



HAL
open science

Les perturbateurs endocriniens dans les matériaux de restauration coronaire en odontologie conservatrice

Thiébaud Rostoucher

► **To cite this version:**

Thiébaud Rostoucher. Les perturbateurs endocriniens dans les matériaux de restauration coronaire en odontologie conservatrice. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. hal-04042813

HAL Id: hal-04042813

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042813>

Submitted on 23 Mar 2023

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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>

**ACADEMIE NANCY-METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE NANCY**

Année 2022

N° 12445C

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

Présentée et soutenue publiquement le 30/05/2022

par

Thiébaud ROSTOUCHER

Né le 22 avril 1995 à Forbach (57)

**Les perturbateurs endocriniens dans les matériaux de
restauration coronaire en odontologie conservatrice**

Composition du jury :

Président : Pr Marc ENGELS-DEUTSCH

Membres : Dr Kazutoyo YASUKAWA

Dr Vanessa MOBY-STUTZMANN

Dr Bernard BLECHSCHMIDT (invité)

Directeur de thèse : Pr Marc ENGELS-DEUTSCH

« 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 : Docteur Kazutoyo YASUKAWA

Vice-Doyens : Dr Charlène KICHENBRAND – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Marin VINCENT

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

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

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

Souligné : responsable de département

* temps plein

Mis à jour le 1^{er} mars 2022

À notre président de jury,

Monsieur le Professeur Marc ENGELS-DEUTSCH,

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'université Louis Pasteur de Strasbourg en sciences odontologiques

Habilité à diriger des recherches

Professeur des universités – praticien hospitalier

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

*Nous vous remercions pour vos qualités humaines et pédagogiques mises en
exergue tout au long de ce cursus, avec un enthousiasme certain pour le partage de
vos connaissances. Soyez assuré de notre profonde gratitude.*

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre plus grand respect.

À notre juge,

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

Doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans notre jury de thèse.
Nous vous sommes reconnaissant pour la disponibilité et la bienveillance dont vous
avez toujours fait preuve.
Que cette thèse soit le témoignage de notre gratitude la plus sincère.*

À notre juge,

Madame le Docteur Vanessa MOBY-STUTZMANN,

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'université Henri Poincaré en Ingénierie cellulaire et tissulaire

Maître de conférences – praticien hospitalier

Habilitée à diriger des recherches

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury
de thèse.*

*Soyez assurée de notre gratitude pour avoir pu bénéficier de votre savoir pendant
ces années d'étude.*

Que cette thèse témoigne de nos plus sincères remerciements.

À notre juge et invité,

Monsieur le Docteur Bernard BLECHSCHMIDT,

Docteur en chirurgie dentaire

Nous vous remercions d'avoir accepté de compter parmi les membres de notre jury.

Nous vous sommes reconnaissant pour votre accueil chaleureux au sein de votre cabinet et pour tous les précieux conseils que vous nous avez prodigués.

Vous trouverez, je l'espère, dans ce travail, l'expression de notre profonde gratitude.

Sommaire

Sommaire	9
Liste des figures	12
Liste des tableaux.....	13
Liste des abréviations.....	14
1. Introduction.....	16
2. Les matériaux utilisés pour les restaurations coronaires en odontologie conservatrice	17
2.1. Par méthode directe.....	17
2.1.1. L' amalgame dentaire	17
2.1.2. Résines composites.....	19
2.1.3. Systèmes adhésifs amélo-dentaires	23
2.1.4. Les ciments verres ionomères (CVI).....	26
2.1.5. Les ciments verres ionomères modifiés par adjonction de résine (CVIMAR).....	28
2.2. Par méthode indirecte	29
2.2.1. Les inlays et onlays.....	29
2.2.2. Inlays/ Onlays en or et alliages d'or	31
2.2.3. Inlays/ Onlays en alliage métallique non précieux	33
2.2.4. Inlays/ Onlays en céramique.....	34
2.2.5. Inlays/ Onlays en résine composite	36
2.3. Les perturbateurs endocriniens contenus dans les matériaux de restauration coronaire en odontologie conservatrice	39
2.3.1. Les monomères de résine	39
2.3.2. Bisphénol A.....	42
2.3.3. Fluor.....	45
2.3.4. Le mercure	46
2.3.5. Les autres métaux : nickel, cobalt, chrome.....	52

3.	Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens présents dans les matériaux de restauration coronaire utilisés en odontologie conservatrice.....	54
3.1.	Le système endocrinien	54
3.2.	Modes d'action des perturbateurs endocriniens	56
3.3.	Effets sur l'organisme.....	57
3.3.1.	Troubles endocriniens.....	57
3.3.1.1.	Le mercure	57
3.3.1.2.	Le bisphénol A.....	61
3.3.1.3.	Les monomères de résine.....	65
3.3.2.	Autres effets.....	66
3.3.2.1.	Effets sur le système nerveux	66
3.3.2.2.	Impact sur le système immunitaire	68
3.3.2.3.	Impact sur le système urinaire	71
3.3.2.4.	Impact sur le système reproducteur et la reproduction	71
3.3.2.5.	Effet cancérigène, génotoxicité et cytotoxicité	72
3.4.	Effets sur la sphère oro-faciale	75
3.4.1.	Effet sur les tissus dentaires	75
3.4.2.	Effet sur le microbiote buccal.....	76
3.4.3.	Effet sur les glandes salivaires	77
3.4.4.	Réactions muqueuses localisées.....	78
3.5.	Relation dose / effet	80
3.5.1.	Existence d'une dose seuil	80
3.5.2.	Effet cocktail.....	81
4.	Un problème de santé publique entraînant des coûts économiques.....	86
5.	Quelles solutions pour diminuer l'exposition aux perturbateurs endocriniens ?.	91
5.1.	Par des mesures gouvernementales	91
5.2.	Par l'utilisation de nouveaux matériaux :.....	91

5.2.1.	Les ormocers	91
5.2.2.	Les siloranes.....	92
5.2.3.	Les alcasites	94
5.3.	Par une mise en œuvre rigoureuse :.....	95
5.3.1.	Champ opératoire	96
5.3.2.	Respect du protocole de photo-polymérisation.....	97
5.3.3.	Finition	98
6.	Conclusion.....	99
	Bibliographie.....	101

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique des différentes étapes de la polymérisation des résines composites (Raskin, 2009)	20
Figure 2: Localisation des glandes endocrines (Ben A., 2015)	54
Figure 3: Représentation schématique du mécanisme d'action des hormones hydrophiles (Gaspard, 2018)	55
Figure 4: Représentation schématique du mécanisme d'action des hormones hydrophobes (Gaspard, 2018).....	55
Figure 5: Représentation schématique des notions d'agoniste et d'antagoniste (Bengeloun, 2015)	56
Figure 6: Régulation de la fonction thyroïdienne (Ben A., 2015).....	59
Figure 7: Anatomie de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Ben A., 2015)	60
Figure 8: Régulation des sécrétions du cortex surrénal (Ben A., 2015).....	64
Figure 9: Représentations schématiques de courbes dose-réponse monotones et non monotones (Science Étonnante, 2013)	80
Figure 10: Représentation schématique du processus de polymérisation des siloranes (Sakaguchi et coll., 2019)	93
Figure 11: Isolation d'une préparation en vue du collage d'un onlay en céramique par la mise en place d'une digue avec crampons (Magneville, 1990)	96
Figure 12: Isolation de plusieurs préparations à l'aide d'une digue, de crampons et de ligatures au fil de soie (Magneville, 1990)	97

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des différents types de matériaux de restauration en odontologie conservatrice (Megly, 2007).....	38
Tableau 2 : Exemples d'allergènes connus contenus dans les résines composites et CVIMAR (Rodríguez-Farre, 2016).....	71
Tableau 3: Tableau récapitulatif des effets des matériaux d'obturation sur la sphère oro-faciale.....	83
Tableau 4: Tableau récapitulatif des effets des perturbateurs endocriniens sur l'organisme	85

Liste des abréviations

4-META	4-méthacryloyloxyéthyl trimellitate anhydre
ACTH	Corticotrophine
ADA	American Dental Association
Ag	Argent
Al	Aluminium
Al ₂ O ₃	Verre d'alumine
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
Au	Or
AXP	Arc xénon plasma
Ba	Baryum
BBP	Phtalate de benzyle et de butyle
BHT	Hydroxytoluène butylé
Bis-GMA	Bisphenol A glycidyl methacrylate
Bis-EMA	Bisphenol A diglycidyl methacrylate ethoxylate
Bis-DMA	Bisphénol A diméthacrylate
Bis-PMA	Bisphénol A polyéthylène diméthacrylate
BPA	Bisphénol A
C	Carbone
Ca	Calcium
CaF ₂	Fluorure de calcium
CCN	Cellules des Crêtes Neurales
CFAO	Conception et Fabrication Assistées par Ordinateur
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
Co	Cobalt
CPOX	Coproporphyrinogène oxydase
Cr	Chrome
Cu	Cuivre
CVI	Ciment Verre Ionomère
CVIMAR	Ciment Verre Ionomère Modifié par Adjonction de Résine
DCP	Phtalate dicyclohexyl
DEGMA	Diéthylène glycol diméthacrylate
DHT	Dose hebdomadaire tolérable
DMAEMA	Diméthyl-aminoéthyl-méthacrylate
DMPA	Dimethylolpropionic acid
DMPT	Dimethyl propiothetin
EE2	Éthinylestradiol
EFSA	European Food Safety Authority
EGDMA	Ethylène glycol diméthacrylate
EPA	Agence américaine de protection de l'environnement
EPI	Équipement de protection individuelle
F	Fluor
Ga	Gallium
GH	Growth hormone ou hormone de croissance
GST	Glutathion S-transférase
HBMP	2-hydro-4-méthoxybenzophénone
HCSC	High Copper Single Composition

HEMA	Hydroxyethyl-methacrylate
Hg	Mercure
IC50	Concentration inhibitrice médiane
IMC	Indice de masse corporelle
In	Indium
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
Ir	Iridium
IR	Infrarouge
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LED	Diodes électroluminescentes
LXR	Liver X Receptor
MDP-10	Méthacryloyloxydecyl Dihydrogen Phosphate
MIH	Hypominéralisation molaire et incisive
MMA	Méthacrylate de méthyle
Mo	Molybdène
MO	Mésio-occlusal
MOD	Mésio-occluso-distal
M&R	Mordançage et rinçage
NAG	N-acetyl- β -glucosaminidase
Ni	Nickel
OD	Occluso-distal
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAPIM	Prothèse Amovible Partielle à Infrastructure Métallique
p.c.	Poids corporel
Pd	Palladium
Pt	Platine
PPAR γ	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
PRL	Prolactine
PXR	Pregnane X Receptor
QI	Quotient intellectuel
QTH	Quartz-tungstène-halogène
Rh	Ruthénium
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SAM	Système Auto-Mordançant
SiO ₂	Verre de silice
Sn	Étain
T3	Triiodothyronine
T4	Tetra iodothyronine ou thyroxine
TEGDMA	Triéthylène glycol diméthacrylate
TNC	Transnonachlor
TRH	Thyreo releasing hormone ou thyrolibérine
TSH	Thyréostimuline
UDMA	Urethane Diméthacrylate
UE	Union Européenne
UV	Ultraviolet
Zn	Zinc

1. Introduction

Un perturbateur endocrinien est, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « une substance chimique d'origine naturelle ou synthétique, étrangère à l'organisme et susceptible d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien, c'est-à-dire des cellules et organes impliqués dans la production des hormones et leur action sur les cellules dites « cibles » via des récepteurs. Les perturbateurs endocriniens dérèglent le fonctionnement hormonal des organismes vivants, et ont ainsi des effets néfastes sur l'environnement et sur la santé humaine. » (OMS, 2002).

Ils représentent, de fait, un problème majeur de santé publique, responsables d'importantes dépenses annuelles de santé au sein de l'Union Européenne (Bellanger et coll., 2015 ; Hauser et coll., 2015 ; Hunt et coll., 2016 ; Legler et coll., 2015).

La profession dentaire est multiples fois concernée par cette problématique, plusieurs composés identifiés comme perturbateurs endocriniens étant rencontrés dans les matériaux à usage dentaire. Parmi ces matériaux, l'amalgame a fait l'objet de nombreuses controverses, voyant même son usage être très restreint. Si les matériaux utilisés en alternative ne font pour l'instant pas l'objet de mesures restrictives, cela ne signifie pas pour autant que leur usage ne représente aucun danger sanitaire. Il convient dès lors de mettre en œuvre tous les moyens à notre disposition pour en limiter la dispersion, et donc l'exposition de nos patients, par mesure de précaution.

Nous commencerons par une brève présentation des matériaux utilisés en odontologie conservatrice, à la fois par méthode directe et indirecte. Puis, l'enjeu de ce travail sera d'identifier quels sont les perturbateurs endocriniens présents dans ces matériaux de restaurations coronaires en odontologie conservatrice, d'évaluer leurs niveaux d'exposition pour les patients ainsi que pour l'équipe dentaire et d'étudier leurs mécanismes d'action sur l'organisme. Nous évaluerons ensuite les coûts engendrés par l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens. Enfin, nous proposerons des solutions permettant de diminuer l'exposition des patients au cours de nos pratiques.

2. Les matériaux utilisés pour les restaurations coronaires en odontologie conservatrice

2.1. Par méthode directe

Les restaurations en méthode directe sont réalisées directement en bouche par le chirurgien-dentiste, et présentent l'avantage de pouvoir être réalisées très rapidement, le plus souvent immédiatement à la suite de l'éviction de la lésion carieuse. Leur mise en œuvre est souvent plus simple et leur coût réduit par rapport aux restaurations en méthode indirecte. Il est en revanche plus difficile de reproduire fidèlement l'anatomie des dents, en particulier la forme des cuspidés, ainsi que les points de contact avec les dents adjacentes. Les divers matériaux employés pour cette méthode de restauration sont décrits ci-dessous.

2.1.1. L'amalgame dentaire

L'amalgame dentaire est utilisé depuis plus de 150 ans pour le traitement des lésions carieuses dentaires, en particulier pour le traitement des lésions de grande étendue en secteur postérieur, en raison de ses excellentes propriétés mécaniques et de sa durabilité. Il présente toutefois l'inconvénient de ne pas être esthétique. En outre, sa mise en œuvre nécessite de préparer la cavité selon des formes géométriques bien particulières, permettant d'assurer sa rétention de façon purement mécanique. Ces formes de préparation sont très mutilantes pour la dent, elles nécessitent en effet de tailler et donc d'éliminer des tissus sains (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Composition

Plusieurs générations d'amalgames de compositions variables se sont succédées ; ceux qui sont employés de nos jours sont composés à environ 50% de mercure (Hg) et 50% de particules d'alliages métalliques, les principaux étant l'argent (Ag), le cuivre (Cu) et l'étain (Sn), et les composants mineurs étant le fluor (F), l'indium (In), le palladium (Pd), le platine (Pt) et le zinc (Zn) (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2017).

- Réaction de prise

Le mercure sous forme liquide est mélangé avec les particules des autres éléments métalliques sous forme de poudre formant alors une pâte d'alliages multiphasés, se solidifiant à température ambiante.

On observe trois phases successives :

- L'imprégnation : le mercure diffuse dans l'alliage.
- L'amalgamation : le mercure réagit avec les éléments métalliques.
- La cristallisation : formation d'une substance cristalline complexe, et durcissement clinique (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Controverses liées à l'usage de ce matériau

L'exposition de la population générale au mercure est principalement due à la consommation de poisson (méthylmercure et mercure inorganique dans une moindre mesure) et aux obturations à l'amalgame dentaire (vapeur de mercure élémentaire, mercure inorganique). Le mercure élémentaire, organique et inorganique est toxique pour l'homme et les animaux de laboratoire, les mécanismes et le degré de toxicité étant différents selon les formes de mercure. Une variation individuelle de la réponse au mercure a pu être démontrée. L'âge joue également un rôle, dans la mesure où le cerveau en développement est plus sujet aux effets toxiques du mercure (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Des vapeurs de mercure peuvent être libérées par les restaurations à l'amalgame lors de la mastication, du brossage des dents ou des parafunctions comme le bruxisme. La quantité ainsi libérée est dépendante notamment du nombre d'amalgames, de leur taille, de leur localisation sur les dents, de leur ancienneté, et de la texture des aliments mastiqués ; et leur absorption ou inhalation est dépendante des habitudes masticatoires et respiratoires de l'individu (respirateur nasal ou buccal), ainsi que de son poids corporel (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

La toxicité du mercure associée au méthylmercure, sous sa forme élémentaire (vapeur) ou sous sa forme inorganique est bien documentée. La question demeure de savoir si l'exposition au mercure provenant des amalgames dentaires peut avoir des effets néfastes sur la santé, notamment des maladies neurologiques et rénales, des déficits neuropsychologiques ou d'autres effets moins clairement définis, tels que la fatigue chronique, les troubles de la mémoire et la dépression (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

2.1.2. Résines composites

Les résines composites à usage dentaire sont apparues dans les années 1960, et ont été développées entre autres pour pallier les insuffisances esthétiques des matériaux préexistants. Depuis, le nombre de références commercialisées n'a cessé d'augmenter ; on trouve ainsi plus de 200 résines composites différentes, commercialisées par plus d'une quarantaine de fabricants (Raskin, 2009).

- Composition

Un composite est défini comme un matériau composé de deux ou plusieurs phases distinctes ; ainsi, les résines composites à usage dentaire sont constituées de charges minérales, telles que le verre de silice (SiO_2), le verre d'alumine (Al_2O_3) et des combinaisons de verre et de fluorure de sodium, noyés dans une matrice organique résineuse (monomères). La cohésion entre les deux matériaux est assurée par un silane, qui est un agent de couplage. La radio-opacité des résines composites est obtenue par l'ajout de fluorure de baryum, strontium, lithium ou d'ytterbium (O'brien, 2002 ; Raskin, 2009 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Les résines composites sont le plus souvent classées en fonction de la distribution et du pourcentage en volume des charges minérales. Ce dernier varie considérablement entre les différents matériaux. Par exemple, dans un composite à macro-remplissage hybride, le volume des charges occupe 50 à 80 % du poids du composite, tandis que dans un composite à micro-remplissage, il se limite à environ 35 à 50 % du poids.

La taille des particules a également considérablement évolué, allant 100 μm dans certains composites *Macrofill* à 5 nm dans les composites *Nanofill* apparus ultérieurement. Les composites hybrides contiennent un mélange de charges de tailles différentes (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

La phase organique comprend la résine matricielle, les abaisseurs de viscosité, l'amorceur de polymérisation et divers additifs. La matrice résineuse fait office de liant entre les charges, et détermine la solubilité de la résine, sa rétraction de prise, ses propriétés mécaniques et son coefficient d'expansion thermique notamment (Raskin, 2009).

La matrice est composée de monomères de di-méthacrylates, dérivés du Bisphenol A glycidyl methacrylate (Bis-GMA) et des polyuréthanes, ce qui permet une compatibilité entre toutes les résines composites et les systèmes adhésifs. Pour réduire l'absorption d'eau et la sensibilité à l'humidité, les fabricants utilisent également des dérivés du Bis-GMA (par exemple : Bisphenol A diglycidyl methacrylate ethoxylate (Bis-EMA), Bisphénol A diméthacrylate (Bis-DMA), Bisphénol A polyéthylène diméthacrylate (Bis-PMA)). Pour augmenter les propriétés mécaniques et diminuer la rétraction de prise, les monomères sont pré-polymérisés en oligomères (Raskin, 2009).

Du fait de leur haut poids moléculaire, ces monomères sont très visqueux, et l'addition d'un trop grand nombre de charges amène à un matériau ayant une consistance trop épaisse pour une utilisation en clinique. C'est pourquoi sont ajoutés d'autres monomères à faible viscosité, tels que le méthacrylate de méthyle (MMA), l'éthylène-glycol-diméthacrylate (EGDMA), le diéthylène-glycol-diméthacrylate (DEGMA) ou le triéthylène-glycol-diméthacrylate (TEGDMA) qui est le plus utilisé (Raskin, 2009).

- Réaction de prise

La polymérisation des résines composites est permise par la décomposition d'un amorceur en radicaux libres, sous l'action d'un activateur, c'est ce que l'on appelle la phase d'initiation ou l'amorçage. Les radicaux libres, au contact des monomères, forment des molécules activées, qui vont à leur tour activer d'autres monomères, conduisant ainsi à une réaction de polymérisation en chaîne (Raskin, 2009) (Figure 1).



Figure 1: Représentation schématique des différentes étapes de la polymérisation des résines composites (Raskin, 2009)

Les principaux activateurs pour les résines chémo-polymérisables sont des amines : le Dimethyl propiothetin (DMPT), le para-amino-acétate de méthyle et dérivés, ainsi que l'acide para-toluène-sulfonique, les thio-urées et l'acide ascorbique. Les principaux

amorceurs sont le peroxyde de benzoyle, l'hydroperoxyde de cumène et le tributylhydroperoxyde (Raskin, 2009).

Les résines photo-polymérisables sont activées par des photons d'une certaine longueur d'onde. L'amorceur est une amine tertiaire : le diméthyl-aminoéthyl-méthacrylate (DMAEMA), couplé à un photo-initiateur. Chaque photo-initiateur a son spectre d'absorption de rayonnement unique, c'est-à-dire que seuls les photons de longueurs d'onde spécifiques sont absorbés et à des degrés différents. Le plus courant est la camphorquinone qui absorbe la lumière visible entre 400-500 nm avec un pic d'absorption à 468 nm. La Lucirin® TPO et le phényl-propanedione sont des amorceurs dont le pic d'absorption est proche des ultraviolets, mais ils ne sont plus utilisés depuis plusieurs années (Raskin, 2009).

Les principaux avantages des résines composites photopolymérisables par rapport aux résines chémozopolymérisables sont basés sur le fait qu'il n'est pas nécessaire de mélanger soi-même les composants, ce qui se traduit principalement par une porosité moindre, un meilleur contrôle du durcissement, un temps de prise moindre et une facilité de mise en place. Actuellement, presque toutes les résines composites sont vendues sous forme de pâte pré-conditionnée (en tube ou en capsule), dont le durcissement se produit par photo-polymérisation (Krämer et coll., 2008 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Composés des résines composites et controverses

Les résines composites contiennent un certain nombre d'additifs supplémentaires, tels que des stabilisants et des oxydes inorganiques, ainsi que des pigments qui sont ajoutés pour créer une gamme de différentes nuances de composites. Elles contiennent également une grande variété d'autres composants, mais les données sur la composition du produit et la caractérisation chimique sont actuellement considérées comme des informations commerciales confidentielles et ne sont généralement pas accessibles au public. De plus, la composition varie d'un fabricant à l'autre, et les molécules employées sont donc susceptibles d'interagir différemment avec les structures environnantes. Les caractéristiques d'exposition sont difficiles à déterminer, compte tenu du faible volume des matériaux utilisés et du temps de séjour réduit des produits chimiques participant à la réaction de prise dans l'organisme. La composition

chimique des résines une fois durcies est généralement radicalement différente de celle avant la prise.

Les données disponibles concernant la toxicité des monomères utilisés dans les résines composites à usage dentaire sont limitées. On observe des différences majeures dans les degrés de cytotoxicité entre les différents matériaux composites. La plupart des matériaux n'ont montré qu'une cytotoxicité légère, comparable ou inférieure à celle de l'amalgame. Ces données sont, pour la plupart, issues d'études menées dans des systèmes *in vitro*, et se concentrent sur la toxicité génétique et la cytotoxicité pour les fibroblastes gingivaux (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Du fait du processus de polymérisation impliquant le plus souvent l'absorption de photons par le matériau, une partie des monomères de résine est susceptible de ne pas participer à la réaction de polymérisation, ceux-ci se retrouvent alors piégés au sein du matériau durci, pouvant dès lors interagir avec les tissus environnants. Ainsi, entre 15 et 50% des groupes méthacrylates peuvent rester libres et contribuer à des effets cytotoxiques majeurs dans les études *in vitro*. Ces effets peuvent également varier en fonction de la perméabilité et de l'épaisseur de dentine résiduelle, cette dernière étant capable d'absorber les monomères libres, contribuant donc à réduire la cytotoxicité du matériau. La formation de dentine tertiaire et sclérotique, ainsi que l'oblitération des *tubuli* dentinaires sont très variables selon les individus et donc difficilement prédictibles et contrôlables pour le praticien. C'est pourquoi la formulation des matériaux a constamment été améliorée afin d'obtenir des degrés de conversion supérieurs (Ferracane, 1994 ; Bouillaguet et coll., 1998 ; Stanislawski et coll., 1999 ; Galler et coll., 2005).

Certains composants peuvent être libérés par dégradation ou érosion des résines par hydrolyse ou par catalyse enzymatique. Les estérases non spécifiques, l'estérase dérivée de la salive humaine et la pseudo-cholinestérase peuvent également catalyser la biodégradation de la résine composite. Il en va de même pour les estérases bactériennes qui peuvent jouer un rôle actif dans la dégradation des adhésifs et des composites, augmentant alors le risque de percolation bactérienne et la libération de produits issus de ces matériaux. Cet effet est variable selon les espèces bactériennes présentes et les matériaux employés (Geurtsen, 2000 ; Jaffer et coll., 2002 ; Finer et

coll., 2004 ; Finer et Santerre 2004 ; Kermanshahi et coll., 2010 ; Shokati et coll., 2010 ; Bourbia et coll., 2013 ; Li et coll., 2014).

Il a également été montré que la couche superficielle non polymérisée observée à la surface des résines composites exposée à l'oxygène pendant la polymérisation était riche en formaldéhyde, qui en soi est un facteur supplémentaire de toxicité cellulaire. Le formaldéhyde est très probablement généré par une oxydation de groupements méthacrylates insaturés (Oysaed and Ruyter, 1988 ; Schmalz, 1998).

Récemment, l'attention a été attirée sur une autre source d'exposition pour les patients et le personnel dentaire, avec de possibles effets toxicologiques : la formation de nanoparticules lors de la mise en place ou la dépose des obturations en résine composite. Des blocs ont été formés à partir de différentes résines composites actuellement utilisées, puis fraisés avec une fraise diamantée et les aérosols ainsi formés ont été analysés. De petites particules de poussière respirables ont été trouvées et le rapport des particules de poussière < 1 µm à celles > 1 µm variait entre 3 :1 et 9 :1 (Van Landuyt et coll., 2012).

Cela a été confirmé dans une étude récente de Bogdan et coll. de 2014, montrant que des nanoparticules étaient générées lors de la mise en forme de matériaux indépendamment de la quantité et de la taille des particules de charge. Les mesures d'exposition dans une clinique dentaire ont révélé des concentrations maximales élevées de nanoparticules dans la zone respiratoire du dentiste et du patient, en particulier lors de traitements esthétiques antérieurs ou de traitements de dents restaurées avec de gros volumes de résines composites. L'analyse des particules générées a confirmé que tous les composites testés, y compris les composites conventionnels et les nano-composites libèrent des particules nanométriques en suspension dans l'air (Van Landuyt et coll., 2012 ; Bogdan et coll., 2014).

2.1.3. Systèmes adhésifs amélo-dentinaires

- Définition

Afin d'assurer l'adhésion des résines composites et des restaurations réalisées en méthode indirecte, il est nécessaire d'utiliser un système adhésif permettant de former un lien entre les tissus dentaires et les biomatériaux idéalement étanche.

Ces adhésifs contiennent des monomères de résine susceptibles de pénétrer les micro-anfractuosités de l'émail et de la dentine avant de se lier par polymérisation au matériau de restauration, assurant alors une adhésion d'ordre micromécanique (Degrange et Pourreyron, 2009).

Lors du fraisage dentaire, les débris d'usinage forment une couche de boues dentinaires venant recouvrir les surfaces (*smear layer*, en anglais). Cette couche se compose d'hydroxyapatite et de protéines, et abrite également des bactéries. Son épaisseur varie selon la granulométrie des fraises utilisées (1 à 3 μm en moyenne). Afin d'éliminer ou de stabiliser les boues dentinaires, la procédure de collage de chaque système adhésif débute par l'application d'un traitement acide. Ce traitement acide permet également de créer des micro-rugosités et micro-porosités à la surface de l'émail et de la dentine pour permettre l'infiltration des monomères (Degrange et Pourreyron, 2009).

- Classification

Il existe deux grandes classes d'adhésifs :

- Les systèmes M&R nécessitant un mordantage suivi d'un rinçage avant leur application
- Les systèmes auto-mordants (SAM) pouvant être appliqués sans traitement préalable de la surface

Chacun de ces systèmes présente deux subdivisions, on a ainsi les M&R III (en trois temps), les M&R II (en deux temps), les SAM II et les SAM I (Degrange et Pourreyron, 2009).

- Les systèmes M&R III

La première étape de collage avec un système M&R III est le mordantage de la surface à coller. On utilise pour cela une solution ou un gel d'acide, le plus souvent de l'acide (ortho)phosphorique. Il est ensuite rincé abondamment pour une durée égale à celle de son application, puis la surface est séchée.

La deuxième étape consiste en l'application d'un primaire d'adhésion. Le *primer* est un liquide qui permet, soit de maintenir le réseau de collagène suffisamment poreux, soit de permettre sa ré-expansion s'il a été collapsé lors du séchage. Les primaires contiennent de l'eau, des monomères de résine hydrophiles, ainsi que des solvants

organiques. L'Hydroxyethyl-methacrylate (HEMA) est le monomère le plus couramment employé car c'est le seul à être totalement soluble dans l'eau.

La troisième et dernière étape est celle de l'application de la résine adhésive, pénétrant les *tubuli* dentinaires et s'infiltrant dans le réseau de collagène inter- et péri-tubulaire. Si toutes les étapes ont été réalisées de façon optimale, on obtient alors, après polymérisation, la formation d'une interphase adhérente et étanche entre le composite et la dentine intacte (Degrange et Pourreyron, 2009).

- Les systèmes M&R II

Les systèmes M&R II se présentent sous la forme d'un seul flacon regroupant à la fois les éléments du primaire et la résine adhésive. Leur mise en œuvre est donc plus simple, le protocole de collage ne nécessite alors plus que l'étape de mordantage-rinçage et l'application du système adhésif. Ce sont ces systèmes qui sont le plus souvent employés dans les restaurations directes à la résine composite (Degrange et Pourreyron, 2009).

- Les systèmes auto-mordançants

Ces systèmes incluent de l'eau qui est nécessaire pour activer le potentiel d'ionisation des monomères fonctionnels acides qu'ils contiennent. Ces monomères déminéralisent simultanément l'émail et la dentine et participent à la polymérisation, il n'est donc pas nécessaire de rincer les SAM après application (Degrange et Pourreyron, 2009).

- Les systèmes SAM II

Ces systèmes nécessitent dans un premier temps l'application d'un primaire acide, appelé *self-etching primer* en anglais. Ce primaire remplace l'action de l'acide phosphorique des systèmes M&R en déminéralisant les tissus dentaires avant de s'y infiltrer. Puis on vient le recouvrir d'une résine adhésive similaire à celle des systèmes M&R III (Degrange et Pourreyron, 2009).

- Les systèmes SAM I

Les SAM I regroupent tous les éléments du mordantage, du primaire et de l'adhésif en un seul produit, ils simplifient donc grandement la procédure de collage (Degrange et Pourreyron, 2009).

2.1.4. Les ciments verres ionomères (CVI)

- Historique

Les ciments verres ionomères ont été mis au point par Wilson et Kent en 1972 pour pallier les inconvénients des silicates de résines utilisés jusqu'alors pour les restaurations en secteur antérieur (Attal, 2009).

- Composition

Dans leur forme traditionnelle, les CVI se présentent sous la forme d'un liquide (acide) et d'une poudre (base) à malaxer afin de provoquer une réaction acide-base amenant la prise du ciment. La poudre est composée d'alumine, de silice et de fluorure de calcium (CaF_2) ; c'est donc un fluoro-alumino-silicate, de composition chimique $\text{Al}_2\text{SO}_3\text{-SiO}_2\text{-CaF}_2$. Elle est obtenue par cuisson d'alumine et de silice entre 1050°C et 1350°C , avec un flux de fluorure de calcium et de sodium, d'aluminium et de phosphate. Ce composé est brutalement refroidi, formant un verre qui est alors broyé pour obtenir une poudre de granulométrie allant jusqu'à $30\text{-}40\ \mu\text{m}$ (Attal, 2009).

