile à gérer dans les études. Par exemple chez la femme enceinte, une seule mesure ne peut pas être représentative de toute la grossesse. (Gascon et coll., 2015)

3.2.3. Quels sont les effets sur la sphère orale ?

3.2.3.1. MIH

Le terme de MIH (*Molar Incisive Hypomineralisation*) a été défini pour la première fois en 2001 par Weerheijm et coll. comme un défaut qualitatif de synthèse de l'émail sur une zone délimitée, affectant au minimum une molaire permanente avec ou sans implication des incisives.

Il existe différents stades de sévérité, allant cliniquement de taches blanches/crémeuses à jaune/marronnées, avec ou sans détérioration post-éruptive.

La prévalence est évaluée à 22% en Europe et entre 2 et 40% dans le monde. (Elhennawy et coll., 2017)

Les étiologies de la MIH sont assez peu connues et très vastes : les maladies de la petite enfance touchant la sphère ORL, l'exposition à la dioxine ou d'autres molécules, l'environnement... (SFCD, 2010)

Dans une étude menée chez les rats par Jedeon et coll., après une exposition à 5µg/kg/j de BPA du premier jour de la gestation jusqu'au 30^e jour de vie, on observe :

- Des taches blanches sur l'émail symétriques ou asymétriques de sévérité variable, (chez les cas contrôle : jaune-orangé homogène, sain) ;
- Une atteinte des mâles (75% des exposés) plus importante que des femelles (31% des exposées), (chez les cas contrôle : 0%) ;
- Une boucle cervicale (niche proliférative des cellules des incisives à croissance continue) plus longue et qui produit plus en quantité. (Jedeon et coll., 2014)

Il a été montré que le BPA, en cas de faible exposition *in utero*, pouvait avoir une influence sur la minéralisation de l'émail. En effet, les améloblastes produisent les protéines de la matrice amélaire (amélogénine, énaméline, améloblastine, amélotine et tuftéline) et les enzymes (KLK-4 et MMP-20) qui dégradent la matrice pour permettre la croissance des cristaux d'hydroxyapatite. Or, le BPA peut perturber l'expression de l'énaméline et de KLK-4 menant à des hypominéralisations de l'émail. (Jedeon et coll., 2014)

Cette équipe a émis l'hypothèse que l'activité œstrogénique est moindre chez les mâles et donc les perturbations ont un impact plus important. (Jedeon et coll., 2014)

Cette hypothèse rejoint celles explicitées précédemment.

En outre, les améloblastes présentent des récepteurs aux œstrogènes, uniquement les récepteurs ER α , à travers lesquels nous avons déjà montré les effets possibles.

Dans cette étude, l'équipe a exposé les améloblastes à un antagoniste de ER α bloquant l'effet du bisphénol A par cette voie, mais a observé des perturbations tout de même. Ils ont donc démontré que le BPA agit sur les améloblastes par une autre voie que celle des ER α . (Jedeon et coll., 2014)

Des études supplémentaires à ce sujet sont nécessaires.

Pour finir, le cercle est vicieux : le chirurgien-dentiste pour éviter davantage de détérioration des dents des patients atteints de MIH, met parfois en place des

matériaux contenant du BPA et donc entretient l'exposition à ce dernier. (Jedeon et coll., 2014)

3.2.3.2. Cancer

Une revue de littérature a été menée par Emfietzoglou et coll. dans le but de réaliser une étude plus complète sur le lien entre les perturbateurs endocriniens et la pathogénèse des cancers oraux et oro-pharyngés.

Ces cancers sont ceux avec l'incidence la plus importante pour les cancers de la tête et du cou, et le 8^e cancer le plus fréquent chez l'homme. (Emfietzoglou et coll., 2019)
D'autres facteurs sont à prendre en considération mais le BPA peut faire partie de la pathogénèse, de par notamment tous les mécanismes et les voies cités précédemment. (figure 13)

