UNIVERSITE DE NANTES
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2013 N° :

INFLUENCES DE LA POLLUTION ENVIRONNEMENTALE SUR LES TISSUS DENTAIRES MINERALISES

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée
et soutenue publiquement par

Wafaa BOUIZEM
née le 12 octobre 1986

le 14 mars 2013 devant le jury ci-dessous

Président : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT
Assesseur : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD
Assesseur : Monsieur le Docteur Christophe MARGOTTIN

Directrice de thèse : Madame le Docteur Serena LOPEZ-CAZAUX

UNIVERSITÉ DE NANTES	
Président	Pr. Olivier LABOUX
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Pr. Yves AMOURIQ
Assesseurs	Dr. Stéphane RENAUDIN Pr. Assem SOUEIDAN Pr. Pierre WEISS
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Monsieur Yves AMOURIQ Madame ALLIOT-LICHT Brigitte Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur JEAN Alain	Monsieur Philippe LESCLOUS Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités	
Monsieur BOHNE Wolf *(Professeur Emérite)*	Monsieur BOULER Jean-Michel
Praticiens Hospitaliers	
Madame Cécile DUPAS	Madame Emmanuelle LEROUXEL
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	**Assistants hospitaliers universitaires des C.S.E.R.D.**
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Monsieur DENIAUD Joël Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LAGARDE André Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Séréna Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur UNGER François Monsieur VERNER Christian	Monsieur BADRAN Zahi Madame BERTHOU STRUBE Sophie Madame BORIES Céline Monsieur CAMPARD Guillaume Madame DAZEL LABOUR Sophie Monsieur DEUMIER Laurent Monsieur FREUCHET Erwan Monsieur FRUCHET Aurélien Madame GOAEMAERE GALIERE Hélène Monsieur LANOISELEE Edouard Madame Eve MALTHIERY Monsieur MARGOTTIN Christophe Madame MERAMETDJIAN Laure Madame ODIER Amélie Monsieur PAISANT Guillaume Madame RICHARD Catherine Monsieur Morgan ROLOT Monsieur TOURE Amadou (Assistant associé)

Octobre 2012

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

TABLE DES MATIERES

Introduction 7

I/ Les composés organiques 8

I.1. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés (HAPC) 8

I.1.1. Définition et propriétés physico-chimiques 8

I.1.2. Sources 11

I.1.3. Exposition humaine 13

I.1.4. Mécanismes d'action moléculaire des HAPC 15

I.1.5. Effets toxiques des HAPC 16

a) Mise en évidence des effets toxiques chez l'Homme 16

b) Etudes des effets toxiques chez l'animal 18

I.1.6. Hypothèses de l'influence des HAPC sur le développement dentaire 20

a) Découverte et hypothèses des effets des HAPC sur l'organe dentaire chez l'Homme 20

b) Effets des HAPC sur le développement dentaire chez les animaux 28

I.2. Les autres composés organiques 44

I.2.1. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques non halogénés (HAP) 44

a) Définition et propriétés physico-chimiques 44

b) Sources 44

c) Exposition humaine 45

d) Mécanismes d'action des HAP 45

e) Effets toxiques des HAP 46

f) Effets des HAP sur le développement dentaire 46

I.2.2. Le tributylétain (TBT) 48

a) Définition 48

b) Sources 49

c) Exposition humaine 49

d) Effets toxiques du TBT 50

e) Mécanismes d'action du TBT 50

f) Effets du TBT sur le développement dentaire 51

I.2.3. L'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) 54

a) Définition 54
b) Sources et exposition humaine 55
c) Mécanismes d'action moléculaire du 2,4-D 56
d) Effets toxiques du 2,4-D 56
e) Effets du 2,4-D sur le développement dentaire 57

II/ Les métaux lourds 59

II.1. Le plomb.....59

II.1.1. Nature et sources 59
II.1.2. Exposition humaine 60
II.1.3. Devenir biologique du plomb dans l'organisme 62
II.1.4. Effets toxiques du plomb sur l'organisme 63
II.1.5. Hypothèses de l'influence du plomb sur le développement dentaire 65
a) Hypothèses des effets du plomb sur l'organe dentaire chez l'Homme 65
b) Effets du plomb sur le développement dentaire chez les animaux 66
II.1.6. Le plomb : facteur de risque du développement carieux? 72

II.2. Le cadmium.....76

II.2.1. Nature et sources 76
II.2.2. Exposition humaine 77
II.2.3. Devenir biologique du cadmium dans l'organisme.....78
II.2.4. Effets toxiques du cadmium sur l'organisme 79
II.2.5. Hypothèse de l'influence du cadmium sur le développement dentaire 81
II.2.6. Le cadmium : facteur de risque du développement carieux.....87

III/ La fumée de tabac 89

III.1. Composition chimique de la fumée de tabac 89
III.2. Les effets néfastes de la fumée de tabac sur la santé.....94
III.3. Hypothèses de l'influence de la fumée de tabac sur le développement dentaire.....96
III.4.1. Effets de la nicotine sur le développement dentaire 96
III.4.2. Effets de la fumée de tabac sur le développement dentaire 100

a) Hypothèses des effets de la fumée de tabac sur l'organe dentaire chez l'Homme 100
b) Effets de la fumée de tabac sur le développement dentaire chez les animaux 104
III.4. La fumée de tabac : facteur de risque du développement carieux ? 106
a) Chez l'Homme 106
b) Chez l'animal 112
c) Synthèse des hypothèses avancées 113

Conclusion 115

Liste des abréviations.....117

Liste des figures.....119

Liste des tableaux 121

Références bibliographiques 123

Introduction

Le développement dentaire est un processus régulé génétiquement, mais il reste sensible aux perturbations environnementales (3, 5, 22, 58, 95). L'odontogenèse débute très tôt au cours du développement intra-utérin (6ème semaine) et se poursuit jusqu'à l'âge de 18-25 ans ; les dents sont ainsi susceptibles de subir l'influence d'agents environnementaux chimiques et physiques sur une longue période de temps (22). Etant donné que l'émail et la dentine ne se régénèrent pas une fois formés, la modification de leur structure lors de leur formation est permanente (3, 5, 58).

Depuis une quarantaine d'années, de nombreuses publications nous ont alertées sur les effets de certaines molécules toxiques véhiculées dans l'atmosphère sur la santé générale, et plus particulièrement sur la croissance de l'embryon et de l'enfant (79). A ce jour, les études concernant les effets de la pollution environnementale sur les tissus dentaires minéralisés se sont accumulées (certains composés organiques, certains métaux lourds et la fumée de tabac).

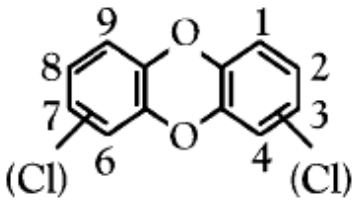
L'objectif de cette thèse est de faire le point sur les données disponibles dans la littérature en ce qui concerne l'influence de certains polluants environnementaux (les hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés et non halogénés, le tributylétain, l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique, le plomb, le cadmium et les composants de la fumée de tabac) sur les tissus dentaires minéralisés. Nous développerons chaque molécule pouvant avoir une influence sur les tissus dentaires minéralisés en décrivant leurs natures et leurs propriétés physico-chimiques, leurs sources, leurs modes de contamination, leurs mécanismes d'actions potentiels, leurs effets toxiques sur la santé générale et les différentes hypothèses en ce qui concerne leurs effets sur les tissus dentaires minéralisés.

I/ Les composés organiques

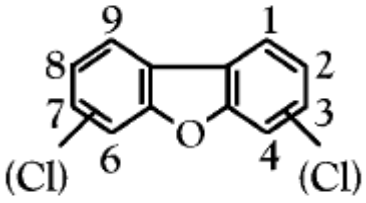
I.1. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés (HAPC)

I.1.1. Définition et propriétés physico-chimiques

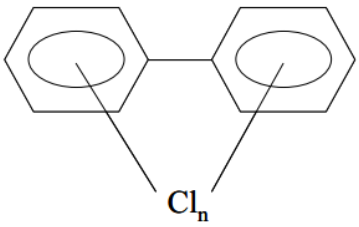
Les hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés (HAPC) représentent un groupe de composés à la structure moléculaire voisine et aux propriétés physico-chimiques similaires. Ces molécules sont regroupées en trois familles : les polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD), les polychlorodibenzofuranes (PCDF) et les polychlorobiphényles (PCB). Leur structure commune présente deux cycles benzéniques occupés par des atomes d'hydrogène ou de chlore ; ces derniers étant au maximum au nombre de dix. Les structures aromatiques sont reliées entre elles par deux atomes d'oxygène pour les PCDD et un seul pour les PCDF (6, 19).



PCDD (7)



PCDF (7)



PCB (82)

Figure 1 : Représentation des formules générales des HAPC (7,82)

On appelle congénères des molécules possédant la même structure, mais un nombre variable d'atomes d'halogène (le chlore dans ce cas). On compte ainsi 75 congénères de PCDD, 135 de PCDF et 209 de PCB (19).

Les caractéristiques physico-chimiques des HAPC sont étroitement liées au degré de chloration des structures aromatiques. Ce sont des composés peu volatils, leur dispersion dans l'atmosphère sous forme gazeuse est négligeable. Etant principalement formés au cours de processus de combustion naturels et industriels, les HAPC sont retrouvés essentiellement sous forme de particules solides dans l'atmosphère (6, 55). Ils peuvent aussi être présents sous forme de liquide ou de solide dans certains produits du commerce (en particulier les PCB) (23). Les HAPC sont peu solubles dans l'eau mais solubles dans les lipides. Cette lipophilie leurs permet de traverser les membranes cellulaires et de s'accumuler dans les tissus gras de l'organisme (6, 23).

Les HAPC présentent une grande stabilité biochimique (grande résistance aux acides, aux bases, à l'oxydation et à l'hydrolyse), une grande stabilité thermique (faible inflammabilité, point d'ébullition élevé et faible tension de vapeur) et de ce fait une résistance électrique importante. Cela explique la difficulté à les détruire. Ils sont d'autant plus stables que le nombre d'atomes de chlore est important (6, 23, 82).

Les propriétés toxiques des HAPC sont étroitement dépendantes de leur structure chimique, c'est-à-dire du nombre et de la position des atomes de chlore des deux cycles benzéniques. Parmi les 419 congénères théoriquement présents dans l'environnement après émissions par diverses sources ponctuelles ou diffuses, 29 congénères (7 congénères PCDD, 10 congénères PCDF et 12 congénères PCB) sont considérés comme ayant une toxicité importante (6, 19). Ces congénères hautement toxiques possèdent une conformation stérique qui favorise leur fixation au récepteur intracellulaire des hydrocarbures aromatiques polycycliques (Aryl hydrocarbon Receptor ou AhR). Leur toxicité est fonction de leur affinité à l'AhR. Cette affinité est variable et est liée à la conformation stérique de ces congénères. La 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (dioxine « de Seveso » ou TCDD) est le congénère le plus toxique car son affinité pour l'AhR est maximale. Au-delà de 5

atomes de chlore, la toxicité chute brutalement car l'encombrement stérique limite la fixation au récepteur (6, 19).

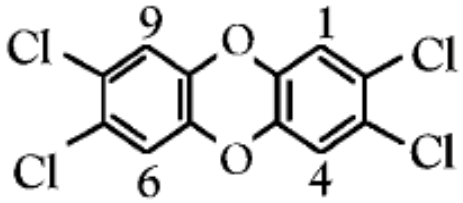


Figure 2 : Formule de la dioxine de Seveso (2,3,7,8-TCDD) (6)

Etant donné que la toxicité n'est pas la même d'un congénère à un autre, on estime pour chacun de ces 29 congénères hautement toxiques un coefficient de toxicité appelé Toxicity Equivalence Factor (TEF). Le TEF d'un congénère représente le niveau de toxicité de ce congénère par rapport à celui de la TCDD. En effet, la TCDD étant la molécule la plus toxique, elle est utilisée comme référence et son TEF est fixé à 1. Si un congénère a un TEF de 0,5, cela signifie qu'il est moitié moins toxique que la TCDD. Ainsi le TEF se définit de la façon suivante (6, 19) :

$$TEF_{congénère} = Toxicité_{congénère} / Toxicité_{TCDD}$$

L'estimation des TEF est en réalité le résultat d'une discussion des données disponibles sur la toxicité des congénères, en général issues d'expérimentations *in vivo* ou *in vitro* (6, 19).

La concentration d'un congénère peut être convertie en une valeur d'équivalent toxique international (I-TEQ, International Toxic Equivalent Quantity) égale à la concentration mesurée du congénère multipliée par son TEF (6) :

$$I\text{-}TEQ_{congénère} = TEF_{congénère} \times \text{concentration du congénère}$$

Le I-TEQ (ou TEQ) indique la quantité de TCDD nécessaire pour produire le même effet toxique que celui susceptible d'être induit par le congénère étudié à la dose mesurée. Par exemple, 50 g d'un congénère qui a un TEF de 0,1 ont le même effet que 5 g de TCDD (6). Le I-TEQ est généralement exprimé en g (gramme) TEQ/kg ou en g TEQ/L.

Le I-TEQ est applicable à un milieu quelconque contaminé par les HAPC afin d'estimer la toxicité de l'ensemble en additionnant les I-TEQ des différents congénères contenus dans ce milieu (6, 19) :

$$\text{I-TEQ}_{\text{mélange de congénères}} = \sum (\text{I-TEQ}) \text{ de chaque congénère}$$

$$\text{I-TEQ}_{\text{mélange de congénères}} = \sum (\text{TEF}_{\text{congénère}} \times \text{concentration du congénère})$$

I.1.2. Sources

Les PCDD et les PCDF sont des produits de très nombreux processus de combustion impliquant du chlore et du carbone. Ils peuvent résulter d'évènements naturels comme les éruptions volcaniques et les incendies de forêts, mais leurs émissions proviennent essentiellement des activités humaines industrielles et domestiques (6, 19, 55).

Dans les années soixante, les PCDD et PCDF étaient principalement émis au cours d'activités industrielles impliquant la synthèse de dérivés chlorés (pesticides, herbicides…) et de chlorures de polyvinyle (PVC). Les procédés de fabrication de la pâte à papier (blanchiment utilisant du dichlore) étaient également considérés comme des sources potentielles majeures. La production de PCDD et PCDF résultant de ces activités a été fortement réduite à la suite d'interdictions de l'utilisation de certains produits (6).

De nos jours, les émissions de PCDD et PCDF résultent principalement :

- des incinérateurs de déchets (ménagers surtout mais aussi industriels, hospitaliers et des boues d'épuration). L'amélioration substantielle des procédés et une

rationalisation des activités d'incinération en Europe ont récemment réduit cette source de production. Cependant, la France reste à juste titre concernée car elle possède le plus grand parc d'incinérateurs de l'Union Européenne.

- des fours et des chaudières des industries de métallurgie et sidérurgie,
- des centrales thermiques (énergie électrique) (6, 19, 79).

L'incinération des déchets et la métallurgie seraient à l'origine d'au moins 50% des émissions de PCDD et PCDF en France. Les émissions de PCDD et PCDF ont diminué de 94,4% en France entre 1990 et 2010 (31, 55).

Les PCB ont été massivement utilisés à partir des années trente comme fluides industriels en raison de leur ininflammabilité et de leurs excellentes caractéristiques diélectriques (82). Ils servaient :

- de fluides diélectriques dans les condensateurs, les transformateurs et les interrupteurs,
- de fluides caloporteurs, chargés de transporter la chaleur entre deux ou plusieurs sources, dans les systèmes de refroidissement de moteurs, dans les réfrigérateurs, dans les climatiseurs…,
- de fluides hydrauliques de sécurité lorsque des contraintes thermiques interviennent (dans certaines installations minières par exemple) (82).

Les PCB étaient aussi utilisés comme liants ou plastifiants dans certains produits comme les colles et les adhésifs, l'encre, certains papiers, les revêtements de surface (peintures, vernis, …), les revêtements textiles (bâches imperméables…), les revêtements de fils et de câbles, les pesticides et les herbicides… (82).

De plus, des émissions de PCB sont aussi produites par l'incinération des déchets industriels et des déchets d'ordures ménagères et par les fours et les chaudières des industries de métallurgie (23, 32, 82).

La toxicité des PCB a été mise en évidence dans les années soixante-dix et, depuis 1987, un décret (n° 57-59 du 2 février 1987) a été mis en place en France interdisant la commercialisation d'appareils contenant des PCB. Le décret n°2001-63 du 18 janvier 2001, transposant la directive européenne n° 96/59/CE du 16 septembre 1996, a imposé l'établissement d'un inventaire des appareils contenant des PCB et la mise en place d'un plan d'élimination et de décontamination de ces appareils avant le 31 décembre 2010 (82).

Malgré ces recommandations, les émissions de PCB restent encore importantes de nos jours. Même si elles ont diminué de 66,9% en France entre 1990 et 2010, comme pour les PCDD et les PCDF, l'incinération des déchets industriels et des déchets d'ordures ménagères serait à l'origine de la majorité des émissions dans l'atmosphère, soit 83% de l'émission de PCB dans l'air en France d'après le CITEPA (Centre Interprofessionnel Technique d'Etudes de la Pollution Atmosphérique) (32). De plus, la dépollution des PCB (décontamination et incinération des appareils électriques contenant des PCB) contribue elle aussi au rejet de ces composés (82).

I.1.3. Exposition humaine

Les HAPC contaminent tous les compartiments de l'environnement : l'air, les sols et les sédiments, l'eau, les végétaux et les animaux. Leur dispersion dans l'environnement se fait essentiellement sous forme de particules et non sous forme gazeuse (6, 55).