Le liquide est une solution d'acide polyalkénoïque, qui est un copolymère d'acide acrylique et d'acide itaconique. S'y ajoutent, dans certains produits, l'acide maléique ou l'acide tricarboxylique, qui permettent de moduler la viscosité. Un acide polyalkénoïque possède de nombreuses fonctions carboxy (COOH ou COO^- , selon le pH) qui vont jouer un rôle dans la formation du sel de polyalkénoate métallique, et donner les propriétés adhésives des CVI. Le liquide contient également de l'acide tartrique permettant de diminuer la viscosité du gel et d'augmenter le temps de manipulation tout en accélérant le durcissement du CVI (Attal, 2009).

Dans certains produits, l'acide est déshydraté et mélangé directement à la poudre de verre ; dans ce cas le liquide est remplacé par de l'eau distillée, permettant de réhydrater l'acide pour démarrer la réaction de prise (Attal, 2009).

En plus de la présentation sous forme de poudre-liquide et de poudre-eau comme décrites ci-dessus, les CVI existent également sous forme de capsules pré-dosées ; le mélange est alors réalisé à l'aide d'un vibreur (Attal, 2009).

- Réaction de prise

Lors du mélange du ciment, l'acide polyacrylique réalise une attaque sur le verre, ce qui conduit à la libération d'ions F⁻, ainsi que d'ions métalliques de calcium (Ca⁺⁺, issus du fluorure de calcium) et d'aluminium (Al³⁺, issus de l'alumine) ; c'est la phase de relargage ionique. C'est pendant cette phase, lorsque les groupements carboxy sont encore libres, que les propriétés adhésives sont les meilleures. Ces ions Ca⁺⁺ et Al³⁺ se lient alors aux anions carboxyles des molécules de copolymère, formant des polyacrylates de calcium et d'aluminium. Il y a également libération d'acide silicique, entourant les particules de verre d'un gel silicique : c'est la phase de gélification, qui débute deux à trois minutes après le début du mélange, et dure environ cinq minutes. Puis vient la phase de durcissement, qui a lieu après la prise initiale et peut se poursuivre pendant plusieurs jours. On observe alors un relargage plus lent des ions Al³⁺, la matrice termine sa maturation. On obtient alors la forme finale du CVI avec un polysel entourant les particules de verre qui ont incomplètement réagi (Attal, 2009).

- Particularités

Contrairement aux résines composites, les CVI possèdent une liaison intrinsèque à la dent, ne nécessitant pas l'usage d'un adhésif. Cette adhésion se fait par interaction ionique entre les charges positives de l'hydroxyapatite des tissus dentaires et les charges négatives des polyacides. Afin d'optimiser cette adhésion, il est possible de préparer les surfaces dentaires à l'aide d'un acide polyacrylique à 10 ou 20%, ce qui aura pour effet d'éliminer la boue dentinaire produite par le fraisage, de légèrement déminéraliser l'émail et la dentine inter-tubulaire et de laisser une couche d'acide polyacrylique en surface, ce qui améliorera le mouillage du CVI (Attal, 2009).

2.1.5. Les ciments verres ionomères modifiés par adjonction de résine (CVIMAR)

- Définition

Les CVI traditionnels présentent plusieurs défauts majeurs, à savoir :

- Leur sensibilité à l'humidité et à la déshydratation,
- Leurs faibles propriétés mécaniques,
- La difficulté du polissage,
- L'impossibilité de les retoucher immédiatement après la pose.

Ainsi, de nouveaux ciments verres ionomères ont été mis au point : les ciments verres ionomères modifiés par addition de résine. En dentisterie restauratrice, on les trouve sous forme de capsules pré-dosées à placer dans un vibreur (Attal, 2009).

Tout comme les CVI traditionnels, ils se composent d'un verre de fluoro-alumino-silicate, d'un acide polyacrylique et d'eau auxquels ont été ajoutés des monomères de résine. On retrouve le plus souvent l'HEMA et le Bis-GMA. Les CVIMAR ont par conséquent des caractéristiques biologiques similaires à la fois à celles des résines composites et des CVI traditionnels (Attal, 2009 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Réaction de prise

Les CVIMAR ont une double réaction de prise, avec à la fois une réaction acide-base comme pour les CVI traditionnels, et une réaction de polymérisation radicalaire comme pour les résines composites. Cette dernière peut être initiée par la lumière (comme c'est le plus souvent le cas en dentisterie restauratrice) ou non (lorsqu'ils sont utilisés comme ciment de scellement prothétique). La prise initiale est due à la polymérisation de la résine, alors que la réaction acide-base se poursuit pendant plusieurs minutes (Attal, 2009).

- Particularités

Ces matériaux ont donc une matrice de polyacrylate et une matrice de résine qui s'interpénètrent, et sont liées entre elles par des liaisons hydrogène. La présence de monomères de résine en leur sein leur permet également de se lier aux résines composites (Attal, 2009).

Bien que les CVIMAR possèdent, tout comme les CVI, une capacité d'adhésion aux tissus dentaires, il est impératif de réaliser un traitement de surface de ces tissus à l'acide polyacrylique avant obturation afin d'obtenir de bonnes performances d'adhésion. Ceci va également permettre l'adhésion micromécanique grâce à la matrice résineuse ; de cette façon, les CVIMAR présentent une adhérence aux tissus dentaires supérieure à celle des CVI traditionnels (Attal, 2009).

2.2. Par méthode indirecte

Les restaurations en méthode indirecte sont réalisées à l'extérieur de la bouche du patient. Pour cela on réalise tout d'abord des empreintes des arcades dentaires, et donc des dents préparées pour accueillir la restauration, avec un matériau à empreinte, afin de les reproduire par le biais d'un modèle en plâtre. Le prothésiste peut ensuite fabriquer la prothèse sur ce modèle. Ces dernières années ont vu l'essor d'une nouvelle technique : les empreintes optiques à l'aide de caméras intrabuccales ; les arcades sont alors reproduites numériquement sur un ordinateur. L'empreinte numérique peut ensuite être envoyée au prothésiste qui en réalisera l'impression 3D avant de confectionner la prothèse, ou alors la prothèse peut être directement conçue sur ordinateur et fabriquée par une machine-outil.

2.2.1. Les inlays et onlays

- Définition

Les inlays et onlays sont utilisés depuis des décennies en dentisterie conservatrice pour restaurer les dents postérieures. Ils constituent une étape intermédiaire entre les restaurations en méthode directe et les couronnes, en recréant une anatomie occlusale idéale, ainsi que de bons points de contact, tout en permettant l'économie tissulaire (Panchal et coll., 2011).

Les inlays sont des restaurations qui ne recouvrent pas les cuspidés. Ils sont indiqués pour les dents vitales présentant des cavités de classe II : mésio-occlusales (MO), occluso-distales (OD), mésio-occluso-distales (MOD) avec préservation des parois dentaires. Actuellement, ce type de cavité est le plus souvent obturé en méthode directe (Veneziani, 2017).

Les onlays recouvrent partiellement les cuspides, sans s'étendre à toute la face occlusale. Ils sont indiqués dans les cavités de classe II de grande étendue. Si la dent restaurée est dévitalisée, il est nécessaire qu'au moins une crête marginale et deux parois adjacentes soient encore intactes pour assurer la pérennité de l'onlay (Veneziani, 2017).

- Particularités

L'économie tissulaire a été permise grâce au développement des systèmes adhésifs à base de résine ; il n'est donc plus nécessaire de tailler des tissus dentaires sains pour assurer une rétention mécanique des restaurations (Panchal et coll., 2011).

Il convient toutefois de respecter quelques principes de préparation, en s'assurant par exemple de l'absence de contre-dépouilles ou encore en réalisant le scellement immédiat de la dentine en fond de cavité (*immediate dentin sealing*, en anglais) afin d'assurer la protection pulpaire (Knellesen et Degrange, 1987 ; Veneziani, 2017).

Ces restaurations partielles collées trouvent de nombreuses applications en odontologie conservatrice, parmi lesquelles :

- La reconstruction des surfaces occlusales.
- La restauration des dents fêlées.
- La restauration des dents postérieures ayant subi une perte de substance après un traumatisme.
- Le recouvrement cuspidien des dents dont au moins deux parois restent intactes.

Les inlays et onlays peuvent être fabriqués en alliages métalliques (précieux ou non), en céramique ou en résine composite (Panchal et coll., 2011).

- Adhésion aux tissus dentaires

Afin d'assurer un collage de bonne qualité, il est nécessaire d'utiliser une colle présentant des groupements chimiques aptes à adhérer à la fois à la restauration et à la dent. Ainsi, le MDP-10 (Méthacryloyloxydecyl Dihydrogen Phosphate) assure l'adhésion aux céramiques ; on le trouve par exemple dans le Panavia® à prise duale. L'adhésion aux métaux est permise par les groupements 4-META (4-méthacryloyloxyéthyl trimellitate anhydre), qui peuvent être trouvés dans le SuperBond® (Fron Chabouis et Marniquet, 2015).

2.2.2. Inlays/ Onlays en or et alliages d'or

- Historique

On trouve des écrits mentionnant l'utilisation de feuilles d'or pour l'obturation des cavités dentaires dès 1450. Le premier inlay en or serait né par la maladresse d'un praticien qui, en voulant polir une telle obturation, l'aurait délogée de la cavité. Plutôt que de reprendre son travail depuis le début, il aurait choisi de sceller cette obturation à l'aide d'un ciment. Ceci se serait déroulé au début du XVIII^e siècle, et le nom de ce praticien reste inconnu à ce jour. La technique a été améliorée par la suite par Ames et Swasey dans les années 1880 et consistait à brunir une matrice faite d'une fine couche d'or ou de platine avant de la remplir d'or. Cette méthode qui n'était que peu utilisée a cédé sa place à celle de Taggart, décrite pour la première fois en janvier 1907 (Vorhees, 1930).

La méthode de la coulée par maquette à la cire perdue consiste à réaliser dans un premier temps une maquette en cire de la restauration, puis de couler un moule avant de faire fondre la cire et d'injecter l'or en fusion dans le moule. Cette méthode a été une véritable révolution dans le domaine de la dentisterie restauratrice et s'est très vite répandue à travers le monde, et est toujours employée de nos jours pour fabriquer les diverses pièces prothétiques en alliages métalliques (Vorhees, 1930 ; Bogopolsky, 2020).

- Classification

L'American Dental Association (ADA) classe les alliages contenant de l'or en trois catégories :

- Hautement nobles (*high noble*, en anglais) : lorsque le taux de métaux nobles est supérieur ou égal à 60% en poids, avec un minimum de 40% d'or ;
- Nobles : avec un taux de métaux nobles supérieur ou égal à 25%, sans précision pour l'or ;
- Base métal : pour les alliages non précieux, avec un taux de métaux nobles inférieur à 25%.

Ces divers éléments modifient la structure et les propriétés physiques et mécaniques de l'alliage. Des variations de concentrations inférieures au millième de certains de ces composants peuvent suffire à modifier ces propriétés (Gregoire et Grosogeat, 2009).

- Composition

On trouve, parmi les constituants majeurs :

- L'or (Au) : Chimiquement inerte, il contribue à augmenter la résistance à la corrosion et confère également à l'alliage sa ductilité et sa densité.
- Le platine (Pt) : Également inerte chimiquement, il permet d'améliorer encore la résistance à la corrosion en s'additionnant à l'or et augmente également la dureté.
- Le palladium (Pd) : Son rôle est similaire à celui du platine, ainsi, il augmente la résistance à la corrosion et la dureté de l'alliage.
- L'argent (Ag) : Contribue à la ductilité de l'alliage. Chimiquement actif, il se corrode en présence de soufre.
- Le cuivre (Cu) : Permet d'augmenter la résistance mécanique et la dureté de l'alliage. Chimiquement très actif, il diminue la résistance à la corrosion, son utilisation doit donc être limitée.

Les constituants mineurs sont le ruthénium (Rh), l'iridium (Ir), le gallium (Ga), l'indium (In), l'étain (Sn) et le zinc (Zn) (Gregoire et Grosgeat, 2009).

- Particularités

La ductilité des alliages d'or leur permet de se déformer sans rupture sous les charges occlusales, limitant ainsi l'abrasion des dents antagonistes (Gregoire et Grosgeat, 2009).

Si, de nos jours, les inlays et onlays en alliages d'or ne sont plus que très peu utilisés en France, du fait de leur relatif aspect inesthétique, ainsi que du coût des matériaux, ils n'en demeurent pas moins des restaurations très performantes en termes de durabilité, grâce à leur résistance à la corrosion. Une étude publiée en 2018 et menée sur 656 inlays et onlays en or, placés en secteur prémolo-molaires, a en effet montré une survie de 77,4% de ces restaurations après 39 ans et 10 mois (Borgia et coll., 2018).

2.2.3. Inlays/ Onlays en alliage métallique non précieux

Les alliages métalliques non précieux constituent une alternative dans la fabrication de pièces prothétiques en limitant les coûts inhérents aux matériaux, tout en assurant de bonnes propriétés mécaniques (Gregoire et Grosogeat, 2009).

Les alliages nickel-chrome (Ni-Cr), également appelés « superalliages » ont été développé dans les années 1930 pour un usage industriel. Ils ont par la suite été utilisés à partir des années 1960 en odontologie pour confectionner les restaurations prothétiques fixées, qu'elles soient unitaires ou plurales. Ils présentent la particularité d'être inoxydables et résistants à haute température (Gregoire et Grosogeat, 2009).

Les alliages cobalt-chrome (Co-Cr), parfois désignés sous le nom commercial déposé « stellites » ont d'abord trouvé une première application dans la fabrication des châssis des prothèses amovibles partielles à infrastructure métallique (PAPIM). Leur usage s'est ensuite étendu à la confection de prothèses fixées entièrement métalliques et céramo-métallique, se substituant ainsi aux alliages Ni-Cr dont la toxicité et le risque d'allergies dues au nickel étaient mis en cause. Ils présentent une excellente rigidité pour une faible épaisseur, ainsi qu'une bonne tolérance biologique (Gregoire et Grosogeat, 2009).

Un article résumant les données expérimentales et épidémiologiques des composés du cobalt a pu montrer son activité cancérogène et génotoxique. Des preuves de tumeurs du système respiratoire induite par son inhalation chronique ont également été trouvées. Aucune preuve de cancérogénicité systémique pour ce même type d'exposition n'a en revanche été mise en évidence (Lison et coll., 2018).

Néanmoins, la passivité de ces alliages dans le milieu buccal est permise grâce au chrome, par la formation d'une fine pellicule d'oxyde recouvrant toute la surface de l'alliage. Le molybdène (Mo) présent dans les alliages Ni-Cr-Mo et Co-Cr-Mo confère une résistance supérieure à la corrosion dans des solutions acides, des solutions salines ou des solutions salivaires artificielles. Les alliages Ni-Cr et Co-Cr sont considérés comme stables dans le milieu buccal dès lors qu'ils contiennent au moins 20% de chrome (Gregoire et Grosogeat, 2009).

Cependant, le cobalt métallique est, depuis 2020, classé dans le groupe des matériaux cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. De fait, depuis le 26 mai 2021, son usage dans les dispositifs médicaux impose un étiquetage mentionnant sa présence. De plus, le patient doit en être informé. À compter du 27 mai 2025 et l'application du nouveau règlement des dispositifs médicaux, son usage sera alors totalement interdit (Union dentaire, 2021).

Malgré les bonnes propriétés mécaniques et physiques de ces alliages, les inlays et onlays métalliques collés présentent une durée de vie de loin inférieure à celle de ceux faits d'alliages nobles. Une étude menée en 2013 a ainsi montré une durée de vie moyenne de 42 mois, avec une fourchette allant de 9 à 75 mois pour des onlays collés en secteur postérieur (Marchan et coll., 2013).

2.2.4. Inlays/ Onlays en céramique

- Historique

La technologie de la céramique a été développée vers le premier siècle avant J.C. en Chine. En utilisant du kaolin, de la silice (sous forme de quartz) et du feldspath, mélangés à raison de 25-30%, 20-25% et 50% respectivement, les Chinois étaient capables d'obtenir une céramique blanche et translucide d'une épaisseur de 2 à 3 mm. Les premières applications dentaires de la porcelaine chinoise datent de 1774, avec l'invention par l'apothicaire français Alexis Duchateau de prothèses complètes entièrement en porcelaine (Dejou, 2009).

Les inlays en céramique et leur protocole de mise en œuvre ont, pour leur part, été décrits dès les années 1820 (Vorhees, 1930).

- Composition

Les verres sont des composés minéraux fabriqués à base de silice, possédant une structure vitreuse désordonnée, mise en forme par agglomération d'une poudre consolidée par frittage (c'est-à-dire par cuisson). Du fait des liaisons covalentes et ioniques entre les atomes, ils possèdent une grande stabilité chimique et une bonne biocompatibilité. Ils sont cependant fragiles et ne peuvent donc pas subir de déformation plastique (Dejou, 2009).

Les céramiques sont également des composés minéraux inorganiques, présentant le même type de liaisons chimiques fortes que le verre. Elles sont composées d'oxydes, de carbures, de nitrures et de borures. Tout comme le verre, elles sont mises en forme par agglomération d'une poudre de granulométrie adaptée, qui est ensuite consolidée par frittage. Les céramiques sont cependant composées de deux phases distinctes : une phase vitreuse constituant la matrice, et une phase cristalline dispersée. C'est cette dernière qui permet d'améliorer la résistance et la dureté de la céramique par rapport au verre (Dejou, 2009).

L'incorporation de particules cristallines et le frittage visent à augmenter autant que faire se peut la compacité au sein du matériau, diminuant de ce fait la porosité, résultant en une plus grande résistance à la fracture (Dejou, 2009).

Malgré l'évolution des divers matériaux et notamment des résines composites, les céramiques restent à ce jour les matériaux les plus esthétiques. Elles constituent donc un matériau de choix pour les restaurations en secteur antérieur, et dès lors que le délabrement est trop important pour se limiter à réaliser une restauration directe (Dejou, 2009).

- Classification

Actuellement, on utilise cinq types de céramiques différentes :

- Les céramiques feldspathiques, utilisées en mélange de poudre et de liquide par les prothésistes et qui présentent des propriétés optiques remarquables.
- Les céramiques feldspathiques de deuxième génération, telles qu'Optec HC®.
- Les vitrocéramiques, type Empress® I et II ou IPS emax®, généralement utilisées dans les systèmes de CFAO (conception et fabrication assistées par ordinateur).
- Les céramiques alumineuses infiltrées de verre, type In-Ceram® Alumina. Il s'agit de céramiques d'infrastructure très opaques.
- Les céramiques poly-cristallines (type Procera®). Elles sont très résistantes mais totalement opaques et doivent donc être maquillées à l'aide d'une céramique cosmétique pour reproduire la teinte naturelle des dents. Leur mise en œuvre ne se fait que par CFAO (Dejou, 2020).

Les céramiques se classent en deux grandes familles :

- Les céramiques riches en silice, présentant une matrice vitreuse.
- Les céramiques à base d'alumine ou de zircone, présentant une matrice cristalline (Dejou, 2020).

- Particularités

Les matériaux céramiques sont, à de très rares exceptions près, non cytotoxiques, non mutagènes et ne provoquent pas de réactions allergiques. Ces matériaux peuvent libérer, selon leur composition, des substances comme le silicium, le bore, le sodium, le potassium et l'aluminium ; certaines marques de céramique libèrent également du lithium en petite quantité. On a pu montrer leur radioactivité, mais les doses mesurées ont été considérées comme faibles. De nombreux matériaux céramiques doivent être collés aux tissus dentaires à l'aide de matériaux à base de résine et, par conséquent, ce sont davantage les problèmes biologiques associés aux composites de collage qui doivent être pris en compte (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Les inlays et onlays en céramique présentent une durabilité tout à fait acceptable, comme le montre une revue systématique menée en 2018, regroupant les données de 21 études. Ainsi, les études à moyen terme (2 à 5 ans) ont montré un taux de survie de l'ordre de 91 à 100%, tandis que les études à long terme (plus de 5 ans) montraient un taux de survie allant de 71 à 98,5%. Les causes d'échecs les plus fréquentes étaient la fracture, le décollement et la reprise carieuse (par ordre décroissant de survenue). Le type de céramique employé pour la fabrication, et le système de collage utilisé ne semblaient pas avoir d'influence sur la longévité. En revanche, le design de la préparation, la présence de formes de rétention secondaires, et l'épaisseur de céramique supérieure à 2 mm constituent des facteurs améliorant la longévité de la prothèse (Abduo et Sambrook, 2018).

2.2.5. Inlays/ Onlays en résine composite

- Historique

Les inlays et onlays en résine composite ont été mis au point par Touati au début des années 1980, dans le but d'améliorer l'esthétique par rapport aux mêmes restaurations réalisées en alliages métalliques. Il a pour cela utilisé des résines composites microchargées (*microfill*) photopolymérisables. La photopolymérisation

est effectuée dans une enceinte lumineuse, permettant ainsi d'obtenir un plus haut degré de conversion des monomères (Touati et Pissis, 1984).

- Propriétés et mise en œuvre

Les premières résines composites qui ont été mises sur le marché présentaient une résistance mécanique relativement faible. Ceci aboutissait à des restaurations perdant leur anatomie occlusale peu de temps après leur mise en place. Le développement de ces matériaux a cependant permis de considérablement améliorer ces propriétés mécaniques. Actuellement, on estime que l'usure d'un onlay en résine composite est de l'ordre de 10 à 15 μm par an, ce qui est comparable à celle d'une restauration à l'amalgame, et cinq fois inférieur à l'usure des restaurations faites avec les résines composites de première génération (Panchal et coll., 2011).

- Particularités

L'utilisation de la résine composite comporte plusieurs avantages :

- Esthétique supérieure par rapport aux alliages,
- Facilité de réparation,
- Facilité de retouche et de polissage,
- Possibilité de modifier la forme par ajout de résine composite (Panchal et coll., 2011).

La résine composite a également l'avantage d'être moins abrasive pour la dent antagoniste que la céramique, et offre une meilleure résistance à la flexion, limitant ainsi le risque de fracture et de décollement (Panchal et coll., 2011).

Il n'existe que peu de données concernant la longévité des inlays et onlays en résine composite. Une étude de cohorte a été menée par Thordrup sur 15 inlays céramiques réalisés en CFAO (Cerec® Cos 2.0), 15 inlays composites directs (Brilliant Coltène®), 14 inlays céramiques indirects (Vita® Dur N) et 14 inlays composites indirects (Estilux Kulzer®) mis en place chez 37 patients. Après dix ans de suivi, il a été observé que 80% de ces restaurations étaient toujours en place, sans différence significative entre les différents groupes. À noter toutefois que six de ces inlays (3 Vita® Dur N, 1 Estilux®, 2 Brilliant®) ont nécessité d'être réparé car présentaient de petites fractures (Thordrup et coll., 2006).

CONCLUSION

Les chirurgiens-dentistes disposent donc d'un large panel de matériaux permettant l'obturation de cavités dentaires. Celles dont la taille est restreinte sont généralement traitées extemporanément par la mise en place d'un matériau en technique directe. Les plus volumineuses quant à elles, nécessitent le plus souvent l'intervention d'un laboratoire de prothèse.

Ce choix du praticien doit être guidé par la balance entre l'économie tissulaire, les propriétés mécaniques, la longévité, l'esthétique et le coût, la technicité de mise en œuvre, et est également modulé selon les attentes du patient. (Tableau 1)

En dehors de ces caractéristiques, la présence de perturbateurs endocriniens au sein du matériau en lui-même, ou dans le système de collage employé, doivent également être pris en compte. Les perturbateurs endocriniens issus des matériaux à usage dentaire sont décrits dans le prochain chapitre.

	Mise en œuvre/temps de mise en œuvre	Reconstitution du point de contact	Esthétique	Coût pour le praticien/coût pour le patient	Longévité
Amalgame	Simple/Rapide	Assez facile	Mauvaise	Faible/Faible	Bonne
Composite	Délicat/Long	Difficile	Très bonne	Moyen/Faible	Assez bonne
Ciment verre ionomère	Simple/Rapide	Difficile	Moyenne	Moyen/Faible	Très faible
Inlay-onlay céramique	Délicat/ 2 séances	Très facile (laboratoire)	Excellente	Très important/Très important	Très bonne
Inlay-onlay métallique	Simple/ 2 séances	Très facile (laboratoire)	Mauvaise	Important/Important	Très bonne

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des différents types de matériaux de restauration en odontologie conservatrice (Megly, 2007)

2.3. Les perturbateurs endocriniens contenus dans les matériaux de restauration coronaire en odontologie conservatrice

Les matériaux utilisés en odontologie conservatrice contiennent des molécules connues pour provoquer divers effets lors d'expérimentations animales et *in vitro* mais également sur l'organisme humain. Ces molécules sont décrites ci-dessous.

2.3.1. Les monomères de résine

- Mesure de l'exposition

Il existe très peu de données sur les niveaux d'exposition aux monomères contenus dans les résines composites. En effet, contrairement au mercure contenu dans les amalgames, il n'existe pas de marqueurs spécifiques d'exposition pour les monomères. De plus, il existe des limites de détection de ces molécules du fait de la variabilité des réactions de prise, mais également car la réaction implique une faible quantité de matière et se déroule généralement très rapidement, après quoi bon nombre de ces molécules sont irréversiblement transformées en espèces beaucoup moins réactives, ou se trouvent piégées au sein du matériau durci avec une capacité très limitée de diffusion. Les matériaux à base de résine polymérisée contiennent diverses quantités de monomères résiduels et d'additifs de polymérisation qui peuvent être libérés des restaurations à un niveau relativement élevé pendant quelques jours. De plus, des interactions chimiques, microbiologiques ou l'usure observée au fil du temps peuvent amener à libérer à nouveau ces molécules. On peut donc s'attendre à ce qu'il y ait un niveau d'exposition faible mais détectable pendant la mise en place de la restauration et les premiers jours, suivi d'une baisse considérable de ce niveau pendant toute la durée de vie de la restauration (Gröger et coll., 2006 ; Polydorou et coll., 2007 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

La plupart des données actuelles concernant la libération de monomères sont basées sur des modèles de laboratoire avec des solvants tels que l'éthanol, l'eau, le sérum physiologique, la salive artificielle ou les milieux de culture. La chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse ont permis de mettre en évidence la libération d'un certain nombre de molécules telles que des monomères, des comonomères, des initiateurs, ou des stabilisateurs. Certains d'entre eux ont été identifiés comme étant les monomères à faible viscosité tels que l'EGDMA, le TEGDMA et l'HEMA ainsi qu'un initiateur et des co-initiateurs tels que l'hydroquinone,

la camphorquinone et un absorbeur d'ultraviolets, le Tinuvin® P (Lygre et coll., 1999 ; Michelsen et coll., 2003).

Les quantités de monomères libérées variaient fortement selon les études, avec des données parfois contradictoires. Il a en revanche été démontré que les composites à base de TEGDMA libèrent d'importantes quantités de monomères (Rogalewicz et coll., 2006 ; Michelsen et coll., 2007 ; Moharamzadeh et coll., 2007).

Dans des conditions de mastication in vitro simulées, la libération de TEGDMA à partir d'une résine composite a été analysée ; avec ou sans mastication, la plupart des monomères de TEGDMA ont été libérés au cours des 26 premières heures, puis la quantité a diminué. Environ 2,6 % du TEGDMA marqué au carbone 14 (¹⁴C) a été libéré après 86 heures. On peut raisonnablement penser que ces mêmes phénomènes se déroulent en bouche (Durner et coll., 2010).

- Exposition professionnelle

L'exposition du personnel dentaire aux méthacrylates en suspension dans l'air a été étudiée lors de la pose de restaurations en résine composite dans six cliniques dentaires en Finlande par Henriks-Eckermann et coll. en 2001. Des échantillons ont été prélevés dans les locaux et sur le personnel et une attention particulière a été portée à la mesure des émissions à court terme provenant de la bouche du patient. La concentration médiane d'HEMA était de 0,004 mg/m³ près du plan de travail de l'assistante, et une concentration maximale de 0,003 mg/m³ dans sa zone respiratoire. La concentration relevée au-dessus de la bouche du patient pendant la mise en place de la résine et le polissage de la restauration était d'environ 0,01 mg/m³ (Henriks-Eckerman et coll., 2001).

Du TEGDMA est également libéré dans l'air lors du retrait d'anciennes restaurations à la résine composite, ainsi que lors des procédures de finition et de polissage, mais dans une moindre mesure (0,05 mg/m³). Les résultats ont montré qu'à l'exception des émissions à court terme provenant de la bouche du patient, l'exposition du personnel dentaire aux méthacrylates est très faible (Henriks-Eckerman et coll., 2001).

Une autre étude réalisée en Allemagne a mis en évidence des concentrations similaires pour l'HEMA et le TEGDMA (Marquardt et coll., 2009).

- Effets observés dans les études expérimentales

Il existe un consensus général sur le fait que les matériaux de restauration contenant de la résine sont cytotoxiques, des effets plus importants ont généralement été observés à des intervalles précoces après la préparation. De nombreuses études *in vitro* ont été menées et ont mis en évidence la cytotoxicité modérée à sévère de nombreux monomères de résine et des siloranes ; un potentiel d'embryotoxicité ou de tératogénicité du Bis-GMA ; une cytotoxicité et une inhibition de la croissance cellulaire du TEGDMA et du photosensibilisateur 2-hydro-4-méthoxybenzophénone (HBMP). Les effets varient selon le matériau testé et la lignée cellulaire utilisée.

Le TEGDMA, l'uréthane diméthacrylate (UDMA) et l'HEMA se sont tous révélés positifs dans le test des comètes, mesurant l'induction de dommages à l'ADN dans les cellules de mammifères. L'HEMA, le Bis-GMA et le TEGDMA ont également induit des mutations génétiques dans les cellules de mammifères par un mécanisme clastogène (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Se pose dès lors la question de la sécurité de ces matériaux à des concentrations cliniquement pertinentes, telles qu'elles sont présentes dans les résines composites destinées à l'obturation des cavités dentaires. Là encore, des études *in vitro* ont démontré que le TEGDMA et l'HEMA augmentaient la concentration intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène (ROS), et qu'ils étaient responsables de dommages à l'ADN, de cassures de brins d'ADN, de retards du cycle cellulaire voire d'apoptose sur les cellules testées (Janke et coll., 2003 ; Stanislowski et coll., 2003 ; Kleinsasser et coll., 2006 ; Schweikl et coll., 2005, 2006 et 2007 ; Durner et coll., 2011 ; Krifka et coll., 2012).

Le stress oxydatif induit par les monomères est associé à l'épuisement du glutathion, un antioxydant non enzymatique et à une modification de l'expression des antioxydants enzymatiques (Schweikl et coll., 2006 ; Volk et coll., 2006 ; Krifka et coll., 2012).

Les lignées cellulaires (cellules V79) déficientes en p53, un facteur de transcription responsable entre autres de la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose, pouvaient présenter des mutations après exposition au TEGDMA ou à l'HEMA. Le TEGDMA était également capable d'empêcher la formation de dentine par les cellules pulpaire, ainsi que le système de reconnaissance d'antigènes bactériens des macrophages. À l'heure

actuelle, la pertinence clinique de ces études *in vitro* est incertaine (Schweikl et coll., 1998a, 1998b, 2001 ; Galler et coll., 2011 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

L'expérimentation animale de ces monomères a montré une absorption rapide à partir du tractus gastro-intestinal, et un catabolisme rapide en dioxyde de carbone. Au cours de ce processus sont formés des composés époxy hautement mutagènes (tel que l'acide 2,3-époxy-méthacrylique). Mais les données restent limitées, et aucune donnée sur les effets toxiques directs des monomères de résine n'est actuellement disponible (Reichl et coll., 2001a, 2001b, 2002a, 2002b, 2002c, 2008 ; Durner et coll., 2009).