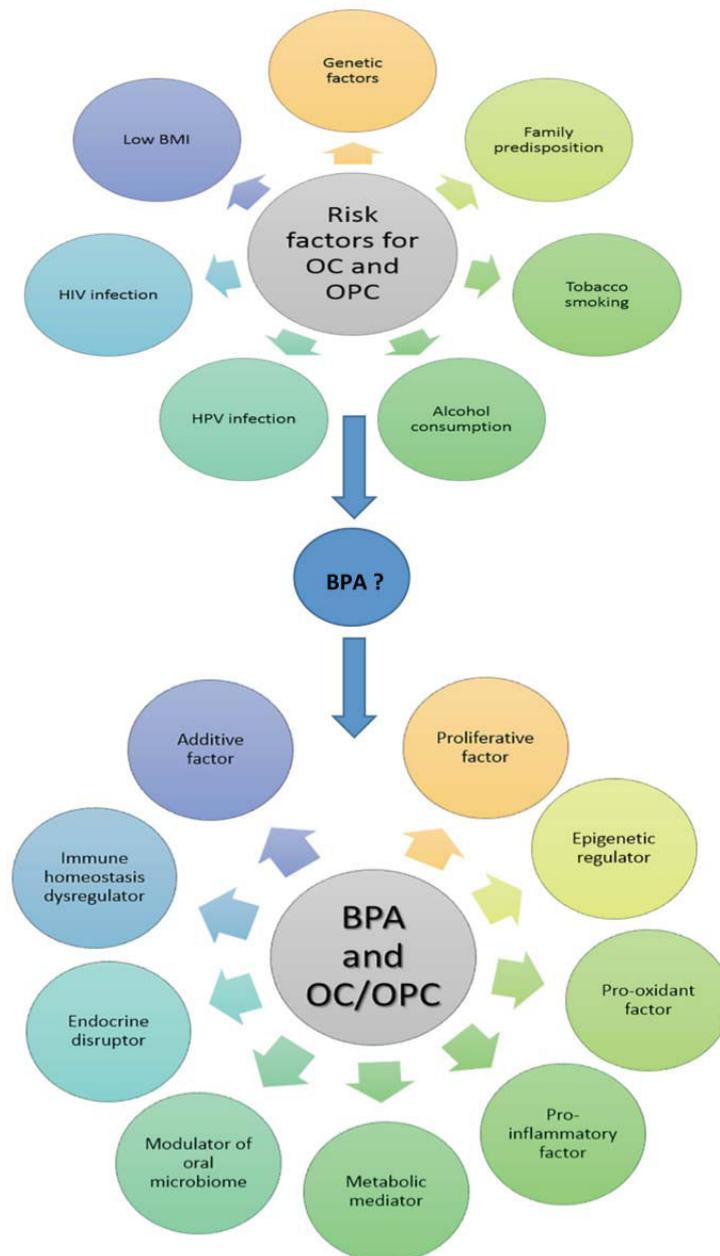


Figure 13: Schéma liant les facteurs de risque des cancers oraux/oro-pharyngés et BPA (source : Emfietzoglou et coll, 2019)

3.2.3.3. Microbiome

Le bisphénol A pourrait altérer le microbiome oral.

Des études manquent à ce sujet mais d'autres ont été faites au sujet du microbiome intestinal. Ces dernières suggèrent par exemple que le régime alimentaire et un taux plus élevé de BPA sont des facteurs de risque pour la présence accrue de *Helicobacteraceae* et des pathologies inflammatoires de l'intestin. Une exposition

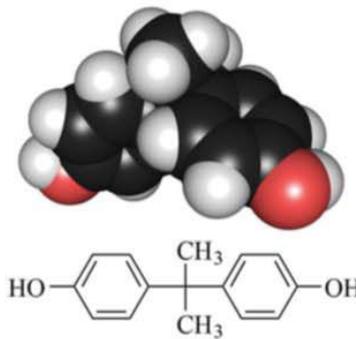
périnatale au BPA pourrait causer une dysbiose intestinale. (Emfietzoglou et coll., 2019)

Nous pouvons envisager de transposer les résultats de cette étude au cas de la flore orale.

4. Proposition de fiches informatives

4.1. Informations professionnelles

Le bisphénol A



En quelques éléments :

- C₁₅H₁₆O₂
- Abrégé « BPA »
- C'est un perturbateur endocrinien.
- Utilisé dans plus d'une soixantaine de domaines.
- 100 tonnes rejetées dans l'atmosphère chaque année.
- Selon les études, jusqu'à 99% de la population présente un taux détectable de BPA dans les urines.
- Un taux détectable dans 70% des cas dans le cordon ombilical.
- De nombreux effets sur l'organisme y sont associés.
- C'est un composant de certains matériaux utilisés en chirurgie-dentaire comme les résines composites.

Le **perturbateur endocrinien** est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations.

L'exposition de l'Homme au Bisphénol A se fait :

- Par l'alimentation principalement
- Par la voie cutanée
- Par la voie aérienne

Où trouve-t-on le Bisphénol A ?

Dans l'équipement domestique,
 Dans nos smartphones,
 Dans les peintures,
 Dans les papiers thermiques (tickets de caisse, fax, etc.)...
 L'utilisation des dérivés du BPA est si vaste qu'il est impossible d'établir une liste exhaustive.

La législation française et européenne interdit le bisphénol A au contact des produits alimentaires (conditionnements, ustensiles, etc.) ainsi que dans les biberons depuis le 1^{er} janvier 2015.

Avant les lois actuelles :

- Dans les plastiques durs comme ceux des bouteilles d'eau, des biberons, des contenants alimentaires,
- Dans les boîtes de conserve ou les canettes
- Dans les boîtes de conservation type Tupperware®

Dans les cabinets de chirurgie-dentaire :

Le BPA n'est pas utilisé pur dans les matériaux mais ses dérivés sont très souvent présents dans les résines composites sous forme majoritairement de Bis-GMA, (plus de 80% des résines composites du marché contenaient un dérivé du BPA en 2016, dans 75% des cas, c'était du Bis-GMA) mais aussi dans les sealants, les CVIMAR, les adhésifs et certains ciments endodontiques.