L'exposition moyenne des populations se fait globalement à plus de 95% par voie alimentaire, en particulier par l'ingestion de graisses animales (lait et produits laitiers, viandes, poissons). En effet, toutes leurs propriétés expliquent leur tendance à s'accumuler le long des chaînes alimentaires pour arriver finalement jusqu'à l'Homme. L'apport le plus important est dû aux produits d'origine bovine (40% pour le lait et ses dérivés, les viandes et les abats), les volailles et le porc constituent des sources moindres étant donné leur mode d'élevage en bâtiments (2%, sauf en cas de contamination de leurs aliments). Les poissons et les produits aquatiques représentent des sources d'importance variable (20 à 30%) qui peut être relativement élevée pour certaines populations fortes consommatrices de ces produits. Les œufs et ses dérivés représentent 6% de l'apport par l'alimentation et les produits végétaux à peu près 14% (10% pour les fruits et les légumes et 3,4% pour les céréales). La contamination des fruits et des légumes étant seulement de surface, le lavage et l'épluchage de ces aliments avant consommation réduisent fortement la teneur résiduelle éventuelle. L'intoxication peut aussi se faire par voie respiratoire du fait de l'inhalation de poussières contaminées. Enfin, la contamination par voie cutanée a

été décrite à la suite de l'accident de Seveso (*cf* « Mise en évidence des effets toxiques chez l'Homme ») (6, 55).

L'absorption des HAPC par voie digestive est en général importante, avec une biodisponibilité comprise entre 60% et 90% chez les animaux et l'Homme. La distribution dans l'organisme s'effectue essentiellement en fonction de la teneur en lipides des tissus : les HAPC se fixent aux lipoprotéines sanguines et sont transmis au foie et aux muscles, puis aux réserves adipeuses et aux graisses tissulaires. Leur élimination se fait par les selles et le lait maternel. Le temps mis par l'organisme pour éliminer 50% des HAPC accumulées (demi-vie) est en moyenne de 7 ans (55).

Le comité JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), géré par le FAO (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a fixé des normes en ce qui concerne la dose alimentaire tolérable. Cette dernière est exprimée en dose mensuelle tolérable provisoire (DMTP) et elle est de 70 pg TEQ/kg de poids corporel/mois en tenant compte des trois familles d'HAPC. La DMTP est la dose maximale qu'un Homme devrait absorber par mois pendant une vie entière par le biais de son alimentation pour éviter tout risque pour sa santé. Les niveaux moyens actuels d'exposition de la population générale dans les pays industrialisés se situent entre 30 et 90 pg TEQ/kg/mois. En France, le niveau moyen d'exposition était de 39 pg TEQ/kg/mois hors PCB en 1999, restant donc inférieur à la DMTP (55).

Chez la femme enceinte, les HAPC peuvent traverser le placenta et être transmis au fœtus. Le lait maternel étant considéré comme une source potentielle régulière de contamination postnatale, les enfants allaités représentent un groupe à risque important pour l'exposition aux HAPC. En effet, une étude française a calculé l'apport journalier en HAPC d'un nourrisson allaité et il s'élèverait à 70 pg TEQ/kg/j en moyenne, soit 210 pg TEQ/kg/mois, ce qui est supérieur à la DMTP. Etant donné que la dose tolérable est évaluée comme un risque acceptable sur une vie entière et que l'allaitement ne dure que quelques mois, la dose calculée ne semble cependant pas inquiétante (55).

I.1.4. Mécanisme d'action moléculaire des HAPC

Les HAPC agissent sur les cellules cibles par l'intermédiaire de l'Aryl hydrocarbon Receptor (AhR), un récepteur intracellulaire formant dans le cytoplasme un complexe avec la protéine de choc thermique Hsp90. Le ligand pénètre dans la cellule et se lie à l'AhR qui se dissocie alors de la Hsp90 et migre dans le noyau, où il s'associe avec la protéine ARNT (Ah receptor nuclear translocator). Le complexe hétérodimère ainsi formé est capable d'interagir avec l'ADN au niveau de séquences reconnues (TNGCGTG) appelées Xre (Xenobiotic responsive elements) et d'induire la transcription de gènes cibles (6). Cette fixation va provoquer la synthèse d'un grand nombre de protéines, dont les cytochromes du système MFO (Multiple Function Oxydase) spécifiques P4501A1 ou CYP1A1, 1A2 (dès les faibles doses) ainsi que 1B1 (19). La CYP1A1 est une enzyme microsomale inductible jouant un rôle important dans le métabolisme des médicaments, des toxiques, des hormones stéroïdes, des acides gras, et dont la transcription est régulée par certains substrats comme les HAPC. Elle permet une oxygénation des HAPC et leur transformation en dérivés solubles pouvant être éliminés de l'organisme. La génération d'une quantité importante de dérivés oxygénés à l'intérieur de la cellule crée un stress oxydatif pouvant engendrer une altération de l'ADN et favoriser l'apoptose. Cette voie de signalisation est régulée par un répresseur de l'AhR (AhRR), inhibiteur compétitif de l'AhR pour l'ARNT et de la transcription du gène CYP1A1 (6, 19, 79). L'AhR et l'ARNT ont été identifiés dans de nombreuses cellules et organes, en particulier dans le neuroépithélium, le cœur, le foie, l'ectoderme, le muscle, l'os, le cartilage et les glandes surrénales (80). Comme vu précédemment, la TCDD est le congénère qui a la plus grande affinité avec l'AhR, ce qui en fait l'HAPC le plus toxique et la molécule de référence pour l'étude des effets des HAPC sur les différents organes et tissus (6, 19, 79).

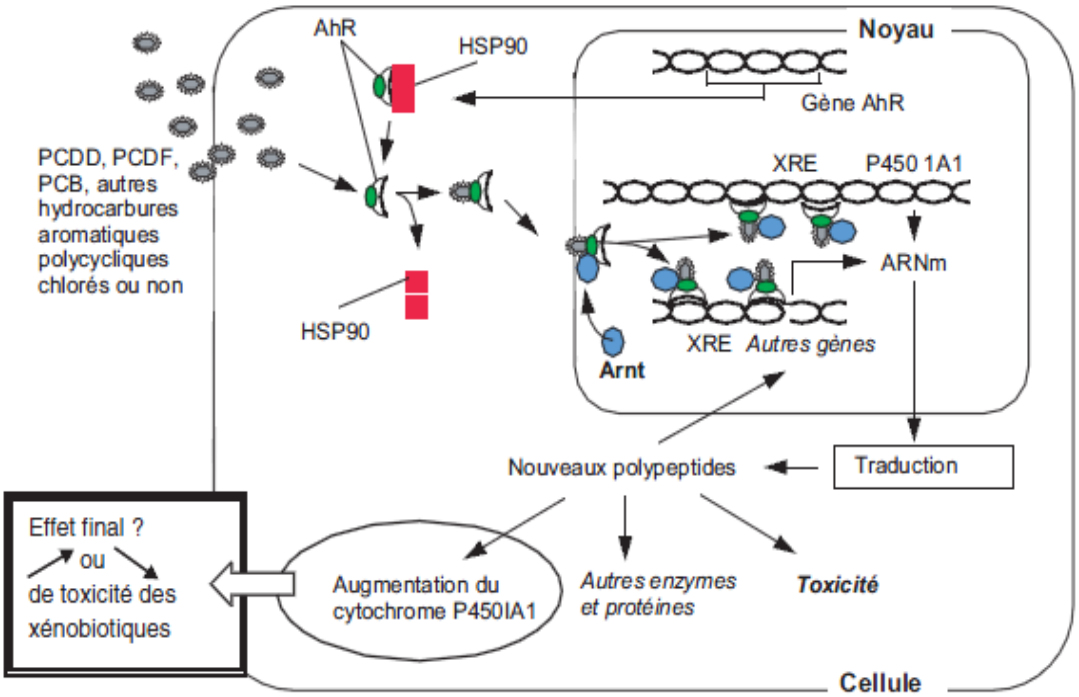


Figure 3 : Mécanisme d'action moléculaire des HAPC (19)

ARNm = acide ribonucléique messager

I.1.5. Effets toxiques des HAPC

a) Mise en évidence des effets toxiques chez l'Homme

Les données concernant les effets des HAPC chez l'Homme résultent d'études épidémiologiques, dont les plus informatives sont celles réalisées d'une part chez des populations victimes d'une exposition accidentelle, et d'autre part chez les travailleurs exposés dans les usines produisant des herbicides (6, 76).

Deux épisodes d'intoxication collective aux PCDF et aux PCB (« Yusho », Japon, 1968, et « YuCheng », Taiwan, 1978) ont été rapportés. Dans les deux cas, une huile de riz destinée à la cuisine s'est trouvée contaminée par de grosses quantités de PCDF et de PCB. Un accident survenu à Seveso (Italie) en 1976 a exposé plusieurs dizaine de milliers de personnes à la TCDD lors de la dispersion d'un

nuage issu d'une usine fabriquant des herbicides. Ces personnes sont suivies depuis lors (19, 55).

Des vétérans américains de la guerre du Vietnam ayant manipulé de l'agent orange, un mélange d'herbicides contaminé par les PCDD et PCDF et utilisé pour faciliter la progression des troupes dans la jungle, font l'objet d'un suivi systématique (19, 55).

Des cohortes de l'industrie chimique (production de phénoxyherbicides) en Allemagne et aux Etats-Unis ont fait l'objet d'analyses sous l'égide du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Ces populations ont été exposées à des niveaux d'HAPC 100 à 1000 fois plus élevés que la population générale (19).

Les études rapportent des effets immédiats et des effets différés. Les effets immédiats surviennent quelques heures ou quelques jours après des expositions souvent importantes, en général accidentelles (notamment les accidents de Seveso, de « Yusho » et de « YuCheng »). Une manifestation assez spécifique a été observée : le « chloracné » (lésions cutanées de type acné) touchant surtout les enfants (6, 76, 82).

Les effets différés, cancérogènes ou non, sont plus difficiles à démontrer. Les principales enquêtes épidémiologiques utilisées pour l'évaluation des effets cancérogènes chez l'Homme ont été réalisées chez les travailleurs des usines produisant des herbicides et chez les populations exposées aux TCDD suite à l'accident de Seveso. Ces enquêtes ont montré que la TCDD augmente le risque de cancer, dans une proportion d'environ 40%, pour l'ensemble des localisations de l'organisme et pour la localisation pulmonaire, chez les travailleurs les plus fortement exposés. La TCDD est considérée depuis 1997 comme cancérogène humain certain mais non génotoxique par le CIRC, qui ne se prononce pas sur le potentiel des autres congénères des PCDD et des PCDF (19, 76).

Les PCB sont classés depuis longtemps par le CIRC comme cancérogènes probables. Les résultats des études de mortalité par cancer conduites en milieu professionnel et en milieu général sont très hétérogènes quant à leur conclusion. Cependant des études concluent à un risque accru de mélanome. Des excès de

risque de cancer de la prostate et du testicule ont été rapportés, mais ces résultats n'ont pas encore été clairement démontrés (19, 76).

Les effets différés non cancérogènes sont nombreux et associés particulièrement à la TCDD. Ils ont été observés sur des fonctions et des organes essentiels mais, bien que certains de ces effets soient probables, ils sont encore insuffisamment prouvés. C'est le cas des :

- troubles de la reproduction (risques d'avortement, malformations congénitales, baisse de la fertilité, la féminisation de la descendance (inversion du sex-ratio) …)
- perturbations du développement : atteinte du système nerveux centrale et périphérique (retards mentaux, difficultés de concentration et de compréhension verbale associées à une déficience de la mémoire visuelle), cardiopathies congénitales, diminution du poids de naissance, de la taille et du périmètre crânien…
- troubles du système endocrinien (diabète, atteinte de la thyroïde…)
- augmentations de la mortalité cardio-vasculaire, atteintes hépatiques…
- altérations du système immunitaire… (6, 76, 79)

Ces effets ont été observés chez des populations fortement exposées aux HAPC. En cas de faibles expositions, souvent aucune association n'est observée ou les résultats des études sont contradictoires (55).

b) Etudes des effets toxiques chez l'animal

Afin de mieux comprendre les effets toxiques des HAPC sur l'organisme, des études ont été réalisées chez des animaux de laboratoire (Rat, Souris, Hamster, Singe…). Ces animaux sont exposés à des doses pures et pouvant être très élevées. Les conditions expérimentales sont plus proches des situations accidentelles que des conditions d'exposition humaine quotidienne (55).

Les études réalisées chez plusieurs espèces animales (en général avec la TCDD) ont mis en évidence de nombreux effets toxiques, immédiats et différés, proches des effets observés chez l'Homme lors des études épidémiologiques :

- effets cancérogènes chez de nombreuses espèces (Rat, Souris, Hamster, Singe…), sur de multiples organes : foie, voies biliaires, thyroïde, poumons, les tissus lymphoïdes… La TCDD n'est cependant ni mutagène, ni génotoxique vrai ; elle semble agir comme un promoteur hormonal (elle imite les hormones en provoquant la synthèse de protéines, augmentant ainsi de façon anormale l'activité et la multiplication cellulaire) (59, 76, 92).
- effets non cancérogènes : perte progressive de poids, réduction des prises alimentaires, hémorragies intestinales, immunodépression (hypoplasie ou atrophie du thymus, notamment chez les rongeurs), lésions hépatiques (stéatose, hépatocytes géants, inflammation et nécrose), lésions cutanées (chloracné et hyperkératinisation), toxicité des glandes endocrines (perturbations du métabolisme thyroïdien et pancréatique…), altération du système nerveux central et périphérique, effets cardiovasculaires (6, 76).
- effets sur la reproduction et le développement : baisse de la fécondité, avortement, endométriose et stérilité, malformations dans la descendance (toxicité cardio-vasculaire, hydronéphroses, perturbations du développement craniofacial à l'origine de fentes labio-palatines, perturbations du développement mandibulaire, malformations rénales et du tractus urinaire, perturbations du développement des glandes mammaires et de l'appareil reproducteur, perturbation du sex-ratio…) et ceci à très faibles doses (76, 79).

I.1.6. Hypothèses de l'influence des HAPC sur le développement dentaire

a) Découverte et hypothèses des effets des HAPC sur l'organe dentaire chez l'Homme

Différents auteurs se sont intéressés aux effets des HAPC sur l'organe dentaire. L'augmentation de la prévalence de certaines anomalies dentaires a été constatée chez certains enfants ayant subi de fortes expositions aux HAPC suite aux accidents survenus au Japon, à Seveso et à Taïwan ou lors d'expositions à long terme.

Des enfants, exposés *in utero* à des PCB via l'ingestion par leurs mères d'huile de riz contaminée par ces molécules suite à l'accident de « Yusho » au Japon (1968), présentaient des anomalies de forme des racines, des retards d'éruption et des agénésies des dents permanentes (109).

L'apport moyen en PCB et PCDF avait été estimé étant 100000 fois plus important que l'apport moyen dans la population générale (4).

Une étude de cohorte a été menée par Wang et coll. (2003) chez des enfants nés peu de temps après l'accident de « YuCheng » à Taïwan (1979) afin d'enquêter sur les effets potentiels d'une exposition aux PCB et aux PCDF en période périnatale sur les dents en développement (109). Au total, 73 enfants nés de mères fortement exposées aux PCB et aux PCDF et 75 enfants « témoins » âgés de 7 à 11 ans ont eu un examen dentaire complet. Les enfants exposés et les enfants « témoins » sont issus du même milieu social. Ils ont des habitudes similaires au niveau de l'hygiène orale. L'eau consommée pendant leur enfance est pauvre en fluor, et aucun d'eux ne prenait de suppléments en fluor (données résultant d'un questionnaire remis aux parents). Les résultats montrent :

- une prévalence élevée de dents natales : 10% des enfants exposés présentent des dents à leur naissance, ce qui n'est pas le cas des enfants « témoins » (données résultant des questionnaires). En effet, en général, la prévalence de dents natales varie entre 0,06% et 0,1% (4).

- des agénésies des dents permanentes : 29% des enfants exposés contre 2,7% des enfants « témoins »,
- des malpositions des dents permanentes : 19% des enfants exposés contre 2,7% des enfants « témoins »,
- un nombre de dents présentant des anomalies dentaires plus élevé chez les enfants exposés (fusion, microdontie, coloration, hypoplasie de l'émail, inclusion).

Le pourcentage de ces anomalies augmente avec la concentration sanguine maternelle en PCB mesurée à la naissance des enfants, avec la concentration sanguine en PCB et en PCDF mesurée chez chaque enfant en 1991 et avec la durée de l'allaitement (donnée résultant des questionnaires). Cette dernière est en corrélation avec l'augmentation de la concentration sanguine en PCB et en PCDF des enfants.

Les auteurs ont conclu à l'existence d'une relation dose-réponse entre la concentration sanguine maternelle en PCB et le pourcentage de dents natales, d'agénésies et d'anomalies de développement des dents permanentes, ainsi qu'une relation dose-réponse entre la concentration sanguine en PCB et PCDF chez les enfants, la durée de l'allaitement et les anomalies de développement (109).

Une étude de cohorte a été réalisée par Alaluusua et coll. (2004) 25 ans après l'accident survenu à Seveso (1976), chez des sujets ayant vécu dans les zones contaminées par la TCDD pendant leur enfance, afin de déterminer les conséquences possibles d'une telle exposition sur le développement dentaire (3). Au total 65 personnes ayant vécu dans une des zones contaminées et 48 personnes « témoins » ayant vécu dans une zone non contaminée ont été recrutées pour cette étude. Tous les sujets avaient moins de 9 ans et demi au moment de l'accident. Un questionnaire leurs a été remis afin de connaître leurs antécédents médicaux, leurs niveaux d'éducation et leurs habitudes tabagiques (paramètres pouvant influencer le développement et l'état des dents). Aucun des sujets ne présentait de maladies sévères pendant son enfance telles que des cancers par exemple. Le pourcentage de fumeurs et le niveau d'éducation sont proches entre les deux zones. Les anomalies de développement de l'émail avaient été regroupées en 3 lésions selon l'indice FDI (Fédération Dentaire Internationale) : les opacités délimitées, les opacités diffuses et les hypoplasies.