Cependant, étant donné que les matériaux utilisés comme base pour la production de résine sont des dérivés d'acides méthacryliques et d'esters glycidyliques, la toxicologie bien étudiée de ces molécules peut être utilisée comme base pour prédire la toxicité des monomères (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

2.3.2. Bisphénol A

- Définition

Le bisphénol A (BPA) est un composé chimique de synthèse utilisé dans le monde entier comme plastifiant pour la production de produits en plastique, notamment les emballages alimentaires, certaines bouteilles d'eau, des bouchons de bouteilles et les revêtements des boîtes de conserve en métal. Il est ainsi utilisé comme composant d'autres polymères et résines, intervient dans la synthèse de certains retardateurs de flamme et également comme révélateur dans les papiers thermiques. Il apporte dureté, légèreté, résistance à la température, et transparence. Plus de 2 millions de tonnes de BPA sont actuellement produites chaque année, et une croissance annuelle de 6 à 10% de la demande future est attendue. Les produits dérivés du BPA sont des composants des *sealants* et résines composites dentaires. Le BPA est libéré dans un environnement aqueux à partir des résines composites contenant du Bis-DMA qui est clivé par catalyse enzymatique et par hydrolyse en BPA et acide méthacrylique. Les liaisons entre les molécules de BPA sont en effet sensibles à l'hydrolyse, cette dernière pouvant être accélérée par la chaleur ou dans un environnement acide ou basique. L'environnement buccal est donc propice à cette hydrolyse, devenant acide par l'alimentation, et la température augmentant par exemple lors de la consommation de boissons chaudes. Cette libération a principalement lieu dans les vingt-quatre premières heures qui suivent la mise en place d'une restauration à la résine composite.

Il est également libéré en petites quantités de façon continue par les résines à base de Bis-GMA, car le BPA est un résidu issu du processus de fabrication de Bis-GMA (ANSES ; Schmalz et coll., 1999 ; Imai et Komabayashi, 2000 ; Fleisch et coll., 2010 ; Myers et Hutz, 2011).

- Mesures de l'exposition

Les résidus ainsi libérés sont estimés à un maximum de 10 µg/g de résine non polymérisée. L'ajout expérimental de 100 µg/g de BPA à une résine composite a entraîné une libération de BPA inférieure à celle du TEGDMA. Sur dix ans, 12% du BPA a été libéré par rapport à la teneur d'origine en utilisant l'eau comme solvant, et 53% en utilisant le méthanol. Une exposition à 1 g de cette résine pendant 10 ans, conduit les patients à être exposés à des quantités infimes de BPA de 4 ng/jour avec l'eau ou 16 ng/jour avec le méthanol (Imai et Komabayashi, 2000).

Kingman et coll. ont montré dans une étude publiée en 2012, que le BPA et d'autres composés apparentés pouvaient être trouvés dans la salive et l'urine après la mise en place d'obturations à la résine composite. Les taux relevés dans la salive de la plupart des composés revenaient à la normale dans les 8 heures après la mise en place de la restauration, tandis que dans l'urine les concentrations normales étaient retrouvées 9 à 30 heures après obturation. Seul le bisphénol A maintenait un niveau augmenté de 43% par rapport à la concentration avant mise en place de résine composite. Une autre étude de 2014 a mis en évidence la libération de BPA à partir de ces résines lors de leur stockage sur le long terme (Kingman et coll., 2012 ; Sevkusic et coll., 2014).

D'après Joskow et coll., le scellement simultané de six puits et fissures à l'aide d'un *sealant* contenant du Bis-DMA amènerait à une exposition de 110 µg de BPA, contre 5,5 µg pour les *sealants* sans Bis-DMA (Joskow et coll., 2006).

Une étude réalisée par l'ADA (2014) montre que les matériaux de restauration dentaire à base de bis-GMA ont le potentiel de libérer du BPA à un niveau détectable. De plus, le bis-DMA et le bis-EMA ont également démontré un potentiel élevé de libération de BPA. Toutes les sources de bis-GMA brut avaient des niveaux détectables de BPA. Cependant, tous les composites de restauration dentaire testés ont libéré du BPA à des niveaux bien inférieurs aux limites d'exposition quotidienne fixées par l'Agence

américaine de protection de l'environnement (EPA) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, en anglais *European Food Safety Authority*) (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Toxicocinétique et distribution du BPA

De façon plus générale, toute la population est en contact avec du BPA à un moment ou un autre, du fait de sa présence ubiquitaire. L'ingestion par l'alimentation constitue la principale porte d'entrée du BPA dans l'organisme, mais il peut aussi y entrer par contact cutané, par inhalation ou encore par absorption au niveau de la muqueuse sublinguale. Il est ensuite métabolisé en grande partie par le foie, mais aussi l'intestin grêle. Une partie est stockée dans les tissus graisseux, provoquant une libération chronique de ce dernier, tandis qu'une autre partie reste biodisponible. Il est à noter qu'il est également capable de traverser les barrières fœto-placentaire et hémato-encéphalique et va donc pouvoir altérer le développement de l'organisme en cours de développement, source de dysfonctionnements pour le reste de la vie de l'individu (Determe, 2016 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Risque sanitaire

Connu depuis plus de 80 ans pour son activité œstrogénique, des mesures ont peu à peu été mises en place afin de limiter l'exposition de la population. Interdit en France depuis 2015, beaucoup de fabricants lui substituent le bisphénol F et S. Ces alternatives semblent cependant présenter les mêmes effets indésirables.

En 2015, l'EFSA a établi une dose journalière tolérable de 4 µg/kg de poids corporel (p.c.) par jour d'exposition orale au BPA. Ce qui correspondrait à un apport quotidien tolérable de 100 µg pour un enfant de 25 kg, soit, comme nous l'avons vu précédemment, moins que la quantité de BPA libérée par la mise en place de six *sealants*.

Ainsi, l'avis du Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux, intitulé « La sécurité de l'utilisation du bisphénol A dans les dispositifs médicaux », a conclu que la libération de BPA par les matériaux dentaires n'était associée qu'à des risques négligeables pour la santé. La part d'exposition au BPA de ces matériaux serait en effet de l'ordre de 5%. Cela ne dispense cependant pas de chercher à limiter l'exposition de nos patients au BPA, les sources étant déjà suffisamment nombreuses au quotidien (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

2.3.3. Fluor

- Définition

Le fluor est le premier élément du groupe des halogènes, de numéro atomique 9. Il possède l'électronégativité la plus élevée de tous les éléments, ce qui en fait l'élément chimique le plus réactif. C'est pourquoi on le trouve toujours lié à d'autres éléments, par exemple sous forme de fluorures (Portier J.).

- Applications en odontologie

Il a été depuis longtemps démontré que l'application de topiques fluorés, sous forme de dentifrice, bain de bouche, vernis ou gel, contribuait de façon déterminante à réduire l'incidence des lésions carieuses dentaires. C'est dans ce même but que de nombreux pays ont procédé à l'ajout de fluor dans le système de distribution d'eau (Ministère des Solidarités et de la Santé ; Haute Autorité de Santé, 2010).

Les CVI libèrent des ions fluorures dans la salive et vers la dent. Le pic de libération a lieu dans les premières heures après obturation et se poursuit après la prise complète. Du fait de l'activité antibactérienne des fluorures, la plaque a tendance à moins s'accumuler sur les CVI. Ces ions ont également la capacité de reminéraliser les tissus partiellement déminéralisés. Le fluor apporté par l'alimentation, le dentifrice ou d'autres topiques recharge les CVI, ce qui leur permet de le libérer à nouveau par la suite (Attal, 2009).

- Risque sanitaire

Si le risque de pathologies telles que la fluorose existe avec les dentifrices ou les comprimés de supplémentation, les doses infinitésimales de fluor libérées par les matériaux à usage dentaire ne semblent en revanche pas constituer de risque endocrinien (National Institute of Environmental Health Sciences).

2.3.4. Le mercure

- Définition

Le mercure est un métal naturellement présent dans l'écorce terrestre. C'est le seul métal liquide dans les conditions normales de température et de pression (soit 0°C et 1 atm). Sa réactivité chimique est faible. Il est libéré dans l'environnement par l'activité volcanique, l'érosion des roches, les incendies de forêts et également du fait des activités humaines. Ces dernières sont la cause principale des rejets de mercure, en provenance notamment des centrales électriques au charbon, de l'utilisation domestique de ce minerai pour le chauffage et la cuisine, des processus industriels, des incinérateurs de déchets et de l'extraction minière du mercure, de l'or et d'autres métaux. Il est principalement utilisé pour sa capacité à se lier aux autres métaux, formant des alliages (Perez G. ; OMS, 2017).

Le mercure existe sous différentes formes :

- Mercure élémentaire (ou métallique),
- Mercure inorganique (exposition professionnelle généralement),
- Mercure organique (méthyle mercure par exemple, dont l'exposition se fait par l'alimentation).

Chacune de ces formes présente un niveau de toxicité et des effets variables sur les systèmes nerveux, digestif et immunitaire, et sur les poumons, les reins, la peau et les yeux (OMS, 2017).

Ces effets dépendent, outre la forme mise en cause :

- De la dose absorbée,
- De l'âge ou du stade de développement du sujet exposé (avec une sensibilité accrue pour le fœtus par exemple),
- De la durée et de la fréquence d'exposition,
- Ainsi que du mode d'exposition (inhalation, ingestion ou contact avec la peau) (OMS, 2017).

- Généralités concernant l'exposition au mercure

L'exposition chronique par inhalation au mercure est très faible dans la population générale. La principale source d'inhalation étant l'amalgame dentaire. Le mercure est

également apporté par l'alimentation sous forme de méthylmercure, essentiellement dans le poisson, mais également sous forme de mercure inorganique provenant d'autres sources. La déméthylation du méthylmercure issu des fruits de mer (réalisée principalement par le microbiote intestinal) contribue de façon importante au mercure excrété dans l'urine chez les consommateurs de fruits de mer. En effet, certaines bactéries impliquées dans cette réaction dans l'environnement sont présentes dans l'intestin humain, et certains auteurs soutiennent l'idée que les micro-organismes fécaux et oraux humains pourraient générer du méthylmercure à partir du mercure inorganique (Edwards et McBride, 1975 ; Gibson et coll., 1993 ; Leistevuo et coll., 2001 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

L'EFSA a établi en 2012 une dose hebdomadaire tolérable (DHT) pour le mercure inorganique de 4 µg/kg de poids corporel, et de 1,3 µg/kg p.c. pour le méthylmercure (EFSA, 2012).

L'EFSA a déclaré que dans l'ensemble, l'exposition alimentaire au mercure inorganique en Europe ne dépasse pas la DHT, bien que les grands consommateurs de poisson puissent régulièrement la dépasser jusqu'à environ six fois. La DHT peut également être dépassée chez les individus présentant un nombre élevé d'obturations dentaires à l'amalgame, l'inhalation des vapeurs de mercure provenant de ces obturations étant susceptibles d'augmenter l'exposition au mercure inorganique (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Ainsi, la concentration de mercure urinaire moyenne pour les personnes qui n'y sont pas exposées professionnellement, varie de 1 à 5 µg/l, et on observe une augmentation de l'ordre de 1 µg/l pour dix obturations (Kingman et coll., 1998 ; Hörsted-Bindslev, 2004 ; Dye et coll., 2005 ; Eyeson et coll., 2010 ; Link et coll., 2012 ; Dutton, 2013 ; Geier et coll., 2013).

- Exposition au mercure attribuable aux restaurations à l'amalgame

L'évaluation de l'exposition au mercure est difficilement quantifiable et intrinsèquement imprécise. Les concentrations de mercure dans le sang et les urines sont donc souvent utilisées comme marqueurs de son exposition récente. Les concentrations de mercure dans les reins reflètent les expositions au cours de l'année passée, du fait de sa demi-vie d'environ deux mois (Björkman et coll., 1997 ; Sällsten et Barregård, 1997 ; Jones, 1999 ; Nicolae et coll., 2013 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

La corrélation entre amalgame et concentration corporelle de mercure inorganique a été clairement établie dans plusieurs études. L'estimation de la quantité de mercure libérée est en revanche très variable selon les auteurs. La plus pessimiste de ces estimations attribuait aux amalgames un taux de libération de mercure allant de 3 à 17 (avec une moyenne de 10) $\mu\text{g}/\text{jour}$. Tous s'accordent cependant sur le fait que le nombre d'obturations présentes joue un rôle déterminant sur cette libération. L'amalgame ne peut être considéré comme principale source de mercure excrétée dans l'urine que chez les individus porteurs de plus de dix obturations (Sandborgh-Englund et coll., 1998 ; Mortada et coll., 2002 ; Barregard et coll., 2010 ; Richardson et coll., 2011 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Exposition durant la vie fœtale et la petite enfance

Si la concentration rénale et cérébrale de mercure ont pu être corrélées au nombre d'obturations de la mère, le nombre d'années écoulées depuis la dernière obturation avait également un impact significatif. Il semblerait cependant que les nouvelles obturations mises en place pendant la grossesse n'influent pas sur ces concentrations. Dans l'ensemble, les auteurs s'accordent sur le fait que ces concentrations s'expliquent à la fois par la consommation de poisson et le nombre d'obturations, sans différence significative (Drasch et coll., 1994 ; Lutz et coll., 1996 ; Björnberg et coll., 2005 ; Luglie et coll., 2005 ; Palkovicova et coll., 2008 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

De même, les études sur le lait maternel ont montré qu'il contient à la fois du mercure organique et inorganique. S'il existe bien une corrélation entre la concentration de mercure dans le lait maternel, et le nombre d'obturations à l'amalgame, c'est la quantité méthylmercure issu de l'alimentation qui semble avoir le plus gros impact. Dans l'ensemble, il est admis que même si la mère a un grand nombre de restaurations à l'amalgame, cela ne représente que peu de danger pour le nourrisson allaité (Drasch et coll., 1998 ; Drexler et Schaller, 1998 ; Björnberg et coll., 2005 ; Da Costa et coll., 2005 ; Ursinyova et coll., 2012).

- Toxicocinétique et distribution du mercure

L'ingestion orale de mercure élémentaire liquide n'entraîne qu'une absorption très limitée, généralement inférieure à 0,01 % de la dose. Son absorption cutanée est

également très limitée. En revanche, environ 80 % des vapeurs de mercure élémentaire inhalées sont absorbées dans les poumons. Ces dernières sont lipophiles et sont donc capables de traverser les membranes alvéolaires, la barrière hémato-encéphalique et placentaire, entraînant ainsi un dépôt dans le système nerveux central, y compris le cerveau du fœtus, et plus généralement d'être distribuées dans tous les tissus du corps. La demi-vie d'élimination dans le compartiment plasmatique est d'environ 5 heures. La vapeur dissoute dans le sang et les tissus s'oxyde rapidement par l'activité de la catalase, formant du mercure ionique Hg^{2+} . Celui-ci se lie dans une certaine mesure à une enzyme, la métallothionéine et s'accumule dans les reins. L'excrétion se fait principalement par l'urine et une partie est éliminée par les fèces et la sueur. Une partie de la dose de vapeur de mercure élémentaire absorbée est également éliminée par expiration et une petite partie de la dose est délivrée au système nerveux central (Sandborgh-Englund, 1998 ; Sørensen et coll., 2000 ; Sanfeliu, 2003 ; Roos et Dencker, 2012 ; Rooney, 2014 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Impact du polymorphisme génétique

L'élimination du méthylmercure chez l'Homme se fait principalement par voie biliaire après conjugaison avec les glutathions S-transférases hépatiques (GST), qui produisent un conjugué glutathion-métal stable qui est ensuite éliminé principalement par les fèces. Cependant, une partie du mercure peut être réabsorbée, contribuant ainsi au mercure inorganique circulant dans le sang. L'excrétion du mercure inorganique se fait à la fois par l'urine et les fèces. Le mercure urinaire provient principalement du mercure présent dans les tissus rénaux (Ballatori et Clarkson, 1985 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Les GST sont des enzymes présentes dans tous les tissus des mammifères. Elles sont divisées en plusieurs classes en fonction de leur localisation et de leur structure moléculaire. Hautement polymorphes chez l'Homme, elles peuvent être associées à des variations individuelles pour la détoxification du méthylmercure. Les enzymes liées au glutathion, qui jouent un rôle dans la toxico-cinétique du mercure, verront donc leur efficacité varier en fonction de l'allèle codant pour leur synthèse (Clarkson et coll., 2007 ; Ekstrand, 2010 ; Goodrich et coll., 2011 ; Mazzaron Barcelos et coll., 2012).

Le métabolisme du mercure est également susceptible d'être influencé par la liaison de certains ligands, tels que les sélénoprotéines et les métallothionéines (Goodrich et coll., 2011 ; Wang et coll., 2012).

Enfin, certains auteurs suggèrent que les mutations du gène de la catalase pourraient elles aussi jouer un rôle dans la toxico-cinétique du mercure (Yoshida et coll., 1997).

Bien d'autres gènes sont susceptibles d'influer sur la toxico-cinétique du mercure, notamment pour les gènes responsables du transport du mercure dans l'organisme. Mais du fait de la relative rareté de certaines variations géniques, et donc des faibles effectifs disponibles dans les études, il est difficile de tirer des conclusions. Les polymorphismes connus, susceptibles d'impacter la toxicité du mercure sont développés plus loin.

- Rétention cérébrale du mercure

Les mesures de rétention cérébrale du mercure lors d'autopsies ont montré que le tissu cérébral présente généralement des concentrations moyennes totales de mercure inférieures à 10 µg/kg. L'association entre la concentration dans le cortex occipital et l'hypophyse, et le nombre de surfaces dentaires obturées à l'amalgame a été mise en évidence, avec des concentrations dépassant 200 µg/kg chez des sujets présentant plus de douze restaurations à l'amalgame. On ne connaissait en revanche pas les habitudes alimentaires de ces derniers, il n'a donc pas été possible d'estimer la contribution relative du régime alimentaire par rapport à l'amalgame dentaire (Guzzi et coll., 2006 ; Björkman, 2007 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Ces doses restent néanmoins faibles en comparaison avec les victimes adultes décédées d'empoisonnement au méthylmercure au Japon qui avaient des concentrations de mercure dans le cerveau d'environ 10 mg/kg en moyenne, ou encore chez les victimes fœtales de la maladie de Minamata dont la concentration était d'environ 1 mg/kg. Il ne faut cependant pas perdre de vue que le mercure présente une longue demi-vie de l'ordre de 27,4 ans dans le cerveau, soulignant la nécessité d'en contrôler l'exposition (Rooney, 2014 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Facteurs aggravant l'exposition au mercure

La dépose d'obturations existantes provoque une exposition transitoire supplémentaire, entraînant de fait une augmentation temporaire des taux plasmatiques de mercure. La dose de mercure résultant de l'élimination de 16 surfaces obturées à l'amalgame est en effet estimée à environ 40 µg de mercure ; ce qui équivaut à une exposition chronique à l'amalgame sur 2,3 à 10 jours.

La quantité de mercure libérée dépend à la fois du nombre d'obturations déposées et de la technique de travail (pulvérisation d'eau, efficacité d'aspiration, utilisation d'une digue) (Molin et coll., 1990 ; Berglund et Molin, 1997 ; Halbach et coll., 1998 et 2000 ; Sandborgh-Englund, 1998 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

La mastication de chewing-gums semble également constituer un facteur de risque. Des taux de mercure jusqu'à cinq fois plus élevés que le groupe contrôle ont en effet pu être observé chez des individus mastiquant régulièrement des chewing-gums à la nicotine (Sällsten et coll., 1996).

- Exposition du personnel dentaire au mercure

La quantité de mercure mesurée chez les travailleurs des cabinets dentaires est généralement plus élevée que dans la population générale, avec des concentrations moyennes dans l'urine variant de 3 µg/L à 22 µg/L, contre 1 à 5 µg/L dans la population générale. Ces différences s'expliquent du fait du nombre d'obturations à l'amalgame préparées, mises en place ou déposées quotidiennement au cours de l'exercice de la profession, corrélé au nombre d'heures passées au cabinet. Le nombre de restaurations à l'amalgame présentes dans leur propre bouche constituant néanmoins un facteur source de biais (Hørsted-Bindslev, 2004 ; Ritchie et coll., 2004).

Le personnel dentaire est cependant de moins en moins exposé au mercure que par le passé, compte tenu de l'utilisation accrue d'amalgame présenté sous forme de capsules pré-dosées, des améliorations apportées à la conception des capsules d'amalgame, de la sensibilisation et de la pratique accrue des mesures de sécurité appropriées au mercure et de l'utilisation croissante d'alternatives, c'est-à-dire des matériaux n'en contenant pas. On a ainsi pu constater une nette diminution, les concentrations médianes de mercure mesurées dans les cheveux passant de 8,6 µg/g entre 1975 et 1979 à 0,50 µg/g entre 2005 et 2009 selon une étude menée en Ecosse.

En comparaison, la concentration moyenne de mercure dans les cheveux de la population américaine de femmes en âge de procréer était de 0,20 µg/g dans une étude réalisée en 2004 (Hørsted-Bindslev, 2004 ; McDowell et coll., 2004 ; Morton et coll., 2004 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

N'étant plus en contact direct avec l'amalgame dentaire, l'exposition au cabinet dentaire provient désormais des aérosols générés dans l'environnement lors de la pose et surtout de la dépose de restaurations, qui peuvent alors être inhalés, d'autant que le port de masques chirurgicaux n'offre que peu ou pas de protection face aux vapeurs de mercure (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

2.3.5. Les autres métaux : nickel, cobalt, chrome

Des ions sont libérés par les matériaux métalliques et non métalliques. Les ions des alliages dentaires sont divers et comprennent l'or, le palladium, le platine, l'argent, le cuivre, le zinc, l'étain, le nickel, le cobalt, et le chrome entre autres (Schmalz et Bindslev, 2009).

Les métaux libérés par les alliages dentaires sont, selon les éléments et leur stade d'oxydation, susceptibles d'être cytotoxiques. Leur cytotoxicité dépend de leur stade d'oxydation et de la vitesse de corrosion, qui est généralement plus faible pour les alliages à haute teneur en or que pour les alliages moins nobles. Certains alliages contenant du nickel et des alliages palladium-cuivre mais aussi des alliages d'or contenant du cuivre sont clairement cytotoxiques. Certains métaux sont également mutagènes, mais cet effet n'a pas encore été mis en évidence lors de leur utilisation en dentisterie. Il n'y a aucune preuve scientifique que les métaux tels qu'actuellement utilisés dans les restaurations dentaires constituent un risque d'effets néfastes sur la santé des individus en dehors des réactions allergiques et muqueuses localisées (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

CONCLUSION

Ainsi, si certains composés tels que le fluor ou les métaux contenus dans les alliages ne provoquent que peu d'effets néfastes sur l'organisme, il en est tout autrement pour le bisphénol A, les monomères résineux ou le mercure contenu dans les amalgames.

Il convient toutefois de prendre en considération le degré d'exposition à ces molécules, dont la nature et l'importance des effets indésirables dépendent directement de la concentration et de la fréquence d'exposition. Il semblerait, au regard des données actuelles de la science, que l'exposition aux monomères de résine et au bisphénol A lors d'obturations dentaires ne conduise qu'à une élévation transitoire de quelques heures de leur concentration dans les fluides biologiques sans grande conséquence. Le mercure est en revanche plus préoccupant par sa tendance à s'accumuler durablement dans les tissus rénaux et cérébraux. Ces préoccupations sont d'autant plus justifiées lorsque l'on considère les professionnels des cabinets dentaires qui, par le nombre d'obturations mises en place tout au long de leur activité professionnelle, sont particulièrement exposés à tous ces perturbateurs endocriniens.

Les mécanismes d'action, ainsi que les effets de ces molécules sur l'organisme, tels que décrits dans la littérature, sont détaillés ci-dessous.

3. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens présents dans les matériaux de restauration coronaire utilisés en odontologie conservatrice

3.1. Le système endocrinien

Le système hormonal ou endocrinien est constitué de glandes telles que la thyroïde, les ovaires, les testicules, l'hypophyse, ou encore le pancréas, qui sécrètent des hormones (œstrogènes, testostérone, insuline...). Ces différentes glandes communiquent entre elles en formant des boucles de rétroaction complexes. Ainsi, lorsque la concentration d'une même hormone augmente, cela va entraîner une inhibition de sa sécrétion, ce qui permet d'en stabiliser la concentration.

On parle de sécrétion autocrine lorsqu'une glande sécrète une hormone dont elle est elle-même la cible, de sécrétion paracrine lorsque la cible est une autre cellule du même tissu, et de sécrétion endocrine lorsque la cible est située plus à distance, nécessitant dès lors le transport sanguin de l'hormone. Il est à noter qu'une même glande peut sécréter différents types d'hormones et selon plusieurs modes de sécrétion. Certains organes, tels que les gonades ou encore l'hypothalamus, sont capables de sécréter des hormones en plus d'assurer leur propre rôle physiologique.

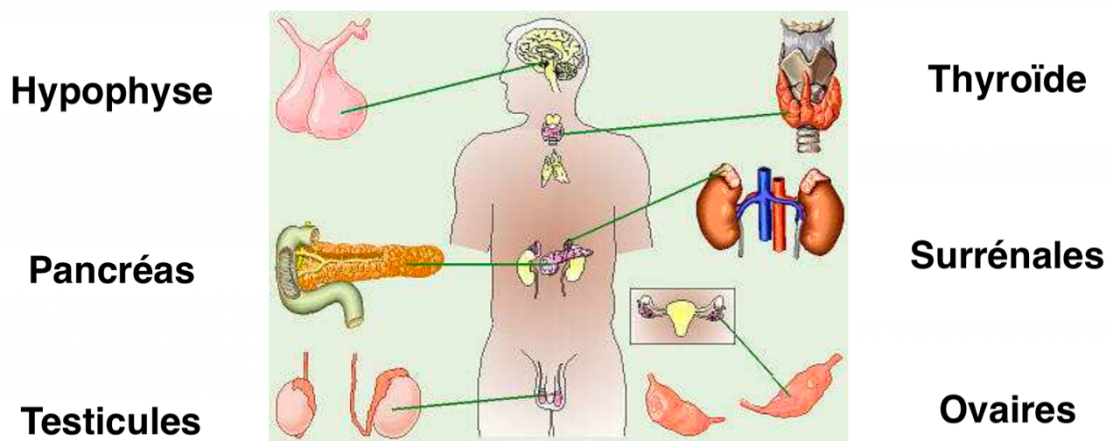


Figure 2: Localisation des glandes endocrines (Ben A., 2015)

Les hormones agissent comme des messagers chimiques qui, une fois leur cible atteinte, jouent des rôles clés dans de nombreuses fonctions essentielles de l'organisme telles que la reproduction, la croissance et le développement, le métabolisme, la régulation de la glycémie, etc.

Pour ce faire, elles peuvent stimuler la mitose, déclencher la sécrétion d'autres hormones, activer ou désactiver des enzymes, provoquer la synthèse de certaines protéines ou enzymes, ou encore modifier la perméabilité de la membrane plasmique.

On distingue, selon leur site d'action initiale, deux catégories d'hormones :

- Les hormones hydrophiles – de structure protéique, peptidique, ou aminée – interagissant avec les récepteurs de la membrane cellulaire.
- Les hormones hydrophobes (lipophiles) – composées de noyaux aromatiques (stéroïdes) – qui, du fait de leur aptitude à traverser la bicouche lipidique de la membrane, sont capables d'agir sur les récepteurs intracellulaires.

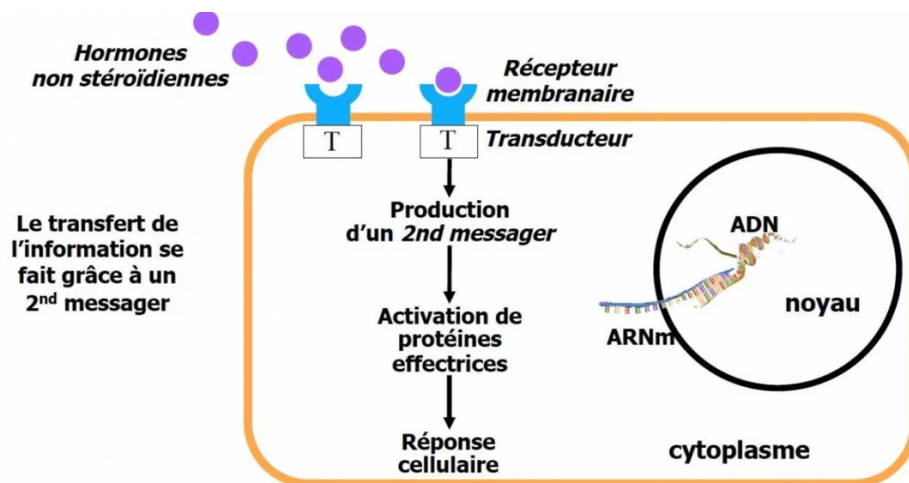


Figure 3: Représentation schématique du mécanisme d'action des hormones hydrophiles (Gaspard, 2018)

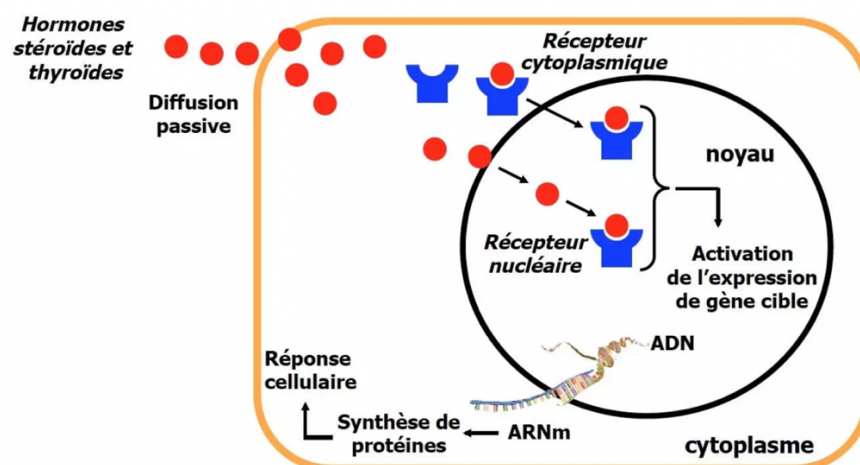


Figure 4: Représentation schématique du mécanisme d'action des hormones hydrophobes (Gaspard, 2018)

Chaque hormone possède un ou plusieurs récepteurs spécifiques, et ces derniers peuvent être présents dans plusieurs tissus de l'organisme. Une hormone peut donc agir simultanément à diverses localisations, avec toutefois des effets variables.

Il existe plus de 150 récepteurs différents qui sont des structures protéiques capables de reconnaître et fixer spécifiquement une ou plusieurs hormones, possédant toutes un domaine de fixation du ligand (l'hormone) et un domaine de fixation à l'ADN. Ainsi, lorsque le ligand se fixe sur le récepteur, cela conduit à un changement de conformation permettant l'induction d'une réponse biologique.

Contrairement au système nerveux central dont l'action est très rapide, l'action du système hormonal nécessite parfois plusieurs jours. Ces deux systèmes réunis assurent l'homéostasie de l'organisme (INRS ; Ben Ali, 2015 ; Determe, 2016 ; Lannoy, 2017).

3.2. Modes d'action des perturbateurs endocriniens

Diverses molécules, appelées perturbateurs endocriniens, peuvent altérer ces fonctions en agissant selon trois mécanismes principaux :

- En imitant l'action de l'hormone (effet agoniste), provoquant des réactions inopportunes de l'organisme,
- En bloquant l'action d'une hormone (effet antagoniste), l'empêchant alors d'agir sur ses cellules cibles,
- En perturbant la production, le transport, l'élimination ou la régulation d'une hormone ou de son récepteur.