Avec BPA	Sans BPA
Bis-GMA	UDMA
PC Bis-GMA	TEGDMA
Bis-DMA	HEMA
Bis-EMA	HEDMA
Bis-MPEPP	TMPTMA
BADGE	4-MET
	IBMA

Plusieurs éléments en cause dans l'exposition au BPA d'origine dentaire :

- La dégradation des matériaux (mastication, traumatismes, bruxisme),
- Les enzymes salivaires qui libèrent les particules de BPA en rompant les liaisons chimiques,
- La polymérisation incomplète des matériaux,
- Des impuretés liées à la fabrication du matériau.

En quelle quantité ?

La dose journalière acceptable établie par l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) est de 4µg/kg/j depuis 2015. Elle était de 50µg/kg/j depuis 1988.

L'absorption moyenne de l'Homme est évaluée entre moins de 1 et 5µg/kg/j et l'EFSA l'estime à 1,449µg/kg/j.

L'exposition due aux sealants (résine de protection pour la prévention des caries) a été estimée par l'EFSA à 0,001% ou par l'ADA (*American Dental Association*) à 0,09ng pour 4 sealants.

Quels sont les effets du Bisphénol A sur l'organisme ?

Le BPA agit par la voie hormonale des œstrogènes, c'est un modulateur sélectif des récepteurs de ces derniers. Il peut donc stimuler ou inhiber les récepteurs.

Bien souvent, le BPA n'est qu'un facteur de risque secondaire dans la causalité des pathologies mais ses effets ont été montrés dans de nombreuses études.

Les principaux effets sont :

- **Infertilité et malformation des organes sexuels :**

Il déséquilibre les contrôles hormonaux de la maturation sexuelle et de la procréation.

- **Cancer (hormono- et non hormono-dépendant) :**

C'est un facteur de risque connu des cancers du sein et de la prostate notamment, mais aussi du poumon et du col de l'utérus. Il perturbe les voies de régulation des cellules cancéreuses.

- **Diabète et obésité :**

Il crée des résistances à l'insuline, des tolérances au glucose.

- **Allergie et asthme :**

Il perturbe les médiateurs de l'inflammation.

- **Troubles du comportement :**

Un lien potentiel existe entre anxiété, dépression, TDAH (trouble déficit de l'attention et hyperactivité), agressivité, etc. et BPA.

Dans la sphère orale :

Certaines études laissent à penser que le bisphénol A pourrait être en cause de perturbations du microbiome oral ou encore être un facteur de risque des cancers oraux et oro-pharyngés.

Une équipe de chercheurs français a également mis en évidence qu'il existe un lien entre BPA et MIH (*Molar Incisive Hypomineralisation*, l'atteinte des molaires et/ou des incisives par un défaut qualitatif de la synthèse de l'émail sur une zone limitée). En effet, le BPA altérerait le fonctionnement des améloblastes et de leurs enzymes.

Les chercheurs ont également montré que les effets du bisphénol A étaient plus importants si l'exposition avait lieu pendant une période de fort renouvellement cellulaire. De plus, le BPA peut passer la barrière placentaire.

Ainsi, nous avons plusieurs périodes de fragilité face au BPA :

- la période prénatale avec le développement de l'embryon,
- la période néonatale du nouveau-né,
- l'enfance,
- l'adolescence et ses bouleversements hormonaux.

Les bonnes pratiques du chirurgien-dentiste pour diminuer l'exposition de ses patients :

- Utilisation de la digue,
- Ajouter une polymérisation sous un gel de glycérine,
- Polissage de la surface du matériau à la fin du soin, ou au minimum frotter la surface du matériau avec un coton sec ou rincer au spray air-eau 30s,
- Faire se rincer la bouche au patient à la fin du soin,
- Optimiser le taux de conversion en respectant un temps de polymérisation idéal (estimé en moyenne à 20s),
- Réduire la distance entre la lampe à photopolymériser et le matériau
- Utiliser idéalement une lampe à photopolymériser LED
- Éviter l'exposition de la femme enceinte et du très jeune enfant par principe de précaution. On garde cependant à l'idée que la balance bénéfice/risque entre l'exposition au BPA et les sealants est en faveur des sealants, dont les bénéfices ne sont plus à montrer.

L'exposition professionnelle est la plus à risque en lien avec la répétition du contact.

Le personnel des cabinets dentaires est particulièrement exposé : la prévalence des pathologies pulmonaires est significativement plus élevée, en lien notamment avec l'inhalation des poussières de monomères de méthacrylate (avec et sans BPA selon leur composition) créées pendant les soins.

Nous les invitons à se questionner sur la qualité :

- de leurs masques : les masques « chirurgicaux », norme européenne 93/42/CEE ne filtrent pas les poussières, contrairement aux masques « FFP » de norme européenne EN 149,
- leur système d'aération avec un débit d'extraction d'air adapté.

Cependant...