La concentration sanguine en TCDD a été prise en compte dans cette étude. En effet, elle avait été mesurée dans une étude précédente, peu de temps après l'accident, à partir d'échantillons de sang prélevé chez des sujets issus d'une des zones contaminées, afin de quantifier l'exposition individuelle ; ce sont ces mêmes sujets qui ont été contactés pour l'étude d'Alaluusua et coll. Les concentrations sanguines en TCDD varient entre 23 à 26000 ng/kg de sérum liquide. Les résultats montrent :

- une prévalence de 42% d'anomalies de l'émail chez les sujets exposés contre 26% chez les témoins. Chez les sujets exposés, 60% des personnes atteintes présentent une concentration sanguine en TCDD élevée (700 à 26000 ng/kg de sérum liquide),
- que 93% des sujets atteints d'anomalies de l'émail avaient moins de 5 ans au moment de l'accident (le développement de l'émail des dents permanentes est plus sensible aux perturbations environnementales durant les 7 premières années de la vie),
- un nombre important de dents atteintes d'hypoplasie chez les sujets exposés (19,4% chez ces derniers contre 5,1% chez les témoins),
- une prévalence de 12,5% d'agénésies chez les personnes exposées contre 4,6% chez les témoins (principalement des agénésies des incisives latérales permanentes et des 2èmes prémolaires). Les sujets exposés avec des concentrations sanguines en TCDD élevées présentent plus d'agénésies par rapport aux sujets avec des concentrations sanguines en TCDD faibles et par rapport aux témoins.

Les auteurs ont précisé cependant que la présence de caries et de restaurations aurait pu masquer des anomalies de développement de l'émail. De plus, la concentration sanguine en TCDD n'a pas été mesurée chez les témoins.

Les auteurs ont conclu à une association entre la concentration sanguine en TCDD et la présence d'anomalies dentaires telles que les agénésies et les défauts de développement de l'émail (3).

Jan et coll. (2007) ont évalué dans une étude de cohorte les effets d'une exposition à long terme aux PCB sur le développement des dents temporaires et permanentes chez des enfants résidant à l'est de la Slovaquie, où les PCB provenant d'une usine de fabrication de produits chimiques avaient contaminé la région (58). En effet, Kocan et coll. ont rapporté en 2004 dans une étude que la concentration sanguine moyenne en PCB des habitants de cette région est 40 fois plus élevée que dans la

population générale. De plus, les quantités de PCB mesurées dans les échantillons de lait maternel prélevés dans cette région sont les plus importantes de Slovaquie (69). Un total de 208 enfants nés et résidant dans la zone la plus contaminée et de 224 enfants nés et résidant dans la zone la moins contaminée, âgés de 8-9 ans, ont été examinés en septembre 2002. Les mères vivaient déjà dans ces régions 5 ans avant la naissance de leurs enfants. Les anomalies de développement de l'émail ont été évaluées avec l'indice FDI. Un questionnaire a été remis aux parents afin de déterminer le lieu de résidence pendant le développement dentaire des enfants, la durée de l'allaitement, les traitements médicamenteux, la consommation de poissons des rivières et des lacs de la région, l'apport en fluor et l'exposition aux métaux. La concentration sanguine en PCB a été mesurée chez chaque enfant après prélèvement sanguin. Les résultats montrent :

- la présence d'anomalies de l'émail (opacités délimitées et hypoplasies) sur 4,5% des dents temporaires et 65% des dents permanentes, tous patients confondus,
- que 57,5% des enfants ont au moins une dent permanente atteinte et que 9,4% ont au moins une dent temporaire atteinte, tous patients confondus,
- que la proportion des dents temporaires affectées et celle des dents permanentes est plus élevées chez les enfants les plus exposés aux PCB,
- que l'extension des lésions est plus importante chez les enfants exposés aux PCB.

En incluant les autres variables (maladies héréditaires, lieu de résidence de la mère avant la naissance de l'enfant…), seule une relation entre la concentration sanguine en PCB et la présence d'anomalies de l'émail au niveau des dents permanentes a été trouvée.

Les auteurs ont conclu à l'existence d'une relation dose-réponse entre l'exposition aux PCB et la présence d'anomalies de l'émail au niveau des dents permanentes, l'évidence pour les dents temporaires est moins convaincante (58).

Deux études se sont intéressées à la corrélation possible entre la présence de MIH (Hypominéralisation Molaires-Incisives) et l'augmentation de la pollution par les HAPC dans les pays industrialisés. En effet, le MIH est une pathologie avec une prévalence en augmentation (5, 72).

La minéralisation des incisives et des premières molaires permanentes survient au cours des quatre années après la naissance, période durant laquelle la

consommation de lait maternel est la plus importante ; ces dents sont des cibles potentielles de la toxicité des HAPC (4, 5, 79).

La première étude est une étude de cohorte menée par Alaluusua et coll. (1996) afin de déterminer si une association pourrait exister entre l'exposition aux HAPC via le lait maternel et le MIH (5). Ils ont examiné 102 enfants finlandais âgés de 6-7 ans, nés en 1987 et ayant été allaités. Des échantillons de lait maternel ont été collectés lorsque les enfants étaient âgés de 4 semaines ; les concentrations des 17 congénères des PCDD/F et des 33 congénères des PCB les plus toxiques ont été mesurées. Un questionnaire a été remis aux parents afin de connaître leur statut social, l'existence d'une exposition potentielle aux PCDD et PCDF sur le lieu de travail, les habitudes tabagiques (nombre de cigarettes par jour) et la durée de l'allaitement. Les lésions ont été classées en 3 groupes : faibles (changement de couleur), modérées (perte d'émail) et sévères (perte d'émail et de dentine). L'exposition totale aux HAPC a été calculée à partir de la concentration dans le lait maternel et de la durée de l'allaitement.

Le MIH a été trouvé chez 17% des enfants (seules les premières molaires permanentes sont atteintes). Au total, 35 molaires sont touchées, 29 présentent des lésions modérées et 6 des lésions sévères. Les concentrations I-TEQ varient de 3,8 à 99,4 pgTEQ/g de lait et la durée de l'allaitement de 1 à 36 mois.

Aucune mère ne rapporte une exposition aux HAPC dans son environnement professionnel et les enfants des mères ayant fumé durant les 12 mois précédant l'allaitement ne sont pas atteints de MIH. La proportion d'enfants atteints de MIH augmente avec l'exposition totale aux HAPC : 5% des enfants faiblement exposés (moins de 8 pgTEQ/g), 20% des enfants modérément exposés (entre 8 et 16 pgTEQ/g) et 36% des enfants fortement exposés (plus de 16 pgTEQ/g) sont atteints de MIH. La corrélation est plus significative avec les concentrations en PCDD/F qu'avec les concentrations en PCB. La durée de l'allaitement seule et la concentration en HAPC dans le lait seule ne montrent pas d'association avec la présence de défauts de minéralisation des premières molaires permanentes. Les lésions sévères sont présentes chez les enfants les plus exposés.

Les auteurs ont donc conclu à une corrélation entre la fréquence, la sévérité des lésions du MIH et l'exposition totale, et également à la possibilité d'une implication des HAPC dans l'hypominéralisation des dents en cours de développement (5).

La deuxième étude est une étude de cohorte menée par Laisi et coll. (2008) afin de déterminer si une corrélation entre l'exposition aux HAPC via le lait maternel et la présence de MIH existe (72). Elle a été réalisée chez 167 enfants finlandais nés entre 1995 et 1999. Des échantillons de placenta des mères ont été collectés afin de mesurer les concentrations des 17 congénères des PCDD/F et des 36 congénères des PCB les plus toxiques. Après 7 à 10 ans, les enfants ont été examinés pour détecter la présence de MIH et les mères ont été questionnées sur la durée de l'allaitement.

Les résultats montrent que 14% des enfants présentent un MIH. Cependant cette étude ne permet pas de faire un lien entre l'exposition au HAPC pendant la grossesse et par le biais de l'allaitement et la présence de MIH (72).

Parmi les 5 études décrites, quatre mettent en évidence une association entre l'exposition aux HAPC et l'apparition d'anomalies dentaires. Cependant, ce sont toutes des études de cohortes, classées comme étant de Niveau 2 - Grade B ; la preuve scientifique est donc seulement présumée. De plus, le nombre de sujets dans chaque étude reste faible, la prise en compte des facteurs de confusion pouvant masquer les défauts de minéralisation de l'émail (caries, restaurations…) et ceux pouvant influencer leur apparition (fluor, antibiotiques, antécédents médicaux…), et les méthodes d'évaluation de l'exposition aux HAPC diffèrent d'une étude à l'autre, ce qui rend les résultats moins objectifs. D'autres études sont nécessaires afin de pouvoir établir un lien de causalité entre une exposition aux HAPC et l'apparition d'anomalies dentaires chez l'Homme.

Auteur et année	Objet de l'étude	Population	Effectif	Age	Résultats	Conclusion
Wang et coll. (2003) (109)	Effets d'une exposition accidentelle aux PCB et aux PCDF en période périnatale sur le développement dentaire	Taïwan	148 (75 témoins)	7 à 11 ans	- prévalence élevée de dents natales : 10% des enfants exposés, ce qui n'est pas le cas des enfants « témoins » - des agénésies des dents P : 29% des enfants exposés contre 2,7% des enfants « témoins », - des malpositions des dents P : 19% des enfants exposés contre 2,7% des enfants « témoins », - un nombre de dents présentant des anomalies dentaires plus élevé chez les enfants exposés (fusion, microdontie, coloration, hypoplasie de l'émail, inclusion)	- relation dose-réponse entre concentration sanguine maternelle en PCB, concentration sanguine en PCB et PCDF des enfants, durée de l'allaitement et prévalence des anomalies dentaires
Alaluusua et coll. (2004) (3)	Effets d'une exposition accidentelle à la TCDD sur le développement dentaire	Seveso (Italie)	113 (48 témoins)	Moins de 9 ans et demi au moment accident	- une prévalence de 42% d'anomalies de l'émail chez les sujets exposés contre 26% chez les témoins - 93% des sujets atteints d'anomalies de l'émail avaient moins de 5 ans au moment de l'accident - un nombre important de dents atteintes d'hypoplasie chez les sujets exposés (19,4% chez ces derniers contre 5,1% chez les témoins), - une prévalence de 12,5% d'agénésies chez les personnes exposées contre 4,6% chez les témoins. - nombre d'agénésies plus important chez sujets exposés avec des concentrations sanguines en TCDD élevées	- corrélation entre concentration sanguine en TCDD et présence d'anomalies dentaires
Jan et coll. (2007) (58)	Effets d'une exposition à long terme aux PCB sur le développement dentaire	Est de la Slovaquie	432 (208 dans zone très contaminée et 224 dans zone peu contaminée)	8-9 ans	- présence d'anomalies de l'émail (opacités délimitées et hypoplasies) sur 4,5% des dents T et 65% des dents P, tous patients confondus, - 57,5% des enfants ont au moins une dent P atteinte et 9,4% ont au moins une dent T atteinte, tous patients confondus, - la proportion des dents temporaires affectées et celle des dents P est plus élevées chez les enfants les plus exposés aux PCB, - l'extension des lésions est plus importante chez les enfants exposés aux PCB	- relation dose-réponse entre concentration sanguine en PCB et anomalies de l'émail des dents P (relation moins évidente au niveau des dents T)

Alaluusua et coll. (1996) (5)	Association entre une exposition aux HAPC via le lait maternel et la présence de MIH	Finlande	102	6-7 ans	- 17% des enfants présentent le MIH (seules les premières molaires permanentes sont atteintes) - la proportion d'enfants atteints de MIH augmente avec l'exposition totale aux HAPC - lésions sévères chez les enfants les plus exposés	Corrélation entre l'exposition totale (concentration sanguine + durée allaitement) et la fréquence et la sévérité des lésions du MIH (plus significative avec PCDD et PCDF qu'avec PCB)
Laisi et coll.(2008) (72)	Association entre une exposition aux HAPC pendant la grossesse et via le lait maternel et la présence de	Finlande	167	7 à 10 ans	- 14% des enfants présentent un MIH - pas de lien entre l'exposition totale aux HAPC et la présence de MIH	Absence de lien entre exposition aux HAPC pendant la grossesse et via le lait maternel et la présence de MIH

Tableau 1 : Récapitulatif des études épidémiologiques recherchant les effets des HAPC sur le développement dentaire chez l'Homme (T : temporaires, P : permanentes)

b) Effets des HAPC sur le développement dentaire chez les animaux

Les études réalisées sur les animaux portent sur les effets de la TCDD, la HAPC la plus toxique.

- La TCDD perturbe la morphogenèse dentaire

Lukinmaa et coll. (2001) ont étudié les perturbations provoquées par la TCDD sur l'odontogenèse chez des rats Han/Wistar (H/W), une souche résistante aux doses létales de TCDD (77). Des rates allaitantes ont reçu une dose unique de 50 ou 1000 µg/kg de TCDD à D1 (période postnatale en jour). Les ratons ont été examinés 1 semaine et/ou 3 semaines après l'exposition à la TCDD.

Les résultats des examens radiologiques et histologiques montrent :

- une absence ou un retard de développement des 3èmes molaires des ratons exposés à la TCDD par rapport aux ratons « témoins »,
- une perturbation de la formation radiculaire des 1ères et 2èmes molaires des ratons exposés à la TCDD (fermeture prématurée des racines),
- une interruption de la dentinogenèse au niveau des incisives mandibulaires des ratons les plus exposés.

La sévérité de tous ces effets est plus importante chez les ratons les plus exposés à la TCDD.

Les effets de la TCDD sur le développement dentaire semblent dépendre non seulement de la dose mais aussi du stade de développement (77).

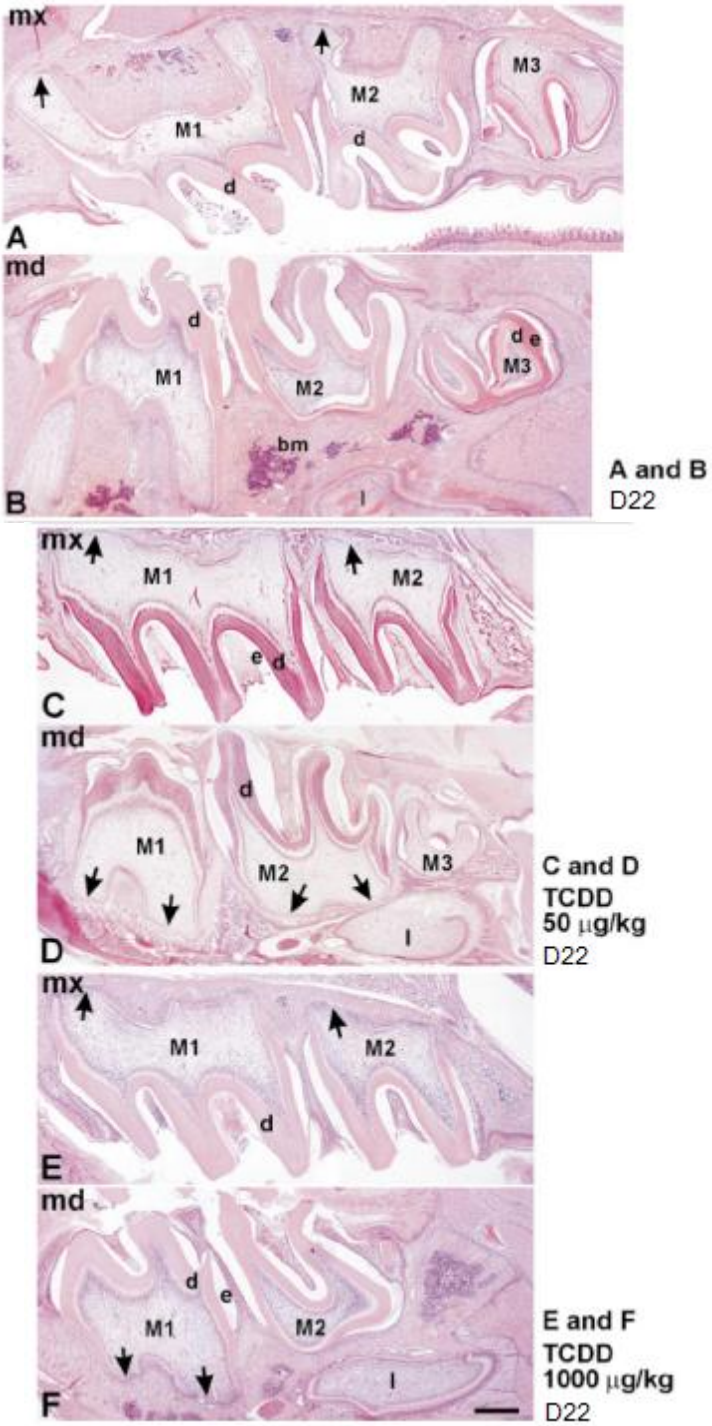


Figure 4 : Aspect histologique de molaires de rats en développement à D22 après une exposition à la TCDD via le lait maternel (77)

La formation de l'émail et de la dentine des 3èmes molaires maxillaire (A) et mandibulaire (B) d'un raton « témoin » est en progression. La 3ème molaire maxillaire d'un raton dont la mère avait reçu 50 µg/kg de TCDD est absente (C) et le développement de la 3ème molaire mandibulaire est retardé (D). Les 3èmes molaires maxillaire (E) et mandibulaire (F) d'un raton dont la mère avait reçu 1000 µg/kg de TCDD sont absentes. Légende : mx = maxillaire, md = mandibule, M1 = 1ère molaire, M2 = 2ème molaire, M3 = 3ème molaire, I = incisive, e = émail, d = dentine, bm = moelle osseuse.

Kattainen et coll. (2001) ont examiné les effets de la TCDD à de faibles niveaux d'exposition, *in utero* et via l'allaitement, sur le développement dentaire chez 3 lignées de rat (A, B et C) qui diffèrent entre eux au niveau de leur sensibilité à la TCDD et de la structure de l'AhR (63). Les lignées A et B sont issues de rats H/W, résistants à la TCDD grâce à des allèles codant pour l'AhR mutés (AhRhw pour la lignée A qui est la plus résistante des deux, et Bhw pour la lignée B). La lignée C est issue de rats Long-Evans (L-E), très sensibles à la TCDD et ne possédant aucun des allèles précédents. La dent cible est la 3ème molaire étant donné que son développement s'étend de la période périnatale à la 6ème semaine de vie postnatale.