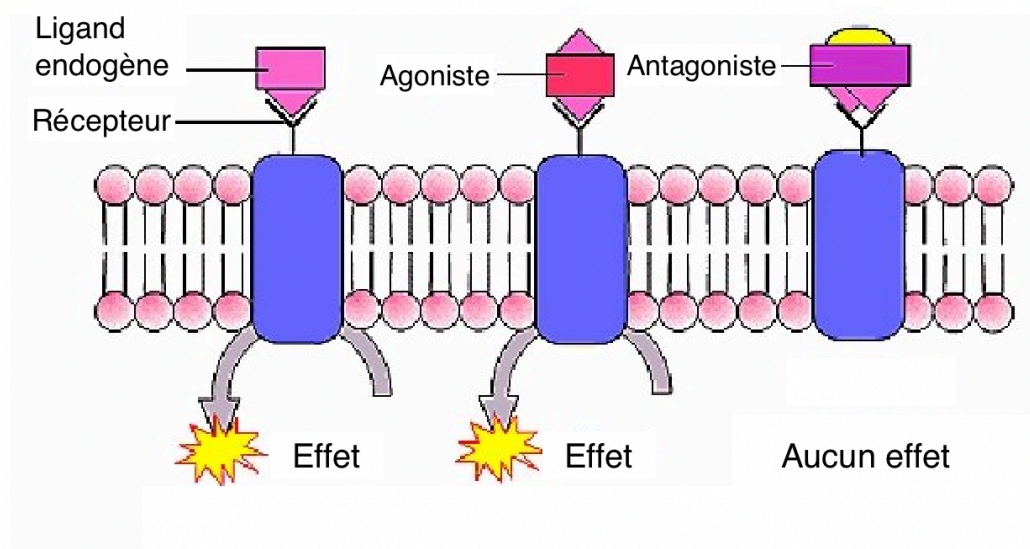


Figure 5: Représentation schématique des notions d'agoniste et d'antagoniste (Bengeloun, 2015)

Le mercure, le bisphénol A et certains monomères de résine ont été identifiés comme responsables de telles interactions. Le foie est capable, grâce à ses nombreuses enzymes, de dégrader ces composés ; mais du fait de leur nombre et leur présence ubiquitaire dans notre environnement, il lui est impossible de neutraliser totalement leurs effets. De plus, certaines de ces molécules vont également être stockées dans les tissus graisseux au lieu d'être éliminées et pourront à nouveau produire des effets lors de la mobilisation de ces graisses (INRS ; Determe, 2016 ; Lannoy, 2017).

3.3. Effets sur l'organisme

Les résultats présentés ici sont issus d'une revue de littérature sous la forme d'une étude de la portée (ou *Scoping Review*, en anglais), réalisée à l'aide de la base de données PubMed et le moteur de recherche ResearchGate. Les mots-clefs employés étaient :

- « Perturbateur endocrinien » ou « endocrine disruptive chemicals »
- « Matériaux d'obturation dentaires » ou « dental filling material »
- « Amalgame dentaire » ou « dental amalgam »
- « Résine composite » ou « composite resin »
- « Ciment verre ionomère » ou « glass ionomer cement »
- « Inlay onlay »

3.3.1. Troubles endocriniens

3.3.1.1. Le mercure

Le mercure et ses effets sur l'organisme ont été largement étudiés depuis de nombreuses décennies. À l'heure actuelle, on ne lui prête cependant que peu d'effets sur le système endocrinien, en particulier lorsque l'on considère l'exposition issue des obturations dentaires.

- Impact sur la thyroïde

Une étude sur 75 paires mère-enfant de Slovaquie a néanmoins montré que l'exposition au mercure provenant d'amalgames et de l'environnement influençait le statut des hormones thyroïdiennes ; une baisse des taux de thyroxine chez les mères porteuses d'amalgames a en effet été mise en évidence. De plus, une augmentation de production de TSH de 48% a pu être observée chez les enfants dont les mères

avaient des taux de mercure sanguins supérieurs à 0,4 µg/L à l'accouchement (avec une moyenne de 3,1 contre 2,1 mUI/l) (Ursinyova et coll., 2012).

Rappelons que la thyroïde synthétise deux types d'hormones à partir de l'iode :

- La tetra iodothyronine ou thyroxine ou T4
- La triiodothyronine ou T3

Ceci se fait sous le contrôle de l'hypothalamus par la libération de *thyreo releasing hormone* ou thyrolibérine (TRH), qui stimule alors la libération de thyrostimuline (TSH) par l'hypophyse antérieure, permettant de moduler l'activité thyroïdienne. Le taux sanguin des hormones thyroïdiennes est régulé et maintenu stable par un système de rétrocontrôle négatif ; tout ceci forme l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (Figure 6).

Une fois sécrétées, ces deux hormones sont transportées jusqu'aux cellules cibles en se liant à la *thyroxine binding hormone*, une protéine plasmatique. Elles vont avoir une action sur presque toutes les cellules du corps, et vont intervenir sur le métabolisme glucidique (en augmentant le catabolisme, conduisant donc à l'hyperglycémie), lipidique (lipolyse), protidique (catabolisme), hydrique, et également sur le métabolisme de base (en augmentant la production de chaleur). Elles vont également permettre de contrôler la vitesse de conduction nerveuse et de contraction du myocarde, contribuer à la croissance des tissus osseux et nerveux, contrôler le temps de transit intestinal et assurer le fonctionnement normal des organes génitaux (Ben Ali, 2015).

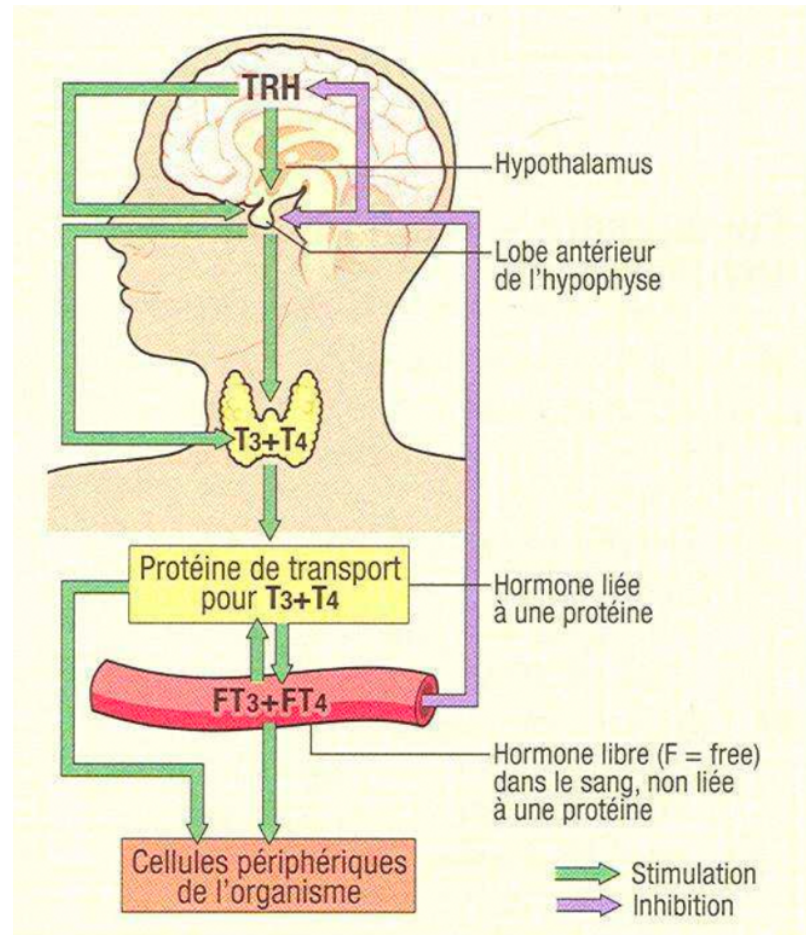


Figure 6: Régulation de la fonction thyroïdienne (Ben A., 2015)

- Impact sur l'hypophyse

De plus, le mercure va également s'accumuler au niveau de l'antéhypophyse, inhibant les enzymes lysosomales, affectant alors l'action des hormones de libération des gonadotrophines hypophysaires responsables de la synthèse et de la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et, à un degré moindre, de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), deux hormones sexuelles impliquées dans la régulation des gonades (Lannoy, 2017).

L'hypophyse, en association avec l'hypothalamus auquel elle est reliée par la tige pituitaire (ou *infundibulum*), va sécréter diverses hormones destinées à coordonner et réguler l'action des autres glandes de l'organisme ; on parle d'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 7).

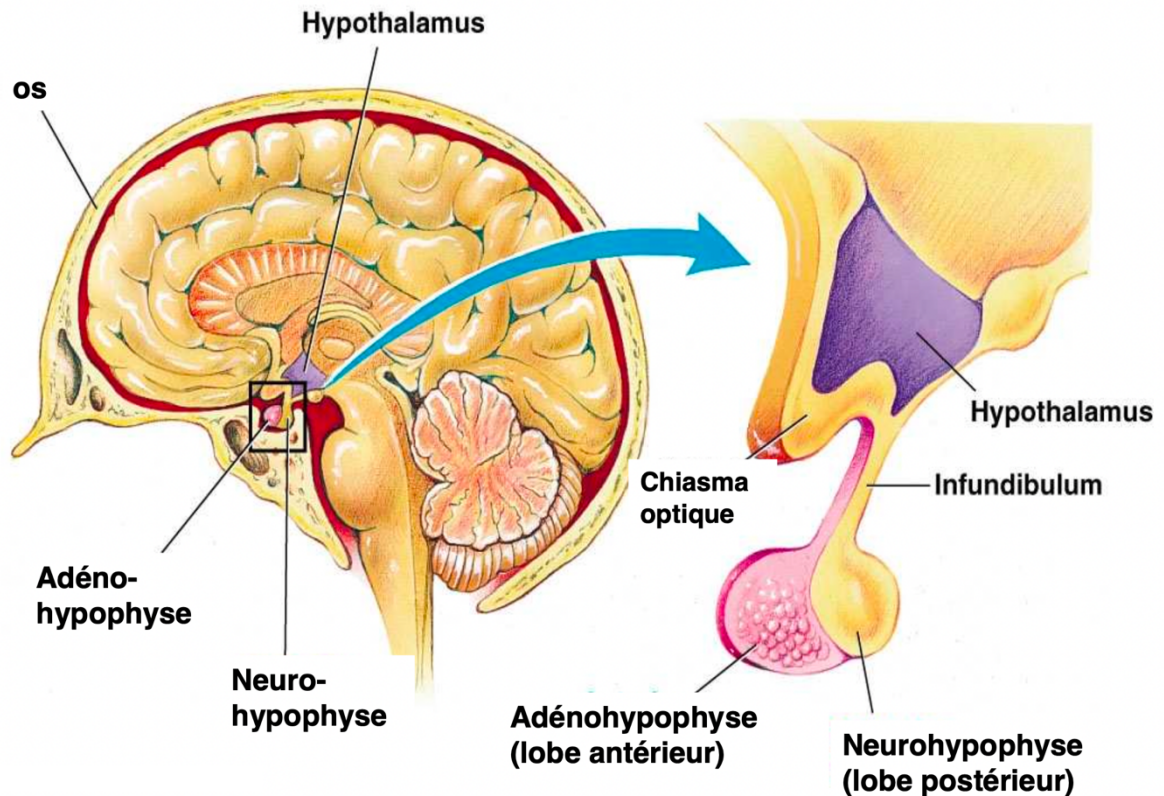


Figure 7: Anatomie de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Ben A., 2015)

On lui distingue deux parties :

- L'antéhypophyse (ou adénohypophyse), responsable de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH ou *growth hormone*), TSH, FSH, LH, la prolactine (PRL), et la corticotrophine (ACTH).
- La neurohypophyse ou post-hypophyse, sécrétant la vasopressine et l'ocytocine.

Chez la femme, la FSH voit sa sécrétion rythmée par le cycle menstruel, et a pour rôle de recruter les ovocytes, conduisant au développement des ovules ; tandis que chez l'homme, elle favorise la spermatogenèse.

La LH quant à elle est sécrétée à partir de la puberté chez la femme, et entraîne l'ovulation ; chez l'homme en revanche, elle est sécrétée de façon cyclique et assure la production de testostérone (Ben A., 2015).

- Impact du polymorphisme génétique

Plusieurs études ont cherché à montrer un lien entre polymorphisme génétique et toxicocinétique du mercure. Il a été montré que l'hétérogénéité du gène de la coproporphyrinogène oxydase (CPOX), qui est une enzyme responsable de la conversion du coproporphyrinogène III en protoporphyrinogène III dans la voie de biosynthèse de l'hème, conduisait à une diminution des performances des tests neurocomportementaux, corrélée à une augmentation du taux de mercure urinaire chez les garçons présentant l'allèle CPOX4. Ce défaut enzymatique provoque une coproporphyrurie héréditaire, qui est une forme de porphyrie hépatique aiguë se caractérisant par la survenue de crises neuro-viscérales (pour environ un tiers des patients), et parfois également par la présence de lésions cutanées. La maladie est latente avant la puberté bien que quelques cas homozygotes d'apparition dans la petite enfance aient été rapportés. La coproporphyrurie héréditaire peut ainsi être induite par des médicaments, des facteurs de stress environnementaux ou des changements de régime alimentaire (Sassa, 2006 ; Woods et coll., 2012 ; Julvez et Grandjean, 2013).

3.3.1.2. Le bisphénol A

Ses effets de perturbateurs endocriniens sont connus depuis bien plus de trente ans et ont été démontré tant chez l'animal que chez l'homme. Se pose dès lors la question de la sécurité de l'usage de matériaux à usage dentaire susceptibles d'en contenir.

- Augmentation du risque d'obésité

o Expérimentation animale

Il a ainsi été rapporté que l'exposition au BPA pendant la gestation chez le rat (1 mg/l de BPA dans l'eau consommée, du sixième jour de gestation jusqu'à la lactation) avait un effet déterminant sur le poids de la progéniture, suggérant donc que l'exposition au BPA au début de la vie joue un rôle crucial dans la détermination du poids corporel une fois adulte. D'autres auteurs ont démontré que l'exposition au BPA à des doses croissantes ajoutées au régime alimentaire normal s'accompagnait d'une augmentation du poids corporel et de la masse grasse. Cet effet semble être dû à la différenciation des cellules progénitrices des adipocytes blancs, en partie par le biais des récepteurs des glucocorticoïdes. L'exposition au BPA a, de plus, augmenté la concentration en médiateurs de l'inflammation circulants, résultant en une réaction

inflammatoire locale dans les tissus adipeux blancs pour les deux sexes et a augmenté la concentration en leptine (dite hormone de la satiété) et en TNF α uniquement chez les femelles (Somm et coll., 2009 ; Rubin, 2011 ; Yang et coll., 2016 ; Muscogiuri et coll., 2017).

- Chez l'Homme

D'autres études ont identifié le BPA comme un perturbateur métabolique qui contribue à altérer la régulation du poids, favorisant ainsi l'obésité et les complications qui en résultent telles que la résistance à l'insuline, la dyslipidémie, l'hypertension et la maladie artérielle périphérique. L'une de ces études a ainsi montré, après des ajustements multivariés, que les individus des trois quartiles supérieurs de concentration urinaire en BPA avaient 39 à 62 % plus de risques d'être obèses que ceux du quartile avec la concentration en BPA la plus basse. Une corrélation directe entre le niveau de BPA urinaire et à la fois l'indice de masse corporelle (IMC) et le tour de taille a été trouvée dans une autre étude transversale. Cette association n'a pas été rapportée seulement à l'âge adulte mais aussi pendant l'enfance, des concentrations urinaires plus élevées de BPA ayant été détectées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans selon les données d'une enquête canadienne (Hugo et coll., 2008 ; Ropero et coll., 2008 ; Bushnik et coll., 2010 ; Carwile et Michels, 2011 ; Shankar et Teppala 2011, 2012 ; Shankar et coll., 2012 ; Silver et coll., 2011 ; Muscogiuri et coll., 2017).

De plus, une corrélation directe statistiquement significative ($p < 0,0001$) a été trouvée entre les taux urinaires de BPA et l'IMC dans les modèles ajustés selon le sexe et l'âge de l'ensemble de la population pour les garçons blancs non hispaniques. Cette corrélation n'était en revanche pas significative parmi les autres sous-groupes. Après des ajustements multivariés des données, les trois quartiles supérieurs avaient 10 à 22% de risques en plus d'être obèses par rapport au quartile au taux de BPA le plus bas, mais seulement pour les participants caucasiens, l'association statistique positive restant présente après subdivision en sous-groupes.

Une étude basée sur un regroupement données acquises chez les enfants a rapporté une probabilité plus élevée d'être obèse et d'avoir un rapport tour de taille/taille anormal dans les trois quartiles supérieurs. Les mêmes résultats ont été obtenus en

Chine, où une étude a montré que l'augmentation des niveaux de BPA chez les écolières entrant dans la puberté (9-12 ans) augmentait le risque de développer une obésité.

De même, dans une autre étude, des taux élevés de BPA urinaire ont été mesurés dans un groupe d'enfants chinois obèses (8-15 ans). Des associations négatives ont cependant été rapportées entre le BPA et l'obésité dans des études réalisées en Inde et aux États-Unis. Ces résultats sont en revanche contestables en raison de la petite taille de l'échantillon (Wolff et coll., 2007 ; Trasande et coll., 2012 ; Wang et coll., 2012 ; Bhandari et coll., 2013 ; Eng et coll., 2013 ; Li et coll., 2013 ; Xue et coll., 2015 ; Muscogiuri et coll., 2017).

- Activité œstrogénique

Un intérêt tout particulier a été porté sur la libération de bisphénol A dans la salive à partir de matériaux à base de Bis-GMA tels que les *sealants* et les résines composites, en raison de son potentiel effet œstrogénique. Il a été rapporté que la concentration de Bis-GMA libérée par les *sealants* se situe dans la plage de valeurs pour laquelle on peut observer de tels effets chez les rongeurs. La conversion du Bis-GMA en BPA est en revanche minime dans les autres types de résines composites (Schmalz et coll., 1999 ; Joskow et coll., 2006 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Plusieurs études ont mesuré l'activité œstrogénique dans des échantillons de salive prélevés chez des patients ayant reçu des *sealants* contenant du bis-DMA, en comparaison avec d'autres ayant reçu des *sealants* sans Bis-DMA. Les échantillons de salive avaient été prélevés avant la mise en place des *sealants*, immédiatement après la mise en place, une heure après et au bout de 24h. Les résultats montrent une activité œstrogénique dans les échantillons des patients ayant reçu le matériau avec du Bis-DMA, mais pas pour ceux ayant reçu celui à base de Bis-GMA. Cette activité œstrogénique n'a pu être observée qu'immédiatement après la mise en place et avait disparu dans les échantillons prélevés une heure ou 24h après (Arenholt-Bindslev et coll., 1999 ; Fung et coll., 2000 ; Tarumi et coll., 2000 ; Kingman et coll., 2012).

En plus de sa capacité à se fixer aux récepteurs œstrogéniques, le BPA peut également interagir avec les récepteurs nucléaires tels que les récepteurs aux androgènes, à la progestérone, au pregnane X receptor (PXR), au Peroxisome

Proliferator Activated Receptor (PPAR γ), et au liver X receptor (LXR). Après liaison avec son ligand, le récepteur nucléaire se lie à une portion d'ADN, agissant alors comme un facteur de transcription.

Les androgènes, telle que la dehydroépiandrostérone ou l'androstènedione sécrétés par le cortex surrénal, sous la dépendance de l'ACTH, se voient par la suite transformés en testostérone, dihydrotestostérone et œstrogènes. Ils interviennent alors dans la différenciation de l'embryon mâle, le déclenchement de la puberté, ainsi que la spermatogénèse ou encore le développement de la glande mammaire chez la femme.

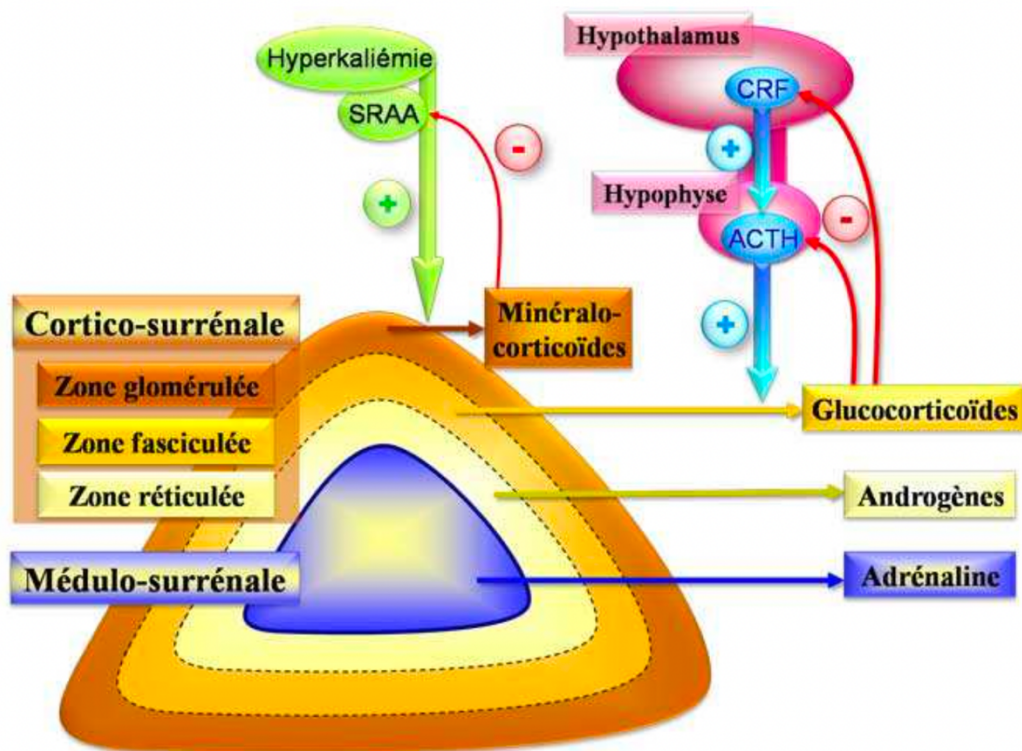


Figure 8: Régulation des sécrétions du cortex surrénal (Ben A., 2015)

PPAR γ , assure quant à lui la régulation de l'homéostasie par oxydation des acides gras. LXR est également impliqué dans ce processus, en plus d'assurer les fonctions cérébrales, le développement de la peau, l'immunité et l'homéostasie du glucose (Krüger et coll., 2008 ; Sui et coll., 2012 ; Wong et Walker, 2013 ; Mileva et coll., 2014 ; Ben A., 2015 ; Gao et coll., 2015 ; Rehan et coll., 2015 ; Rouiller-Fabre et coll., 2015).

Ces études mettent donc en évidence le rôle du bisphénol A dans l'obésité, en particulier chez les sujets juvéniles. Il jouerait également un rôle dans la survenue du diabète de type 2. Il augmenterait ainsi le risque de maladie cardiovasculaire. En outre, il provoquerait une augmentation de la concentration en médiateurs de l'inflammation tels que le TNF α et la leptine et perturberait le fonctionnement de l'axe thyroïdien.

Les *sealants* contenant du Bis-DMA amènent une libération de BPA, conduisant alors à une activité œstrogénique détectable de ce dernier. Cette libération n'est cependant mesurable qu'immédiatement après mise en place du matériau et pendant 24h, et la quantité ainsi libérée reste limitée, ce qui a conduit les auteurs à considérer le risque sanitaire comme négligeable. Enfin, par sa capacité à se lier aux récepteurs nucléaires, il présente également une activité androgénique (Lannoy, 2017).

3.3.1.3. Les monomères de résine

Les études *in vitro* ont montré une activité œstrogénique d'autres composants des résines composites, tels qu'un photosensibilisant (HBMP), un photoinitiateur (diméthylolpropionique acid ou DMPA), un inhibiteur (hydroxytoluène butylé ou BHT) ou encore un phtalate (Phtalate de benzyle et de butyle ou BBP). Mais en situation clinique les quantités libérées de ces composants étaient très faibles et le risque estimé négligeable (Wada et coll., 2004).

Il a de plus été montré que le niveau de glutathion intracellulaire peut être diminué jusqu'à 85 % par le TEGDMA. Le glutathion contribue à maintenir le potentiel d'oxydo-réduction du cytoplasme, permettant ainsi l'élimination des espèces réactives de l'oxygène. Rappelons que ces dernières sont susceptibles de provoquer des dommages à l'ADN, ce qui est susceptible de provoquer l'apparition de cancers (Stanislawski et coll., 1999, 2000, 2003 ; Engelmann et coll., 2001 et 2002).

Enfin, le méthacrylate de méthyle a également montré une toxicité hépatique dans une étude menée chez le rat et la souris, après ingestion à des concentrations supérieures à 3000 ppm dans l'eau pendant quatorze semaines (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Ces études montrent cependant que les effets provoqués par les monomères de résine restent négligeables à des concentrations cliniquement pertinentes.

3.3.2. Autres effets

3.3.2.1. Effets sur le système nerveux

- Le mercure

De nombreuses études ont confirmé que le mercure cible principalement les cellules neuronales, avec une plus grande affinité que pour les cellules gliales. La toxicité du méthylmercure a notamment été démontrée pour les cellules des crêtes neurales humaines dérivées de cellules souches embryonnaires (Gassó et coll., 2001 ; Tamm et coll., 2006 ; Hogberg et coll., 2010 ; Costa L et Gennaro G., 2012 ; Zimmer et coll., 2012 ; Gundacker et coll., 2012 ; Suñol et Rodriguez-Farre, 2012).

Les déterminants moléculaires de cette affinité restent à élucider, mais le transport neuronal du glutamate semble être une cible importante à prendre en compte lors de l'évaluation de la neurotoxicité induite par le mercure. Les effets les plus importants observés étaient la perte neuronale et l'altération de la migration neuronale pendant le développement du cerveau (Sanfeliu, 2003 ; Fonfría et coll., 2005 ; Castoldi, 2008 ; Costa L et Gennaro G., 2012).

o Mercure et pathologies neurodégénératives

De ce fait, il a été suggéré que le mercure provenant des amalgames puisse jouer un rôle dans la pathogenèse de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la sclérose en plaques ou encore la sclérose latérale amyotrophique, mais aucune corrélation n'a pu être établie à ce jour (Hock et coll., 1998 ; Bates et coll., 2004 ; Mutter et coll., 2010 ; Callaghan, 2011 ; Lin et coll., 2011 ; Thygesen et coll., 2011).

De même, aucune étude n'a permis de démontrer que les performances neurocomportementales et neuropsychologiques ou la présence de signes neurologiques ou de neuropathie périphérique n'étaient affectées par la présence d'obturations à l'amalgame (Kingman et coll., 2005 ; Bellinger et coll., 2006 ; DeRouen et coll., 2006 ; Lauterbach et coll., 2008 ; Ye et coll., 2009 ; Mackert, 2010).

Les études faites jusqu'à ce jour ne montrent pas non plus de lien entre amalgame et troubles neuro-développementaux, bien que l'on suppose qu'il existe avec les formes sévères d'autisme, ce qui nécessite davantage de recherches (Geier et coll., 2009 ; Hertz-Picciotto et coll., 2010 ; Watson et coll., 2011 ; Karagas et coll., 2012).

Certaines publications évoquent cependant que l'exposition au mercure pourrait être associée à un certain déclin du système auditif et visuel, avec pour certaines une

corrélation significative entre le nombre d'obturations à l'amalgame et la baisse du niveau d'audition (Altmann et coll., 1998 ; Rothwell et Boyd, 2008).

- Impact du polymorphisme génétique

L'examen de polymorphismes génétiques dans les gènes de la métallothionéine et de la catéchol-O-méthyltransférase a montré que certains allèles augmentaient la sensibilité aux effets neurocomportementaux liés au mercure. Quatre allèles étaient concernés : MT1M, MT2A, CPOX et COMT. Il est à noter toutefois que ces articles ne comparent pas l'amalgame à un traitement alternatif, mais évaluent l'association entre les niveaux de mercure dans l'urine et les résultats des tests neurocomportementaux (Woods et coll., 2012, 2013, 2014).

Il a de plus été suggéré qu'une prévalence accrue des symptômes de dépression, d'anxiété et de mémoire était associée à deux polymorphismes génétiques susceptibles de provoquer une hypersensibilité à la toxicité des vapeurs de mercure (Heyer et coll., 2008 et 2009).

- Le bisphénol A

Une étude a montré que des concentrations élevées de bisphénol A chez la mère au cours du deuxième trimestre de grossesse étaient associées à des altérations microstructurales de la substance blanche chez l'enfant, elles-mêmes responsables de troubles cognitifs et du comportement. Il augmenterait ainsi l'agressivité, l'hyperactivité, l'anxiété, la survenue d'une dépression et la difficulté d'apprentissage (Determe, 2016 ; Lannoy, 2017 ; Grohs et coll., 2019).

- Les monomères de résine

Si le méthacrylate de méthyle a été observé comme étant neurotoxique chez le rat et la souris, après inhalation à des concentrations supérieures à 3000 ppm pendant quatorze semaines, les études concernant les effets indésirables possibles liés à l'exposition aux résines dentaires, et notamment celles à base de bis-GMA, présentent quant à elles des résultats contrastés. Les données actuelles ne permettent pas de conclure à un danger neurologique résultant de l'usage de ces matériaux (Maserejian et coll., 2012 et 2014 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

3.3.2.2. Impact sur le système immunitaire

Les divers matériaux de restauration des tissus dentaires peuvent être responsables de lésions de la muqueuse buccale, et notamment de réactions allergiques et d'hypersensibilité localisées. Les réactions allergiques les plus fréquentes associées à ces matériaux sont les réactions retardées (type IV), nécessitant qu'une sensibilisation antérieure ait eu lieu, et les réactions immédiates (type I). Le processus de sensibilisation peut être provoqué par des substances non liées à la dentisterie. Les patients atopiques semblent présenter un risque plus élevé de sensibilisation pour certains matériaux (amalgame et résines composites notamment). Un patch-test épidermique permet d'identifier les patients à risque de présenter une réaction de type IV, se présentant par une inflammation qui n'est pas toujours limitée au site d'exposition, s'étendant parfois sous forme de réactions urticariennes ou eczémateuses. Les réactions allergiques immédiates de type I sont plus sévères, les symptômes apparaissant en quelques minutes et pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie. En dentisterie ces réactions sont provoquées principalement par les accessoires utilisés, tels que les gants et digues en latex, ou encore les anesthésiques. D'autres effets indésirables plus graves, telle que la modification de la réponse immunitaire et de l'expression des médiateurs de l'inflammation ou encore l'induction d'une auto-immunité ont également été étudiés (Mazzaron Barcelos et coll., 2012 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Le bisphénol A

Le BPA, en stimulant la libération de médiateurs de l'inflammation tels que le facteur de nécrose tumorale TNF α , ou les interleukines IL-8, IL-13, aurait une activité pro-inflammatoire. Il serait également responsable de réduire le nombre de macrophages, diminuant ainsi l'immunité. Enfin, il augmenterait le risque de survenue de pathologies auto-immunes (Yang et coll., 2016).

- Les amalgames

o Réactions allergiques

La tendance à la sensibilisation aux matériaux dentaires a été comparée chez 40 patients atopiques et 40 patients non atopiques. Parmi les patients atopiques, 67 % étaient sensibilisés à un ou plusieurs allergènes, dont l'amalgame et le mercure, tandis que 55 % des patients non atopiques étaient sensibilisés. La différence n'est pas

significative ($p > 0,05$) et suggère donc la nécessité de poursuivre les études (Rojas-Alcayaga et coll., 2012).

- Auto-immunité

Les études expérimentales ont mis en évidence la capacité du mercure à induire une auto-immunité chez certaines souches de cellules de rongeurs, mais cet effet n'a à ce jour pas pu être démontré chez l'Homme. Une corrélation entre les niveaux de mercure dans le sang et les anticorps antithyroïdiens a cependant été rapportée, mais cette étude ne prenait pas en compte la présence d'amalgame dentaire (Guzzi et coll., 2008 ; Gallagher, 2013 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Les éléments métalliques

Il n'y a aucune preuve scientifique que l'un de ces éléments actuellement utilisés dans les restaurations à l'amalgame dentaire constitue un risque d'effets néfastes sur la santé des individus en dehors des réactions allergiques aux éléments individuels. Les allergènes les plus fréquents ayant été identifiés sont le thiosulfate d'or et de sodium (14,0 %), le sulfate de nickel (13,2 %), le mercure (9,9 %), le chlorure de palladium (7,4 %), le chlorure de cobalt (5,0 %) et le méthacrylate de 2-hydroxyéthyle (5,8 %) (Möller, 2002 ; Khamaysi et coll., 2006 ; Raap et coll., 2009 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Les monomères de résine

- Réactions allergiques

Plusieurs rapports de cas ont confirmé l'apparition de réactions allergiques causées par des matériaux à base de résine composite, avec notamment une patiente ayant développé une éruption cutanée et de l'urticaire sur la poitrine, les bras et les jambes après une obturation dentaire. Le plus courant de ces allergènes était l'HEMA, suivi de l'EDGMA, du TEGDMA et du MMA. Les réactions positives à plusieurs méthacrylates étaient fréquentes (Nathanson et Lockhart, 1979 ; Lind, 1988 ; Hallström, 1993 ; Carmichael et coll., 1997 ; Kanerva et Alanko, 1998 ; Kanerva et coll., 2001 ; Auzeire et coll., 2002 ; Goon et coll., 2006 ; Schmalz et Bindsløv, 2009).