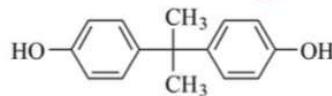
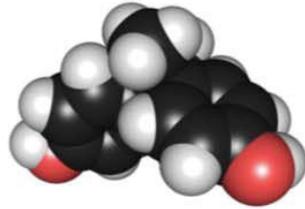
Les molécules utilisées dans les matériaux dentaires à la place du bisphénol A ne sont malheureusement pas plus biocompatibles : l'UDMA présente une certaine cytotoxicité et le TEGDMA stagne dans les tissus adipeux à cause de sa liposolubilité. Aucun matériau n'est totalement inerte à ce jour. La meilleure des solutions reste la prévention.

Il existe de nombreux perturbateurs endocriniens dans l'environnement et notre alimentation. Bien que leur niveau soit en dessous des recommandations des grandes organisations de la santé, ils peuvent entre eux se potentialiser et produire un effet cocktail augmentant les effets néfastes de chacun.

Réalisé à partir du travail de Maeva Kovac

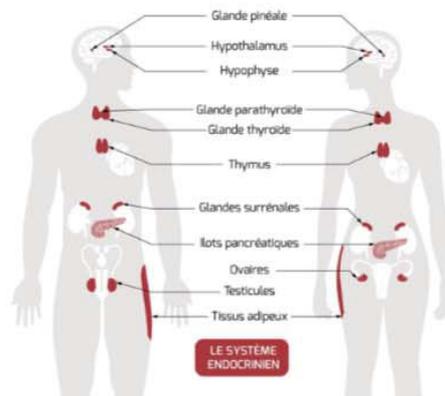
4.2. Information des patients

Le bisphénol A



En quelques éléments :

- Abrégé « BPA »
- C'est un perturbateur endocrinien.
- Il est d'origine synthétique.
- 100 tonnes rejetées dans l'atmosphère chaque année.
- Selon les études, jusqu'à 99% de la population présente un taux détectable de BPA dans les urines.
- Un taux détectable dans 70% des cas dans le cordon ombilical.
- De nombreux effets sur l'organisme y sont associés
- C'est un composant de certains matériaux utilisés par votre chirurgien-dentiste.



Un **perturbateur endocrinien** est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations.

Où trouve-t-on le bisphénol A ?

Dans l'équipement domestique,
Dans nos smartphones,
Dans les peintures,
Dans les papiers thermiques
(tickets de caisse, fax, etc.)...
L'utilisation des dérivés du BPA est si vaste qu'il est impossible d'établir une liste exhaustive.



Avant les lois actuelles :

- Dans les plastiques durs comme ceux des bouteilles d'eau, des biberons, des contenants alimentaires,
- Dans les boîtes de conserve ou les canettes
- Dans les boîtes de conservation type Tupperware®

L'exposition de l'Homme se fait :

- Par l'alimentation principalement
- Par la voie cutanée
- Par la voie aérienne

Chez votre chirurgien-dentiste :

Le BPA pur n'est pas utilisé en chirurgie-dentaire. Cependant, des dérivés du BPA sont à la base des résines composites utilisées notamment pour la restauration des lésions carieuses. Le plus courant de ces dérivés est le Bis-GMA.



En quelle quantité ?

La dose journalière acceptable établie par l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) est de 4µg/kg/j depuis 2015.

L'absorption moyenne de l'Homme est évaluée entre moins de 1 et 5µg/kg/j et l'EFSA l'estime à 1,449µg/kg/j.

L'exposition due aux sealants (résine de protection pour la prévention des caries) a été estimée par l'EFSA à 0,001% ou par l'ADA (American Dental Association) à 0,09ng/j.

Quels sont les effets du bisphénol A sur l'organisme ?

Le BPA agit par la voie hormonale des œstrogènes (hormones sexuelles).

Bien souvent, le BPA n'est qu'un facteur de risque secondaire dans la causalité des pathologies mais ses effets ont été montrés dans de nombreuses études.

Les principaux effets sont :

- Infertilité et malformation des organes sexuels :

Il déséquilibre les contrôles hormonaux de la maturation sexuelle et de la procréation.

- Cancer (hormono- et non hormono-dépendant) :

C'est un facteur de risque connu des cancers du sein et de la prostate notamment, mais aussi du poumon et du col de l'utérus. Il perturbe les voies de régulation des cellules cancéreuses.

- Diabète et obésité :

Il crée des résistances à l'insuline, des tolérances au glucose.

- Allergie et asthme :

Il perturbe les médiateurs de l'inflammation.

- Troubles du comportement :

Un lien potentiel existe entre anxiété, dépression, TDAH (trouble déficit de l'attention et hyperactivité), agressivité, etc. et BPA.

Sur votre bouche :

Certaines études laissent à penser que le bisphénol A pourrait être en cause de perturbations du microbiome oral ou encore être un facteur de risque des cancers oraux et oro-pharyngés.