Quatre groupes distincts de rates en gestation ont reçu respectivement une dose orale de TCDD de 0,03 ; 0,1 ; 0,3 ; et 1 µg/kg à E15. Des ratons exposés *in utero* et via le lait maternel ont été examinés par stéréomicroscopie à D37 et d'autres à D70. Au total, 419 mandibules ont été analysées.

En ce qui concerne les ratons exposés à 1 µg/kg, la TCDD a empêché totalement le développement des 3èmes molaires mandibulaires chez 55% des ratons issues de la lignée C, contre 6% chez les ratons de la lignée B et 5% chez les ratons de la lignée A. Les ratons dont les mères ont été exposées aux autres doses présentent toutes leurs 3èmes molaires. La taille des 1ères, 2èmes et 3èmes molaires (longueur mésio-distale) est diminuée chez toutes les lignées. La lignée C est touchée à partir de plus faibles doses que la lignée A et B, ainsi que la 3ème molaire est touchée à partir de plus faibles doses que la 1ère et la 2ème molaire.

En plus d'être dépendants de la dose d'exposition et du stade de développement, les effets de la TCDD dépendent aussi de la sensibilité de l'animal à cette molécule (63).

Keller et coll. (2007) ont évalué les effets de la TCDD sur le développement des molaires chez des souris issues de 6 lignées, toutes ayant une haute affinité pour la TCDD (64). Des femelles en gestation ont été exposées à E13 (période prénatale en jour) à quatre concentrations différentes en TCDD (0, 0,01 ; 0,1 ; et 1 µg/kg) et leurs progénitures ont été examinées sur la fréquence de l'absence des 3èmes molaires et sur les différences au niveau de la morphologie des cuspides des 1ères molaires.

Les résultats montrent :

- l'absence de 3èmes molaires, observée seulement chez deux lignées (la lignée CBA/J et la lignée C3H/HeJ) ; la fréquence de ces absences augmente de façon significative avec la dose d'exposition à la TCDD,
- des variations morphologiques sur les 1ères molaires chez 55% des souris de la lignée C57BL/10J. La proportion de souris touchées par ces variations morphologiques est significativement plus importante chez les groupes exposés par rapport au groupe témoin, mais les pourcentages de souris touchées entre les groupes exposés ne présentent pas de différence significative.

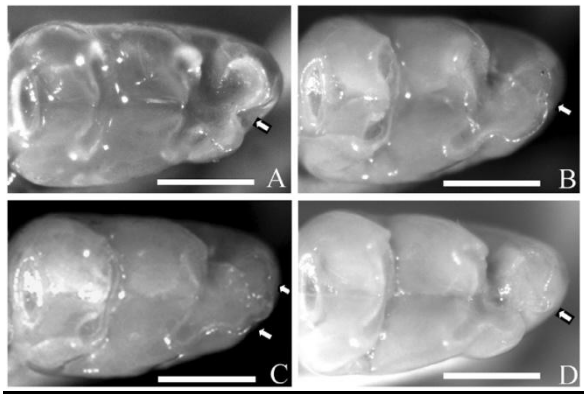


Figure 5 : Les différentes variations morphologiques sur la 1ère molaire mandibulaire chez la souris C57BL/10J (64)

Normalement, la 1ère molaire mandibulaire présente une fente entre la 1ère cuspide vestibulaire et la 1ère cuspide linguale (A), ce qui n'est pas le cas des 1ères molaires de certaines souris de cette lignée exposées à la TCDD (B). D'autres souris de cette lignée présentent une cuspide supplémentaire au niveau de la face mésiale (C et D).

Les effets de la TCDD sur le développement dentaire dépendent de la dose administrée et de la lignée (64).

Miettinen et coll. (2002) ont cherché à déterminer une « fenêtre critique » de sensibilité à la TCDD des molaires de rat en développement (81). Ils ont exposé des rates à une dose unique de 1 µg/kg de TCDD pendant une période couvrant le développement de chaque molaire (les différents moments de l'administration étant

E11, E13, E19, D0, D2 et D4). Les ratons issus de ces grossesses ont été sacrifiés à D40 et les molaires en éruption ont été observées par stéréomicroscopie.
Les résultats montrent :
- l'absence de 3èmes molaires chez les ratons exposés. La fréquence de ces agénésies est d'autant plus importante que l'exposition est précoce (100% d'agénésie pour une exposition à E11, 88% à E13 et 50% à E19). Les ratons exposés à la fois *in utero* et via l'allaitement sont les plus touchés. Les ratons exposés seulement *in utero* sont plus touchés que ceux exposés seulement via l'allaitement (32% contre 4%).
- une diminution de la longueur mésio-distale des 1ères et 2èmes molaires des ratons exposés à la TCDD par rapport aux ratons « témoins ». Cette diminution est statistiquement significative chez les groupes exposés juste avant la période d'initiation du développement dentaire de la 1ère et de la 2ème molaire. La réduction est plus importante dans les groupes exposés à la fois *in utero* et via l'allaitement, et les ratons exposés seulement *in utero* sont plus affectés que les ratons exposés seulement via l'allaitement.

L'action de la TCDD semble s'exprimer dans une fenêtre précise au cours des stades initiaux de la morphogenèse dentaire, de l'initiation du développement dentaire au stade du bourgeon, après quoi la sensibilité à la molécule diminue de façon substantielle. La réponse à la TCDD augmente si l'exposition débute plusieurs jours avant la fenêtre critique ou si elle est continue par la suite (81).

Partanen et coll. (2003) ont cherché à déterminer le stade de développement au cours duquel la TCDD interrompt la morphogenèse dentaire. Pour cela ils ont mis en culture des germes de molaires mandibulaires de souris à différents stades de développement, depuis la phase d'initiation jusqu'au stade de la cloche (de E12 à E15) (87). Les germes ont été exposés à une dose unique de TCDD de 1 µg/L, mis en culture pendant 7 à 11 jours et examinés histologiquement. Etant donné que l'interruption du développement pourrait être causée par une inhibition de la prolifération cellulaire ou par l'augmentation de la mort cellulaire, ils ont étudié les effets de la TCDD sur la prolifération cellulaire et l'apoptose durant la morphogenèse dentaire.

Les résultats montrent :

- pour les germes E12 (1ères molaires au début du stade du bourgeon) : des 1ères molaires exposés au même stade que les 1ères molaires « témoins » après 7 jours de culture, c'est-à-dire au début de la cloche dentaire,
- pour les germes E13 (1ères molaires à la fin du stade du bourgeon et 2èmes molaires à la phase d'initiation) : un retard de développement et de plus petites cuspides au niveau des 1ères molaires exposées par rapport aux témoins, et un arrêt du développement des 2èmes molaires exposées, après 11 jours de culture,
- pour les germes E14 (1ères molaires au stade de la cupule et 2èmes molaires au stade de la lame) : des cuspides déformées au niveau des 1ères molaires exposées par rapport aux témoins et un arrêt du développement des 2èmes molaires exposées, après 7 jours de culture. Une masse de cellules en apoptose a été détectée dans l'épithélium des 2èmes molaires exposées à la TCDD. De nombreuses cellules apoptotiques sont localisées dans l'épithélium dentaire interne de l'extrémité des cuspides, dans les nœuds de l'émail primaire et secondaire des 1ères molaires exposées à la TCDD.
- pour les germes E15 (1ères molaires au stade de la cloche et 2èmes molaires au stade du bourgeon) : des cuspides plus petites au niveau des 1ères molaires exposées par rapport aux témoins et des 2èmes molaires au même stade que les témoins (cloche dentaire), après 7 jours de culture.

La TCDD semble affecter le développement dentaire à différents stades et les conséquences dépendent du début et de la durée de l'exposition : elle semble pouvoir empêcher le développement dentaire *in vitro* si l'exposition commence aux stades initiaux du développement dentaire, confirmant ainsi les suppositions de Miettinen et coll. (2002), et semble entraîner une diminution de la taille des dents et une déformation des cuspides lorsque l'exposition a lieu à des stades plus tardifs. En effet, durant le développement dentaire normal, l'apoptose des cellules épithéliales est régulée du stade du bourgeon à la fin du stade de la cloche. La TCDD accélèrerait la mort des cellules épithéliales prédestinées à subir l'apoptose dans le développement dentaire normal. Elle provoquerait la mort des cellules de la lame dentaire et entraînerait de ce fait une destruction précoce de cette dernière conduisant à l'arrêt du développement de la molaire. Elle entraînerait aussi la disparition précoce des nœuds d'émail secondaires, d'où une insuffisance de développement des cuspides et une altération de leur morphologie (87).

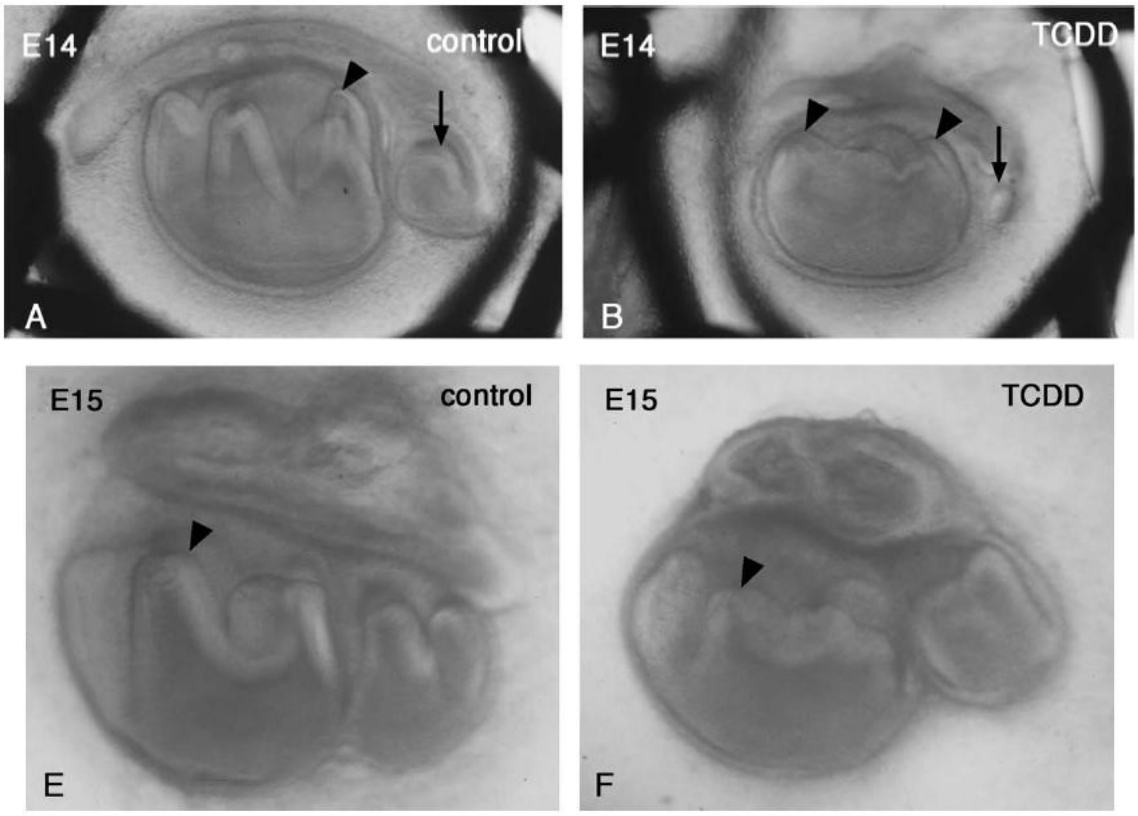


Figure 6 : Effets de la TCDD sur le développement des molaires mandibulaires de souris E14 et E15 après 7 jours de culture (images par stéréomicroscopie) (87)

A : développement normal de la 1ère et de la 2ème molaire « témoin » de souris E14 ; B : les cuspides de la 1ère molaire exposée à la TCDD de souris E14 paraissent moins bien formées par rapport à celle du « témoin » , la 2ème molaire est en retard par rapport au « témoin » ; E : développement normal de la 1ère et de la 2ème molaire « témoin » de souris E15 ; F : les cuspides de la 1ère molaire exposée à la TCDD de souris E15 paraissent plus petites que celles du « témoin », la 2ème molaire semble être au même stade que le témoin.

Sahlberg et coll. (2002) ont étudié la participation potentielle du complexe AhR-ARNT dans la toxicité de la TCDD sur l'organe dentaire. En effet, l'AhR et l'ARNT (*cf* « mécanisme d'action moléculaire des HAPC ») sembleraient être les médiateurs des effets toxiques de la TCDD dans l'organisme. Ces auteurs ont analysé l'expression de l'AhR et de l'ARNT au cours du développement dentaire de souris (du début de la lame dentaire au début de l'éruption) par hybridation *in situ* et par immunohistochimie (94).

La co-expression de l'AhR et de l'ARNT au cours des stades initiaux (lame et bourgeon dentaire) et au cours de la formation et de la minéralisation des matrices

dentaires laisse supposer la médiation des effets de la TCDD par ce complexe, entraînant ainsi l'arrêt du développement ou un défaut de formation, de dégradation ou de minéralisation des matrices dentaires. Cependant, l'expression de ce complexe est peu ou pas détectable au cours de la morphogenèse dentaire (fin du stade du bourgeon au stade de la cloche), impliquant l'existence d'autres voies de médiation des effets toxiques de la TCDD à ces stades (94).

Partanen et coll. (1998) ont exploré l'hypothèse de l'existence d'autres voies de médiation des effets toxiques de la TCDD. Ils ont mis en culture des germes de molaires provenant de souris « knock out » pour le gène codant pour l'EGFR (-/-), et de souris normales (EGFR+/+ et EGFR+/-), en présence de TCDD à différentes concentrations (0 ; 1 ; 2,5 ; 5 ; et 10 µg/L) et/ou du facteur de croissance EGF, afin de déterminer si la voie de signalisation de l'EGFR pourrait être impliquée dans la médiation des effets toxiques de la TCDD sur le développement dentaire (86).

Les résultats montrent :

- un développement normal des molaires « témoins » provenant des souris normales et des molaires exposées à la TCDD et/ou à l'EGF des souris EGFR(-/-),
- un retard de développement des molaires exposées à la TCDD et/ou à l'EGF des souris normales. En effet, les odontoblastes et les améloblastes des 1ères molaires sont dépolarisés, la matrice dentinaire n'est pas minéralisée, la matrice amélaire n'a pas été déposée et la morphologie des cuspides est anormale. La morphogenèse des 2èmes molaires est sévèrement perturbée ou totalement inhibée. Ces effets sont évidents dès 1 µg/L de TCDD.

La voie de signalisation de l'EGFR semble jouer un rôle dans la médiation des effets toxiques de la TCDD sur le développement dentaire *in vitro*. Etant donné que la TCDD ne se lie pas directement à l'EGFR, la possibilité d'une voie d'activation indirecte peut être considérée. En effet, la liaison de la TCDD à l'AhR pourrait initier une cascade d'évènements intracellulaires activant la transcription du gène codant pour l'EGFR. De plus, la liaison de l'EGF à l'EGFR semble limiter l'apparition des effets de la TCDD sur les molaires en développement (86).

- La TCDD perturbe la minéralisation dentaire

Kiukkonen et coll. (2002) ont étudié les effets de la TCDD sur le développement d'incisives de rats (69). Pour cela ils ont exposé 25 rats Han/Wistar (H/W) et 20 rats Long-Evans (L-E) à différentes doses de TCDD (0 ; 0,17 ; 0,7 ; 17 et 170 µg/kg), la lignée L-E étant beaucoup plus sensible à la TCDD que la lignée H/W. Chaque groupe comprend 5 rats. L'objet de cette étude est de déterminer si les effets de la TCDD sur les incisives de rat sont associés à la sensibilité à la TCDD. Le traitement a débuté dès que les rats avaient 10 semaines et a continué pendant 20 semaines afin de couvrir deux cycles de vie de l'incisive. L'examen des dents a montré une perturbation de la minéralisation de l'émail et de la dentine des incisives inférieures. Pour les doses de 17 et 170 µg/kg de TCDD, les incisives paraissent avoir un émail grisâtre et tacheté, un bord incisif translucide et fin. L'examen histologique a révélé pour ces mêmes doses une chambre pulpaire plus large que la normale, ouverte au niveau de la surface linguale de la dentine, une couche de prédentine anormalement fine, un front de minéralisation irrégulier, et la mort des odontoblastes et des cellules de la pulpe. Les doses inférieures n'entraînent pas de modification significative. La proportion de rats L-E présentant ces anomalies est sensiblement supérieure à celle des rats H/W mais n'est pas significative, contrairement à l'étude de Kattainen et coll. (2001) (*cf* « la TCDD perturbe la morphogenèse dentaire ») (68).

Gao et coll. (2004) ont injecté chez des rates H/W une dose unique de 50 µg/kg ou de 1000 µg/kg de TCDD un jour après leur mise bas (42). Les nouveau-nés ont été allaités ; leurs molaires ont été analysées histologiquement à D9 ou à D22. L'expression de l'AhR et de CYP1A1 a été observée par immunohistochimie.

A D9, la formation des couronnes des 1ères et des 2èmes molaires est en cours et la TCDD n'affecte pas la matrice de l'émail et n'altère pas l'expression de l'AhR et de CYP1A1.

A D22, la TCDD semble perturber la maturation de l'émail en inhibant la dégradation et/ou le renouvellement des protéines de la matrice amélaire, empêchant ainsi la croissance des cristaux d'hydroxyapatite et entraînant un défaut de minéralisation de l'émail. Elle semble également empêcher la conversion de la prédentine en dentine. On observe une déplétion de l'AhR et de CYP1A1 par la TCDD qui dépend de la dose de toxine administrée. Le niveau d'expression de ces

deux molécules diminue dans les odontoblastes et les améloblastes, d'autant plus que la dose est élevée. La diminution de l'expression de CYP1A1 dans les cellules sécrétrices des molaires en développement est une conséquence de la diminution de l'expression d'AhR et semble être un signe précoce de l'affaiblissement des fonctions de ces cellules (42).