L'analyse du risque de survenue de ces réactions a montré d'importantes variations, allant de 1:10 000 à 1:100. Si la grande majorité des patients n'ont rencontré aucun

effet indésirable, les dentistes ont été mis en garde quant à leur existence, et l'importance d'une réaction de prise satisfaisante des résines composites a été spécifiquement soulignée (Fan et Meyer, 2007 ; Schedle et coll., 2007 ; Rodriguez-Farre et coll., 2016).

- Impact de l'exposition professionnelle

Une incidence plus faible de réactions allergiques aux différents monomères dans la population générale en comparaison au personnel dentaire a été observée, et peut s'expliquer par le fait que ce dernier est essentiellement exposé aux monomères de méthacrylates avant leur polymérisation (Hume et Gerzina, 1996 ; Ortengren, 2000 ; Van Noort et coll., 2004 ; Goon et coll., 2006 ; Marquardt et coll., 2009).

De plus, les monomères de résine de faible poids moléculaire tels que l'HEMA ou le TEGDMA ne prennent que quelques minutes pour diffuser à travers les gants en latex, contrairement aux monomères de poids moléculaire plus élevé tels que le Bis-GMA. Cette capacité des monomères de résine à diffuser à travers les gants souligne l'importance d'une technique de manipulation sans contact, telle qu'elle est le plus souvent décrite dans les instructions d'utilisation des fabricants (Schedle et coll., 2007 ; Rodriguez-Farre et coll., 2016).

La plupart des symptômes rapportés prennent la forme d'une dermatite de contact qui, dans les cas graves, peut être associée à une paresthésie du bout des doigts. Des réactions autour des yeux, des démangeaisons cutanées généralisées et des problèmes bronchiques, des rhinites professionnelles ou de l'asthme ont également été rapportées, mais restent rares (Hume et Gerzina, 1996 ; Kanerva et Alanko, 1998 ; Piirilä et coll., 2002).

Dans l'ensemble, ces études se montrent plutôt rassurante, les effets observés, bien que concernant un nombre relativement important de molécules (tableau 2), se limitant à des réactions allergiques. On observe une fois encore l'importance de la fréquence d'exposition par l'activité professionnelle qui constitue un facteur aggravant de survenue de ces effets indésirables.

Methacrylate monomers
2-hydroxy ethyl methacrylate
Triethylene glycol dimethacrylate
Pyromellitic acid dimethylmethacrylate
Bisphenol-A glycidyl methacrylate
Urethane dimethacrylate
Bis-phenol-A polyethylene glycol diether dimethacrylate
Ethylene glycol dimethacrylate (EGMDA)
Other substances
Benzoyl peroxide, camphorquinone (initiators)
Tertiary aromatic amine (activator)
Methylhydroquinone (inhibitor)
2-hydroxy-4-methoxy benzophenones, (UV absorber)
2-(2-hydroxy-5 methylphenyl) benzotriazole (UV absorber)

Tableau 2 : Exemples d'allergènes connus contenus dans les résines composites et CVIMAR (Rodríguez-Farre, 2016)

3.3.2.3. Impact sur le système urinaire

- Le mercure

Plusieurs études montrent que les paramètres de la fonction rénale peuvent être influencés par la présence de mercure dans l'organisme, mais il n'existe aucune preuve convaincante que l'amalgame dentaire, quel que soit le nombre d'obturations présentes, soit associé à une diminution clinique de la fonction rénale chez les patients à court ou à long terme. D'un autre côté, une fonction rénale diminuée (clairance rénale diminuée) est susceptible de diminuer la capacité d'éliminer le mercure ou d'autres substances via l'urine (DeRouen et coll., 2006 ; Bellinger et coll., 2007 ; Barregard et coll., 2008 ; Ye et coll., 2009 ; Woods et coll., 2009 ; Al-Saleh et Al-Sedairi, 2011 ; Al-Saleh et coll., 2012 ; Geier et coll., 2013 ; DeRouen et coll., 2015 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

3.3.2.4. Impact sur le système reproducteur et la reproduction

- Le mercure des amalgames dentaires

Une étude qui a tenté d'examiner la question de la fertilité en détail n'a montré aucune corrélation entre la concentration de mercure provenant des restaurations à l'amalgame et les troubles de la fertilité masculine (Hanf et coll., 1996).

La fécondabilité de 558 femmes chirurgiens-dentistes a été comparée à celle de 450 enseignantes du secondaire. L'exposition professionnelle n'a eu aucun effet indésirable clair sur la fertilité chez les chirurgiens-dentistes (Dahl et coll., 1999).

- Bisphénol A

Les études menées chez les animaux ont montré que le bisphénol A affectait l'appareil reproducteur et réduisait la fertilité. On a ainsi observé l'altération des spermatozoïdes, avec une réduction de leur nombre et de leur mobilité, l'altération du développement et de la morphologie des glandes mammaires, l'altération de la fonction ovarienne et utérine (Gonsioroski et coll., 2020).

Lorsqu'il est présent à haute concentration, il altère également l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes, entraîne une diminution de la fécondabilité chez la femme, un risque accru de fausse couche, un faible poids de naissance, une tératogénicité pour les organes sexuels primaires et secondaires. Les doses considérées dépassent largement celles libérées par les matériaux d'obturation dentaire (Lannoy, 2017 ; Gonsioroski et coll., 2020).

- Les monomères de résine

Dans une étude de dépistage de l'embryotoxicité in vitro, le Bis-GMA a induit des effets à de faibles concentrations non cytotoxiques, lui suggérant un potentiel d'embryotoxicité ou de tératogénicité (Schwengberg et coll., 2005).

Aucun effet indésirable n'a en revanche été observé dans les études de reprotoxicité du Bis-GMA ou du TEGDMA menées chez la souris à des doses cent fois supérieures à l'exposition clinique estimée résultant de l'utilisation de résines composites à usage dentaire (Moilanen, 2013 et 2014).

3.3.2.5. Effet cancérigène, génotoxicité et cytotoxicité

- Bisphénol A

Le BPA est capable de provoquer des modifications épigénétiques, sous la forme d'hypo- ou d'hyper-méthylations, conduisant à une augmentation ou une diminution de l'expression de certains gènes. Ces modifications peuvent par la suite être transmises de façon transgénérationnelle (Hu et coll., 2012 ; Kundakovic et Champagne, 2011 ; Tang et coll., 2012 ; Fenichel et coll., 2013 ; Kim et coll., 2014 ; Mileva et coll., 2014).

Des études ont montré qu'une exposition précoce aux perturbateurs endocriniens ayant une activité œstrogénique endogènes était potentiellement cancérigènes, ceci concerne donc le bisphénol A. Les cancers sensibles aux œstrogènes, notamment les

cancers du sein, de l'endomètre, des ovaires, des testicules et de la prostate, sont dus à plusieurs xénoœstrogènes et phytoœstrogènes chimiques. L'exposition au BPA pendant les périodes critiques du développement de la glande mammaire comme la gestation, la puberté et la grossesse peut donc prédisposer à la cancérogenèse. Il serait, en outre, également hépatotoxique (Anne et coll., 2000 ; Lannoy, 2017).

- Les monomères de résine

Dans plusieurs études menées sur des cultures cellulaires, les monomères se sont avérés cytotoxiques avec des concentrations aussi faibles que milli-molaires voire inférieures, des effets plus importants étant généralement observés à des intervalles précoces après la préparation (Schweikl et Schmalz, 1996 et 1997 ; Schweikl et coll., 1996, 1998a, 1998b, 2005, 2006 ; Kleinsasser et coll., 2006).

Les effets varient selon le matériau testé, mais ils dépendent aussi fortement de la lignée cellulaire utilisée pour les tests (Geurtsen, 1998 et 2000 ; Schmalz, 1998).

On a ainsi montré que le TEGDMA et le photostabilisateur HMBP sont cytotoxiques et inhibent la croissance cellulaire (Geurtsen et Leyhausen, 2001).

Il a été démontré, à des concentrations cliniquement pertinentes et pour différentes lignées cellulaires, que le TEGDMA et l'HEMA augmentent la concentration intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène. Le stress oxydatif ainsi induit est associé à l'épuisement du glutathion, un antioxydant non enzymatique et à une modification de l'expression des antioxydants enzymatiques (Stanislowski et coll., 2003 ; Schweikl et coll., 2006).

L'HEMA, le Bis-GMA et le TEGDMA ont également induit des mutations génétiques dans les cellules de mammifères par un mécanisme clastogène (Schweikl et coll., 2006 ; Volk et coll., 2006 ; Krifka et coll., 2012).

Le TEGDMA, l'UDMA et l'HEMA se sont tous révélés positifs dans le test des comètes, la présence de ces monomères de résine entraîne donc, *in vitro*, des dommages à l'ADN (effet génotoxique) probablement liés à des processus d'oxydation, des cassures de brins d'ADN, un retard du cycle cellulaire et à l'apoptose (Janke et coll., 2003 ; Kleinsasser et coll., 2006 ; Schweikl et coll., 2006 et 2007 ; Durner et coll., 2011 ; Krifka et coll., 2012).

Dans les systèmes de culture déficients en p53 (cellules V79), une mutation peut être observée après exposition au TEGDMA ou à l'HEMA (Schweikl et coll., 1998a, 1998b, 2001).

Les siloranes ont en revanche montré une cytotoxicité réduite, ainsi qu'un faible potentiel génotoxique et font donc partie des composants appropriés pour le développement de biomatériaux (Schweikl et coll., 2004 ; Brackett et coll., 2007 ; Krifka et coll., 2012).

- Amalgame

Si à ce jour il n'existe pas de consensus sur la possibilité d'un effet cancérigène de l'amalgame, un rapport récent a décrit un cas inhabituel de transformation maligne en carcinome épidermoïde buccal dans un site où, 6 ans auparavant, une lésion lichénoïde attribuée à l'amalgame par un patch test avait été observée et traitée par le remplacement de la restauration. La muqueuse nouvellement formée ne présentait alors plus aucun signe histologique particulier. Néanmoins, la transformation en carcinome épidermoïde dans le même site était apparue six ans plus tard. Les auteurs concluent qu'il est difficile d'expliquer comment une muqueuse d'apparence normale après traitement puisse conserver son risque de transformation maligne. Celle-ci pourrait être tout simplement due au hasard ou, on peut supposer que des altérations génétiques apparues avant le remplacement de l'amalgame pourraient persister et évoluer vers une cancérisation même dans une muqueuse apparemment normale. Plusieurs autres auteurs ont pu observer l'apparition de lésions cancéreuses dans des sites ayant présenté des lésions lichénoïdes, mais le lien avec l'amalgame n'avait pas non plus pu être démontré. Il n'existe à ce jour qu'une seule étude de Larsson et Warfvinge ayant pu corréler amalgame dentaire et carcinome épidermoïde chez un patient. D'autres recherches sont donc nécessaires (Larsson et Warfvinge, 2005 ; Gabusi et coll., 2021).

- Les métaux

La cytotoxicité des alliages à usage dentaire dépend de leur stade d'oxydation et donc de leur vitesse de corrosion, qui pour les alliages à haute teneur en or est généralement plus faible que pour les alliages moins nobles. Certains alliages contenant du Ni et des alliages Pd-Cu mais aussi des alliages d'or contenant du Cu sont clairement cytotoxiques. Certains métaux sont mutagènes, bien que cet effet ne

soit pas encore clairement démontré pour leur utilisation en dentisterie (Schedle et coll., 1995 ; Schmalz et coll., 1997 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

3.4. Effets sur la sphère oro-faciale

3.4.1. Effet sur les tissus dentaires

- Les amalgames

Il n'est pas possible de réaliser une restauration à l'amalgame immédiatement au contact pulpaire. Placé un peu plus à distance, les réactions pulpaires que l'on peut observer immédiatement après condensation de l'amalgame dans des cavités profondes avec une épaisseur de dentine résiduelle inférieure à 0,5 mm sont une réduction du nombre d'odontoblastes, la présence de noyaux d'odontoblastes dans les *tubuli* dentinaires, la dilatation des capillaires sanguins et l'infiltration de cellules inflammatoires dans la couche d'odontoblastes. Que ces réactions immédiates soient causées par la pression lors de la condensation ou par pénétration dans la dentine de cuivre, de mercure ou d'autres substances n'a pas encore été entièrement clarifié. Ainsi, le recours à un matériau intermédiaire en fond de cavité est nécessaire lorsque ces dernières sont profondes (technique *sandwich*), pour protéger la pulpe. Ceci protégera également le patient des sensibilités liées à la conduction thermique élevée de l'amalgame (Schmalz et Bindsløv, 2009).

- Les ciments verres ionomères

Les ciments verres ionomères ne sont cytotoxiques que lorsque leur réaction de prise n'est pas terminée. De graves lésions tissulaires se produisent lorsqu'un CVI est mis en contact direct avec la pulpe dentaire (Schmalz et coll., 1994 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Placés un peu plus à distance, comme lors d'un coiffage pulpaire indirect, ils sont en revanche très bien tolérés et assurent l'étanchéité de la cavité et ainsi la protection pulpaire (Attal, 2009).

- Le bisphénol A

Son exposition pendant la vie fœtale favoriserait l'apparition de fluoroses et de l'hypominéralisation molaire et incisive (MIH), comme l'a montré une étude menée chez le rat (Jedeon et coll., 2016 ; Lannoy, 2017).

- Les monomères de résine

Les résines méthacrylates présentent également une toxicité directe pour la pulpe dentaire lorsqu'ils sont en contact trop étroit avec cette dernière. Cette toxicité a pu être démontré pour le Bis-GMA, l'UDMA et le TEGDMA (par ordre de toxicité décroissante). En effet, le TEGDMA est le moins toxique, du fait qu'il stimule l'absorption de cystine et n'induit pas de stress oxydatif, tandis que le bis-GMA et l'UDMA épuisent le glutathion tout en inhibant l'absorption de cystine, ce qui entraîne un stress oxydatif et la mort cellulaire. Il convient dès lors de placer un matériau intermédiaire avec une meilleure compatibilité en fond de cavité (Touati et Pissis, 1984 ; Schneider et coll., 2019).

Certains auteurs arguent cependant que ces réactions pulpaires pourraient être causées par une contamination bactérienne plutôt que par les matériaux eux-mêmes. Ceci est encore un sujet de controverse. Les améliorations apportées aux résines et aux systèmes de collage ont réduit l'importance du retrait de polymérisation à l'interface dent-matériau, qui est désormais de l'ordre d'1 µm. Cependant, il s'agit toujours d'un écart important pour de nombreux micro-organismes tels que les lactobacilles qui ont un diamètre inférieur à 0,1 µm (Bergenholtz et coll., 1983 ; Bergenholtz 2000 ; Murray et coll., 2002 et 2003 ; Hashimoto et coll., 2004).

3.4.2. Effet sur le microbiote buccal

- Les monomères de résine

On peut trouver une concentration importante de bactéries à l'interface entre les tissus dentaires et les résines composites (Hansel et coll., 1998).

Il a été montré que l'EGDMA et le TEGDMA favorisent la prolifération de micro-organismes cariogènes tels que *Lactobacillus acidophilus* et *Streptococcus sobrinus*. L'acide métacrylique peut inhiber la croissance de *S. mutans* et *S. salivarius*, tandis que le triéthylène glycol a accéléré la croissance de *S. mutans* à faible pH (Khalichi et coll., 2004).

Il a également été démontré que le triéthylène glycol affecte l'expression génique de la glycosyltransférase B, un facteur de virulence connu impliqué dans la production de polysaccharides extracellulaires de *S. mutans*. Cette découverte montre que de faibles concentrations de monomères et de leurs produits de dégradation peuvent affecter l'expression des gènes de virulence des bactéries (Khalichi et coll., 2009).

Ces bactéries sont responsables d'une augmentation du risque d'apparition de lésions carieuses secondaires, principalement localisées au niveau cervical, nécessitant alors le renouvellement de la restauration (Mjör, 1998 ; Burke et coll., 2001 ; Auschill et coll., 2002 ; Opdam et coll., 2010).

Les résines composites sont vulnérables à l'hydrolyse, et il a été démontré que l'interface dentine-matériau peut-être ainsi dégradée soit par la désorganisation des fibrilles de collagène, soit la perte de résine dans les espaces interfibrillaires (Göpferich, 1996 ; Hashimoto et coll., 2003).

Une dégradation de ces résines par les estérases bactériennes et salivaires a également été démontrée. Cet effet varie selon les espèces bactériennes présentes et les matériaux employés (Beyth et coll., 2008 ; Fúcio et coll., 2008 ; Kermanshahi et coll., 2010 ; Shokati et coll., 2010 ; Gregson et coll., 2012 ; Bourbia et coll., 2013 ; Li et coll., 2014 ; Bourbia et Finer, 2018).

Cette action a notamment été mise en évidence chez *S. mutans*, quelle que soit la souche, à la fois sur les résines composites mais également sur les systèmes adhésifs. Ceci conduit à la libération de bishydroxy-propoxy-phenyl-propane, un sous-produit du Bis-GMA, ainsi qu'à une altération de l'interface dent-matériau, augmentant ainsi le risque d'apparition de lésion carieuse secondaire (Bourbia et coll., 2013 ; Bourbia et Finer, 2018).

3.4.3. Effet sur les glandes salivaires

- Bisphénol A

Une étude menée chez le rat a mis en évidence des modifications histologiques des glandes sous-mandibulaires, entraînant une sécheresse buccale, et ce indépendamment de la dose. Ceci montre que le BPA perturbe l'homéostasie buccale et la sécrétion des glandes salivaires. Ces effets restent néanmoins à démontrer chez l'Homme (Folia et coll., 2013).

Une autre étude a également montré que l'exposition à un cocktail contenant du BPA, de la gcnistéine et de la vinclozoline à très faibles doses produisait une altération de la gustation augmentant l'appétence pour une alimentation plus sucrée et donc cariogène (Kouidhi et coll., 2013).

- Les monomères de résine

Le TEGDMA, l'UDMA et l'HEMA sont de potentiels cancérrogènes favorisant l'apparition de tumeurs des glandes salivaires. Une étude a en effet montré qu'ils induisaient une augmentation significative de la migration de l'ADN dans le test des comètes. Ces données, ajoutées aux résultats d'études antérieures sur les lymphocytes périphériques humains, signent un possible effet génotoxique pour les glandes salivaires et les lymphocytes humains, et mettent en évidence le risque d'initiation de tumeurs dans les glandes salivaires humaines (Kleinsasser et coll., 2006).

3.4.4. Réactions muqueuses localisées

- Les amalgames

Outre les réactions allergiques évoquées plus haut, les métaux, y compris le mercure, lorsqu'ils sont en contact étroit avec la peau et les muqueuses, sont bien connus pour provoquer des dermatites de contact. Les alliages utilisés en dentisterie peuvent ainsi provoquer une inflammation de la gencive environnante en raison de la libération d'éléments métalliques, qui apparaît comme une gingivite chronique, voire une gingivite nécrotique récurrente, associées à des poches parodontales. Les manifestations orales les plus fréquentes sont des chéilites, des dermatites péri-orales, des glossodynies, des réactions lichénoïdes et des granulomatoses orofaciales (Garner, 2004 ; Khamaysi et coll., 2006 ; Raap et coll., 2009 ; Schmalz et Bindsløv, 2009).

Il existe une corrélation entre la présence de restaurations à l'amalgame et le lichen plan oral. L'une des causes pouvant être une allergie de contact aux constituants de l'amalgame. Le remplacement total ou partiel des obturations, si le mercure est bien l'allergène, permet une amélioration considérable de ces symptômes, parfois même en l'absence de relation topographique entre les lésions et les obturations. Il en va de même pour les cas de stomatodynie (Thornhill et coll., 2003 ; Wong et Freeman, 2003 ;

Laeijendecker et coll., 2004 ; Pigatto et coll., 2004 ; Issa et coll., 2005 ; Marino et coll., 2009 ; Luiz et coll., 2012 ; McParland et Warnakulasuriya, 2012 ; Montebugnoli et coll., 2012 ; Baccaglioni et coll., 2013 ; Ahlgren et coll., 2014).

L'introduction iatrogène de petites particules issues des amalgames dans les tissus mous peut conduire à l'apparition de tatouages à l'amalgame, qui ne contiennent cependant pas de mercure libre. Hormis la coloration bleu foncé de la gencive, il n'y a aucune conséquence à la présence de ces tatouages, il n'y a donc actuellement aucune indication pour leur ablation chirurgicale (Lau et coll., 2001 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

- Les ciments verres ionomères

Ces matériaux sont susceptibles de provoquer une gingivite au contact du parodonte marginal, mais cette réaction dépend essentiellement de l'état de surface, plus que de la nature chimique. Cela concerne davantage les CVI traditionnels qui sont plus difficiles à polir. Les CVI restent néanmoins compatibles avec une bonne santé parodontale, du fait que la plaque dentaire s'y accumule moins que sur les autres matériaux tels que les résines composites (Attal, 2009).

- Les résines composites

Les résines composites sont également susceptibles de provoquer une gingivite au contact du parodonte marginal, selon leur l'état de surface (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Des réactions lichénoïdes locales similaires à celles décrites pour l'amalgame leur ont également été attribuées. La gingivite ulcéreuse localisée en regard des obturations en résine composite a été expliquée comme une réaction retardée à l'absorbeur d'UV Tinuvin® P (Björkner et Niklasson, 1997 ; Tillberg et coll., 2009).

L'HEMA en tant qu'allergène dentaire le plus fréquent après les sels métalliques pourrait provoquer des manifestations buccales telles qu'une chéilite, une glossodynie, des lésions lichénoïdes ou une granulomatose orofaciale (Khamaysi et coll., 2006).

3.5. Relation dose / effet

3.5.1. Existence d'une dose seuil

Les composants libérés par les matériaux de restauration dentaire comprennent une longue liste de substances organiques xénobiotiques et d'éléments métalliques. Ces composants sont soumis à une absorption muqueuse buccale, pulpaire et gastro-intestinale et, pour les aérosols, à une absorption pulmonaire, la diffusion passive à travers les membranes cellulaires étant guidée par des facteurs tels que le gradient de concentration, la taille moléculaire, la polarité, la lipophilie et l'hydrophilie.

Il est généralement admis que la quantité de substances potentiellement toxiques libérées par les matériaux de restauration est trop faible pour provoquer des réactions systémiques par des mécanismes dose-dépendants dans les organes cibles. En effet, on pensait initialement que la relation dose-effet se présentait sous la forme d'une courbe linéaire, avec des effets plus importants avec l'augmentation de la dose.

Mais, si la dose à laquelle le sujet est exposé va effectivement moduler l'impact de la molécule sur son organisme, certains auteurs défendent aujourd'hui que même une dose infime est susceptible d'altérer le fonctionnement du système hormonal et donc le développement de l'individu. L'action des perturbateurs endocriniens serait donc non monotone, sous la forme d'une courbe en U (figure 9) avec des effets importants observables à de faibles doses, puis une diminution de ces derniers, et à nouveaux des effets importants à plus hautes doses, tout ceci de façon difficilement prédictible. Cela concerne notamment les allergies et la génotoxicité.

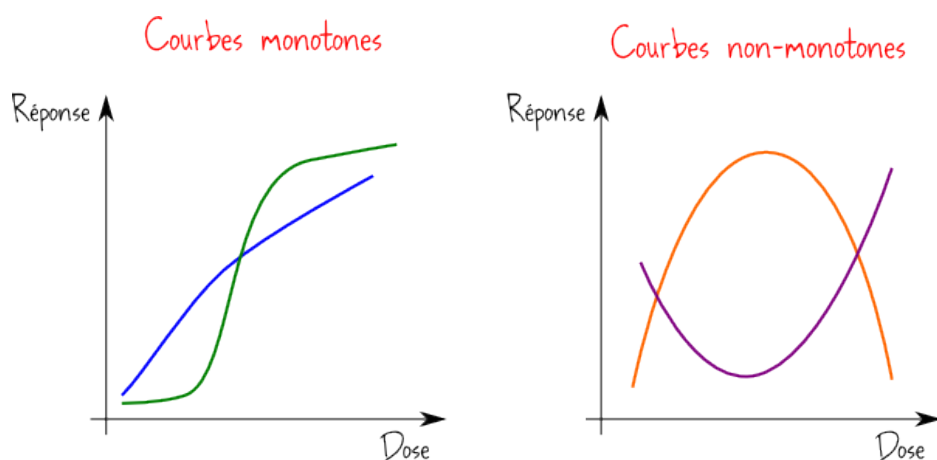


Figure 9: Représentations schématiques de courbes dose-réponse monotones et non monotones (Science Étonnante, 2013)

Il a en outre été démontré qu'une exposition à certains de ces perturbateurs à des périodes clefs du développement embryonnaire : la conception, la vie intra-utérine et la puberté, lorsque l'organisme est le plus vulnérable, pouvaient avoir des conséquences par la suite pendant toute la vie de l'individu (INRS ; Determe, 2016 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016 ; Lannoy, 2017).

Le site de *l'Endocrine Disruption Exchange* ou TEDX recense et résume les résultats d'expérimentation animales présentant l'impact à faibles doses de perturbateurs endocriniens, tel que le bisphénol A, pendant les périodes clefs du développement. Il permet également d'obtenir des informations détaillées sur le développement des différents systèmes et organes humains pendant les mêmes périodes.

On trouve par exemple que l'exposition au BPA lors de la quatrième semaine de développement chez le rat entraîne une diminution de la LH à une concentration de 1,2 µg/kg, ainsi qu'une diminution de la testostérone, de l'œstradiol et de la FSH à des concentrations de 1,2 µg/kg et 2,4 µg/kg (TEDX).

3.5.2. Effet cocktail

Si l'on sait que certains perturbateurs endocriniens peuvent produire des effets sur l'organisme indépendamment de la dose absorbée, l'hypothèse d'un possible effet synergique entre différentes molécules présentes simultanément dans l'organisme (ou « effet cocktail ») reste à démontrer.

C'est ce qu'ont essayé de mettre en évidence des chercheurs de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) dans une étude publiée en 2015. Ils ont ainsi expérimenté 780 combinaisons à partir de 40 molécules, incluant le bisphénol A.

Ils n'ont cependant pu démontrer un tel effet synergique que pour deux molécules : éthinyloestradiol (EE2), un des composants actifs des pilules contraceptives et le transnonachlor (TNC), un pesticide organochloré interdit mais persistant dans le sol.

Si cette étude a permis de mettre en évidence pour la première fois, l'existence d'un effet cocktail, il existe cependant de très nombreux autres perturbateurs endocriniens (environ 150 000), et donc une myriade d'autres combinaisons à expérimenter (Delfosse et coll., 2015).

Il n'existe pour l'instant aucune preuve de l'existence d'un effet cocktail pour les composés des produits à usage dentaire.

CONCLUSION

Les matériaux utilisés en dentisterie pour l'obturation de cavités en méthode directe ou le collage de restaurations indirectes contiennent donc tous un ou plusieurs composés responsables d'effets néfastes pour les cellules des mammifères et l'être humain en particulier (tableau 4).

Cependant, au regard des résultats des études mentionnées ci-dessus, les effets les plus dommageables pour l'individu n'ont pas pu être attribués à ces matériaux aux concentrations auxquelles ils sont employés dans les cabinets dentaires. Hormis les réactions allergiques qui peuvent être observées même à distance du site d'obturation, la plupart des effets des matériaux utilisés en odontologie conservatrice ne provoquent d'effets que de façon localisée (tableau 3). Il semblerait toutefois que les amalgames puissent conduire à une altération de la fonction thyroïdienne, mais cette corrélation n'a été mise en évidence que dans une seule étude dont le nombre de participants était réduit. L'activité œstrogénique du bisphénol A issu d'obturations à la résine composite a pu être démontré, mais elle restait transitoire et n'était plus détectable au-delà de 24 heures. Le mercure et le bisphénol A seraient également potentiellement cancérigènes, mais là encore d'autres études sont nécessaires.

De plus, on sait que certains de ces perturbateurs endocriniens sont susceptibles de provoquer des réactions indépendamment de la dose, mais cela n'a pas été démontré pour les matériaux utilisés en odontologie. L'existence d'un effet cocktail reste également à démontrer. On peut donc conclure, dans l'état actuel des données de la science, à la sécurité de l'usage de ces matériaux, tant pour le praticien que pour les patients. Le choix de l'un ou de l'autre ne doit ainsi pas s'articuler autour de leur potentielle toxicité, mais plutôt de la situation clinique et de la balance bénéfice-risque propre à chaque matériau.

	Résines composites	Amalgames	CVI et CVIMAR
Effet sur les tissus dentaires	-Toxicité pulpaire (contact direct)	-Toxicité pulpaire (contact direct)	-Toxicité pulpaire (contact direct)
Effet sur le microbiote buccal	-Favorise la prolifération de micro-organismes cariogènes (EGDMA, TEGDMA)	Ø	Ø
Effet sur les glandes salivaires	-Modifications histologiques des glandes sous-mandibulaires, indépendamment de la dose, chez le rat (BPA) -Favorise l'apparition de fluorose et MIH chez le rat (BPA) -Potentiellement cancérigène pour les glandes salivaires (TEGDMA, UDMA, HEMA) -Altération du goût (BPA)	Ø	Ø
Réactions muqueuses localisées	-Gingivite (selon l'état de surface) -Lésions lichénoïdes	-Tatouage -Gingivite -Chéilite -Glossodynie -Dermatite péri-orale -Lésions lichénoïdes -Lichen plan oral -Granulomatose oro-faciale	-Gingivite (selon l'état de surface)

Tableau 3: Tableau récapitulatif des effets des matériaux d'obturation sur la sphère oro-faciale

	Mercure	Bisphénol A	Monomères de résine	Éléments métalliques	CVI et CVIMAR
Troubles endocriniens	<p>Chez l'Homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Altération de la fonction thyroïdienne 	<p>Chez l'Homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Augmentation du risque d'obésité, de diabète de type 2, du risque cardiovasculaire, de la concentration en médiateurs de l'inflammation, du risque de développer de l'asthme -Altération de l'axe thyroïdien -Activité œstrogénique et androgénique -Interaction avec les récepteurs nucléaires 	<p><i>In vitro</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Activité œstrogénique du HMBP, DMPA), BHT et BBP -Diminution du niveau de glutathion intracellulaire par le TEGDMA <p>Expérimentation animale :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Toxicité hépatique du méthacrylate de méthyle à haute concentration chez le rat 	∅	∅
Système nerveux central	<p><i>In vitro</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Toxicité neuronale -Inhibition de la motilité des CCN humaines -Apoptose des cellules neuronales et des cellules souches issues du liquide amniotique <p>Expérimentation animale et autopsies humaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Altération de la migration neuronale -Perte neuronale <p>Chez l'Homme, selon la concentration :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Augmentation du risque de mononévrite du membre supérieur et de mononeuropathie multiple -Troubles visuels (altération de la perception des couleurs et de la sensibilité au contraste) -Troubles de la mémoire -Fatigue et troubles du sommeil -Déficit d'attention -Réduction de la flexibilité cognitive -Réduction de la vitesse psychomotrice 	<p>Chez l'Homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Altérations micro-structurales de la substance blanche et troubles cognitifs et du comportement (à concentration élevée) 	<p>Expérimentation animale :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Neurotoxique à haute concentration chez le rat 	∅	∅

Système immunitaire	<i>In vitro</i> : - Auto-immunité chez certaines cellules souches de rongeurs Chez l'Homme : - Allergies	- Potentielle activité pro-inflammatoire - Potentielle réduction du nombre de macrophages - Possible auto-immunité	Chez l'Homme : - Allergies	Chez l'Homme : - Allergies	Chez l'Homme : - Allergies (CVIMAR)
Système reproducteur et reproduction	Ø	Expérimentation animale : - Altération des spermatozoïdes (réduction de leur nombre et de leur mobilité), du développement et de la morphologie des glandes mammaires, de la fonction ovarienne et utérine Chez l'Homme, à haute concentration : - Diminution du nombre de spermatozoïde, de leur mobilité et de l'intégrité de leur ADN - Diminution de la fécondabilité chez la femme - Risque accru de fausse couche - Faible poids de naissance - Tératogène pour les organes sexuels primaires et secondaires	<i>In vitro</i> : - Embryotoxicité (bis-GMA) - Tératogénicité (bis-GMA)	Ø	Ø
Effet cancérigène, génotoxicité et cytotoxicité	Chez l'Homme : - Potentiellement cancérigène	Chez l'Homme : - Modifications épigénétiques - Potentiellement cancérigène - Potentiellement hépatotoxique	<i>In vitro</i> : - Cytotoxicité - Génotoxicité (TEGDMA, UDMA, HEMA) - Augmentation de la concentration intracellulaire des ROS (TEGDMA, HEMA) - Mutagènes (HEMA, Bis-GMA, TEGDMA) Expérimentation animale : - Toxicité développementale (méthacrylate de méthyle) - Activité clastogénique (méthacrylate de méthyle)	- Cytotoxicité selon le stade d'oxydation - Mutagènes	Ø

Tableau 4: Tableau récapitulatif des effets des perturbateurs endocriniens sur l'organisme

4. Un problème de santé publique entraînant des coûts économiques

Quatre études menées entre 2015 et 2016 ont cherché à évaluer le montant annuel des dépenses sociétales dans l'Union Européenne pour la prise en charge des patients présentant diverses pathologies causées par une exposition aux perturbateurs endocriniens.