Une équipe de chercheurs français a également mis en évidence qu'il existe un lien entre BPA et MIH (*Molar Incisive Hypomineralisation* : atteinte des incisives et/ou des molaires par un défaut qualitatif de l'émail).

Les chercheurs ont également montré que les effets du bisphénol A étaient plus importants si l'exposition avait lieu pendant une période de fort renouvellement cellulaire. De plus, le BPA peut passer la barrière placentaire.

Ainsi, nous avons plusieurs périodes de fragilité face au bisphénol A :

- la période prénatale avec le développement de l'embryon,
- la période néonatale du nouveau-né,
- l'enfance,
- l'adolescence et ses bouleversements hormonaux.

L'exposition professionnelle est la plus à risque en lien avec la répétition du contact (comme la caissière et les tickets de caisse par exemple ou bien le chirurgien-dentiste et les matériaux de restauration).

Chez votre chirurgien-dentiste :
Il peut utiliser des matériaux sans BPA mais les propriétés ne sont plus systématiquement les mêmes et donc ils peuvent ne pas convenir. Après une exposition à des matériaux contenant du BPA, il suffit de quelques jours pour que le taux revienne à son niveau habituel.

4 millions de tonnes produites de BPA par an	De nos jours
Interdiction du BPA des contenants/ustensiles alimentaires et des biberons	Janvier 2015
Réévaluation de la dose quotidienne acceptable à 4µg/kg/j	Janvier 2015
Application de la directive européenne en France, Belgique et Suède	Janvier 2013
Interdiction de la fabrication et de l'importation des biberons contenant du BPA sur le territoire européen	Juin 2011
Au Danemark, interdiction du BPA dans les plastiques en contact avec les denrées alimentaires destinées aux enfants (0-3 ans)	Juin 2010
En France, Interdiction du BPA dans la fabrication des biberons en polycarbonate	2010
1 ^{ère} évaluation de la dose quotidienne acceptable à 50µg/kg/j	1988
Utilisation détournée dans les plastiques pour ses propriétés mécaniques face à la chaleur	Années 1950
Utilisée comme molécule synthétique des œstrogènes	Années 1930
Découverte A. Dianin.	1890

Cependant...

Les molécules utilisées dans les matériaux dentaires à la place du bisphénol A ne sont malheureusement pas plus biocompatibles. Aucun matériau n'est inerte à ce jour.

La meilleure des solutions reste la prévention. Aussi, malgré les possibles effets du BPA, la balance bénéfique/risque est toujours en la faveur des sealants.

Il existe de nombreux perturbateurs endocriniens dans l'environnement et notre alimentation. Leurs effets peuvent être différents mais ils peuvent aussi se cumuler ou s'annuler.

Réalisé à partir du travail de Maeva Kovac

5. Conclusion

Après 70 ans d'exposition ubiquitaire et constante au bisphénol A, les conclusions sont inquiétantes. Depuis bientôt 10 ans les autorités légifèrent à son sujet pour tenter de réduire l'exposition mais toutes les utilisations du bisphénol A n'ont pas trouvé d'alternatives optimales.

En tant que chirurgien-dentiste, nous sommes directement concernés par cette exposition et le remplacement du bisphénol A dans nos matériaux reste encore problématique. Bien que l'exposition liée à la MBD soit restreinte et bien moindre que les sources principales que nous avons énumérées, nous rappelons que les effets des perturbateurs endocriniens se produisent dès des doses très basses et donc que la moindre exposition peut avoir des répercussions. (Dursun et coll., 2016)

Le bisphénol A a été mis en cause dans la pathogénèse de multiples troubles mais nous souhaitons également mettre en exergue l'effet cumulatif des perturbateurs endocriniens trouvés dans l'environnement : il est possible de mesurer un PE donné, qu'il soit à un niveau en dessous de celui « à risque » et que par addition ou par synergie avec un autre, les effets soient manifestes. C'est « l'effet cocktail ». (Chevalier et Fénichel, 2019)

En outre, il nous semble essentiel de rappeler que nous devons protéger autant que possible la femme enceinte et le jeune enfant. (Ejaredar et coll., 2017)

Pour finir, nous avons créé deux fiches informatives et conseil, à destination des patients et des membres de l'équipe des cabinets de chirurgie-dentaire. Nous les souhaitons claires et pédagogiques. Elles permettent aux patients d'effectuer un choix éclairé dans les alternatives de leur plan de traitement mais également d'en connaître davantage sur les objets qui les entourent au quotidien. Concernant celle pour les professionnels, nous avons tenté de présenter les données essentielles au sujet du bisphénol A mais nous encourageons les chirurgiens-dentistes à compléter leurs connaissances.