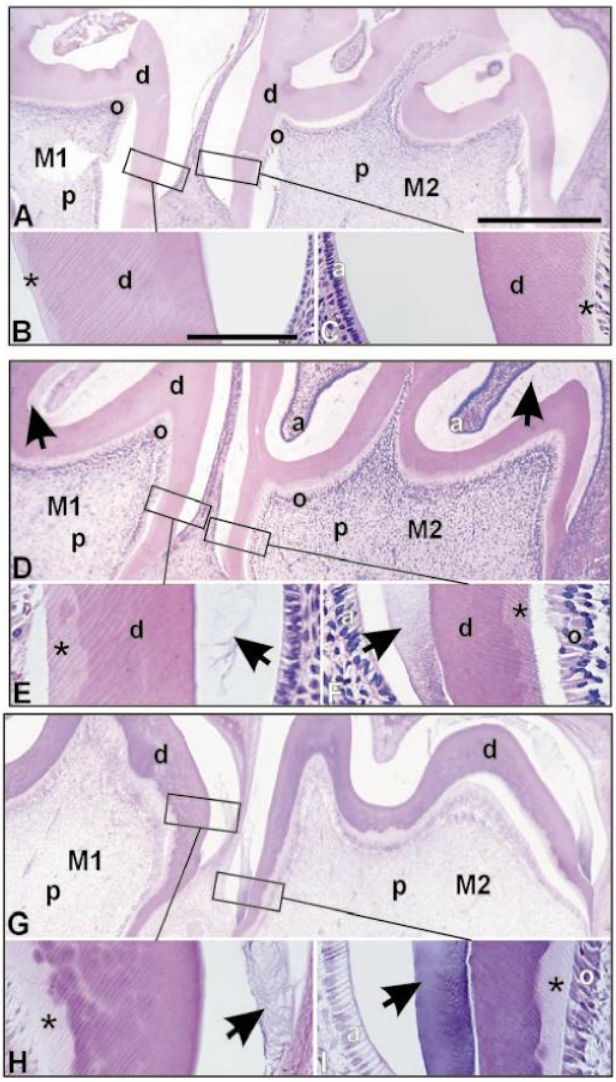


Figure 7 : Morphologie de l'émail et de la dentine de 1ères et 2èmes molaires maxillaires à D22 après déminéralisation et coloration à l'hématoxyline-éosine (42)

A et B : molaires d'un raton « témoin », la matrice amélaire est complètement dégradée ; D et E : molaires d'un raton dont la mère avait été exposée à 50 µg/kg, la matrice amélaire est encore présente (flèches) ; G et H : molaires d'un raton dont la mère avait été exposée à 1000 µg/kg, la matrice amélaire est encore présente et de façon plus abondante qu'au niveau des molaires du raton dont la mère avait été exposée à 50 µg/kg. Légende : M1 = 1ère molaire, M2 = 2ème molaire, a = améloblastes, o = odontoblastes, d = dentine, p = pulpe.

Au niveau de la dentine, ces défauts pourraient être dus à une modification de l'expression de protéines intervenant dans la minéralisation des tissus dentaires. Kiukkoken et coll. (2006) ont étudié l'expression de la sialophosphoprotéine dentinaire (DSPP), de la protéine Bono1 et de la métalloprotéase matricielle-20 (MMP-20), connues pour être impliquées dans la minéralisation des tissus dentaires, dans des germes de molaires mandibulaires de souris E18 exposés pendant 3, 5 ou 7 jours à 1 µg/L de TCDD 2 jours après leur mise en culture (67).

Après 5 et 7 jours de culture, la dentinogenèse a débuté au niveau des germes des 1ères molaires exposés mais est en retard par rapport à celle des germes « témoins ». L'analyse par hybridation *in situ* a montré que l'intensité de l'expression des gènes Bono1 et MMP-20 ne varie pas entre les germes « témoins » et les germes exposés. En revanche, la TCDD semble réduire ou empêcher l'expression de la DSPP au niveau des odontoblastes sécréteurs et, de façon moins importante, au niveau des améloblastes pré-sécréteurs. Ce phénomène est observé après 5 jours de culture et parait être plus sévère après 7 jours de culture.

Les résultats obtenus suggèrent que le retard de minéralisation de la dentine *in vitro* résulterait d'une diminution de l'expression du gène DSPP par la TCDD. Cette diminution serait accélérée avec la progression de la dentinogenèse (67).

En conclusion, l'action de la TCDD au cours de l'odontogenèse semble se dérouler selon deux mécanismes. Le premier affecte la morphogenèse, entraînant des perturbations (anomalies de différentiation cellulaire, diminution de la longueur mésio-distale des molaires) ou un arrêt du développement. Une augmentation du nombre d'apoptoses dans les cellules épithéliales de la lame dentaire entrainerait une destruction précoce de celle-ci et conduirait à l'arrêt du développement dentaire. Une augmentation du nombre d'apoptoses dans les cellules de l'épithélium dentaire interne et dans les cellules des nœuds de l'émail primaires et secondaires entrainerait une disparition précoce des nœuds de l'émail et conduirait à un défaut d'invagination de l'épithélium se traduisant cliniquement par la présence de molaires possédant de petites cuspides. Ce mécanisme pourrait faire intervenir directement le récepteur AhR ainsi que les protéines ARNT et CYP1A1 exprimées au niveau des cellules de l'épithélium dentaire. La génération d'une quantité importante de dérivés oxygénés peut être à l'origine d'un stress oxydatif entraînant des dommages au sein de l'ADN, provoquant ainsi l'apoptose des cellules (79). Les effets de la TCDD

pourraient aussi emprunter indirectement la voie de signalisation du récepteur EGFR, cependant aucune supposition concernant le mécanisme d'action n'a été émise.

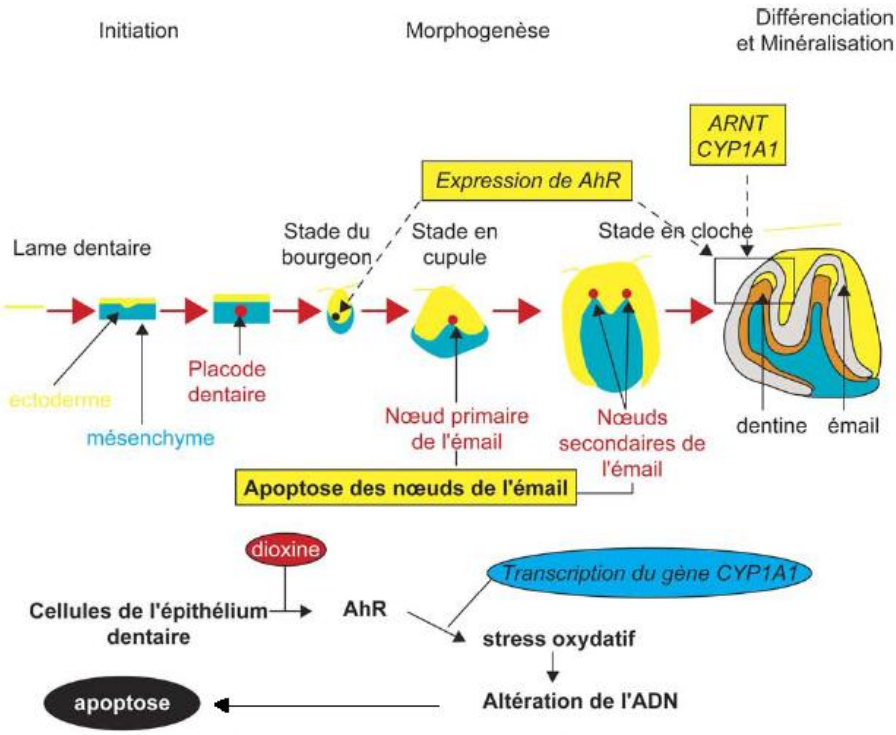


Figure 8 : Schématisation des processus moléculaires engendrant une perturbation du développement dentaire (80)

Le second mécanisme se traduit d'une part par une altération de la fonction sécrétrice des odontoblastes et, à moindre mesure, des améloblastes, et d'autre part par l'absence de dégradation d'une partie de la matrice amélaire, entraînant un défaut de minéralisation de l'émail et une épaisseur de prédentine plus fine (diminution de l'expression de la DSPP). L'expression du récepteur AhR et de CYP1A1 dans les odontoblastes et les améloblastes semble être régulée de façon dose-dépendante par l'administration de TCDD. Plus la quantité de TCDD administrée est importante et plus l'expression de AhR et de CYP1A1 est faible, ceci pouvant être un signe précoce de l'affaiblissement des cellules sécrétrices (79).

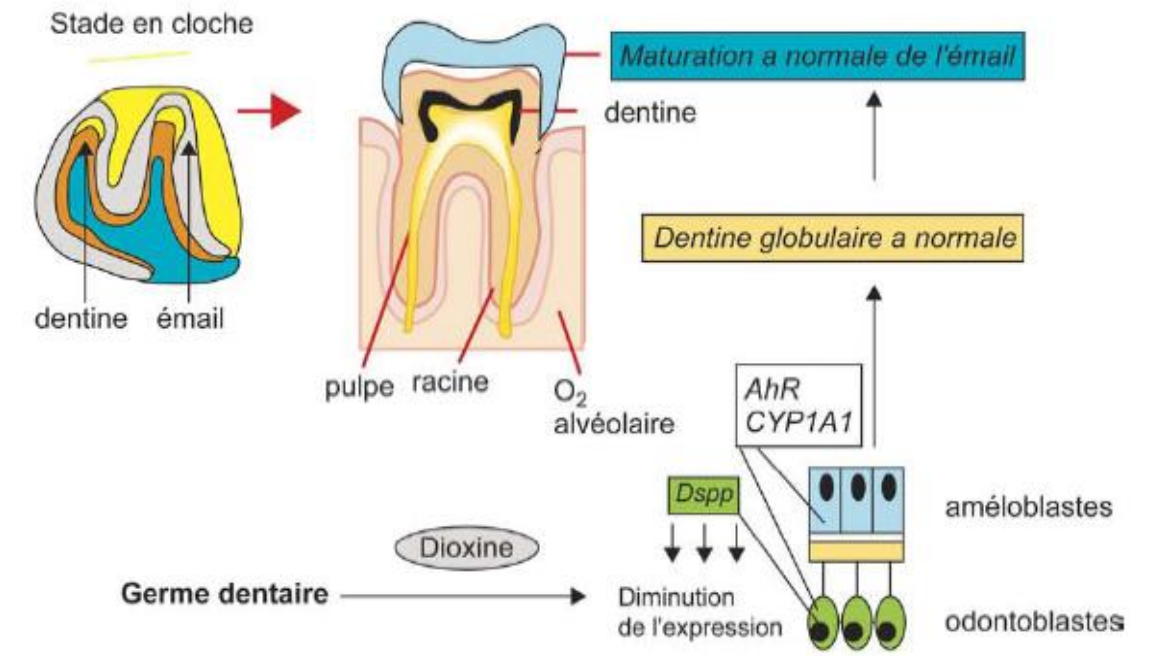


Figure 9 : Schématisation des processus moléculaires engendrant une perturbation de la minéralisation des tissus dentaires (79)

La TCDD n'est donc pas sans danger pour l'organe dentaire et ses conséquences sont étroitement liées au stade de développement de la dent et de la dose reçue (79).

Auteur et année	Objet de l'étude	Modèles	Résultats	Conclusion(s)
Lukinmaa et coll. (2001) (77)	Effets d'une exposition à la TCDD via le lait maternel sur le développement dentaire	Rats Han/Wistar	- absence ou retard de développement des 3èmes molaires des rats exposés - perturbation de la formation radiculaire des 1ères et 2èmes molaires des rats exposés - interruption de la dentinogenèse des incisives des rats exposés - relation dose-réponse entre concentration en TCDD administrée et sévérité des lésions	Effets de la TCDD sur le développement dentaire dépendent de la dose et du stade de développement
Kattainen et coll. (2001) (63)	Effets d'une exposition à la TCDD *in utero* et via le lait maternel sur le développement dentaire	Molaires de rats issus de 3 lignées différentes (sensibilité à la TCDD différente)	- arrêt de développement des 3èmes molaires (le pourcentage de rats touchés augmente avec la sensibilité à la TCDD) pour la plus forte dose - taille des molaires diminuée : lignée la plus sensible plus touchée à partir de plus faibles doses que les 2 autres, 3èmes molaires plus touchée à partir de plus faibles doses que 1ères et 2èmes molaires	Effets de la TCDD sur le développement dentaire dépendent de la dose, du stade de développement et de la sensibilité à la TCDD
Keller et coll. (2007) (64)	Effets d'une exposition à la TCDD *in utero* sur le développement des molaires	Molaires de souris issues de 6 lignées ayant une haute affinité pour la TCDD	- absence de 3èmes molaires seulement chez 2 lignées : la fréquence augmente avec la dose d'exposition à la TCDD - variations morphologiques sur les 1ères molaires chez 55% des souris d'une seule lignée : proportion de souris touchées plus importante au niveau des groupes exposés par rapport aux témoins	Effets de la TCDD sur le développement des molaires dépendent de la dose et de la lignée
Miettinen et coll. (2002) (81)	Recherche d'une « fenêtre critique » de sensibilité à la TCDD des molaires en développement	Molaires de rats exposés *in utero* et/ou via l'allaitement	- absence de 3èmes molaires et diminution de la taille de 1ères et 2èmes molaires des rats exposés - les rats exposés à la fois *in utero* et via l'allaitement sont les plus touchés et les rats exposés seulement *in utero* sont plus touchés que les rats exposés seulement via l'allaitement - la sévérité des effets est d'autant plus importante que l'exposition est précoce	Développement des molaires plus sensible à la TCDD au cours des stades initiaux (lame et bourgeon dentaire)

Partanen et coll. (2003) (87)	Détermination du stade de développement au cours duquel la TCDD interrompt la morphogenèse dentaire	Germes de molaires de souris à différents stades (initiation à cloche dentaire)	- pour les germes E13 et E14 : retard de développement et plus petites cuspides au niveau des 1ère molaires exposés par rapport aux témoins, et arrêt du développement des 2èmes molaires exposés - pour les germes E14 : une masse de cellules apoptotiques au niveau de la lame dentaire des 2èmes molaires, et au niveau de l'EDI et des nœuds d'émail primaires et secondaires des 1ères molaires	- La TCDD arrête le développement dentaire si l'exposition commence aux stades initiaux et diminue la tailles des dents si l'exposition à lieu à des stades plus tardifs - La TCDD accélère la mort des cellules épithéliales prédestinées à subir l'apoptose dans le développement dentaire normal
Sahlberg et coll. (2002) (94)	Etude de la participation du complexe AhR-ARNT dans la toxicité de la TCDD sur les dents	Germes de molaires de souris à différents stades	- co-expression de l'AhR et de l'ARNT au cours des stades initiaux (lame et bourgeon dentaire), puis au cours de la formation de la dentine et de l'émail, mais pas au cours de la morphogenèse dentaire (cupule et cloche dentaire)	Médiation des effets de la TCDD par le complexe AhR-ARNT mais possible existence d'autres voies de médiation
Partanen et coll. (1998) (86)	Etude de la participation de l'EGFR dans la toxicité de la TCDD sur les dents	Germes de molaires de souris « knock out » pour l'EGFR et de souris normales	- développement normal des molaires « témoins » provenant des souris normales et des molaires exposées à la TCDD et/ou à l'EGF des souris EGFR(-/-) - retard de développement des molaires exposées à la TCDD et/ou à l'EGF des souris normales	Médiation des effets de la TCDD par l'EGFR de façon indirecte
Kiukkonen et coll. (2002) (68)	Effets de la TCDD sur le développement des incisives en fonction de la sensibilité à la molécule	Incisives de rats Han/Wistar et de rats Long-Evans	- perturbation de la minéralisation de la dentine et de l'émail des incisives inférieures pour les deux plus fortes doses - peu de différence entre la proportion de rats Han/Wistar et de rats Long-Evans touchés	La TCDD perturbe la minéralisation de l'émail et de la dentine
Gao et coll. (2004) (42)	Effets de la TCDD sur la formation de la dentine et de l'émail des molaires	Rats allaités	- D9 : la TCDD n'affecte pas la formation de l'émail et de la dentine - D22 : inhibition de la minéralisation de la dentine et de l'émail et diminution de l'expression de l'AhR et de CYP1A1 dans les améloblastes et les odontoblastes d'autant plus que la dose en TCDD est forte	La TCDD perturbe la formation de l'émail et de la dentine des molaires

Kiukkonnen et coll. (2006) (67)	Effets de la TCDD sur l'expression des protéines Bono1, MMP-20 et DSPP dans des germes de molaires	Germes de molaires de souris E18	- diminution, voire arrêt de l'expression de la DSPP uniquement dans les odontoblastes sécréteurs et, de façon moins importante, dans les améloblastes pré-sécréteurs - retard de la dentinogenèse au niveau des germes exposés par rapport aux témoins	La TCDD diminue l'expression de la DSPP au niveau de la dentine et retarde la dentinogenèse

Tableau 2 : Récapitulatif des études expérimentales recherchant les effets de la TCDD sur le développement dentaire chez l'Animal

I.2. Les autres composés organiques

I.2.1. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques non halogénés (HAP)

a) Définition et propriétés physico-chimiques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques non halogénés (HAP) sont des composés organiques neutres apolaires, constitués d'au moins deux cycles aromatiques fusionnés par des arrangements linéaires, angulaires ou en coin. Contrairement au HAPC, ils ne contiennent que des atomes de carbone et d'hydrogène. Ce sont les polluants retenus comme majeurs par l'agence environnementale américaine (US-EPA) du fait de leur toxicité. Leurs propriétés physico-chimiques et leur toxicité dépendent de leur masse moléculaire et de leur structure. Etant généralement hydrophobes, liposolubles et volatils, les HAP ont tendance à s'adsorber sur les matrices solides et notamment les matières organiques ; l'adsorption augmente proportionnellement avec la masse moléculaire de la molécule (91).

b) Sources

Les HAP sont produits pendant la combustion incomplète ou la pyrolyse de matières organiques. Ces procédés incluent des sources naturelles comme les feux de forêts, les éruptions volcaniques, mais aussi l'incinération des déchets agricoles, la combustion du bois, du charbon ou des ordures ménagères, le fonctionnement des moteurs à essence ou des moteurs diesels. Les HAP sont rarement présents à très fortes concentrations dans l'environnement ; ils sont surtout présents sous forme de mélanges plus ou moins complexes. Certains HAP, tels que la benzo(a)pyrène et la diméthylbenzo(a)anthracène (DMBA), sont des composés toxiques principaux de la fumée de tabac ; la combustion de cigarettes contribue donc également à l'augmentation des HAP présents dans le milieu intérieur (40, 88).

c) Exposition humaine

La population est exposée à des mélanges de HAP par différentes voies d'exposition (orale et pulmonaire). Pour la population générale, la principale source d'exposition aux HAP est l'alimentation (exposition orale). En effet, d'après l'OMS, des HAP sont formés lors de la cuisson des aliments. De plus, pendant des périodes de pollution atmosphérique, des HAP se déposent sur les graines, les fruits ou les légumes qui sont ensuite consommés. Les recommandations de l'OMS imposent dans l'eau potable une teneur limite de 0,2 µg/L pour certains HAP (fluoranthène, benzo(b)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène, benzo(a)pyrène, benzo(ghi)pérylène, indéno(1,2,3, cd)pyrène, avec une valeur limite pour le benzo(a)pyrène de 0,7 µg/L) (40). L'apport alimentaire en HAP a été estimé entre 0,02 et 28 µg/personne/jour (88).