La première visait à évaluer les coûts associés aux handicaps neuro-développementaux. L'estimation des coûts sociétaux prenait en compte à la fois les dépenses directes (par exemple pour les traitements), et indirectes (telle que la perte de productivité).

Parmi les handicaps étudiés, les pertes de quotient intellectuel, les déficiences intellectuelles, les troubles du spectre autistique et les troubles d'hyperactivité avec déficit d'attention étaient les plus fréquents.

Il a été estimé que :

- Les expositions aux polybromodiphényléthers étaient associées à 873 000 (résultat obtenu par analyse de sensibilité, de 148 000 à 2,02 millions) cas de perte de points de QI et 3290 (par analyse de sensibilité, de 3290 à 8080) cas de déficience intellectuelle, pour un coût de 9,59 milliards d'euros (par analyse de sensibilité, de 1,58 milliard d'euros à 22,4 milliards d'euros).
- Les expositions aux organophosphorés étaient associées à 13,0 millions (par analyse de sensibilité, de 4,24 millions à 17,1 millions) de perte de points de QI et 59 300 (par analyse de sensibilité, de 16 500 à 84 400) cas de déficience intellectuelle, pour un coût de 146 milliards d'euros (par analyse de sensibilité, de 46,8 € milliards à 194 milliards d'euros).
- Les expositions à plusieurs perturbateurs endocriniens étaient associées à une probabilité de 20 à 39 % de provoquer des troubles du spectre autistique, avec 316 (par analyse de sensibilité, de 126 à 631) cas attribuables à un coût de 199 millions d'euros (par analyse de sensibilité, de 79,7 millions d'euros à 399 millions d'euros).
- Les expositions à plusieurs perturbateurs endocriniens étaient associées à un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention avec une probabilité de 20 à 69 %, avec 19 300 à 31 200 cas attribuables pour un coût de 1,21 milliard d'euros à 2,86 milliards d'euros.

Il a donc été conclu que l'ensemble des dépenses dépassait 150 milliards d'euros chaque année en Europe, soulignant la nécessité de contrôler l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens (Bellanger et coll., 2015).

La deuxième visait à évaluer l'incidence et la prévalence des pathologies et troubles de la reproduction masculine par suite de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, ainsi que les coûts associés au sein de l'Union Européenne. (Hauser et coll., 2015)

L'exposition aux phtalates était ainsi fortement associée à l'apparition de cas d'infertilité masculine, avec une probabilité de 40 à 69 % de provoquer 618 000 procédures de procréation assistée supplémentaires, pour un coût annuel de 4,71 milliards d'euros.

Les phtalates seraient, en outre, responsables d'une diminution de la concentration en testostérone chez les hommes de 55 à 64 ans, avec 24 800 décès associés par an et une perte de productivité économique de l'ordre 7,96 milliards d'euros.

Il a également été montré qu'une exposition prénatale au polybromodiphényléther entraînait une probabilité de 40 à 69 % d'apparition de cryptorchidie. Il y aurait donc chaque année 4615 cas de cryptorchidie, pour un coût de 130 millions d'euros (par analyse de sensibilité, de 117 à 130 millions d'euros).

L'exposition au polybromodiphényléther était également associée au risque de survenue de cancer des testicules, mais avec une probabilité bien plus faible de l'ordre de 0 à 19%. Il y aurait donc 6 830 cas potentiels par an, amenant à des coûts de 848 millions d'euros par an (par analyse de sensibilité, de 313 à 848 millions d'euros).

Ces estimations ne représentent que quelques perturbateurs endocriniens pour lesquels il y avait suffisamment d'études épidémiologiques et ceux avec la probabilité de causalité la plus élevée. Le coût annuel dans l'ensemble a été estimé à près de 15 milliards d'euros chaque année dans l'UE (Hauser et coll., 2015).

La troisième cherchait cette fois à évaluer l'incidence et la prévalence des pathologies et troubles de la reproduction féminine par suite de l'exposition à ces mêmes perturbateurs endocriniens, toujours en relation avec les coûts économiques au sein de l'Union Européenne.

Selon cette étude, l'exposition aux perturbateurs endocriniens entraînait dans 20 à 39% des cas l'apparition de fibromes par suite de l'exposition au diphényldichloroéthène (56 700 cas estimés), ou d'endométriose après exposition aux

phtalates (145 000 cas estimés). Les coûts associés seraient de l'ordre de 163 millions à 1,25 milliards d'euros.

Les perturbateurs endocriniens retenus (diphényldichloroéthène et phtalates) tenus pour responsables des troubles de la reproduction les plus courants chez les femmes tels que l'endométriose et les fibromes, contribueraient ainsi à coût annuel de près de 1,5 milliard d'euros (Hunt et coll., 2016).

La dernière étude, enfin, visait à estimer les coûts associés à l'obésité et au diabète qui peuvent être raisonnablement attribués aux expositions aux perturbateurs endocriniens, toujours au sein de l'Union Européenne. Il a ainsi été attribué une probabilité de 40 % à 69 % que le dichlorodiphényldichloroéthylène provoque 1555 cas de surpoids (par analyse de sensibilité, de 1555 à 5463) amenant des coûts associés de 24,6 M€ (par analyse de sensibilité, de 24,6 à 86,4 M€). Il lui a également été attribué une probabilité de 20 % à 39 % d'être à l'origine de 28 200 cas de diabète chez l'adulte (par analyse de sensibilité, de 28 200 à 56 400) avec des coûts associés de 835 millions d'euros (par analyse de sensibilité, de 835 millions d'euros à 16,6 milliards). Le panel a également permis d'identifier une probabilité de 40 % à 69 % d'exposition aux phtalates causant pour leur part 53 900 cas d'obésité chez les femmes âgées, avec un coût associé de 15,6 milliards d'euros. L'exposition aux phtalates s'est également avérée avoir une probabilité de 40 à 69 % de provoquer 20 500 nouveaux cas de diabète chez les femmes âgées avec 607 millions d'euros de coûts associés. L'exposition prénatale au bisphénol A a été identifiée comme ayant une probabilité de 20 à 69 % de provoquer 42 400 cas d'obésité infantile, avec des coûts associés de 1,54 milliard d'euros.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens dans l'UE contribue donc de manière substantielle à l'obésité et au diabète, générant des dépenses de l'ordre de 18 milliards d'euros par an. Il s'agit d'une estimation prudente, et ces résultats soulignent d'autant plus la nécessité de contrôler les expositions aux perturbateurs endocriniens (Legler et coll., 2015).

Ces études ne font cependant pas mention des matériaux à usage dentaire, et hormis le BPA mentionné dans cette dernière étude, les perturbateurs endocriniens qu'ils contiennent ne sont pas non plus tenus responsables des pathologies étudiées et donc des coûts inhérents engendrés.

Le coût des traitements restaurateurs en dentisterie est essentiellement basé sur le coût des matériaux et le temps nécessaire à la réalisation de l'obturation. La longévité des obturations influence doit également être prise en compte, une fréquence de remplacement plus élevée amenant une augmentation des coûts. Il est généralement admis dans la littérature que les coûts de traitement des obturations à l'amalgame sont inférieurs à ceux des restaurations en résine composite (Chadwick et coll., 1999).

Les amalgames présentent en effet un taux d'échec annuel de 1,71%, contre 3,17% pour les résines composites. Le risque de carie secondaire est également inférieur pour l'amalgame (Alhareky et Tavares, 2016).

L'usage de résines composites a été évalué de 1,7 à 3,5 fois plus coûteux que l'amalgame (Chadwick et coll., 1999).

D'autres estimations ont montré que les coûts initiaux des obturations en résine composite étaient 25 % plus élevés, le coût par an était 2,5 fois plus élevé que pour l'amalgame (Sjögren et Halling, 2002).

En outre, pour les obturations à l'amalgame, des coûts supplémentaires doivent être pris en compte ; par exemple pour la gestion des déchets, nécessitant la mise en place de séparateurs d'amalgame au niveau des systèmes d'aspiration. Un rapport norvégien a estimé les coûts des déchets d'amalgame à environ 1 à 2 € par obturation. Ces coûts sont variables selon les pays. Lors de la crémation, le mercure contenu dans les obturations à l'amalgame est libéré dans l'environnement. C'est pourquoi il est nécessaire d'installer des filtres, qui engendrent un coût supplémentaire allant jusqu'à 18€ par crémation (avec une estimation de cinq obturations par crémation). Malgré les coûts indirects engendrés par la mise en place d'amalgame, ces obturations restent plus économiques que celles à base de résine composite (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Ce sont les restaurations en méthode indirecte qui sont les plus coûteuses, à la fois pour le praticien et le patient. Elles nécessitent en effet un nombre de séances plus important, l'utilisation de techniques d'empreinte des préparations, et le recours à un prothésiste ou une machine-outil pour leur réalisation. Le coût des matières premières est également plus important.

CONCLUSION

Si les perturbateurs endocriniens entraînent, certes, d'importantes dépenses sociétales au sein de l'UE, justifiant de fait de mettre en place une réglementation pour mieux contrôler l'exposition de la population à ces derniers, ces dépenses ne concernent pas directement les matériaux d'obturations utilisés en dentisterie restauratrice.

L'impact économique de ces derniers dépend davantage du coût des matériaux eux-mêmes, du temps nécessaire à la mise en œuvre de la restauration et donc du nombre de séances nécessaires, du nombre d'intervenants, ainsi que leur fréquence de remplacement.

À cela s'ajoute le coût des installations réglementaires, nécessaires notamment à la gestion des déchets.

5. Quelles solutions pour diminuer l'exposition aux perturbateurs endocriniens ?

5.1. Par des mesures gouvernementales

Depuis la fin des années 1990, diverses mesures réglementaires ont été mises en place par les pouvoirs publics français. Ainsi, tous les amalgames commercialisés en France doivent être conditionnés en capsules pré-dosées pour éviter l'excès de mercure dans l'amalgame et la diffusion de vapeurs de mercure dans l'atmosphère. Seuls les amalgames dits « non gamma 2 » sont disponibles sur le marché ; ceux-ci présentent des performances et une longévité supérieure, résistent davantage à la corrosion et libèrent très peu de mercure. Depuis le 7 avril 2001, les cabinets dentaires doivent être obligatoirement équipés de séparateurs d'amalgame, empêchant que les déchets mercuriels ne soient rejetés avec les effluents. Le retraitement des déchets d'amalgames par des sociétés spécialisées est obligatoire.

De plus, à la suite de la Convention de Minamata, entrée en application en France le 1^{er} juillet 2018, la mise en place de restaurations à l'amalgame est contre-indiquée chez les enfants de moins de 15 ans et les femmes enceintes ou allaitantes.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) contre-indiquait déjà auparavant leur mise en place chez les patients souffrant de pathologies rénales, par principe de précaution, ainsi que chez les patients ayant des antécédents connus d'allergie au mercure (UFSBD, 2017).

5.2. Par l'utilisation de nouveaux matériaux :

5.2.1. Les ormocers

Pour surmonter les problèmes de polymérisation et de biocompatibilité des résines composites conventionnelles à base de méthacrylate, le premier matériau de restauration basé sur la technologie de l'ormocer a été commercialisé en 1998. Ormocer est un acronyme pour céramique organiquement modifiée (*organically modified ceramics*, en anglais). Ils sont synthétisés par le biais d'une solution et de processus de gélification à partir d'uréthane et d'alcoxy-silanes de thioéther(méth)acrylate (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Les monomères (tels que le Bis-GMA, le TEGDMA ou l'UDMA) sont mieux intégrés dans la matrice, ce qui réduit leur libération. Rappelons que le Bis-GMA conduit à la libération de BPA, entraînant alors son activité œstrogénique, et que la libération de TEGDMA entraîne un stress oxydatif.

Après incorporation des particules de charge, l'ormocer peut être manipulé comme une résine composite hybride. Une meilleure résistance à l'usure a été observée par rapport aux résines composites hybrides conventionnelles. La contraction de prise liée à la polymérisation est égale à celle des résines composites hybrides conventionnelles malgré une teneur en charge inférieure (Polydorou et coll., 2009 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Les premiers ormocers présentaient en outre une cytotoxicité et une mutagénicité inférieures à celles des résines composites. Ce n'était en revanche plus le cas d'autres ormocers commercialisés par la suite. Certains présentaient également une activité œstrogénique (Wataha et coll., 1999 ; Bouillaguet et coll., 2002 ; Al-Hiyasat et coll., 2005 ; Schweikl et coll., 2005).

En raison de problèmes liés aux propriétés de manipulation, des méthacrylates conventionnels ont dû être ajoutés en tant que diluants à la matrice des ormocers.

Cependant, les performances cliniques d'un matériau ormocer avec son système adhésif n'étaient pas satisfaisantes : avec un taux d'échec de 9,6 % après 1 an, ce système de matériau ne remplissait pas les critères d'acceptation de l'ADA pour les matériaux de restauration. D'autres préparations à base d'ormocer ont été développées depuis, mais on manque encore de recul clinique à leur sujet (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

5.2.2. Les siloranes

Les siloranes forment une nouvelle classe de matériaux présentée en 2005. Ils se composent de siloxane, un matériau hydrophobe, et d'oxirane permettant la polymérisation. Selon le fabricant, les siloranes permettraient de diminuer la rétraction de prise lors de la polymérisation par rapport à celle des résines composites. Ils auraient ainsi une rétraction inférieure à 1%, permettant de réduire les contraintes à l'interface entre le matériau et la dent, limitant alors le risque de micro-infiltration, de carie secondaire, de sensibilité post-opératoire ou de fracture amélaire, tout en conservant des propriétés physiques, biologiques et mécaniques équivalentes à celles des résines. De fait, en limitant le nombre de ré-interventions, les siloranes permettent de limiter la quantité de perturbateurs endocriniens libérés dans l'organisme.

Ces matériaux sont destinés à la restauration des dents postérieures. Ils présentent toutefois l'inconvénient d'être incompatibles avec les résines à base de méthacrylate, et nécessitent l'utilisation d'un système adhésif dédié. Ce système consiste en un

système automordant en deux étapes (SAM II) tel que décrit précédemment (Journal of the Canadian Dental Association, 2014).

Le processus de polymérisation des siloranes est semblable à celui des résines composites à base de méthacrylate. Un processus d'initiation cationique par l'utilisation d'une lumière bleue amène une ouverture de cycle de la molécule d'oxirane, ce qui permet alors la formation de liaisons covalentes avec les molécules voisines, s'en suit alors une réaction en chaîne formant le polymère. L'expansion produite par l'ouverture de cycle des oxiranes est contrecarrée par la formation des liaisons avec celles de siloxane, ce qui permet la faible rétraction de prise de ces matériaux. Il convient cependant de respecter une insertion par incréments successifs pour que la photo-initiation soit possible (Sakaguchi et coll., 2019).

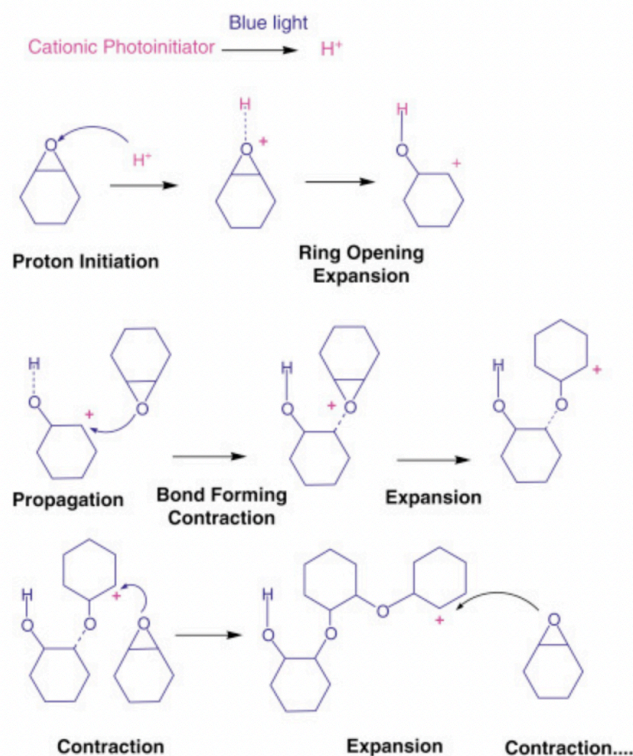


Figure 10: Représentation schématique du processus de polymérisation des siloranes (Sakaguchi et coll., 2019)

Si ces matériaux semblent prometteurs pour la restauration en méthode directe des dents postérieures, le recul clinique reste limité. Il est donc nécessaire de poursuivre les investigations quant à leurs propriétés mécaniques et physiques.

Les études menées jusqu'à ce jour ont conduit à des résultats irréguliers, certaines concluant à des propriétés mécaniques inférieures à celles des résines méthacrylates, quand d'autres leur conféraient des propriétés similaires.

Ces variations pourraient s'expliquer par le degré de conversion du matériau, oscillant entre 50% et 80% selon les études, modifiant alors les propriétés mécaniques et physiques. Ces degrés de conversion disparates s'expliquent quant à eux par l'application de lumière bleue à différentes puissances et pendant des durées différentes en fonction de l'étude.

Les études s'accordent cependant sur le fait que les siloranes seraient moins solubles dans les liquides biologiques, absorberaient moins d'eau et seraient donc plus stables que les résines composites. Ils auraient en revanche une moindre capacité à prévenir les fractures des dents présentant une cavité mésio-occluso-distale (Maghaireh, 2017).

5.2.3. Les alcasites

Les alcasites constituent une nouvelle catégorie de matériaux dérivés des résines composites. Contrairement à ces dernières, ils présentent l'avantage de relarguer des ions fluor, calcium et hydroxyde, permettant dès lors de réguler le pH et de limiter la prolifération bactérienne à l'interface dent-obturation. Ils présentent une résistance à la flexion bien supérieure à celle des ciments verre-ionomères (de l'ordre de 100 MPa). Ceci permet, comme pour les siloranes, de limiter la reprise d'obturations (GACD).

Ce matériau est actuellement commercialisé par Ivoclar Vivadent® sous le nom de marque Cention® Forte. Il se présente sous la forme de capsules pré-dosées à vibrer, et nécessite l'application préalable d'un conditionneur automordant et autopolymérisant (Cention® Primer). La réaction de prise par auto-polymérisation peut également être complétée par photo-polymérisation (GACD ; Ivoclar Vivadent).

Le conditionneur se compose d'HEMA, de MDP, de Bis-GMA, de D3MA, d'éthanol, d'acide polyacrylique modifié au méthacrylate, de dioxyde de silicium, d'hydroxyde de potassium et de camphorquinone.

Le matériau en lui-même contient du verre de fluorosilicate de Ca, du verre de silicate de Ba-Al (baryum-aluminium), du copolymère, du verre de fluorosilicate de Ca-Ba-Al, de l'UDMA, du trifluorure d'ytterbium, de l'UDMA aliphatique aromatique, du phtalate dicyclohexyl (DCP) et du PEG-400-DMA. La teneur totale en charges inorganiques est

de l'ordre de 58-59% en volume, et leur granulométrie est comprise entre 0,1 µm et 7 µm (Ivoclar Vivadent).

Si ce matériau semble prometteur par ses propriétés, le fabricant souligne toutefois l'impossibilité de l'utiliser pour le coiffage pulpaire, même indirect, et recommande l'utilisation d'un hydroxyde de calcium en fond de cavité, recouvert d'un CVI, lors d'obturations de cavités profondes. De plus, le conditionneur nécessaire à sa mise en œuvre contient toujours du Bis-GMA, conduisant donc à la libération de BPA, avec les effets qu'on lui connaît (Ivoclar Vivadent).

5.3. Par une mise en œuvre rigoureuse :

Les effets indésirables des matériaux de restauration chez le personnel dentaire peuvent être minimisés en évitant le contact avec ces matériaux, et en particulier avec les monomères résineux de faible poids moléculaire pendant la manipulation et la mise en place de l'obturation. Les effets peuvent être encore réduits par l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI) telle qu'une protection faciale efficace (masque FFP2 contre les aérosols, lunettes ou visière de protection contre les projections) et des gants, ainsi qu'un refroidissement par eau associé à une aspiration à haute vitesse ou encore le recours à un système de purification de l'air (Rodríguez-Farre et coll., 2016).

Des actions préventives telles que la modification des facteurs d'hygiène, l'utilisation de techniques sans contact lors du travail avec des méthacrylates, une utilisation moindre du latex et la sensibilisation aux facteurs de risque semblent maintenir la prévalence des symptômes cutanés et respiratoires à un faible niveau chez le personnel dentaire (Schedle et coll., 2007).

5.3.1. Champ opératoire

Afin de limiter la dispersion des matériaux au sein de la cavité buccale, en plus de garantir une adhésion maximale, qui n'est possible que par l'absence totale d'humidité, assurant ainsi la pérennité des diverses restaurations collées, il convient de systématiquement mettre en place un champ opératoire (ou digue) (Magneville et Dejou, 1990).

Le champ opératoire permet d'isoler les dents à coller en les préservant de la salive, d'un éventuel saignement, du fluide gingival ou de l'humidité contenu dans l'air expiré. Il assure également un accès total aux limites de préparation (Magneville et Dejou, 1990).

Le champ opératoire se présente sous la forme d'une feuille de digue (le plus souvent en latex), maintenue par un ou plusieurs crampons métalliques, fixés sur les dents, la feuille est ensuite tendue sur un cadre. Ce système permet d'assurer une étanchéité parfaite, mais du fait de l'encombrement relativement important des crampons, il est parfois difficile d'accéder aux limites cervicales (Magneville et Dejou, 1990).



Figure 11: Isolation d'une préparation en vue du collage d'un onlay en céramique par la mise en place d'une digue avec crampons (Magneville, 1990)

Pour permettre l'accès total aux limites cervicales, il est possible de mettre en place des ligatures avec du fil de soie. La digue est alors mise en place sur plusieurs dents, les crampons ne sont pas directement placés sur les dents à isoler mais sur les dents adjacentes, et le fil est mis sur les dents dont on souhaite voir les limites (Magneville et Dejou, 1990).



Figure 12: Isolation de plusieurs préparations à l'aide d'une digue, de crampons et de ligatures au fil de soie (Magneville, 1990)

5.3.2. Respect du protocole de photo-polymérisation

Les lampes à photopolymériser dentaires initient la polymérisation des matériaux de restauration à base de résine par émission d'un rayonnement lumineux qui est alors absorbé par les photoinitiateurs présents dans le matériau. L'extrémité de la lampe doit idéalement être positionnée à quelques millimètres de la surface du matériau à polymériser. Plus la distance entre la lampe et le matériau augmente, moins la diffusion de la lumière est efficace et plus le nombre de monomères restants non polymérisés est importante ; il convient donc de réduire le plus possible cette distance. L'exposition requise pour un durcissement optimal, c'est-à-dire obtenir une la couche de résine composite ayant les meilleures propriétés mécaniques tout en minimisant la génération de chaleur, dépend du matériau et est de l'ordre de 10 000 à 50 000 mJ/cm². La puissance de la lampe et la durée de polymérisation recommandés pour obtenir une telle couche de résine composite d'une épaisseur de 1,5 à 4 mm d'épaisseur varient selon la couleur du matériau, son degré d'opacité ou de translucidité, la taille des particules et la composition chimique. La puissance recommandée varie de 300 à 2000 mW/cm², et le temps de polymérisation de 5 à 100 secondes (Krämer et coll., 2008 ; Rodríguez-Farre et coll., 2016).

5.3.3. Finition

Lors de l'obturation d'une cavité à l'aide d'une résine composite ou d'un CVIMAR, la présence d'oxygène conduit à l'absence de polymérisation d'une fine couche d'oligomères à la surface du matériau. C'est cette couche d'inhibition liée à l'oxygène qui autorise l'apport successif d'incrément, les différentes couches pouvant par la suite se polymériser entre elles (Raskin, 2009).

Cependant, cette couche de résine non polymérisée est également riche en formaldéhyde et d'autres composés qui sont alors susceptibles de se solubiliser dans la salive (Ruyter, 1995).

Il convient dès lors de supprimer cette couche d'inhibition une fois l'obturation terminée en utilisant des fraises à polir de granulométrie de plus en plus fine (fraises à bague rouge, jaune puis blanche selon la norme ISO). Le polissage permet en outre d'améliorer la durée de vie ainsi que l'esthétique de la restauration, tout en limitant l'adhésion de la plaque dentaire à la surface du matériau, en plus de rendre sa rugosité imperceptible pour le patient. Pour cela, il faut que la rugosité soit inférieure à $0,50 \mu\text{m}$ (l'émail ayant une rugosité de $0,64 \pm 0,25 \mu\text{m}$) (Zunzarren, 2017).

CONCLUSION

Si les mesures gouvernementales permettent effectivement de diminuer l'exposition aux perturbateurs endocriniens, obligeant les praticiens à modifier leurs pratiques et habitudes de travail, le recours à d'autres matériaux présentant moins de danger reste encore la meilleure solution. Seulement, un tel matériau ne semble pas encore avoir vu le jour. De ce fait, il appartient au praticien de mettre en œuvre toutes les mesures à disposition pour optimiser la préparation et la mise en place des restaurations, limitant ainsi le nombre de cas d'échec, tout en limitant la dispersion de leurs composés dans l'environnement. Il pourra ainsi garantir la sécurité, à la fois du patient, mais également de son personnel et de lui-même.

6. Conclusion

Comme nous l'avons vu, un large panel de matériaux d'obturations est disponible en odontologie conservatrice, les plus anciens étant employés depuis plusieurs siècles. Qu'ils s'utilisent en méthode directe (amalgame, résines composites, ciments verres ionomères) ou indirecte (inlay et onlay), ces matériaux contiennent tous un ou plusieurs composés identifiés comme perturbateurs endocriniens, ou nécessitent d'être collés à la dent à l'aide d'un tel matériau.

Ces perturbateurs endocriniens constituent un problème de santé publique majeur, ils sont en effet à l'origine de nombreuses pathologies et troubles de santé, amenant de fortes dépenses sociétales (plus d'une centaine de milliards d'euros chaque année) pour les divers états de l'Union Européenne. Leur présence dans les matériaux d'usage dentaire est donc, à juste titre, source d'inquiétudes et de questionnements pour la communauté scientifique mais également les autorités nationales et internationales, et surtout pour les patients bénéficiant de ces traitements. On trouve de ce fait, un nombre important d'études répertoriant ces perturbateurs endocriniens (mercure, bisphénol A, monomères de résine, fluor et éléments métalliques).

Si ces molécules sont effectivement responsables d'effets néfastes bien répertoriés lors de l'expérimentation animale ou *in vitro*, dans l'ensemble, les études menées chez l'homme considérant l'exposition aux matériaux d'obturations et leurs composés à des concentrations cliniquement pertinentes nous livrent des résultats plus rassurants.

Les effets les plus dommageables pour l'individu n'ont en effet pas pu être mis en évidence dans ces conditions. Ainsi, la plupart des matériaux utilisés en odontologie conservatrice ne provoquent d'effets que de façon localisée à la sphère oro-faciale, qui restent toutefois pour la plupart bénignes et facilement réversibles par dépose des obturations causales.

Il semblerait toutefois que les amalgames et le bisphénol A puissent être potentiellement cancérigènes. Il a de plus été montré que les amalgames peuvent conduire à une altération de la fonction thyroïdienne, mais aussi de l'hypophyse qui, rappelons-le, joue un rôle central dans le fonctionnement du système endocrinien. Le bisphénol A issu des restaurations à la résine composite, quant à lui, provoque une activité œstrogénique qui, si elle reste certes transitoire, pourrait tout de même avoir un impact. D'autres études restent nécessaires afin de valider ces résultats.

Il a en effet été démontré que certains perturbateurs endocriniens sont susceptibles de provoquer des réactions indépendamment de la dose. Le fait d'être exposé, même à des quantités infimes de ces molécules, à des périodes clés du développement peut avoir des effets irréversibles sur l'organisme. Ce mécanisme n'a cependant pas été démontré pour les matériaux utilisés en odontologie, pas plus que l'existence d'un effet cocktail qui reste lui aussi à démontrer.

Ces résultats, certes rassurants, n'excluent pas la nécessité de mettre en œuvre tous les moyens disponibles pour limiter autant que faire se peut l'exposition du patient, mais aussi du personnel et du chirurgien-dentiste à ces molécules. La réglementation française limite déjà l'usage de l'amalgame chez les femmes enceintes, allaitantes et les enfants de moins de 15 ans, et contraint l'utilisation de séparateurs d'amalgames pour la gestion des déchets liés à ces derniers. Mais il existe par ailleurs d'autres moyens de contrôler la dispersion de ces composés et donc de limiter leur exposition, tels que l'usage de la digue ou encore le recours à un système de purification de l'air. Le respect des protocoles et des recommandations de préparation, de mise en place et de finition des matériaux peut également concourir à ce but.

Nous pouvons donc conclure, dans l'état actuel des données de la science, à conditions du respect des recommandations et l'application d'un protocole opératoire strict, à la sécurité de l'usage de ces matériaux, tant pour le praticien que pour les patients. Le choix de l'un ou de l'autre ne doit ainsi pas s'articuler autour de leur potentielle toxicité, mais doit plutôt prendre en considération la situation clinique (risque carieux, tissus dentaires résiduels, situation sur l'arcade), les propriétés mécaniques, chimiques, et optiques propres à chaque matériau ainsi que leur longévité ; et pour finir, le coût des différentes techniques et les possibilités financières du patient qui constituent de surcroît un facteur déterminant dans la décision finale. Enfin, pour limiter au maximum les risques encourus, une prévention vigoureuse et sans relâche limitera l'utilisation de ces matériaux de restauration coronaire en odontologie conservatrice.

Bibliographie

1. Abduo J, Sambrook RJ. Longevity of ceramic onlays: A systematic review. *J Esthet Restor Dent*. 2018; 30(3): 193-215.
2. Ahlgren C, Axéll T, Möller H, Isaksson M, Liedholm R, Bruze M. Contact allergies to potential allergens in patients with oral lichen lesions. *Clin Oral Investig*. 2014; 18(1): 227-37.
3. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Milhem MM. Cytotoxicity evaluation of dental resin composites and their flowable derivatives. *Clin Oral Investig*. 2005; 9(1): 21-5.
4. Al-Saleh I, Al-Sedairi AA. Mercury (Hg) burden in children: the impact of dental amalgam. *Sci Total Environ*. 2011; 409(16): 3003-15.
5. Al-Saleh I, Al-Sedairi A anoud, Elkhatib R. Effect of mercury (Hg) dental amalgam fillings on renal and oxidative stress biomarkers in children. *Sci Total Environ*. 2012; 431: 188-96.
6. Alhareky M, Tavares M. Amalgam vs Composite Restoration, Survival, and Secondary Caries. *J Evid Based Dent Pract*. 2016; 16(2): 107-9.
7. Altmann L, Sveinsson K, Krämer U, Weishoff-Houben M, Turfeld M, Winneke G, et coll. Visual functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels. *Neurotoxicol Teratol*. 1998; 20(1): 9-17.
8. Arenholt-Bindslev D, Breinholt V, Preiss A, Schmalz G. Time-related bisphenol-A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants. *Clin Oral Investig*. 1999; 3(3): 120-5.
9. Auschill TM, Arweiler NB, Brecx M, Reich E, Sculean A, Netuschil L. The effect of dental restorative materials on dental biofilm. *Eur J Oral Sci*. 2002; 110(1): 48-53.
10. Auzerie V, Mahé E, Marck Y, Auffret N, Descamps V, Crickx B. Oral lichenoid eruption due to methacrylate allergy. *Contact Dermatitis*. 2001; 45(4): 241.
11. Baccaglini L, Thongprasom K, Carrozzo M, Bigby M. Urban legends series: lichen planus. *Oral Dis*. 2013; 19(2): 128-43.
12. Ballatori N, Clarkson TW. Biliary secretion of glutathione and of glutathione-metal complexes. *Fundam Appl Toxicol*. 1985; 5(5): 816-31.
13. Barregard L, Fabricius-Lagging E, Lundh T, Mølne J, Wallin M, Olausson M, et coll. Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of living kidney donors: Impact of different exposure sources. *Environ Res*. 2010; 110(1): 47-54.