Nous souhaitons ouvrir la suite de notre réflexion vers les alternatives au bisphénol A. Ce dernier est majoritairement remplacé par les industries depuis son interdiction par le bisphénol S. Ce dernier a une structure chimique assez similaire et les premières études à son sujet suspectent notamment des effets neurologiques. (Ejaredar et coll., 2017)

En médecine bucco-dentaire, une problématique se profile également : le remplacement de la particule de BPA des matériaux par d'autres particules d'une biocompatibilité malheureusement similaire risque de translater le problème plutôt que de le solutionner. Nous citerons l'exemple du TEGDMA et de l'HEMA qui sont dégradables par les enzymes salivaires et dont les métabolites liposolubles stagnent ensuite à long terme dans les tissus gras. Par ailleurs, l'UDMA semble moins suspect, cependant on lui sait une cytotoxicité à partir de certains seuils. (Dursun et coll., 2016)

6. Bibliographie

Références bibliographiques

1. Angle BM, Do RP, Ponzi D, Stahlhut RW, Drury BE, Nagel SC, et coll. Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): Evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reprod Toxicol*. 2013; 42: 256-68.
2. Bassée M. La tenue vestimentaire du chirurgien-dentiste [Thèse d'exercice]. [Lille] : Université du droit et de la santé de Lille 2. Faculté d'Odontologie ; 2016. 104 p.
3. Becher R, Wellendorf H, Sakhi AK, Samuelsen JT, Thomsen C, Bølling AK, et coll. Presence and leaching of bisphenol a (BPA) from dental materials. *Acta Biomater Odontol Scand*. 2018; 4(1): 56-62.
4. Cariati F, D'Uonno N, Borrillo F, Iervolino S, Galdiero G, Tomaiuolo R. Bisphenol a: an emerging threat to male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019; 17(6): 1-8.
5. Chamoux C. L'influence des perturbateurs endocriniens sur la fertilité humaine. *Vocation Sage-Femme*. 2016 ; 15(118) : 42-3.
6. Chevalier N, Fénichel P. Perturbateurs endocriniens : responsabilités dans l'obésité et le diabète de type 2. *Presse méd*. 2016 ; 45(1) : 88-97.
7. Colombo S, Beretta M, Ferrazzano GF, Paglia L. Dental Sealants Part 4: Bisphenol A: What dentists should know. *Eur J Paediatr Dent*. 2018; 19(4): 333-4.
8. 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: 446-53.
9. Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D. Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017; 27(2): 175-83.
10. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, Zaslansky P, Radlanski RJ, Jost-Brinkmann P-G, et coll. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2017; 83: 272-81.

11. Emfietzoglou R, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Could the endocrine disruptor bisphenol-A be implicated in the pathogenesis of oral and oropharyngeal cancer? Metabolic considerations and future directions. *Metabolism*. 2019; 91: 61-9.
12. Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gómez A, Luque N, et coll. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(2): 370-378.
13. Guo H, Liu T, Uemura Y, Jiao S, Wang D, Lin Z, et coll. Bisphenol A in combination with TNF- α selectively induces Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with an estrogen-like activity. *Cell Mol Immunol*. 2010; 7(3): 227-34.
14. Han D-H, Kim M-J, Jun E-J, Kim J-B. Salivary Bisphenol-A Levels due to Dental Sealant/Resin: A Case-Control Study in Korean Children. *J Korean Med Sci*. 2012; 27(9): 1098-104.
15. Infuso É. Sages-femmes et bisphénol A : des connaissances à parfaire. *Vocation Sage-Femme*. 2013 ; 12 (101) : 40-2.
16. Jager S. Les résines composites fluides : données actuelles [Thèse d'exercice]. [Nancy] : Université Henri Poincaré - Nancy 1. Faculté d'Odontologie ; 2011. 153 p.
17. Jedeon K, Loiodice S, Marciano C, Vinel A, Canivenc Lavier M-C, Berdal A, et coll. Estrogen and Bisphenol A Affect Male Rat Enamel Formation and Promote Ameloblast Proliferation. *Endocrinology*. 2014; 155(9): 3365-75.
18. Kingman A, Hyman J, Masten SA, Jayaram B, Smith C, Eichmiller F, et coll. Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated with the placement of composite restorations. *J Am Dent Assoc*. 2012; 143(12): 1292-302.
19. Lee J-H, Yi S-K, Kim S-Y, Kim J-S, Son S-A, Jeong S-H, et coll. Salivary bisphenol A levels and their association with composite resin restoration. *Chemosphere*. 2017; 172: 46-51.
20. Li D-K, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, et coll. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril*. 2011; 95(2): 625-630.
21. Löfroth M, Ghasemimehr M, Falk A, Vult von Steyern P. Bisphenol A in dental materials – existence, leakage and biological effects. *Heliyon*. 2019; 5(2019): 1-9.