La population générale est également exposée par voie pulmonaire, le plus souvent à un mélange de HAP contenant ou non d'autres substances chimiques. La fumée de tabac augmente la dose journalière de HAP de 0,1 à 0,25 µg par cigarette (40, 88).

Des études ont montré que la quantité d'HAP dans le placenta et dans le lait maternel était plus importante chez les mères fumeuses par rapport aux non-fumeuses. Les enfants représentent donc un groupe à risque à l'exposition aux HAP (88). Zanieri et coll. (2007) ont mis en évidence le fait que les enfants de grands fumeurs vivant dans un milieu urbain peuvent recevoir via la lactation une dose d'HAP 1000 fois plus importante que la dose journalière tolérable de l'eau potable établie par la commission européenne (119).

d) Mécanisme d'action moléculaire des HAP

Les HAP empruntent la même voie de signalisation que les HAPC en se fixant à l'AhR, déclenchant ainsi la transcription des gènes CYP1A1 et CYP1B1. Ces gènes métabolisent les HAP en métabolites actifs responsables des effets toxiques des HAP (88).

e) Effets toxiques des HAP

Les effets toxiques de tous les HAP ne sont pas parfaitement connus de nos jours. En effet, l'évaluation de la toxicité d'un composé est difficile étant donné qu'il est mélangé dans l'environnement à d'autres substances chimiques. Néanmoins, des données expérimentales disponibles chez l'animal ont montré que certains HAP pouvaient provoquer de façon spécifique de nombreux effets sur la santé : des effets systémiques (hépatiques, hématologiques, immunologiques et développement d'athéroscléroses), des effets sur la reproduction, des effets génotoxiques et cancérigènes (le CIRC les classe dans le groupe 2B : substance probablement cancérigène pour l'Homme) (88, 91).

f) Effets des HAP sur le développement dentaire

Des études cliniques ont suggéré que le tabagisme passif des enfants, que ce soit pendant la grossesse de la mère ou après la naissance, pourrait induire l'apparition de défauts de structure au niveau des couronnes des dents temporaires et permanentes. Les HAP présents dans la fumée de tabac pourraient être en partie responsable de ces effets (51, 52, 88).

Peltonen et coll. (2006) ont recherché les effets potentiels des HAP sur l'odontogenèse en exposant *in vitro* des 1ères et 2èmes molaires mandibulaires de souris E18 à différentes concentrations de DMBA (molécule utilisée communément pour évaluer les effets toxiques des HAP) pendant 7 ou 12 jours (0 ; 0,1 ; 0,5; 1 et 2 µg/L) (88).

Les analyses montrent une diminution significative de la longueur mésio-distale des 1ères molaires exposées au DMBA pendant 12 jours par rapport aux molaires « témoins », et ce dès 0,5 µg/L. Plus la concentration en DMBA est importante, plus la taille des molaires exposées diminue.

L'amélogenèse et la dentinogenèse de la majorité des molaires exposées est retardées : l'élongation et la polarisation des améloblastes sont altérées, la prédentine et l'émail déposés sont moins épais par rapport à ceux des molaires

« témoins », et leur minéralisation est retardée. L'émail semble être plus affecté que la dentine. Ces atteintes sont observées dès 0,1 µg/L. La sévérité des anomalies et le nombre de molaires touchées augmente avec la concentration en DMBA. Les cuspides des molaires exposées sont plus fines et plus pointues par rapport à celles des molaires « témoins », ce fait est plus évident au niveau des 2èmes molaires (88).

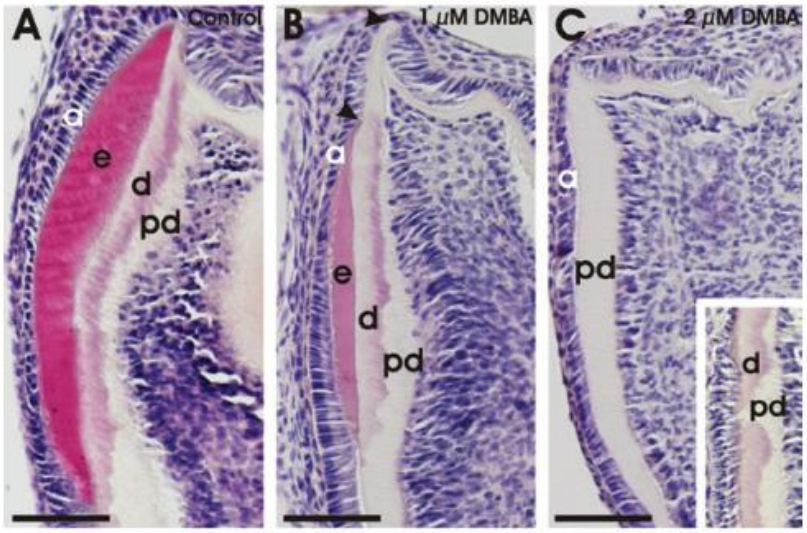


Figure 10 : Aspect histologique de 1ères molaires mandibulaires de souris E18 après 12 jours de cultures (88)

A : 1ère molaire « témoin », la minéralisation de la prédentine et la formation de l'émail se déroule normalement ; B : 1ère molaire exposée à 1 µg/L de DMBA, l'épaisseur de la prédentine minéralisée et de l'émail formé est plus fine par rapport à celle de la molaire « témoin » ; C : 1ère molaire exposée à 2 µg/L de DMBA, la prédentine n'est pas minéralisée et l'émail est absent. Légende : a = améloblastes, e = émail, d = dentine, pd = prédentine

Une exposition au DMBA semble donc altérer la taille et la forme des cupides ainsi que la minéralisation de la dentine et de l'émail des molaires de souris. Les effets de la DMBA sur l'odontogenèse *in vitro* sont similaires à ceux de la TCDD, suggérant ainsi que la DMBA pourrait emprunter la ou les mêmes voies d'action que la TCDD. De plus, le fait que l'altération de la morphologie des cuspides soit plus marquée au niveau des 2èmes molaires appuie l'hypothèse d'une « fenêtre critique » au cours de laquelle la sensibilité à la DMBA serait plus importante (88).

Aucune étude n'a été menée chez l'Homme. En effet, la toxicité des HAP sur les tissus dentaires minéralisés est difficile à mettre en évidence chez celui-ci étant donné que ces molécules sont mélangées à d'autres substances chimiques dans l'environnement. Même si l'étude menée par Peltonen et coll. (2006) montre un lien entre l'exposition au DMBA *in vitro* et l'apparition de défauts de formation de l'émail et de la dentine chez des souris, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces effets et d'élucider les mécanismes d'action de ces molécules.

I.2.2. Le tributylétain (TBT)

a) Définition

Le tributylétain (TBT), de formule chimique (n-C4H9)3Sn-H, est une molécule faisant partie de la famille des composés organiques de l'étain (COE). Il est constitué d'un atome d'étain lié à 3 groupes hydrocarbonés (112).

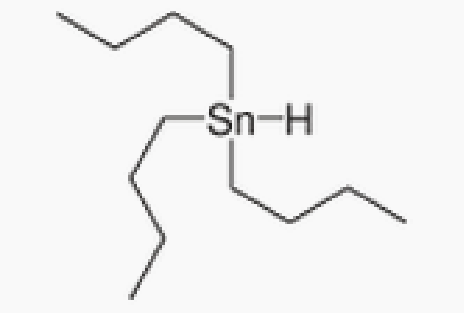


Figure 11 : Représentation de la formule du TBT (112)

b) Sources

Le TBT est utilisé dans le polychlorure de vinyle (PVC) afin de stabiliser ce dernier, mais aussi comme biocide (produit chimique capable de détruire les micro-organismes) dans :

- les pesticides
- les peintures dites « antisalissures » destinées à empêcher les organismes aquatiques de se fixer sur les coques des navires ou sur d'autres objets immergés,
- l'industrie du papier, du cuir et du textile en tant qu'antifongique,
- les centrales électriques et les milieux hospitaliers comme désinfectant,
- les répulsifs pour rongeurs,
- certains produits « grand public » tels que les oreillers anti-allergéniques ou les aérosols pour les pieds… (95, 112)

Le TBT cause de sérieux dommages dans l'écosystème aquatique. Des restrictions ont été prises dans les années quatre-vingt quant à l'utilisation du TBT et l'Organisation Maritime Internationale (OMI) a interdit dès 2008 la présence de cette molécule au niveau des coques des navires. Cependant, malgré ces restrictions, de fortes concentrations ont été trouvées dans les zones littorales des ports et des chantiers navals, dans des sédiments et des sites d'immersion de boues de dragage (95, 112).

c) Exposition humaine

La présence de TBT dans l'environnement est considérée comme étant un risque majeur pour les êtres humains. L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) estime l'apport quotidien tolérable en COE à 0,25 µg/kg de poids corporel. L'Homme est exposé principalement au TBT via l'alimentation par la consommation de fruits de mer. La consommation moyenne de TBT par l'Homme via l'ingestion de fruits de mer a été estimée mondialement entre 0,18 et 2,6 µg/jour/personne. Cependant l'Homme peut être exposé aux COE à travers d'autres sources que l'alimentation. Ainsi, l'apport quotidien tolérable peut être dépassé par accumulation et devenir dangereux pour la santé, surtout chez les enfants (95).

d) Effets toxiques du TBT

Il n'existe pas de données épidémiologiques concernant les effets toxiques sur l'Homme suite à une faible exposition chronique aux COE mais quelques cas ont été rapportés décrivant des problèmes survenus suite à une exposition accrue au TBT (95).

La toxicité du TBT à de faibles concentrations a été démontrée chez les mammifères, les poissons et les mollusques. Il a été montré que ce composé provoquerait l'imposex, c'est-à-dire le développement des organes sexuels males chez des escargots et des huîtres femelles, et une inversion du sexe chez les poissons, entraînant ainsi des problèmes dans la reproduction. De plus, des défauts de calcification des coquilles d'huîtres ont été rapportés. L'apparition de fentes palatines, le développement anormal des gonades et le retard d'ossification du squelette ont été observés chez des rongeurs exposés au chlorure de TBT *in utero*. Chez l'animal, les études expérimentales ont suggéré que le TBT pouvait être transféré aux descendants via le placenta et l'allaitement (95).

Des études ont montré que le TBT interférait avec la biominéralisation chez différentes espèces. *In vitro*, le TBT diminuerait l'activité ostéoblastique chez le Rat. De plus, Tsukamoto et coll. (2004) ont observé que le TBT diminuait l'expression des gènes codant pour la phosphatase alcaline et l'ostéocalcine, molécules impliquées toutes les deux dans le processus de minéralisation, et inhiberait l'activité de la phosphatase alcaline dans les ostéoblastes de crânes de rats. Ils ont conclu que le TBT pouvait altérer la différentiation des ostéoblastes (95, 96).

e) Mécanisme d'action moléculaire du TBT

Le mécanisme par lequel le TBT causerait des effets nocifs n'a pas encore été élucidé. Cependant, le TBT est connu pour inhiber l'aromatase, une enzyme de la famille du cytochrome P450 19a1, qui convertirait la testostérone en œstradiol. Cette dernière contribue à la différentiation des ostéoblastes en augmentant l'expression du facteur de croissance BMP qui induit à son tour l'expression de l'ostéocalcine et

de Runx2, un facteur de transcription essentiel au développement osseux et à la morphogenèse dentaire (il régulerait de façon ascendante la transcription de la DSPP au niveau des pré-odontoblastes de souris et diminuerait par la suite son expression au niveau des odontoblastes) (96).

f) Effets du TBT sur le développement dentaire

Aucune étude épidémiologique n'a été menée afin de déterminer si le TBT pourrait avoir des effets néfastes sur le développement dentaire chez l'Homme, mais deux études expérimentales ont été conduites chez des souris.

Salmela et coll. (2008) ont exposé *in vitro* des molaires de souris E18 à différentes doses de chlorure de TBT (0 ; 0,1 ; 0,5 ; 1 ou 2 µg/L) pendant 7 à 12 jours, afin de déterminer si le TBT peut altérer le développement dentaire (95). La quantité d'émail a été évaluée et la taille des 1ères molaires a été mesurée à l'aide de photographies. Les effets du TBT sur les molaires ont été étudiés histologiquement.

Au bout de 10 jours et de 12 jours de culture, les résultats montrent :

- une diminution de la taille des cuspides des molaires exposées par rapport aux molaires « témoins »,
- un arrêt de la minéralisation de la dentine et de la formation de l'émail des 1ères molaires exposées par rapport aux témoins. En effet, la prédentine des germes exposés est moins épaisse et moins minéralisée que celle des germes « témoins », et l'émail est à peine formé, voire même absent. La sévérité de ces effets augmente avec la concentration en TBT. De plus, la différentiation des améloblastes est retardée au niveau des 1ères molaires exposées (la proportion de molaires touchées augmente avec la concentration en TBT) et une apoptose précoce et importante au niveau de l'organe de l'émail est observée au niveau des 1ères molaires exposées à partir de 1 µg/L de TBT par rapport aux 1ères molaires « témoins ». L'arrêt de la formation de l'émail semble être secondaire à l'arrêt de la minéralisation de la dentine.

- un retard de formation de la dentine des 2èmes molaires exposées par rapport aux 2èmes molaires « témoins » avec la présence d'odontoblastes et d'améloblastes non polarisés et encore prolifératifs en regard des zones dépourvues de prédentine.

Le TBT semble donc perturber le développement des molaires de souris *in vitro* en provoquant la réduction de leur taille et en altérant la synthèse des tissus minéralisés. Les effets dépendent du stade de développement à partir duquel commence l'exposition et pourraient interférer avec les interactions épithélio-ectomésenchymateuses (95).

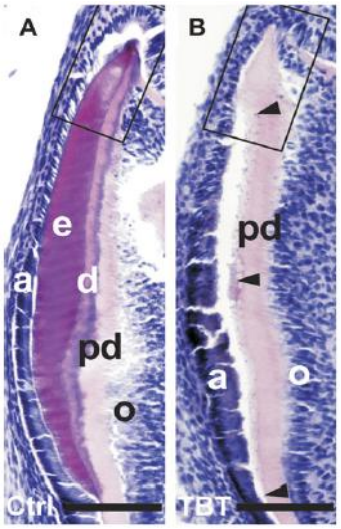


Figure 12 : Aspect histologique de 1ères molaires mandibulaires de souris E18 après 12 jours de culture (95)

A : 1ère molaire témoin, la minéralisation de la prédentine et la formation de l'émail se déroulent normalement ; B : 1ère molaire exposée à 1 µg/L de TBT, la prédentine n'est pas minéralisée et l'émail est absent. Légende : a = améloblastes, e = émail, d = dentine, pd = prédentine, o = odontoblastes

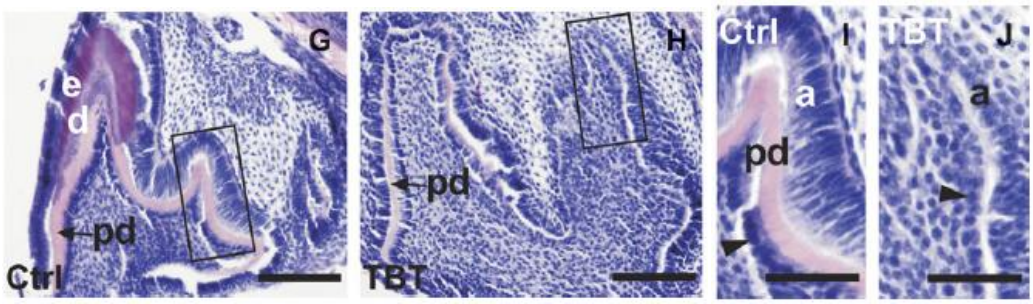


Figure 13 : Aspect histologique de 2èmes molaires mandibulaires de souris E18 après 10 jours de culture (95)

G : 2ème molaire témoin, au niveau de la cuspide mésiale, la prédentine commence à se minéraliser et une couche d'émail est déposée en face de la dentine ; H : 2ème molaire exposée à 1 µg/L de TBT, seul une fine couche de prédentine non minéralisée est visible, l'émail est absent. Les pointes des cuspides distales indiquées en G et en H sont montrées à plus fort grossissement en I et en J respectivement. I : les améloblastes et les odontoblastes sont allongés et polarisés et une couche de prédentine est présente ; J : les améloblastes et les odontoblastes ne sont pas différenciés et la prédentine est absente. Légende : a = améloblastes, e = émail, d = dentine, pd = prédentine.