14. Barregard L, Trachtenberg F, McKinlay S. Renal effects of dental amalgam in children: the New England children's amalgam trial. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(3): 394-9.
15. Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2004; 33(4): 894-902.
16. Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4): 1256-66.
17. Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, et coll. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2006; 295(15): 1775-83.
18. Bellinger DC, Trachtenberg F, Daniel D, Zhang A, Tavares MA, McKinlay S. A dose-effect analysis of children's exposure to dental amalgam and neuropsychological function: the New England Children's Amalgam Trial. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138(9): 1210-6.
19. Bergenholtz G. Evidence for bacterial causation of adverse pulpal responses in resin-based dental restorations. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11(4): 467-80.
20. Bergenholtz G, Cox C, Loesche W, Syed S. Bacterial leakage around dental restorations: Its effect on the dental pulp. *J Oral Pathol.* 1983; 11(6): 439-50.
21. Berglund A, Molin M. Mercury levels in plasma and urine after removal of all amalgam restorations: the effect of using rubber dams. *Dent Mater.* 1997; 13(5): 297-304.
22. Beyth N, Bahir R, Matalon S, Domb AJ, Weiss EI. *Streptococcus mutans* biofilm changes surface-topography of resin composites. *Dent Mater.* 2008; 24(6): 732-6.
23. Bhandari R, Xiao J, Shankar A. Urinary bisphenol A and obesity in U.S. children. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(11): 1263-70.
24. Björkman L, Sandborgh-Englund G, Ekstrand J. Mercury in saliva and feces after removal of amalgam fillings. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997; 144(1): 156-62.

25. Björkman L, Brokstad KA, Moen K, Jonsson R. Minor changes in serum levels of cytokines after removal of amalgam restorations. *Toxicol Lett.* 2012; 211(2): 120-5.
26. Björkman L, Lundekvam BF, Laegreid T, Bertelsen BI, Morild I, Lilleng P, et coll. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study. *Environ Health.* 2007; 6: 30.
27. Björkner B, Niklasson B. Contact allergy to the UV absorber Tinuvin P in a dental restorative material. *Am J Contact Dermat.* 1997; 8(1): 6-7.
28. Björnberg KA, Vahter M, Berglund B, Niklasson B, Blennow M, Sandborgh-Englund G. Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(10): 1381-5.
29. Bogdan A, Buckett MI, Japuntich DA. Nano-sized aerosol classification, collection and analysis: method development using dental composite materials. *J Occup Environ Hyg.* 2014; 11(7): 415-26.
30. Borgia E, Baron R, Borgia JL. Retrospective clinical study of 656 cast gold inlays/onlays in posterior teeth, in a 5 to 44-year period: Analysis of results. *Odontoestomatología.* 2018; 20(31): 16-26.
31. Bouillaguet S, Shaw L, Gonzalez L, Wataha JC, Krejci I. Long-term cytotoxicity of resin-based dental restorative materials. *J Oral Rehabil.* 2002; 29(1): 7-13.
32. Bouillaguet S, Virgillito M, Wataha J, Ciucchi B, Holz J. The influence of dentine permeability on cytotoxicity of four dentine bonding systems, in vitro. *J Oral Rehabil.* 1998; 25(1): 45-51.
33. Bourbia M, Ma D, Cvitkovitch DG, Santerre JP, Finer Y. Cariogenic bacteria degrade dental resin composites and adhesives. *J Dent Res.* 2013; 92(11): 989-94.
34. Bourbia M, Finer Y. Biochemical Stability and Interactions of Dental Resin Composites and Adhesives with Host and Bacteria in the Oral Cavity: A Review. *J Can Dent Assoc.* 2018; 84: i1.
35. Brackett MG, Bouillaguet S, Lockwood PE, Rotenberg S, Lewis JB, Messer RLW, et coll. In vitro cytotoxicity of dental composites based on new and traditional polymerization chemistries. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007; 81(2): 397-402.

36. Burke FJ, Wilson NH, Cheung SW, Mjör IA. Influence of patient factors on age of restorations at failure and reasons for their placement and replacement. *J Dent.* 2001; 29(5): 317-24.
37. Bushnik T, Haines D, Levallois P, Levesque J, Van Oostdam J, Viau C. Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population. *Health Rep.* 2010; 21(3): 7-18.
38. Callaghan B, Feldman D, Gruis K, Feldman E. The association of exposure to lead, mercury, and selenium and the development of amyotrophic lateral sclerosis and the epigenetic implications. *Neurodegener Dis.* 2011; 8(1-2): 1-8.
39. Carla Ruschel V, Narciso Baratieri L, Monteiro Júnior S, Amaral Caldeira de Andrada M. Silorane Adhesive System: A Case Report. *J Can Dent Assoc.* 2014; 80: e4.
40. Carmichael AJ, Gibson JJ, Walls AW. Allergic contact dermatitis to bisphenol-A-glycidylmethacrylate (BIS-GMA) dental resin associated with sensitivity to epoxy resin. *Br Dent J.* 1997; 183(8): 297-8.
41. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environ Res.* 2011; 111(6): 825-30.
42. Castoldi AF, Onishchenko N, Johansson C, Coccini T, Roda E, Vahter M, et coll. Neurodevelopmental toxicity of methylmercury: Laboratory animal data and their contribution to human risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008; 51(2): 215-29.
43. Chadwick BL, Dummer P, Dunstan FD, Gilmour A, Jones RJ, Phillips CJ, et coll. What type of filling? Best practice in dental restorations. *Qual Health Care.* 1999; 8(3): 202-7.
44. Clarkson TW, Vyas JB, Ballatori N. Mechanisms of mercury disposition in the body. *Am J Ind Med.* 2007; 50(10): 757-64.
45. Costa L, Giordano G. Methylmercury Neurotoxicity: A Synopsis of In Vitro Effects. Dans: Ceccatelli S, Aschner M. Methylmercury and Neurotoxicity. Boston, MA: Springer; 2012. p. 219-27.
46. Da Costa SL, Malm O, Dórea JG. Breast-milk mercury concentrations and amalgam surface in mothers from Brasília, Brazil. *Biol Trace Elem Res.* 2005; 106(2): 145-51.

47. Dahl JE, Sundby J, Hensten-Pettersen A, Jacobsen N. Dental workplace exposure and effect on fertility. *Scand J Work Environ Health*. 1999; 25(3): 285-90.
48. Delfosse V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin S, et coll. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat Commun*. 2015; 6(1): 8089.
49. DeRouen TA, Woods JS, Leroux BG, Martin MD. Critique of reanalysis of Casa Pia data on associations of porphyrins and glutathione-S-transferases with dental amalgam exposure. *Hum Exp Toxicol*. 2015; 34(3): 330-2.
50. DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, Townes BD, Woods JS, Leitão J, et coll. Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2006; 295(15): 1784-92.
51. Determe G. Bisphénol A en Odontologie : données actuelles [Thèse d'exercice]. [France] : Université Toulouse III – Paul Sabatier. Faculté de chirurgie dentaire ; 2016. 131 p.
52. Drasch G, Aigner S, Roeder G, Staiger F, Lipowsky G. Mercury in human colostrum and early breast milk. Its dependence on dental amalgam and other factors. *J Trace Elem Med Biol*. 1998; 12(1): 23-7.
53. Drasch G, Schupp I, Höfl H, Reinke R, Roeder G. Mercury burden of human fetal and infant tissues. *Eur J Pediatr*. 1994; 153(8): 607-10.
54. Drexler H, Schaller KH. The mercury concentration in breast milk resulting from amalgam fillings and dietary habits. *Environ Res*. 1998; 77(2): 124-9.
55. Durner J, Glasl B, Zaspel J, Kunzelmann KH, Hickel R, Reichl FX. Release of TEGDMA from composite during the chewing situation. *Dent Mater*. 2010; 26(7): e197-204.
56. Durner J, Kreppel H, Zaspel J, Schweikl H, Hickel R, Reichl FX. The toxicokinetics and distribution of 2-hydroxyethyl methacrylate in mice. *Biomaterials*. 2009; 30(11): 2066-71.
57. Durner J, Dębiak M, Bürkle A, Hickel R, Reichl FX. Induction of DNA strand breaks by dental composite components compared to X-ray exposure in human gingival fibroblasts. *Arch Toxicol*. 2011; 85(2): 143-8.
58. Dutton DJ, Fyie K, Faris P, Brunel L, Emery JH. The association between amalgam dental surfaces and urinary mercury levels in a sample of Albertans, a prevalence study. *J Occup Med Toxicol*. 2013; 8: 22.

59. Dye BA, Schober SE, Dillon CF, Jones RL, Fryar C, McDowell M, et coll. Urinary mercury concentrations associated with dental restorations in adult women aged 16-49 years: United States, 1999-2000. *Occup Environ Med.* 2005; 62(6): 368-75.
60. Edwards T, McBride BC. Biosynthesis and degradation of methylmercury in human faeces. *Nature.* 1975; 253(5491): 462-4.
61. Ekstrand J, Nielsen JB, Havarinasab S, Zalups RK, Söderkvist P, Hultman P. Mercury toxicokinetics: dependency on strain and gender. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010; 243(3): 283-91.
62. Eng DS, Lee JM, Gebremariam A, Meeker JD, Peterson K, Padmanabhan V. Bisphenol A and chronic disease risk factors in US children. *Pediatrics.* 2013; 132(3): e637-645.
63. Engelmann J, Leyhausen G, Leibfritz D, Geurtsen W. Metabolic effects of dental resin components in vitro detected by NMR spectroscopy. *J Dent Res.* 2001; 80(3): 869-75.
64. Engelmann J, Leyhausen G, Leibfritz D, Geurtsen W. Effect of TEGDMA on the intracellular glutathione concentration of human gingival fibroblasts. *J Biomed Mater Res.* 2002; 63(6): 746-51.
65. Eyeson J, House I, Yang YH, Warnakulasuriya KAAS. Relationship between mercury levels in blood and urine and complaints of chronic mercury toxicity from amalgam restorations. *Br Dent J.* 2010; 208(4): E7; discussion 162-163.
66. Fan PL, Meyer DM. FDI report on adverse reactions to resin-based materials. *Int Dent J.* 2007; 57(1): 9-12.
67. Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F. Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013; 74(3): 211-20.
68. Ferracane JL. Elution of leachable components from composites. *J Oral Rehabil.* 1994; 21(4): 441-52.
69. Finer Y, Jaffer F, Santerre JP. Mutual influence of cholesterol esterase and pseudochoolinesterase on the biodegradation of dental composites. *Biomaterials.* 2004; 25(10): 1787-93.
70. Finer Y, Santerre JP. The influence of resin chemistry on a dental composite's biodegradation. *J Biomed Mater Res A.* 2004; 69(2): 233-46.

71. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics*. 2010; 126(4): 760-8.
72. Folia M, Boudalia S, Ménétrier F, Decocq L, Pasquis B, Schneider C, et coll. Oral homeostasis disruption by medical plasticizer component bisphenol A in adult male rats. *Laryngoscope*. 2013; 123(6): 1405-10.
73. Fonfría E, Vilaró MT, Babot Z, Rodríguez-Farré E, Suñol C. Mercury compounds disrupt neuronal glutamate transport in cultured mouse cerebellar granule cells. *J Neurosci Res*. 2005; 79(4): 545-53.
74. Fúcio SBP, Carvalho FG, Sobrinho LC, Sinhoreti MAC, Puppim-Rontani RM. The influence of 30-day-old *Streptococcus mutans* biofilm on the surface of esthetic restorative materials: an in vitro study. *J Dent*. 2008; 36(10): 833-9.
75. Fung EY, Ewoldsen NO, St Germain HA, Marx DB, Miaw CL, Siew C, et coll. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *J Am Dent Assoc*. 2000; 131(1): 51-8.
76. Gabusi A, Rossi R, Gissi DB. Malignant transformation of a clinically and histologically healed lichenoid lesion after amalgam removal: A case report and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2021; 122(2): 208-11.
77. Gallagher C. Mercury, polychlorinated biphenyls, and immune response indicators in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [Thèse de doctorat]. [Stony Brook]: Stony Brook university; 2013. 167 p.
78. Galler KM, Schweikl H, Hiller KA, Cavender AC, Bolay C, D'Souza RN, et coll. TEGDMA reduces mineralization in dental pulp cells. *J Dent Res*. 2011; 90(2): 257-62.
79. Galler K, Hiller KA, Ettl T, Schmalz G. Selective influence of dentin thickness upon cytotoxicity of dentin contacting materials. *J Endod*. 2005; 31(5): 396-9.
80. Gao H, Yang BJ, Li N, Feng LM, Shi XY, Zhao WH, et coll. Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(1): e211.
81. Garner LA. Contact dermatitis to metals. *Dermatol Ther*. 2004; 17(4): 321-7.
82. Gassó S, Cristòfol RM, Selema G, Rosa R, Rodríguez-Farré E, Sanfeliu C. Antioxidant compounds and Ca(2+) pathway blockers differentially protect against methylmercury and mercuric chloride neurotoxicity. *J Neurosci Res*. 2001; 66(1): 135-45.

83. Geier DA, Carmody T, Kern JK, King PG, Geier MR. A significant dose-dependent relationship between mercury exposure from dental amalgams and kidney integrity biomarkers: a further assessment of the Casa Pia children's dental amalgam trial. *Hum Exp Toxicol*. 2013; 32(4): 434-40.
84. Geier DA, Kern JK, Geier MR. A prospective study of prenatal mercury exposure from maternal dental amalgams and autism severity. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2009; 69(2): 189-97.
85. Geurtsen W. Substances released from dental resin composites and glass ionomer cements. *Eur J Oral Sci*. 1998; 106(2 Pt 2): 687-95.
86. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000; 11(3): 333-55.
87. Geurtsen W, Leyhausen G. Chemical-Biological Interactions of the resin monomer triethyleneglycol-dimethacrylate (TEGDMA). *J Dent Res*. 2001; 80(12): 2046-50.
88. Gibson GR, Macfarlane GT, Cummings JH. Sulphate reducing bacteria and hydrogen metabolism in the human large intestine. *Gut*. 1993; 34(4): 437-9.
89. Gonsioroski A, Mourikes VE, Flaws JA. Endocrine Disruptors in Water and Their Effects on the Reproductive System. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(6): 1929.
90. Goodrich JM, Wang Y, Gillespie B, Werner R, Franzblau A, Basu N. Glutathione enzyme and selenoprotein polymorphisms associate with mercury biomarker levels in Michigan dental professionals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011; 257(2): 301-8.
91. Goon ATJ, Isaksson M, Zimerson E, Goh CL, Bruze M. Contact allergy to (meth)acrylates in the dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact Dermatitis*. 2006; 55(4): 219-26.
92. Göpferich A. Mechanisms of polymer degradation and erosion. *Biomaterials*. 1996; 17(2): 103-14.
93. Gregson KS, Shih H, Gregory RL. The impact of three strains of oral bacteria on the surface and mechanical properties of a dental resin material. *Clin Oral Investig*. 2012; 16(4): 1095-103.

94. Gröger G, Rosentritt M, Behr M, Schröder J, Handel G. Dental resin materials in vivo: TEM results after one year: a pilot study. *J Mater Sci Mater Med*. 2006; 17(9): 825-8.
95. Grohs MN, Reynolds JE, Liu J, Martin JW, Pollock T, Lebel C, et coll. Prenatal maternal and childhood bisphenol a exposure and brain structure and behavior of young children. *Environ Health*. 2019; 18(1): 85.
96. Gundacker C, Scheinast M, Damjanovic L, Fuchs C, Rosner M, Hengstschläger M. Proliferation potential of human amniotic fluid stem cells differently responds to mercury and lead exposure. *Amino Acids*. 2012; 43(2): 937-49.
97. Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, et coll. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought. *Am J Forensic Med Pathol*. 2006; 27(1): 42-5.
98. Guzzi G, Pigatto PD. Urinary Mercury Levels in Children with Amalgam Fillings. *Environ Health Perspect*. 2008; 116(7): A286-7.
99. Halbach S, Kremers L, Willruth H, Mehl A, Welzl G, Wack FX, et coll. Systemic transfer of mercury from amalgam fillings before and after cessation of emission. *Environ Res*. 1998; 77(2): 115-23.
100. Halbach S, Welzl G, Kremers L, Willruth H, Mehl A, Wack FX, et coll. Steady-state transfer and depletion kinetics of mercury from amalgam fillings. *Sci Total Environ*. 2000; 259(1-3): 13-21.
101. Hallström U. Adverse reaction to a fissure sealant: report of case. *ASDC J Dent Child*. 1993; 60(2): 143-6.
102. Hanf V, Forstmann A, Costea JE, Schieferstein G, Fischer I, Schweinsberg F. Mercury in urine and ejaculate in husbands of barren couples. *Toxicol Lett*. 1996; 88(1-3): 227-31.
103. Hansel C, Leyhausen G, Mai UE, Geurtsen W. Effects of various resin composite (co)monomers and extracts on two caries-associated microorganisms in vitro. *J Dent Res*. 1998; 77(1): 60-7.
104. Hashimoto M, Ito S, Tay FR, Svizero NR, Sano H, Kaga M, et coll. Fluid movement across the resin-dentin interface during and after bonding. *J Dent Res*. 2004; 83(11): 843-8.

105. Hashimoto M, Ohno H, Sano H, Kaga M, Oguchi H. In vitro degradation of resin-dentin bonds analyzed by microtensile bond test, scanning and transmission electron microscopy. *Biomaterials*. 2003; 24(21): 3795-803.
106. Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson AM, et coll. Male Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(4): 1267-77.
107. Henriks-Eckerman ML, Alanko K, Jolanki R, Kerosuo H, Kanerva L. Exposure to airborne methacrylates and natural rubber latex allergens in dental clinics. *J Environ Monit*. 2001; 3(3): 302-5.
108. Hertz-Picciotto I, Green PG, Delwiche L, Hansen R, Walker C, Pessah IN. Blood mercury concentrations in CHARGE Study children with and without autism. *Environ Health Perspect*. 2010; 118(1): 161-6.
109. Heyer NJ, Echeverria D, Farin FM, Woods JS. The association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR), self-reported symptoms, and dental mercury exposure. *J Toxicol Environ Health A*. 2008; 71(19): 1318-26.
110. Heyer NJ, Echeverria D, Martin MD, Farin FM, Woods JS. Catechol O-methyltransferase (COMT) VAL158MET functional polymorphism, dental mercury exposure, and self-reported symptoms and mood. *J Toxicol Environ Health A*. 2009; 72(9): 599-609.
111. Hock C, Drasch G, Golombowski S, Müller-Spahn F, Willershausen-Zönnchen B, Schwarz P, et coll. Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998; 105(1): 59-68.
112. Hogberg HT, Kinsner-Ovaskainen A, Coecke S, Hartung T, Bal-Price AK. mRNA expression is a relevant tool to identify developmental neurotoxicants using an in vitro approach. *Toxicol Sci*. 2010; 113(1): 95-115.
113. Hörsted-Bindslev P. Amalgam toxicity: environmental and occupational hazards. *J Dent*. 2004; 32(5): 359-65.
114. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect*. 2008; 116(12): 1642-7.

115. Hu WY, Shi GB, Hu DP, Nelles JL, Prins GS. Actions of estrogens and endocrine disrupting chemicals on human prostate stem/progenitor cells and prostate cancer risk. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 354(1-2): 63-73.
116. Hume WR, Gerzina TM. Bioavailability of components of resin-based materials which are applied to teeth. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1996; 7(2): 172-9.
117. Hunt PA, Sathyanarayana S, Fowler PA, Trasande L. Female Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(4): 1562-70.
118. Imai Y, Komabayashi T. Elution of bisphenol A from composite resin: a model experiment. *Dent Mater J.* 2000; 19(2): 133-8.
119. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J.* 2005; 198(6): 361-6; discussion 549; quiz 372.
120. Jaffer F, Finer Y, Santerre JP. Interactions between resin monomers and commercial composite resins with human saliva derived esterases. *Biomaterials.* 2002; 23(7): 1707-19.
121. Janke V, von Neuhoff N, Schlegelberger B, Leyhausen G, Geurtsen W. TEGDMA causes apoptosis in primary human gingival fibroblasts. *J Dent Res.* 2003; 82(10): 814-8.
122. Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Thuy TT, Le Normand M, Berdal A, et coll. Chronic Exposure to Bisphenol A Exacerbates Dental Fluorosis in Growing Rats. *J Bone Miner Res.* 2016; 31(11): 1955-66.
123. Jones DW. Exposure or absorption and the crucial question of limits for mercury. *J Can Dent Assoc.* 1999; 65(1): 42-6.
124. Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137(3): 353-62.
125. Julvez J, Grandjean P. Genetic susceptibility to methylmercury developmental neurotoxicity matters. *Front Genet.* 2013; 4: 278.
126. Kanerva L, Alanko K. Stomatitis and perioral dermatitis caused by epoxy diacrylates in dental composite resins. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38(1): 116-20.

127. Kanerva L, Rantanen T, Aalto-Korte K, Estlander T, Hannuksela M, Harvima RJ, et coll. A multicenter study of patch test reactions with dental screening series. *Am J Contact Dermat.* 2001; 12(2): 83-7.
128. Karagas MR, Choi AL, Oken E, Horvat M, Schoeny R, Kamai E, et coll. Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(6): 799-806.
129. Kermanshahi S, Santerre JP, Cvitkovitch DG, Finer Y. Biodegradation of Resin-Dentin Interfaces Increases Bacterial Microleakage. *J Dent Res.* 2010; 89(9): 996-1001.
130. Khalichi P, Cvitkovitch DG, Santerre JP. Effect of composite resin biodegradation products on oral streptococcal growth. *Biomaterials.* 2004; 25(24): 5467-72.
131. Khalichi P, Singh J, Cvitkovitch DG, Santerre JP. The influence of triethylene glycol derived from dental composite resins on the regulation of *Streptococcus mutans* gene expression. *Biomaterials.* 2009; 30(4): 452-9.
132. Khamaysi Z, Bergman R, Weltfriend S. Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations. *Contact Dermatitis.* 2006; 55(4): 216-8.
133. Kim JH, Sartor MA, Rozek LS, Faulk C, Anderson OS, Jones TR, et coll. Perinatal bisphenol A exposure promotes dose-dependent alterations of the mouse methylome. *BMC Genomics.* 2014; 15: 30.
134. Kingman A, Albers JW, Arezzo JC, Garabrant DH, Michalek JE. Amalgam exposure and neurological function. *Neurotoxicology.* 2005; 26(2): 241-55.
135. Kingman A, Albertini T, Brown LJ. Mercury Concentrations in Urine and Whole Blood Associated with Amalgam Exposure in a US Military Population. *J Dent Res.* 1998; 77(3): 461-71.
136. 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.
137. Kleinsasser NH, Schmid K, Sassen AW, Harréus UA, Staudenmaier R, Folwaczny M, et coll. Cytotoxic and genotoxic effects of resin monomers in

- human salivary gland tissue and lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (Comet) assay. *Biomaterials*. 2006; 27(9): 1762-70.
138. Knellesen C, Degrange M. Les inlays-onlays en vitrocéramique : vers une nouvelle forme de dentisterie restauratrice. *Cah Prothese*. 1987; 15(60): 149-63.
139. Kouidhi W, Bergès R, Tiffon C, Desmetz C, El May M, Auger J, et coll. Perinatal xenohormone exposure impacts sweet preference and submandibular development in male rats. *Oral Dis*. 2013; 19(8): 812-23.
140. Krämer N, Lohbauer U, García-Godoy F, Frankenberger R. Light curing of resin-based composites in the LED era. *Am J Dent*. 2008; 21(3): 135-42.
141. Krifka S, Hiller K-A, Spagnuolo G, Jewett A, Schmalz G, Schweikl H. The influence of glutathione on redox regulation by antioxidant proteins and apoptosis in macrophages exposed to 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA). *Biomaterials*. 2012; 33(21): 5177-86.
142. Krüger T, Long M, Bonefeld-Jørgensen EC. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology*. 2008; 246(2-3): 112-23.
143. Kundakovic M, Champagne FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(6): 1084-93.
144. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PGH, Van Joost T, Neumann MHA. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol*. 2004; 140(12): 1434-8.
145. Lannoy C. Les perturbateurs endocriniens : Etat actuel des connaissances et médecine bucco-dentaire [Thèse d'exercice]. [Lille] : Université du droit et de la santé de Lille 2. Faculté de chirurgie dentaire ; 2017. 139 p.
146. Larsson A, Warfvinge G. Oral lichenoid contact reactions may occasionally transform into malignancy. *Eur J Cancer Prev*. 2005; 14(6): 525-9.
147. Lau JC, Jackson-Boeters L, Daley TD, Wysocki GP, Cherian MG. Metallothionein in human gingival amalgam tattoos. *Arch Oral Biol*. 2001; 46(11): 1015-20.
148. Lauterbach M, Martins IP, Castro-Caldas A, Bernardo M, Luis H, Amaral H, et coll. Neurological outcomes in children with and without amalgam-related

- mercury exposure: seven years of longitudinal observations in a randomized trial. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139(2): 138-45.
149. Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, et coll. Obesity, Diabetes, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4): 1278-88.
150. Leistevuo J, Leistevuo T, Helenius H, Pyy L, Osterblad M, Huovinen P, et coll. Dental amalgam fillings and the amount of organic mercury in human saliva. *Caries Res.* 2001; 35(3): 163-6.
151. Li DK, Miao M, Zhou Z, Wu C, Shi H, Liu X, et coll. Urine bisphenol-A level in relation to obesity and overweight in school-age children. *PLoS One.* 2013; 8(6): e65399.
152. Li Y, Carrera C, Chen R, Li J, Lenton P, Rudney JD, et coll. Degradation in the dentin-composite interface subjected to multi-species biofilm challenges. *Acta Biomater.* 2014; 10(1): 375-83.
153. Lin CY, Liou SH, Hsieh CM, Ku MC, Tsai SY. Dose-response relationship between cumulative mercury exposure index and specific uptake ratio in the striatum on Tc-99m TRODAT SPECT. *Clin Nucl Med.* 2011; 36(8): 689-93.
154. Lind PO. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report. *Acta Odontol Scand.* 1988; 46(1): 63-5.
155. Link B, Gabrio T, Zöllner I, Jaroni H, Piechotowski I, Schilling B, et coll. Decrease of internal exposure to chlororganic compounds and heavy metals in children in Baden-Württemberg between 1996/1997 and 2008/2009. *Int J Hyg Environ Health.* 2012; 215(2): 196-201.
156. Lison D, van den Brule S, Van Maele-Fabry G. Cobalt and its compounds: update on genotoxic and carcinogenic activities. *Crit Rev Toxicol.* 2018; 48(7): 522-39.
157. Luglie PF, Campus G, Chessa G, Spano G, Capobianco G, Fadda GM, et coll. Effect of amalgam fillings on the mercury concentration in human amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271(2): 138-42.

158. Luiz AC, Hirota SK, Dal Vechio A, Reis VM, Spina R, Migliari DA. Diagnosing oral lichenoid contact reaction: clinical judgment versus skin-patch test. *Minerva Stomatol.* 2012; 61(7-8): 311-7.
159. Lutz E, Lind B, Herin P, Krakau I, Bui TH, Vahter M. Concentrations of mercury, cadmium and lead in brain and kidney of second trimester fetuses and infants. *J Trace Elem Med Biol.* 1996; 10(2): 61-7.
160. Lygre H, Høl PJ, Solheim E, Moe G. Organic leachables from polymer-based dental filling materials. *Eur J Oral Sci.* 1999; 107(5): 378-83.
161. Mackert JR. Randomized controlled trial demonstrates that exposure to mercury from dental amalgam does not adversely affect neurological development in children. *J Evid Based Dent Pract.* 2010; 10(1): 25-9.
162. Maghaireh G, Taha N, Alzraikat H. The Silorane-based Resin Composites: A Review. *Oper Dent.* 2017; 42(1): E24-34.
163. Magneville B, Dejou J. Le champ opératoire en prothèse collée : propositions pour une rationalisation. *Cah Prothese.* 1990 ; (69) : 48-54.
164. Marchan SM, Eder A, Marchan QM, Coldero L, Choon AT, Smith WA. A preliminary evaluation into the performance of posterior resin bonded cast metal restorations (adhesive onlays). *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2013; 21(1): 24-8.
165. Marino R, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. *Oral Dis.* 2009; 15(4): 255-8.
166. Marquardt W, Seiss M, Hickel R, Reichl FX. Volatile methacrylates in dental practices. *J Adhes Dent.* 2009; 11(2): 101-7.
167. Maserejian NN, Shrader P, Trachtenberg FL, Hauser R, Bellinger DC, Tavares M. Dental sealants and flowable composite restorations and psychosocial, neuropsychological, and physical development in children. *Pediatr Dent.* 2014; 36(1): 68-75.
168. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Tavares M, et coll. Dental composite restorations and psychosocial function in children. *Pediatrics.* 2012; 130(2): e328-338.
169. Mazzaron Barcelos GR, de Marco KC, Grotto D, Valentini J, Garcia SC, Leite Braga GÚ, et coll. Evaluation of glutathione S-transferase GSTM1 and

- GSTT1 polymorphisms and methylmercury metabolism in an exposed Amazon population. *J Toxicol Environ Health A*. 2012; 75(16-17): 960-70.
170. McDowell MA, Dillon CF, Osterloh J, Bolger PM, Pellizzari E, Fernando R, et coll. Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing age: reference range data from NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect*. 2004; 112(11): 1165-71.
171. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam: a review. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 589569.
172. Megly M. La controverse sur l'amalgame d'argent dans le grand public. Nantes [thèse de doctorat]. [Nantes] : Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche d'Odontologie ; 2007. 153 p.
173. Michelsen VB, Lygre H, Skålevik R, Tveit AB, Solheim E. Identification of organic eluates from four polymer-based dental filling materials. *Eur J Oral Sci*. 2003; 111(3): 263-71.
174. Michelsen VB, Moe G, Skålevik R, Jensen E, Lygre H. Quantification of organic eluates from polymerized resin-based dental restorative materials by use of GC/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007; 850(1-2): 83-91.
175. Mileva G, Baker SL, Konkle ATM, Bielajew C. Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(7): 7537-61.
176. Mjör IA. The location of clinically diagnosed secondary caries. *Quintessence Int*. 1998; 29(5): 313-7.
177. Moharamzadeh K, Van Noort R, Brook IM, Scutt AM. HPLC analysis of components released from dental composites with different resin compositions using different extraction media. *J Mater Sci Mater Med*. 2007; 18(1): 133-7.
178. Moilanen LH, Dahms JK, Hoberman AM. Reproductive toxicity evaluation of the dental resin monomer bisphenol a glycidyl methacrylate (CAS 1565-94-2) in mice. *Int J Toxicol*. 2013; 32(6): 415-25.
179. Moilanen LH, Dahms JK, Hoberman AM. Reproductive toxicity evaluation of the dental resin monomer triethylene glycol dimethacrylate (CASRN 109-16-0) in mice. *Int J Toxicol*. 2014; 33(2): 106-15.