22. Mahemuti L, Chen Q, Coughlan MC, Zhang M, Florian M, Mailloux RJ, et coll. Bisphenol A exposure alters release of immune and developmental modulators and expression of estrogen receptors in human fetal lung fibroblasts. *J Environ Sci.* 2016; 48: 11-23.
23. Minatoya M, Araki A, Nakajima S, Sasaki S, Miyashita C, Yamazaki K, et coll. Cord blood BPA level and child neurodevelopment and behavioral problems: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Sci Total Environ.* 2017; 607-608: 351-6.
24. Murata M, Kang J-H. Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnol Adv.* 2018; 36(1): 311-27.
25. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Heindel JJ. Effects of endocrine disruptors on obesity. *Int J Androl.* 2008; 31(2): 201-8.
26. Nhuan TQ. À propos de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique. *Immunol Anal Biol Spec.* 2003 ; 18(1) : 35–40.
27. Pednekar PP, Gajbhiye RK, Patil AD, Surve SV, Datar AG, Balsarkar GD, et coll. Estimation of plasma levels of bisphenol-A & phthalates in fertile & infertile women by gas chromatography-mass spectrometry. *Indian J Med Res.* 2018; 148(6): 734-42.
28. Perez-Lobato R, Mustieles V, Calvente I, Jimenez-Diaz I, Ramos R, Caballero-Casero N, et coll. Exposure to bisphenol A and behavior in school-age children. *NeuroToxicology.* 2016; 53: 12-9.
29. Provvvisiero DP, Pivonello C, Muscogiuri G, Negri M, de Angelis C, Simeoli C, et coll. Influence of Bisphenol A on Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(10): 1-13.
30. Ravel C, Jaillard S. La cellule de Sertoli. *Morphologie.* 2011 ; 95(311) : 151-8.
31. Robberecht L, Dehurtevent M, Deveaux E, Dumont A. Le bisphénol A en odontologie. *BMC.* 2016 ; 1(2) : 96-9
32. Robinson L, Miller R. The Impact of Bisphenol A and Phthalates on Allergy, Asthma, and Immune Function: A Review of Latest Findings. *Curr Environ Health Rep.* 2015; 2(4): 379-87.
33. Rochefort H, Jouannet P, Adolphe M, Jeanteur P, Jouannet P, Milgrom E, et coll. Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et des

- mécanismes, propositions pratiques. Bull Acad Natl Méd. 2011 ; 195 (8) : 1965-79.
34. Roen EL, Wang Y, Calafat AM, Wang S, Margolis A, Herbstman J, et coll. Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7–9 years of age. Environ Res. 2015; 142: 739-45.
35. Tao J, Sun LXJ, Le XC. Study of the effects of bisphenol A using human fetal lung fibroblasts. J Environ Sci. 2016; 48: 6-10.
36. Wazir U, Mokbel K. Bisphenol A: A Concise Review of Literature and a Discussion of Health and Regulatory Implications. In Vivo. 2019; 33(5): 1421-3.
37. Zhou A, Chang H, Huo W, Zhang B, Hu J, Xia W, et coll. Prenatal exposure to bisphenol A and risk of allergic diseases in early life. Pediatr Res. 2017; 81(6): 851-6.
38. Ziv-Gal A, Flaws JA. Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007–2016). Fertil Steril. 2016; 106(4): 827-56.
39. Ziv-Gal A, Wang W, Zhou C, Flaws JA. The effects of in utero bisphenol A exposure on reproductive capacity in several generations of mice. Toxicol Appl Pharmacol. 2015; 284(3): 354-62.

Références bibliographiques électroniques

40. ADA (American Dental Association). BPA in dental sealants safe [Internet]. 2016 [consulté le 10 octobre 2019]. Disponible sur : <https://www.ada.org/en/publications/ada-news/2016-archive/august/bpa-in-dental-sealants-safe>
41. ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Bisphénol A [Internet]. 2018 [consulté le 2 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol>
42. CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français). Le cycle menstruel [Internet]. 2015 [consulté le 3 octobre 2019]. Disponible sur : <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
43. Embryology.ch. Cellules de soutien de Sertoli: fonction, mode d'action et sécrétion hormonale [Internet]. [consulté le 30 septembre 2019]. Disponible sur : <http://www.embryology.ch/francais/ugenital/molec06.html>

44. IDF (International Diabetes Federation). Facts & figures [Internet]. 2017 [consulté le 25 juillet 2019]. Disponible sur : <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
45. INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). Bisphénol A : fiche toxicologique n°279 [Internet]. 2018 [consulté le 26 février 2019]. Disponible sur : http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_279
46. Jordana F, Choussat PH, Colat-Parros J. Les ciments de scellement canalair [Internet]. 2009 [consulté le 16 mai 2019]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/25996533-La-gutta-percha-societe-francophone-de-biomateriaux-dentaires-f-jordana-ph-choussat-j-colat-parros-date-de-creation-du-document.html>
47. Officiel Prévention. Dossier CHSCT : La prévention des risques professionnels des soins dentaires [Internet]. 2014 [consulté le 5 septembre 2019]. Disponible sur : http://www.officiel-prevention.com/formation/fiches-metier/detail_dossier_CHSCT.php?rub=89&ssrub=206&dossid=516
48. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Asthme [Internet]. 2017 [consulté le 22 octobre 2019]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
49. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Cancer [Internet]. 2018 [consulté le 8 octobre 2019]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
50. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Rapport historique sur les effets pour l'homme de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chimiques [Internet]. 2013 [consulté le 21 mars 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/hormone_disrupting_20130219/fr/
51. SFCD (Syndicat des Femmes Chirugiens-Dentistes). MIH ou Hypominéralisation molaires-incisives [Internet]. 2010 [consulté le 11 octobre 2019]. Disponible sur : <https://sfcd.fr/actualites/mih-ou-imh/>
52. Société Canadienne du Cancer. Stades du cancer du testicule [Internet]. [consulté le 30 septembre 2019]. Disponible sur : <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/testicular/staging/?region=nl>