Suite à ces résultats, les mêmes auteurs ont étudié les effets du TBT sur l'expression de gènes associés à la minéralisation des tissus dentaires (l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline, la DSPP, la DMP-1 et la MMP-20) (96). Ils ont montré par RT-QPCR (Real Time Quantitative polymérase Chain Reaction) :

- une augmentation de l'expression de l'ostéocalcine
- une diminution de l'expression de la MMP-20
- une diminution globale de l'expression de la DSPP (résultats non uniformes)
- aucun effet sur l'expression de la phosphatase alcaline et de la DMP-1

Une analyse par hybridation *in situ* a été réalisée sur des molaires exposées au TBT et mises en culture pendant 5 jours, afin de compléter les données trouvées par rapport à l'expression de l'ostéocalcine, de la DSPP et de la MMP-20. Les résultats ont révélé :

- une augmentation de l'expression de l'ostéocalcine dans les améloblastes, les cellules du stratum intermedium et du réticulum stellaire, mais une diminution de son expression au niveau des odontoblastes,
- une diminution de l'expression de la MMP-20 au niveau des améloblastes et des odontoblastes,

- une diminution de l'expression de la DSPP au niveau des odontoblastes.

Le TBT semble donc influencer *in vitro* l'expression de ces trois protéines impliquées dans la minéralisation de la dentine et de l'émail. La modification de l'expression de ces protéines au niveau des odontoblastes pourrait soit résulter d'une action spécifique du TBT, soit correspondre à la conséquence d'un retard de la différentiation de ces cellules (96).

Le TBT semble donc empêcher la minéralisation de la dentine et par conséquent la formation de l'émail lors du développement dentaire chez les souris. Le ou les mécanismes par lesquels il agit ne sont pas encore définis mais certaines protéines jouant un rôle dans la minéralisation de la dentine et de l'émail, telles que l'ostéocalcine, la MMP-20 ou la DSPP, semblent être impliquées par la modification de leur expression au niveau des odontoblastes et des améloblastes. Ces effets ont pour conséquences d'altérer la forme des cuspides et la taille des dents, et leur sévérité semble dépendre du stade de développement à partir duquel se fait l'exposition et de la dose en TBT.

I.2.3. L'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D)

a) Définition

L'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D), de formule C8H6Cl2O3, est un composé organique chloré utilisé comme herbicide. C'est l'herbicide le plus utilisé au monde ; il s'agit du premier herbicide sélectif (il lutte contre les mauvaises herbes sans endommager les cultures). Il permet de détruire les herbes à feuilles larges dans les cultures et les prairies. Il sert également pour le désherbage de bords de routes ou des parcs. C'était un constituant de l'agent orange utilisé pendant la guerre du Vietnam (9, 30, 57).

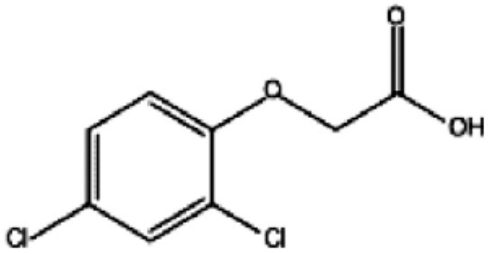


Figure 14 : Représentation de la formule du 2,4-D (30)

Le 2,4-D existe sous forme d'ester ou de sel d'amine. Lorsque le produit est pur, il se présente sous forme de poudre blanche, inodore. Le 2,4-D est un produit stable, soluble dans l'eau lorsqu'il est sous forme de sel d'amine (2,4-DMA) et dans les solvants organiques lorsqu'il est sous forme d'ester (9, 30, 57).

b) Sources et exposition humaine

La présence de 2,4-D dans l'environnement est attribuable à l'activité humaine. En effet, l'épandage aérien de 2,4-D contamine l'air, les sols et l'eau (30).

Les principales formes d'exposition professionnelle au 2,4-D sont l'inhalation et l'absorption cutanée. Les exploitants, les ouvriers agricoles et les travailleurs des usines de fabrication de produit contenant la 2,4-D représentent les groupes professionnels les plus souvent exposés à cet agent (30). La valeur limite d'exposition professionnelle a été établie à 10 mg/m³ en France (circulaire 1987) (57).

La population générale est exposée au 2 ,4-D par voie orale en consommant des aliments et de l'eau contaminés, et en ingérant accidentellement de la terre ou des poussières contenant du 2,4-D. Elle absorbe également du 2,4-D par voie respiratoire en inhalant de l'air polluée par cet agent. Celui-ci pourrait être transporté involontairement dans l'habitat par les enfants qui jouent dans les parcs ou sur les gazons traités au 2,4-D (contamination des semelles de leurs chaussures ou de la plante de leurs pieds). Les enfants dont les parents travaillent dans le secteur

agricole et ceux qui vivent dans les zones agricoles pourraient être plus exposés au 2,4-D que les autres (30).

La 2,4-D peut traverser le placenta et quelques traces de ce composé ont été trouvées dans le lait maternel de certains animaux (9).

c) Mécanisme d'action moléculaire du 2,4-D

Le mécanisme d'action du 2,4-D dans l'organisme humain n'est pas connu mais il provoquerait l'apoptose des cellules au niveau des plantes en altérant l'intégrité des membranes cellulaires et en inhibant les complexes enzymatiques impliqués dans les transferts d'électrons, le stress oxydatif et la phosphorylation oxydative (35).

d) Effets toxiques du 2,4-D

Des effets aigus de la 2,4-D ont été rapportés chez les travailleurs agricoles ; il s'agit le plus souvent de phénomènes irritatifs affectant la peau, les yeux et la sphère ORL (rash cutané, eczéma, dermatite de contact, conjonctivite, rhinite, et douleurs oro-pharyngées). De nombreux cas d'intoxications aiguës par ingestion sont décrits dans la littérature ; les signes cliniques observés comprennent des effets digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, ulcérations, nécroses des muqueuses buccales, œsophagiennes et gastriques), des effets neurologiques (vertiges, céphalées, paresthésies, coma), des effets cardiaques (hypotension, tachycardie, troubles du rythme, anomalies ECG, états de choc), des effets respiratoires (dépression et OAP), des atteintes rénales et une augmentation des enzymes hépatiques. Des études chez le Rat, la Souris et le Chien ont montré que les organes cibles étaient le rein et le foie, avec augmentation du poids des organes et modifications de leurs paramètres biochimiques (57).

Le CIRC a classé les herbicides chlorophénoxylés (groupe auquel appartient le 2,4-D) dans le groupe 2B, c'est-à-dire parmi les agents probablement cancérogènes pour l'Homme. Cependant, le CIRC s'est basé sur des données limitées (bien que

probantes) recueillies chez l'Homme et des preuves insuffisantes obtenues au cours d'études sur les animaux. Les études épidémiologiques rassemblées par le CIRC révèlent que l'exposition aux herbicides chlorophénoxylés serait associée à des cas de lymphomes non hodgkiniens et de sarcomes bronchiques. Néanmoins, ces études comportaient plusieurs limites puisque le rôle de la contamination de ces herbicides par les PCDD ne peut pas être écarté (30, 57).

En ce qui concerne les effets sur la reproduction et le développement, plusieurs études ont été menées chez les vétérans du Vietnam exposés à l'agent orange. Quelques études ont montré un lien entre l'exposition et la survenue d'avortements ou de certaines malformations (anomalies respiratoires, circulatoires, tégumentaires et musculo-squelettiques ainsi que des décès en raison d'anomalies congénitales). Des anomalies squelettiques (côtes cervicales ou rudimentaires supplémentaires, retard de l'ossification) et des fentes palatines ont été observées chez des fœtus de rats (57, 97).

e) Effets du 2,4-D sur le développement dentaire

Aucune étude épidémiologique n'a rapporté de lien entre l'exposition au 2,4-D et la présence d'anomalies dentaires chez l'Homme. Seule une étude expérimentale sur des rats a été retrouvée dans la littérature.

Alpöz et coll. (2001) ont administré par l'alimentation du 2,4-DMA à des rates albinos en gestation afin d'évaluer les effets potentiels de cette molécule sur l'odontogenèse des progénitures (9). L'administration a débuté avant la gestation et a été prolongée 30 jours post-partum (les ratons sont donc exposés à la 2,4-DMA via la lactation).

L'observation par microscopie optique des molaires mandibulaires a révélé une perturbation du développement de la dentine dans les groupes exposés. La couche odontoblastique est irrégulière et ils observent une réduction de la synthèse de la matrice dentinaire et un retard de sa minéralisation. Plus la dose de 2,4-DMA est importante, plus les effets sont marqués. L'observation par microscopie électronique

à balayage confirme ces résultats. En ce qui concerne l'émail, il est plus fin et moins minéralisé quand les doses importantes de 2,4-DMA sont administrées.

Le 2,4-DMA semble perturber le développement dentaire des rats, même à de faibles doses. Cependant, il est connu que cet herbicide peut être contaminé par des HAPC (PCDD, PCDF et PCB) et les résultats trouvés dans cette étude ressemblent aux effets de la TCDD sur l'odontogenèse des rats et des souris. Une possible contamination du produit utilisé lors de cette étude par la TCDD pourrait être responsable de ces résultats. D'autres études expérimentales sont nécessaires afin d'évaluer si le 2,4-D peut réellement avoir des effets sur la formation des tissus dentaires minéralisés (9).

II/ Les métaux lourds

La pollution par les métaux lourds est devenue un problème majeur dans les pays industrialisés depuis le 20ème siècle. En effet, ces métaux sont utilisés dans de nombreuses applications depuis l'antiquité, mais leur utilisation s'est intensifiée avec la révolution industrielle. Cependant, ils ont des impacts très néfastes sur l'environnement et la santé des populations (12, 33). Le plomb et le cadmium, des métaux lourds connus pour s'accumuler dans les tissus dentaires minéralisés, ont fait l'objet d'études épidémiologiques chez l'Homme et d'études expérimentales chez l'animal depuis les années soixante, afin d'explorer les effets que pourraient avoir ces molécules sur les dents.

II.1. Le plomb

II.1.1. Nature et sources (33)

Le plomb est l'élément lourd le plus commun. C'est un métal largement utilisé depuis l'antiquité du fait de ses propriétés physiques (densité élevée, point de fusion bas, malléabilité, résistance à la corrosion et imperméabilité). L'extraction de plomb a atteint son paroxysme à l'époque romaine (production d'ustensiles, de récipients, de conduites, de soudures et de monnaies) ainsi que lors de la révolution industrielle, expliquant de ce fait l'augmentation considérable des émissions de plomb dans l'environnement.

Trois grandes sources de contamination ont combiné leurs effets :
- une pollution d'origine industrielle, souvent ancienne (activités minières, fonderies primaires ou de recyclage, fabriques de batteries, incinération des déchets...), s'est dispersée par voie atmosphérique, au voisinage des sites d'activité, mais aussi à très longue distance,

- l'usage important des pigments au plomb dans les peintures, depuis la fin du 19ème siècle jusqu'au milieu du 20ème siècle, représente une seconde source de dispersion massive. Ces peintures sont encore très présentes dans les revêtements intérieurs, plus rarement extérieurs, d'une grande partie de l'habitat ancien non rénové,
- l'utilisation d'alkyls de plomb dans l'essence (1923) a rendu la diffusion de ce polluant planétaire. Un abandon plus ou moins rapide de ce carburant est observé dans les pays industrialisés ayant introduit la technologie du pot catalytique, cependant celui-ci prédomine encore à l'échelle du globe. La réglementation sur le plomb d'origine automobile a toutefois permis de diminuer la présence de plomb particulaire dans l'atmosphère.

Etant donné qu'il est peu mobile, le plomb déposé sur les sols subsiste dans les couches superficielles où il reste accessible à l'Homme, surtout aux enfants. Il représente ainsi une source persistante d'envol de poussières pénétrant l'habitat.

Le plomb est un métal indestructible ; de ce fait, l'émission intense de ce polluant, sa dispersion à l'échelle planétaire, son accumulation massive et définitive dans l'environnement entraîne son accumulation dans les organismes. Etant donné qu'il n'exerce aucune fonction physiologique, il provoque uniquement des effets toxiques.

II.1.2. Exposition humaine

L'exposition de la population au plomb se fait par de nombreuses voies. Les principales sont :
- l'ingestion d'aliments contaminés par le plomb (après pénétration dans les végétaux, concentration dans les tissus ou liquides comestibles d'origine animale ou contamination lors de la production ou de la conservation des aliments),
- la déglutition des poussières et des écailles déposées sur les sols des habitations (dégradation des anciennes peintures au plomb) ou à l'extérieur, après portage main-bouche,
- la consommation d'eau potable chargée lors de son séjour dans des canalisations riches en plomb (conduites ou soudures),

- l'inhalation de poussières fines rejetées dans l'atmosphère à partir de sources génératrices de plomb (activités minières et métallurgiques, aérosols mêlés aux gaz d'échappement des véhicules à moteur, fumée de tabac…) (25, 33).

La contamination des aliments par le plomb a deux origines :
- les retombées atmosphériques qui, même en forte diminution actuellement (du fait de l'usage de moins en moins répandu de l'essence plombée), touchent en priorité les fruits et autres végétaux,
- les procédés de transformation et de stockage impliquant un contact avec le plomb ou des alliages (conserves) (33).

Les aliments les plus contaminés sont ceux où des processus de concentration biologique ont lieu, comme les produits de la mer (mollusques et crustacés) ou certains abats animaux. Ces produits contribuent peu à l'apport total alimentaire en plomb car, malgré des concentrations élevées (de l'ordre de 500 µg/kg), ils ne représentent qu'une partie relativement restreinte de la consommation (33).

En France, l'eau de distribution publique passant par des tuyaux, des raccords ou des soudures contenant du plomb est une source classique d'apport en plomb, même si ce dernier a été interdit en 1995 pour les canalisations et utilisé jusqu'en 1996 pour les soudures et les brasures. La concentration en plomb est d'autant plus élevée que l'eau est faiblement minéralisée, que son temps de stagnation est long, et que la longueur de tuyauterie métallique en cause et la température sont grandes. La concentration maximale admissible en plomb dans l'eau doit passer progressivement de 50 µg/L (valeur recommandée en France aujourd'hui) à 25 µg/L puis à 10 µg/L (recommandation européenne) (33).

Le plomb contenu dans les poussières du logement reflète les retombées atmosphériques de plomb (trafic automobile et contamination des sols d'origine industrielle), et de la peinture utilisée. Depuis 1948, les peintures ne contiennent plus qu'une teneur limitée en plomb, mais celles utilisées ou vendues antérieurement pouvaient en contenir jusqu'à 50% en poids. Les habitations anciennes et détériorées peuvent contenir des écailles ou des poussières accessibles à des enfants en bas âge qui les mangent ou les absorbent involontairement (mains et

jouets contaminés). La destruction et le ravalement d'immeubles anciens pourraient également constituer une source de contamination pour le voisinage (26, 33).

II.1.3. Devenir biologique du plomb dans l'organisme

Le plomb diffuse rapidement via la circulation sanguine vers différents organes et vers les tissus minéralisés comme les dents et les os, quelle que soit la voie d'exposition. La demi-vie du plomb dans les tissus mous et le sang est d'environ 30 jours, alors que sa demi-vie dans l'os est très longue (1 an dans l'os trabéculaire et de 10 à 20 ans dans l'os compact). En effet, le plomb sous forme ionisée (Pb^{2+}) imite les effets du calcium dans ces multiples fonctions; il est donc capable de s'incorporer dans les tissus minéralisés. L'os et les dents représentent donc des intégrateurs de l'exposition passée au plomb (l'os contiendrait 95 % de la charge corporelle en plomb) (27, 33, 43).

Le plomb diffuse régulièrement du compartiment osseux vers le sang ; ce phénomène est lié à la résorption osseuse physiologique. Lorsqu'il n'existe pas d'exposition, le taux de plomb dans le sang total (plombémie) correspond à ce relargage endogène. Il peut être ponctuellement augmenté lorsque le plomb est mobilisé dans les situations où le métabolisme osseux est modifié (grossesse, allaitement, ménopause…) (33).

Les femmes enceintes sont exposées, comme le reste de la population générale, aux sources environnementales de plomb (eau, alimentation, poussières). Etant donné que le placenta est perméable au plomb sanguin, la libération accrue de plomb endogène à partir du stock osseux durant la grossesse représente une source d'intoxication pour le fœtus, qui accumule le plomb dans le cerveau et le squelette. Le plomb emmagasiné dans le squelette de la mère peut également être transféré à l'enfant lors de l'allaitement (27, 33).

En cas d'exposition ponctuelle récente, la plombémie s'élève dès le début de l'intoxication et chute souvent très vite ensuite. En cas d'intoxication chronique, la plombémie peut varier, mais reste à un niveau élevé. Des concentrations supérieures à 700 µg/L peuvent être détectées lors d'intoxications aiguës, alors qu'une

concentration inférieure à 100 µg/L traduit, en l'état actuel des connaissances, l'absence d'intoxication. Le dosage de la plombémie nécessite un prélèvement sanguin (33).

Les taux de plomb dans les dents ou les cheveux sont des marqueurs rétrospectifs d'exposition cumulée et permettent, en complément de la plombémie, de mieux estimer l'exposition réelle (27, 33).

II.1.4. Effets toxiques du plomb sur l'organisme

C'est le plomb sous sa forme libre ionisée qui est toxique. Il exerce ses effets cytotoxiques par plusieurs mécanismes : altération fonctionnelle de nombreuses protéines possédant des groupements thiol et inhibition de la synthèse protéique, effet oxydant cellulaire direct ou indirect, altération de l'homéostasie calcique (25, 33).