180. Molin M, Bergman B, Marklund SL, Schütz A, Skerfving S. Mercury, selenium, and glutathione peroxidase before and after amalgam removal in man. *Acta Odontol Scand.* 1990; 48(3): 189-202.
181. Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis.* 2002; 47(2): 63-6.
182. Montebugnoli L, Venturi M, Gissi DB, Cervellati F. Clinical and histologic healing of lichenoid oral lesions following amalgam removal: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113(6): 766-72.
183. Mortada WL, Sobh MA, El-Defrawy MM, Farahat SE. Mercury in dental restoration: is there a risk of nephrotoxicity? *J Nephrol.* 2002; 15(2): 171-6.
184. Morton J, Mason HJ, Ritchie KA, White M. Comparison of hair, nails and urine for biological monitoring of low level inorganic mercury exposure in dental workers. *Biomarkers.* 2004; 9(1): 47-55.
185. Murray PE, Smith AJ, Windsor LJ, Mjör IA. Remaining dentine thickness and human pulp responses. *Int Endod J.* 2003; 36(1): 33-43.
186. Murray PE, Windsor LJ, Smyth TW, Hafez AA, Cox CF. Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002; 13(6): 509-20.
187. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Savastano S, Colao A. Obesogenic endocrine disruptors and obesity: myths and truths. *Arch Toxicol.* 2017; 91(11): 3469-75.
188. Mutter J, Curth A, Naumann J, Deth R, Walach H. Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease? A systematic review and an integrated molecular mechanism. *J Alzheimers Dis.* 2010; 22(2): 357-74.
189. Myers DE, Hutz RJ. Current status of potential bisphenol toxicity in dentistry. *Gen Dent.* 2011; 59(4): 262-5.
190. Nathanson D, Lockhart P. Delayed extraoral hypersensitivity to dental composite material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979; 47(4): 329-323.
191. Nicolae A, Ames H, Quiñonez C. Dental amalgam and urinary mercury concentrations: a descriptive study. *BMC Oral Health.* 2013; 13: 44.
192. O'Brien WJ. *Dental materials and their selection.* 3rd edition. Chicago: Quintessence Pub. Co; 2002. 418 p.

193. Opdam NJM, Bronkhorst EM, Loomans BAC, Huysmans MCDNJM. 12-year survival of composite vs. amalgam restorations. *J Dent Res.* 2010; 89(10): 1063-7.
194. Ortengren U. On composite resin materials. Degradation, erosion and possible adverse effects in dentists. *Swed Dent J Suppl.* 2000; (141): 1-61.
195. Oysaed H, Ruyter IE, Sjøvik Kleven IJ. Release of formaldehyde from dental composites. *J Dent Res.* 1988; 67(10): 1289-94.
196. Palkovicova L, Ursinyova M, Masanova V, Yu Z, Hertz-Picciotto I. Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2008; 18(3): 326-31.
197. Panchal N, Mehta SB, Banerji S, Millar BJ. Aesthetic resin onlay restorations: 'rationale and methods'. *Dent Update.* 2011; 38(8): 535-46.
198. Pigatto PD, Guzzi G, Persichini P, Barbadillo S. Recovery from mercury-induced burning mouth syndrome due to mercury allergy. *Dermatitis.* 2004; 15(2): 75-7.
199. Piirilä P, Hodgson U, Estlander T, Keskinen H, Saalo A, Voutilainen R, et coll. Occupational respiratory hypersensitivity in dental personnel. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002; 75(4): 209-16.
200. Polydorou O, König A, Hellwig E, Kümmerer K. Long-term release of monomers from modern dental-composite materials. *Eur J Oral Sci.* 2009; 117(1): 68-75.
201. Polydorou O, Trittler R, Hellwig E, Kümmerer K. Elution of monomers from two conventional dental composite materials. *Dent Mater.* 2007; 23(12): 1535-41.
202. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. *Contact Dermatitis.* 2009; 60(6): 339-43.
203. Rehan M, Ahmad E, Sheikh IA, Abuzenadah AM, Damanhoury GA, Bajouh OS, et coll. Androgen and Progesterone Receptors Are Targets for Bisphenol A (BPA), 4-Methyl-2,4-bis-(P-Hydroxyphenyl)Pent-1-Ene--A Potent Metabolite of BPA, and 4-Tert-Octylphenol: A Computational Insight. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0138438.

204. Reichl FX, Durner J, Hickel R, Kunzelmann KH, Jewett A, Wang MY, et coll. Distribution and excretion of TEGDMA in guinea pigs and mice. *J Dent Res.* 2001; 80(5): 1412-5.
205. Reichl FX, Durner J, Kunzelmann KH, Hickel R, Spahl W, Hume WR, et coll. Biological clearance of TEGDMA in guinea pigs. *Arch Toxicol.* 2001; 75(1): 22-7.
206. Reichl FX, Durner J, Manhart J, Spahl W, Gempel K, Kehe K, et coll. Biological clearance of HEMA in guinea pigs. *Biomaterials.* 2002; 23(10): 2135-41.
207. Reichl FX, Seiss M, Kleinsasser N, Kehe K, Kunzelmann KH, Thomas P, et coll. Distribution and excretion of BisGMA in guinea pigs. *J Dent Res.* 2008; 87(4): 378-80.
208. Reichl FX, Durner J, Kehe K, Manhart J, Folwaczny M, Kleinsasser N, et coll. Toxicokinetic of HEMA in guinea pigs. *J Dent.* 2002; 30(7-8): 353-8.
209. Reichl FX, Durner J, Hickel R, Spahl W, Kehe K, Walther U, et coll. Uptake, clearance and metabolism of TEGDMA in guinea pigs. *Dent Mater.* 2002; 18(8): 581-9.
210. Richardson GM, Wilson R, Allard D, Purtill C, Douma S, Gravière J. Mercury exposure and risks from dental amalgam in the US population, post-2000. *Sci Total Environ.* 2011; 409(20): 4257-68.
211. Ritchie KA, Burke FJT, Gilmour WH, Macdonald EB, Dale IM, Hamilton RM, et coll. Mercury vapour levels in dental practices and body mercury levels of dentists and controls. *Br Dent J.* 2004; 197(10): 625-32; discussion 621.
212. Rodríguez-Farre E, Testai E, Bruzell E, De Jong W, Schmalz G, Thomsen M, et coll. The safety of dental amalgam and alternative dental restoration materials for patients and users. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016; 79: 108-9.
213. Rogalewicz R, Batko K, Voelkel A. Identification of organic extractables from commercial resin-modified glass-ionomers using HPLC-MS. *J Environ Monit.* 2006; 8(7): 750-8.
214. Rojas-Alcayaga G, Carrasco-Labra A, Danús P, Guzmán MA, Morales-Bozo I, Urzúa B, et coll. Determination of susceptibility to sensitization to dental

- materials in atopic and non-atopic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012; 17(2): e320-324.
215. Rooney JPK. The retention time of inorganic mercury in the brain: a systematic review of the evidence. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 274(3): 425-35.
216. Roos PM, Dencker L. Mercury in the spinal cord after inhalation of mercury. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 111(2): 126-32.
217. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, García-García E, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis. *Int J Androl*. 2008; 31(2): 194-200.
218. Rothwell JA, Boyd PJ. Amalgam dental fillings and hearing loss. *Int J Audiol*. 2008; 47(12): 770-6.
219. Rouiller-Fabre V, Guerquin MJ, N'Tumba-Byn T, Muczynski V, Moison D, Tourpin S, et coll. Nuclear receptors and endocrine disruptors in fetal and neonatal testes: a gapped landscape. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 58.
220. Rubin BS. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011; 127(1): 27-34.
221. Ruyter IE. Physical and Chemical Aspects Related to Substances Released from Polymer Materials in an Aqueous Environment. *Adv Dent Res*. 1995; 9(4): 344-7.
222. Sakaguchi R, Ferracane J, Powers J. Craig's Restorative Dental Materials. Fourteenth Edition. Saint-Louis, Missouri: Elsevier; 2019. Chapter 9, Restorative Materials: Resin Composites and Polymers. p. 135-170.
223. Sällsten G, Barregård L. Urinary excretion of mercury, copper and zinc in subjects exposed to mercury vapour. *Biometals*. 1997; 10(4): 357-61.
224. Sällsten G, Thorén J, Barregård L, Schütz A, Skarping G. Long-term use of nicotine chewing gum and mercury exposure from dental amalgam fillings. *J Dent Res*. 1996; 75(1): 594-8.
225. Sandborgh-Englund G, Elinder CG, Johanson G, Lind B, Skare I, Ekstrand J. The absorption, blood levels, and excretion of mercury after a single dose of mercury vapor in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998; 150(1): 146-53.

226. Sandborgh-Englund G, Elinder CG, Langworth S, Schütz A, Ekstrand J. Mercury in biological fluids after amalgam removal. *J Dent Res.* 1998; 77(4): 615-24.
227. Sanfeliu C, Sebastià J, Cristòfol R, Rodríguez-Farré E. Neurotoxicity of organomercurial compounds. *Neurotox Res.* 2003; 5(4): 283-305.
228. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol.* 2006; 135(3): 281-92.
229. Schedle A, Samorapoompichit P, Rausch-Fan XH, Franz A, Füreder W, Sperr WR, et coll. Response of L-929 fibroblasts, human gingival fibroblasts, and human tissue mast cells to various metal cations. *J Dent Res.* 1995; 74(8): 1513-20.
230. Schedle A, Ortengren U, Eidler N, Gabauer M, Hensten A. Do adverse effects of dental materials exist? What are the consequences, and how can they be diagnosed and treated? *Clin Oral Implants Res.* 2007; 18 Suppl 3: 232-56.
231. Schmalz G. The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106(2 Pt 2): 696-706.
232. Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D. Bisphenol-A content of resin monomers and related degradation products. *Clin Oral Investig.* 1999; 3(3): 114-9.
233. Schmalz G, Thonemann B, Riedel M, Elderton RJ. Biological and clinical investigations of a glass ionomer base material. *Dent Mater.* 1994; 10(5): 304-13.
234. Schmalz G, Arenholt-Bindslev D, Pfüller S, Schweikl H. Cytotoxicity of Metal Cations used in Dental Cast Alloys. *Altern Lab Anim.* 1997; 25(3): 323-30.
235. Schmalz G, Bindslev D. *Biocompatibility of Dental Materials.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. 379 p.
236. Schneider TR, Hakami-Tafreshi R, Tomasino-Perez A, Tayebi L, Lobner D. Effects of dental composite resin monomers on dental pulp cells. *Dent Mater J.* 2019; 38(4): 579-83.
237. Schweikl H, Hartmann A, Hiller K-A, Spagnuolo G, Bolay C, Brockhoff G, et al. Inhibition of TEGDMA and HEMA-induced genotoxicity and cell cycle arrest by N-acetylcysteine. *Dent Mater.* 2007; 23(6): 688-95.

238. Schweikl H, Schmalz G. Toxicity parameters for cytotoxicity testing of dental materials in two different mammalian cell lines. *Eur J Oral Sci.* 1996; 104(3): 292-9.
239. Schweikl H, Schmalz G. Glutaraldehyde-containing dentin bonding agents are mutagens in mammalian cells in vitro. *J Biomed Mater Res.* 1997; 36(3): 284-8.
240. Schweikl H, Schmalz G, Federlin M. Mutagenicity of the root canal sealer AHPlus in the Ames test. *Clin Oral Investig.* 1998; 2(3): 125-9.
241. Schweikl H, Schmalz G, Göttke C. Mutagenic activity of various dentine bonding agents. *Biomaterials.* 1996; 17(14): 1451-6.
242. Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K. The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in *Salmonella typhimurium* and V79 cells. *Mutat Res.* 1998; 415(1-2): 119-30.
243. Schweikl H, Schmalz G, Spruss T. The induction of micronuclei in vitro by unpolymerized resin monomers. *J Dent Res.* 2001; 80(7): 1615-20.
244. Schweikl H, Schmalz G, Weinmann W. The induction of gene mutations and micronuclei by oxiranes and siloranes in mammalian cells in vitro. *J Dent Res.* 2004; 83(1): 17-21.
245. Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res.* 2006; 85(10): 870-7.
246. Schweikl H, Hiller KA, Bolay C, Kreissl M, Kreismann W, Nusser A, et coll. Cytotoxic and mutagenic effects of dental composite materials. *Biomaterials.* 2005; 26(14): 1713-9.
247. Schwengberg S, Bohlen H, Kleinsasser N, Kehe K, Seiss M, Walther UI, et coll. In vitro embryotoxicity assessment with dental restorative materials. *J Dent.* 2005; 33(1): 49-55.
248. Sui Y, Ai N, Park SH, Rios-Pilier J, Perkins JT, Welsh WJ, et coll. Bisphenol A and its analogues activate human pregnane X receptor. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(3): 399-405.
249. Sevkusic M, Schuster L, Rothmund L, Dettinger K, Maier M, Hickel R, et coll. The elution and breakdown behavior of constituents from various light-cured composites. *Dent Mater.* 2014; 30(6): 619-31.

250. Shankar A, Teppala S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(12): 3822-6.
251. Shankar A, Teppala S. Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *J Environ Public Health.* 2012; 2012: 481641.
252. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Urinary bisphenol a levels and measures of obesity: results from the national health and nutrition examination survey 2003-2008. *ISRN Endocrinol.* 2012; 2012: 965243.
253. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Bisphenol A and peripheral arterial disease: results from the NHANES. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(9): 1297-300.
254. Shokati B, Tam LE, Santerre JP, Finer Y. Effect of salivary esterase on the integrity and fracture toughness of the dentin-resin interface. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010; 94(1): 230-7.
255. Silver MK, O'Neill MS, Sowers MR, Park SK. Urinary bisphenol A and type-2 diabetes in U.S. adults: data from NHANES 2003-2008. *PLoS One.* 2011; 6(10): e26868.
256. Sjögren P, Halling A. Long-term cost of direct Class II molar restorations. *Swed Dent J.* 2002; 26(3): 107-14.
257. Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, et coll. Perinatal Exposure to Bisphenol A Alters Early Adipogenesis in the Rat. *Environ Health Perspect.* 2009; 117(10): 1549-55.
258. Sørensen FW, Larsen JO, Eide R, Schiønning JD. Neuron loss in cerebellar cortex of rats exposed to mercury vapor: a stereological study. *Acta Neuropathol.* 2000; 100(1): 95-100.
259. Stanislawski L, Daniau X, Lauti A, Goldberg M. Factors responsible for pulp cell cytotoxicity induced by resin-modified glass ionomer cements. *J Biomed Mater Res.* 1999; 48(3): 277-88.
260. Stanislawski L, Soheili-Majd E, Perianin A, Goldberg M. Dental restorative biomaterials induce glutathione depletion in cultured human gingival fibroblast: protective effect of N-acetyl cysteine. *J Biomed Mater Res.* 2000; 51(3): 469-74.
261. Stanislawski L, Lefeuvre M, Bourd K, Soheili-Majd E, Goldberg M, Périanin A. TEGDMA-induced toxicity in human fibroblasts is associated with

- early and drastic glutathione depletion with subsequent production of oxygen reactive species. *J Biomed Mater Res A*. 2003; 66(3): 476-82.
262. Suñol C, Rodriguez-Farre E. In vitro models for methylmercury neurotoxicity: Effects on glutamatergic cerebellar granule neurons. Dans: Ceccatelli S, Aschner M. *Methylmercury and toxicity*. Boston: Springer; 2012. p. 259-70.
263. Tamm C, Duckworth J, Hermanson O, Ceccatelli S. High susceptibility of neural stem cells to methylmercury toxicity: effects on cell survival and neuronal differentiation. *J Neurochem*. 2006; 97(1): 69-78.
264. Tang W, Morey LM, Cheung YY, Birch L, Prins GS, Ho S. Neonatal exposure to estradiol/bisphenol A alters promoter methylation and expression of Nsbp1 and Hpcal1 genes and transcriptional programs of Dnmt3a/b and Mbd2/4 in the rat prostate gland throughout life. *Endocrinology*. 2012; 153(1): 42-55.
265. Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Matsuo M, Ebisu S. Estrogenicity of fissure sealants and adhesive resins determined by reporter gene assay. *J Dent Res*. 2000; 79(11): 1838-43.
266. Thordrup M, Isidor F, Hörsted-Bindslev P. A prospective clinical study of indirect and direct composite and ceramic inlays: ten-year results. *Quintessence Int*. 2006; 37(2): 139-44.
267. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 95(3): 291-9.
268. Thygesen LC, Flachs EM, Hanehøj K, Kjuus H, Juel K. Hospital admissions for neurological and renal diseases among dentists and dental assistants occupationally exposed to mercury. *Occup Environ Med*. 2011; 68(12): 895-901.
269. Tillberg A, Stenberg B, Berglund A. Reactions to resin-based dental materials in patients: type, time to onset, duration, and consequence of the reaction. *Contact Dermatitis*. 2009; 61(6): 313-9.
270. Touati B, Pissis P. L'inlay collé en résine composite. *Cah Prothese*. 1984 ; 12(48) : 29-59.

271. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *J Am Med Assoc.* 2012; 308(11): 1113-21.
272. Ursinyova M, Uhnakova I, Serbin R, Masanova V, Husekova Z, Wsolova L. The relation between human exposure to mercury and thyroid hormone status. *Biol Trace Elem Res.* 2012; 148(3): 281-91.
273. Van Landuyt KL, Yoshihara K, Geebelen B, Peumans M, Godderis L, Hoet P, et coll. Should we be concerned about composite (nano-)dust? *Dent Mater.* 2012; 28(11): 1162-70.
274. Van Noort R, Gjerdet NR, Schedle A, Björkman L, Berglund A. An overview of the current status of national reporting systems for adverse reactions to dental materials. *J Dent.* 2004; 32(5): 351-8.
275. Veneziani M. Posterior indirect adhesive restorations: updated indications and the Morphology Driven Preparation Technique. *Int J Esthet Dent.* 2017; 12(2):204-230.
276. Volk J, Engelmann J, Leyhausen G, Geurtsen W. Effects of three resin monomers on the cellular glutathione concentration of cultured human gingival fibroblasts. *Dent Mater.* 2006; 22(6): 499-505.
277. Vorhees FH. History and Progress of the Cast Gold Inlay. *The Journal of the American Dental Association (1922).* 1930; 17(11): 2111-3.
278. Wada H, Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Ebisu S. In vitro estrogenicity of resin composites. *J Dent Res.* 2004; 83(3): 222-6.
279. Wang H, Zhou Y, Tang C, Wu J, Chen Y, Jiang Q. Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children: a cross-sectional study. *Environ Health.* 2012; 11: 79.
280. Wang Y, Goodrich JM, Werner R, Gillespie B, Basu N, Franzblau A. An Investigation of Modifying Effects of Single Nucleotide Polymorphisms in Metabolism-related Genes on the Relationship between Peripheral Nerve Function and Mercury Levels in Urine and Hair. *Sci Total Environ.* 2012; 417-418: 32-8.
281. Wataha JC, Rueggeberg FA, Lapp CA, Lewis JB, Lockwood PE, Ergle JW, et coll. In vitro cytotoxicity of resin-containing restorative materials after aging in artificial saliva. *Clin Oral Investig.* 1999; 3(3): 144-9.

282. Watson GE, Lynch M, Myers GJ, Shamlaye CF, Thurston SW, Zareba G, et coll. Prenatal exposure to dental amalgam: evidence from the Seychelles Child Development Study main cohort. *J Am Dent Assoc.* 2011; 142(11): 1283-94.
283. Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Chelimo C, et al. Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(1): 116-21.
284. Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis.* 2003; 48(2): 74-9.
285. Wong RLY, Walker CL. Molecular pathways: environmental estrogens activate nongenomic signaling to developmentally reprogram the epigenome. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(14): 3732-7.
286. Woods JS, Heyer NJ, Echeverria D, Russo JE, Martin MD, Bernardo MF, et coll. Modification of neurobehavioral effects of mercury by a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase in children. *Neurotoxicol Teratol.* 2012; 34(5): 513-21.
287. Woods JS, Heyer NJ, Russo JE, Martin MD, Pillai PB, Farin FM. Modification of neurobehavioral effects of mercury by genetic polymorphisms of metallothionein in children. *Neurotoxicol Teratol.* 2013; 39: 36-44.
288. Woods JS, Heyer NJ, Russo JE, Martin MD, Farin FM. Genetic polymorphisms affecting susceptibility to mercury neurotoxicity in children: summary findings from the Casa Pia Children's Amalgam clinical trial. *Neurotoxicology.* 2014; 44: 288-302.
289. Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Bernardo MF, Luis HS, et coll. Urinary porphyrin excretion in children with mercury amalgam treatment: findings from the Casa Pia Children's Dental Amalgam Trial. *J Toxicol Environ Health A.* 2009; 72(14): 891-6.
290. Xue J, Wu Q, Sakthivel S, Pavithran PV, Vasukutty JR, Kannan K. Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children. *Environ Res.* 2015; 137: 120-8.
291. Yang M, Chen M, Wang J, Xu M, Sun J, Ding L, et coll. Bisphenol A Promotes Adiposity and Inflammation in a Nonmonotonic Dose-response Way

- in 5-week-old Male and Female C57BL/6J Mice Fed a Low-calorie Diet. *Endocrinology*. 2016; 157(6): 2333-45.
292. Ye X, Qian H, Xu P, Zhu L, Longnecker MP, Fu H. Nephrotoxicity, neurotoxicity, and mercury exposure among children with and without dental amalgam fillings. *Int J Hyg Environ Health*. 2009; 212(4): 378-86.
293. Yoshida M, Satoh H, Sumi Y. Effect of ethanol pretreatment on mercury distribution in organs of fetal guinea pigs following in utero exposure to mercury vapor. *Toxicology*. 1997; 119(3): 193-201.
294. Zimmer B, Lee G, Balmer NV, Meganathan K, Sachinidis A, Studer L, et coll. Evaluation of developmental toxicants and signaling pathways in a functional test based on the migration of human neural crest cells. *Environ Health Perspect*. 2012; 120(8): 1116-22.
295. Zunzarren R. Finition et polissage des composites. *Inf Dent*. 2017 ; (21) : 3-5.

Ressources numériques

296. Anne B, Raphael R. Endocrine Disruptor Chemicals [En ligne]. Dans : Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, De Herder WW, Dhatariya K, et coll. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000 [consulté le 25 déc 2021]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569327/>
297. Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Bisphénol A [En ligne]. 2018 [consulté le 12 janv 2022]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol>
298. Attal JP. Les ciments verres ionomères (CVI) [En ligne]. 2009 [consulté le 6 nov 2021]. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap11/site/html/cours.pdf>
299. Ben Ali S. Anatomie physiologie des glandes endocrines [En ligne]. 2015 [consulté le 12 févr 2022]. Disponible sur : <https://www.ch-carcassonne.fr/imgfr/files/Anatomiephysiologiedesglandesendocrines.pdf>
300. Bengeloun F. Pharmacologie et thérapeutiques UE 2 : Pharmacodynamie [En ligne]. 2015 [consulté le 12 févr 2022]. Disponible : <https://slidetodoc.com/pharmacologie-et-thrapeutiques-ue-2-11-ifs-1re-10/>
301. Bogopolsky S. Le mythe de l'or [En ligne]. 2020 [consulté le 19 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhad/actes/le-mythe-de-lor/>
302. Degrange M, Pourreyron L. Les systèmes adhésifs amélo-dentaires [En ligne]. 2009 [consulté le 07 nov 2021]. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap12/site/html/cours.pdf>
303. Déjou J. Les céramiques [En ligne]. 2009 [consulté le 20 nov 2021]. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap17/site/html/cours.pdf>
304. Déjou J. Les grandes familles de céramique et leurs différentes propriétés [En ligne]. 2020 [consulté le 20 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.sop.asso.fr/les-journees/comptes-rendus/6-journee-ceramique/3>
305. EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments). Mercure dans les aliments : l'EFSA actualise ses conseils concernant les risques pour la santé publique [En ligne]. 2012 [consulté le 17 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/121220>

306. Encyclopædia Universalis, Perez G, Vignes JL. Mercure, élément chimique [En ligne]. [consulté le 27 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/mercure-element-chimique/>
307. Encyclopædia Universalis, Portier J. Fluor [En ligne]. [cité le 27 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/fluor/>
308. Fron Chabouis H, Marniquet S. Matériaux actuels pour les restaurations partielles [En ligne]. 2015 [consulté le 19 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.lefildentaire.com/articles/clinique/esthetique/materiaux-actuels-pour-les-restaurations-partielles/>
309. GACD. Les alcasites, une alternative innovante aux amalgames [En ligne]. [consulté le 25 déc 2021]. Disponible sur : <https://www.gacd.fr/blog/les-alcasites-une-alternative-innovante-aux-amalgames.html>
310. Gregoire G, Grosogeat B. Alliages dentaires [En ligne]. 2009 [consulté le 19 nov 2021]. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap15/site/html/cours.pdf>
311. Haute Autorité de Santé. Stratégies de prévention de la carie dentaire [En ligne]. 2010 [consulté le 27 nov 2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_991247/fr/strategies-de-prevention-de-la-carie-dentaire
312. INRS (Institut national de recherche et de sécurité). Perturbateurs endocriniens : Définition – Mécanismes d'action [En ligne]. 2021 [consulté le 29 déc 2021]. Disponible sur : <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/definition-mecanismes-action.html>
313. Ivoclarvivadent. Cention Forte [En ligne]. [consulté le 25 déc 2021]. Disponible sur : https://www.ivoclarvivadent.com/en_li/products/composites/cention-forte
314. Ministère des Solidarités et de la Santé. Fluor et santé bucco-dentaire, situation en France [En ligne]. [consulté le 12 janv 2022]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fluor_et_sante_bucco-dentaire_situation_en_France.pdf
315. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les amalgames dentaires. [En ligne]. 2017 [consulté le 17 oct 2021]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/article/les-amalgames-dentaires>

316. National Institute of Environmental Health Sciences. Protocol for systematic review of effects of fluoride exposure on neurodevelopment [En ligne]. 2019 [consulté le 12 janv 2022]. Disponible sur : https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/fluoride/protocol_fluoridemay2019_508.pdf
317. OMS (Organisation mondiale de la santé). Mercure et santé [En ligne]. 2017 [consulté le 5 déc 2021]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>
318. Raskin A. Les résines composites [En ligne]. 2009 [consulté le 24 oct 2021]. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap10/site/html/cours.pdf>
319. Science étonnante. Le bisphénol A peut-il être plus toxique à faible dose qu'à forte dose ? [En ligne]. 2013 [consulté le 12 févr 2022]. Disponible sur : <https://scienceetonnante.com/2013/06/17/le-bisphenol-a-peut-il-etre-plus-toxique-a-faible-dose-qu-a-forte-dose/>
320. Superprof, Gaspard. Les différents types d'hormones [En ligne]. 2018 [consulté le 12 févr 2022]. Disponible sur : <https://www.superprof.fr/ressources/sport-danse/sport/licence-deuxieme-annee/systeme-hormonal-sport1/action-cellulaire.html/>
321. TEDX (The Endocrine Disruption Exchange). Critical Windows of Development Timeline [En ligne]. [consulté le 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/critical-windows-of-development/view-the-timeline/>
322. UFSBD (Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire). Les amalgames dentaires [En ligne]. 2017 [consulté le 22 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.ufsbd.fr/espace-public/nos-prises-de-parole-nos-convictions/nos-engagements/les-amalgames-dentaires/>
323. Union dentaire. La fin du cobalt : pour quand ? [En ligne]. 2021 [consulté le 22 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.union-dentaire.com/actualite/la-fin-du-cobalt-pour-quand-4896/>

Table des matières

Sommaire	9
Liste des figures	12
Liste des tableaux.....	13
Liste des abréviations.....	14
1. Introduction.....	16
2. Les matériaux utilisés pour les restaurations coronaires en odontologie conservatrice	17
2.1. Par méthode directe.....	17
2.1.1. L' amalgame dentaire	17
2.1.2. Résines composites.....	19
2.1.3. Systèmes adhésifs amélo-dentaires	23
2.1.4. Les ciments verres ionomères (CVI).....	26
2.1.5. Les ciments verres ionomères modifiés par adjonction de résine (CVIMAR).....	28
2.2. Par méthode indirecte	29
2.2.1. Les inlays et onlays.....	29
2.2.2. Inlays/ Onlays en or et alliages d'or	31
2.2.3. Inlays/ Onlays en alliage métallique non précieux	33
2.2.4. Inlays/ Onlays en céramique.....	34
2.2.5. Inlays/ Onlays en résine composite	36
2.3. Les perturbateurs endocriniens contenus dans les matériaux de restauration coronaire en odontologie conservatrice	39
2.3.1. Les monomères de résine	39
2.3.2. Bisphénol A.....	42
2.3.3. Fluor.....	45
2.3.4. Le mercure	46
2.3.5. Les autres métaux : nickel, cobalt, chrome.....	52

3. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens présents dans les matériaux de restauration coronaire utilisés en odontologie conservatrice.....	54
3.1. Le système endocrinien	54
3.2. Modes d'action des perturbateurs endocriniens	56
3.3. Effets sur l'organisme.....	57
3.3.1. Troubles endocriniens.....	57
3.3.1.1. Le mercure	57
3.3.1.2. Le bisphénol A.....	61
3.3.1.3. Les monomères de résine.....	65
3.3.2. Autres effets.....	66
3.3.2.1. Effets sur le système nerveux	66
3.3.2.2. Impact sur le système immunitaire	68
3.3.2.3. Impact sur le système urinaire	71
3.3.2.4. Impact sur le système reproducteur et la reproduction	71
3.3.2.5. Effet cancérigène, génotoxicité et cytotoxicité	72
3.4. Effets sur la sphère oro-faciale	75
3.4.1. Effet sur les tissus dentaires	75
3.4.2. Effet sur le microbiote buccal.....	76
3.4.3. Effet sur les glandes salivaires	77
3.4.4. Réactions muqueuses localisées.....	78
3.5. Relation dose / effet	80
3.5.1. Existence d'une dose seuil	80
3.5.2. Effet cocktail.....	81
4. Un problème de santé publique entraînant des coûts économiques.....	86
5. Quelles solutions pour diminuer l'exposition aux perturbateurs endocriniens ?.	91
5.1. Par des mesures gouvernementales	91
5.2. Par l'utilisation de nouveaux matériaux :.....	91

5.2.1.	Les ormocers	91
5.2.2.	Les siloranes.....	92
5.2.3.	Les alcasites	94
5.3.	Par une mise en œuvre rigoureuse :.....	95
5.3.1.	Champ opératoire	96
5.3.2.	Respect du protocole de photo-polymérisation.....	97
5.3.3.	Finition	98
6.	Conclusion.....	99
	Bibliographie.....	101

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

Président : M. ENGELS-DEUTSCH – Professeur des universités (Directeur de thèse)
Membre du jury : K. YASUKAWA – Maître de conférences des universités
Membre du jury : V. MOBY-STUTZMANN – Maître de conférences des universités
Membre du jury : B. BLECHSCHMIDT – Docteur en chirurgie dentaire

le président de l'université de Lorraine autorise

Monsieur Thiébaud ROSTOUCHER

né à FORBACH (Moselle) le 22 avril 1995,

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

**« LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LES MATÉRIAUX DE RESTAURATION CORONAIRE
EN ODONTOLOGIE CONSERVATRICE »**

Nancy, le 19 avril 2022
N° autorisation : 12445 C

Le président de l'université de Lorraine



P. MUTZENHARDT

ROSTOUCHER THIÉBAUD – Les perturbateurs endocriniens dans les matériaux de restauration coronaire en odontologie conservatrice

Nancy 2022 : 133 pages, 12 figures, 4 tableaux

Th. : Chir.-dent : Nancy 2022

Mots-clefs :

- « Perturbateur endocrinien » ou « endocrine disruptive chemicals »
- « Matériaux d'obturation dentaires » ou « dental filling material »
- « Amalgame dentaire » ou « dental amalgam »
- « Résine composite » ou « composite resin »
- « Ciment verre ionomère » ou « glass ionomer cement »
- « Inlay onlay »

Résumé :

Les perturbateurs endocriniens sont un ensemble de molécules capables d'altérer le développement des organismes vivants. Ils représentent un problème de santé publique majeur, et sont responsables d'importantes dépenses annuelles de santé au sein de l'Union Européenne.

Ce travail vise à répertorier les perturbateurs endocriniens présents dans les matériaux employés en odontologie conservatrice, évaluer leurs niveaux d'exposition et les effets qui en découlent, ainsi que les coûts engendrés, et enfin proposer des solutions pour réduire l'exposition des patients lors de l'usage de ces matériaux.

Jury

Président : Pr Marc ENGELS-DEUTSCH

Membres : Dr Kazutoyo YASUKAWA
Dr Vanessa MOBY-STUTZMANN
Dr Bernard BLECHSCHMIDT (invité)

Directeur de thèse : Pr Marc ENGELS-DEUTSCH

Adresse de l'auteur :

Thiébaud ROSTOUCHER
11 Impasse des Alouettes
57455 SEINGBOUSE