Table des matières

1. INTRODUCTION	14
2. GENERALITES.....	16
2.1. Le bisphénol A, un perturbateur endocrinien ?.....	16
2.2. Comment est-on exposé au BPA ?	17
2.3. Comment mesure-t-on le BPA ?.....	18
2.4. Les matériaux en médecine bucco-dentaire contenant du BPA.....	18
2.4.1. Où en trouve-t-on ?.....	18
2.4.2. Les monomères	20
2.4.2.1. Bis-GMA	20
2.4.2.2. Autres monomères :	20
2.4.3. Pourquoi et comment retrouve-t-on du bisphénol A libre ?.....	21
3. REVUE DE LITTERATURE SUR LES ASPECTS TOXICOLOGIQUES	23
3.1. Matériel et méthode	23
3.1.1. Choix des bases de données.....	23
3.1.2. Choix des mots-clés.....	23
3.1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	23
3.2. Résultats de la revue de littérature	24
3.2.1. Quelle quantité de bisphénol A est absorbée à cause des matériaux bucco-dentaires ?.....	24
3.2.2. Quels sont les effets sur l'organisme ?.....	25
3.2.2.1. Comment produit-il des effets sur l'organisme ?	25
3.2.2.1.1. Infertilité et malformation des organes sexuels	26
3.2.2.1.2. Cancer	32
3.2.2.1.3. Le diabète.....	35
3.2.2.1.4. L'obésité	35
3.2.2.1.5. Troubles du système immunitaire et asthme.....	36
3.2.2.1.6. Trouble du comportement.....	37
3.2.2.2. Cas particulier de la femme enceinte	39
3.2.2.3. Cas particulier de l'enfant.....	40
3.2.2.4. Comment l'organisme élimine le bisphénol A ?	40
3.2.3. Quels sont les effets sur la sphère orale ?.....	41
3.2.3.1. MIH	41
3.2.3.2. Cancer	43

3.2.3.3. Microbiome	44
4. PROPOSITION DE FICHES INFORMATIVES	46
4.1. Informations professionnelles	46
4.2. Information des patients	50
5. CONCLUSION	54
6. BIBLIOGRAPHIE.....	56



Jury : Président : J.M. MARTRETTE – Professeur des universités
 Juges : K. YASUKAWA – Maître de conférences des universités
 C. EGLOFF-JURAS – Maître de conférences des universités
 A. BAUDET – Assistant hospitalo universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire

Présentée par : **Madame KOVAC Maeva**

Née à : Clamecy (Nièvre)

le 30 août 1992

et ayant pour titre : « **Le bisphénol A en médecine bucco-dentaire : aspects toxicologiques** ».

Le président du jury

J.M. MARTRETTE

Le doyen,
de la faculté d'odontologie de Lorraine



J.M. MARTRETTE

autorise à soutenir et imprimer la thèse 10998

NANCY, le 14 NOV. 2019

Le président de l'université de Lorraine



P. MUTZENHARDT

KOVAC Maeva – Le bisphénol A en médecine bucco-dentaire : aspects toxicologiques.

Nancy 2019 : 63 pages. 13 figures ; 2 tableaux

Th : Chir.- Dent : Nancy 2019

Mots clés :

- Bisphénol A,
- Perturbateur endocrinien,
- Toxicologie,
- Médecine bucco-dentaire
- Matériau dentaire.

Résumé :

Le bisphénol A ou BPA est connu comme perturbateur endocrinien depuis les années 1990. On peut en retrouver dans beaucoup de nos matériaux de restaurations.

Le but de cette thèse d'exercice sera, après avoir identifié les sources de BPA en médecine bucco-dentaire, d'effectuer une revue narrative qui permettra de mettre en évidence les risques pour nos patients et pour l'équipe du chirurgien-dentiste. Enfin, nous proposerons une fiche informative pour le praticien et/ou son équipe concernant les risques d'exposition ainsi qu'une procédure pour diminuer l'exposition des patients, ainsi qu'une fiche-conseil pour informer le patient.

Membres du jury :

Pr. J.-M. MARTRETTE Professeur des Universités Président

Dr. K. YASUKAWA Maître de Conférences des Universités Directeur de Thèse

Dr. C. EGLOFF-JURAS Maître de Conférences des Universités Juge

Dr. A. BAUDET Assistant Hospitalo-Universitaire Juge

Adresse de l'auteur :

KOVAC Maeva
19, avenue de Provence
89000 AUXERRE