Le plomb interagit également avec le calcium à différents niveaux cellulaires. Il inhibe les systèmes de transport membranaire comme les pompes (ATPase-Ca^{2+} et plus indirectement ATPase-Na^{+}/K^{+}) et certains canaux calciques. Le plomb libre ionisé s'oppose ainsi à l'influx de calcium par les canaux voltage-dépendants, cependant il ne semble pas pénétrer dans le cytosol par cette voie. Cet effet inhibiteur est rapidement réversible ; il est également spécifique puisque les canaux sodiques et potassiques voltage-dépendants sont insensibles au plomb. En modifiant les flux de calcium de cette façon, le plomb peut donc altérer indirectement les innombrables réactions intracellulaires dépendant des concentrations de calcium libre ionisé (33).

Chez l'Homme, en cas d'intoxication, qu'elle soit aiguë, subaiguë ou chronique, la symptomatologie clinique est peu spécifique. Le diagnostic d'intoxication aiguë ou chronique repose essentiellement sur un dosage biologique (33).

Des données résultant d'épisodes d'intoxications aiguës et des études épidémiologiques menées chez des populations (générales et professionnelles)

exposées chroniquement au plomb ont mis en évidence différents effets toxiques du plomb (25, 33):

- des effets cancérogènes : une conjonction de données indique qu'une exposition professionnelle au plomb et à ses composés inorganiques peut être associée à un risque accru de cancer bronchique ou rénal,
- des perturbations du système nerveux central et périphérique : troubles du développement psychologique ou intellectuel, troubles neuro-comportementales (hyperactivité, inattention, impulsivité…), troubles sensoriels et de l'apprentissage…
- des perturbations hématologiques portant essentiellement sur la lignée érythroïde : l'anémie est une des manifestations cliniques classiques de l'intoxication au plomb,
- des perturbations rénales : néphrosclérose associée à une néphropathie interstitielle et une réduction de la filtration glomérulaire,
- des perturbations cardio-vasculaires : le plomb a une action hypertensive que ce soit en cas d'intoxication aiguë (crise d'hypertension artérielle paroxystique) ou en cas d'intoxication chronique (hypertension artérielle permanente),
- des perturbations de la thyroïde : à des niveaux élevés, le plomb a un effet inhibiteur sur la captation de l'iode,
- des troubles de la reproduction : chez l'homme, une diminution de la production de spermatozoïdes a été observée chez des travailleurs exposés pendant de longues années à des niveaux élevés de plomb. Chez la femme, des effets délétères sur la grossesse d'une exposition à de fortes doses sont connus : avortement, mort fœtale, malformations et altérations de la croissance fœtale (essentiellement du système nerveux et du squelette) (25, 33).

Des études expérimentales menées chez l'animal ont permis de confirmer tous ces effets toxiques (cancérogènes, systémiques, sur la reproduction et le développement) observés chez l'Homme (25, 33).

II.1.5. Hypothèses de l'influence du plomb sur le développement dentaire

Le plomb est connu pour s'incorporer dans les tissus dentaires minéralisés non seulement pendant leur minéralisation, mais aussi en période post-éruptive. En effet, des études sur la répartition du plomb dans les tissus dentaires minéralisés menées chez des rats et des hommes ont révélé que la concentration en plomb est plus importante à la surface de l'émail et au niveau de la dentine circumpulpaire (14, 15, 117). Plus l'exposition au plomb augmente, plus la concentration en plomb retrouvée dans l'émail et la dentine est importante. Etant donné que l'émail et la dentine ne se renouvellent pas, la demi-vie du plomb au sein de ces tissus est plus élevée que celle dans le sang (plusieurs années par rapport à 30 jours approximativement) (15). Le niveau de plomb accumulé dans l'émail et la dentine des dents temporaires représente donc un biomarqueur approprié de l'exposition prénatale et postnatale au plomb (15, 27, 117). De ce fait, des études (essentiellement menées chez des rats) ont été entreprises afin de déterminer si l'accumulation du plomb dans les tissus dentaires minéralisés pourrait avoir des effets néfastes sur leur formation.

a) Hypothèses des effets du plomb sur l'organe dentaire chez l'Homme

Peu d'études ont été menées chez l'Homme à propos des effets du plomb sur l'odontogenèse. Needleman et coll. (1992) ont suggéré que le risque d'hypoplasie de l'émail au niveau des dents temporaires est important chez les enfants exposés à des niveaux élevés de plomb (84), et Lawson et coll. (1971) ont observé une corrélation entre une exposition élevée au plomb en période postnatale et la présence d'hypoplasie au niveau des dents permanentes (73).

Youravong et coll. (2004) ont récolté pour une étude transversale (Niveau 4- Grade C) 80 dents temporaires d'enfants âgés de 6 à 9 ans, résidant dans une zone connue pour être polluée par le plomb, dans le sud de la Thaïlande ; 23 dents proviennent d'enfants ayant une concentration sanguine en plomb supérieur à 10

µg/dL et le reste des dents provient d'enfants ayant une concentration sanguine en plomb inférieure à 10 µg/dL (117). La morphologie de l'émail a été analysée par microscopie photonique à lumière polarisée, par microradiographie et par microscopie électronique à balayage.

Les analyses n'ont révélé aucune différence morphologique de l'émail entre le groupe d'enfants ayant une concentration sanguine en plomb élevée et le groupe d'enfants ayant une concentration sanguine en plomb faible, quelque soit la technique utilisée (117).

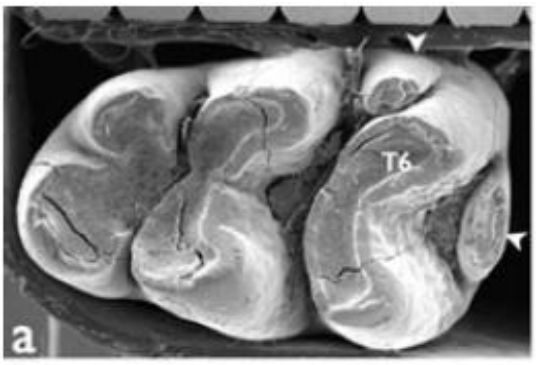
b) Effets du plomb sur le développement dentaire chez les animaux

- <u>Le plomb perturbe la morphogenèse dentaire</u>

Chen et coll. (2012) ont recherché chez des rats l'influence de l'exposition maternelle au plomb durant la gestation et la lactation sur les molaires en développement des progénitures (34). Les ratons ont été répartis dans 5 groupes différents selon la dose de plomb reçue par leurs mères (un groupe « témoin » recevant de l'eau déionisée quotidiennement pendant la gestation et la lactation, deux groupes recevant 50 ppm de plomb, un pendant la gestation, l'autre pendant la lactation, et deux groupes recevant 200 ppm de plomb, un pendant la gestation, l'autre pendant la lactation). La morphologie des 1ères molaires mandibulaires des ratons a été analysée 35 jours après leur naissance par microscopie électronique à balayage.

Les analyses n'ont pas révélé de différence significative au niveau de la morphologie des molaires entre les groupes. Cependant, des fêlures larges et profondes ont été trouvées au niveau des faces occlusales des molaires des ratons exposés. De plus, ces ratons présentent un diamètre mésio-distal plus petit par rapport au groupe « témoin ». Cette diminution est plus conséquente chez les rats exposés via la lactation par rapport aux rats exposés pendant la gestation pour une dose donnée, et chez les ratons exposés à 200 ppm de plomb par rapport à ceux exposés à 50 ppm.

Une exposition au plomb des rates en gestation semble avoir des effets négatifs sur la taille des couronnes des molaires des progénitures et sur l'intégrité de l'émail occlusal. La sévérité semble dépendre de la dose et du type d'exposition (34).

A. 

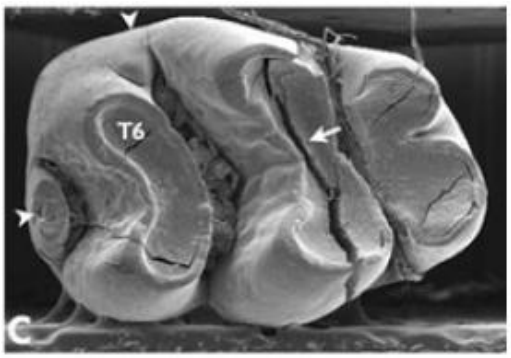
B. 

Figure 15 : Microscopie électronique à balayage montrant les surfaces occlusales de 1ères molaires mandibulaires (34)

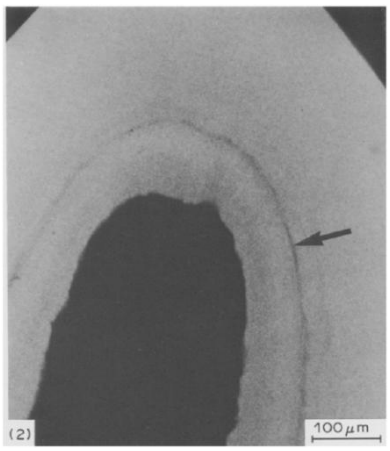
A : 1ère molaire d'un raton « témoin » ; B : 1ère molaire d'un raton exposé à 200 ppm de plomb via la lactation, une fêlure large et profonde est visible au niveau de la face occlusale

- Le plomb perturbe la formation de la dentine

Appleton (1991) a observé par microscopie électronique à balayage les effets du plomb sur la formation de la dentine d'incisives de rats, ainsi que la formation et la structure de la « ligne de plomb » observée déjà auparavant chez des rats ayant reçu une injection d'acétate de plomb en intraveineuse (13).

Les analyses par microscopie électronique à balayage ont révélé que la ligne de plomb correspond à une bande hypominéralisée au sein de la dentine. Cette dernière, formée après l'injection d'acétate de plomb, est caractérisée par une fusion incomplète des calcosphérites donnant une structure tubulaire irrégulière et une minéralisation inégale. L'épaisseur de la ligne montre que la formation de la dentine est perturbée pendant au moins une semaine après l'injection. Des analyses par dispersion d'énergie X n'ont pas mis en évidence la présence de plomb au sein de cette ligne.

Suite à ces résultats, Appleton (1991) a suggéré que la « ligne de plomb » résulterait d'un effet indirect du plomb sur les odontoblastes, et non d'un effet direct sur la structure de la dentine, étant donné l'absence de la molécule au sein de la ligne. En effet, Le plomb perturberait le gradient de concentration de calcium entre les odontoblastes et la matrice cellulaire, entraînant ainsi une perte rapide du calcium intracellulaire et une augmentation du taux de calcium sérique. Cette hypothèse est plausible étant donné que le plomb est connu pour perturber l'homéostasie calcique. Cependant, la deuxième hypothèse ne peut être écartée ; en effet, une concentration faible en plomb au sein de la dentine aurait pu ne pas être détectée. De plus, la formation d'apatite de plomb est un processus très lent qui peut prendre plusieurs jours (13).

A. 

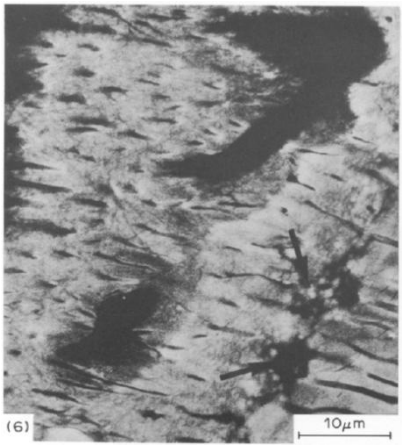
B. 

Figure 16 : Aspect de la « ligne de plomb » au microscope électronique à balayage (13)

A : Coupe transversale d'une incisive 1 semaine après l'injection d'acétate de plomb (x160), la « ligne de plomb » (flèche) est visible comme une bande hypominéralisée à 100 µm à peu près de la jonction pulpe-dentine. B : La « ligne de plomb » à plus fort grossissement (x2200), fusion incomplète des calcosphérites donnant une structure tubulaire irrégulière et une minéralisation inégale.

- Le plomb perturbe la formation de l'émail

Gerlach et coll. (2000) ont recherché *in vitro* les effets du plomb sur l'activité des protéinases de la matrice amélaire impliquées dans la maturation de l'émail par analyse colorimétrique et par zymographie (technique permettant la détection de

l'activité enzymatique) (45). Les incisives de 28 rats Wistar ont été utilisées afin d'extraire les protéinases telles que les métalloprotéinases, la EMSP-1 ou encore la sérine protéase par exemple. L'activité enzymatique des différentes enzymes extraites a été évaluée en présence de différentes concentrations en plomb allant de 110 µmol/L à 3 mmol/L.

Les résultats des deux techniques utilisées montrent une altération de l'activité protéolytique en présence de plomb dès les faibles concentrations (300 µmol/L). D'après le test par analyse colorimétrique, une concentration de 0,3 mmol/L de plomb provoque une diminution de la protéolyse comparable à celle obtenue avec 2 mmol/L de PMSF et 5 mmol/L de phénanthroline, des inhibiteurs de l'activité protéolytique. Le plomb semble avoir un effet inhibiteur plus important sur les métalloprotéinases que sur les sérines protéases.

Il est probable que les ions du plomb interagissent avec ces enzymes, entraînant une modification de leur conformation qui inactiverait leur fonction catalytique. Une altération de la maturation de l'émail provoquerait alors un défaut de minéralisation de celui-ci (45).

Gerlach et coll. (2001) ont poursuivi leur étude en ce qui concerne les effets du plomb sur la formation de l'émail en analysant des incisives de 60 rats Wistar exposés au plomb pendant 70 jours par ingestion d'eau (44). Un groupe « témoin » a ingéré de l'eau déionisée, un deuxième groupe de l'eau contenant 34 mg/L d'acétate de plomb et un dernier de l'eau contenant 170 mg/L d'acétate de plomb. La matrice amélaire a été extraite des dents afin d'analyser par électrophorèse la teneur en poids des protéines dans l'émail et leur conformation en fonction des stades (sécrétion, début de la maturation, maturation intermédiaire et fin de la maturation). La teneur minérale de l'émail a été évaluée et un test de microdureté a été réalisé.

Aucune altération macroscopique de l'émail en développement ou mature n'a été observée chez les rats exposés au plomb. Les analyses par électrophorèse ont mis en évidence une augmentation de la quantité en protéines chez les rats exposés par rapport aux rats « témoins » pour une quantité de matrice amélaire égale. Les changements de conformation des protéines durant le développement se sont produits de la même manière dans chaque groupe. La teneur minérale de l'émail des rats exposés est légèrement faible par rapport à celle des rats « témoins ». Une diminution significative de la microdureté de l'émail mature chez les rats exposés a

été observée par rapport aux rats « témoins », témoignant d'un défaut de minéralisation de l'émail chez les rats exposés au plomb.

L'augmentation de la quantité relative de protéines dans la matrice amélaire chez les rats exposés pourrait s'expliquer soit par un défaut de dégradation de ces protéines lors de la maturation de l'émail, soit par une diminution du taux de minéralisation de l'émail (44).

Le plomb semble donc avoir des effets néfastes sur le développement dentaire des rats.

Il pourrait agir sur la morphogenèse de l'organe dentaire en réduisant la taille des molaires et en perturbant l'intégrité de l'émail, cependant le ou les mécanismes d'action n'ont pas encore été élucidés.

Il pourrait perturber également la formation et la minéralisation de la dentine et de l'émail. En effet, il pourrait avoir un effet direct sur la dentine en formation en s'incorporant dans les cristaux d'hydroxyapatite, ou avoir un effet indirect en perturbant le gradient de concentration de calcium entre les odontoblastes et la matrice extracellulaire, provoquant ainsi des défauts de minéralisation de la dentine. En ce qui concerne l'émail, le plomb pourrait provoquer la diminution du taux de minéralisation de la structure amélaire soit en perturbant l'activité enzymatique de certaines enzymes responsables de la maturation de l'émail, soit en agissant directement sur le processus de minéralisation.

Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'approfondir les connaissances sur le ou les mécanismes d'action du plomb sur l'odontogenèse.

Auteur et année	Objet de l'étude	Modèles	Résultats	Conclusion(s)
Chen et coll. (2012) (34)	Effets d'une exposition au plomb *in utero* et via l'allaitement sur le développement dentaire	Molaires de rats	- fêlures larges et profondes au niveau des faces occlusales des molaires des rats exposés - diminution du diamètre mésio-distal des molaires des rats exposés par rapport aux témoins ; cette diminution est plus importante chez les rats exposés via la lactation et à la plus forte dose de plomb	- Effets négatifs du plomb sur la taille des molaires et sur l'intégrité de l'émail - La sévérité dépend de la dose et du type d'exposition
Appleton (1991) (13)	Effets du plomb sur la formation de la dentine, et la formation et la structure de la « ligne de plomb »	Incisives de rats	- « ligne de plomb » = bande hypominéralisée au sein de la dentine - pas de plomb au sein de cette ligne	Le plomb perturbe la minéralisation de la dentine de façon indirecte
Gerlach et coll. (2000) (45)	Effets du plomb sur l'activité des protéinases de la matrice amélaire impliquées dans la maturation de l'émail	Incisives de rats	- altération de l'activité protéolytique en présence de plomb dès les faibles concentrations	Le plomb altère la maturation de la matrice amélaire et provoque donc un défaut de minéralisation de l'émail
Gerlach et coll. (2001) (44)	Effets du plomb sur la formation de l'émail	Incisives de rats	- augmentation de la quantité en protéines chez les rats exposés par rapport aux rats « témoins » pour une quantité de matrice amélaire égale - teneur minérale de l'émail des rats exposés légèrement faible par rapport à celle des rats « témoins » - diminution significative de la microdureté de l'émail mature chez les rats exposés par rapport aux rats « témoins »	Le plomb perturbe la minéralisation de l'émail

Tableau 3 : Récapitulatif des études expérimentales recherchant les effets du plomb sur le développement dentaire chez l'Animal

II.1.6. Le plomb : facteur de risque du développement carieux ?

L'épidémiologie des caries et celle des intoxications au plomb se chevauchent considérablement. Les intoxications au plomb sont des maladies qui se manifestent principalement chez des enfants avec un faible niveau de vie, vivant en centre-ville dans d'anciennes habitations construites avant les années soixante et dont les peintures contiennent des niveaux très importants de plomb. De plus, la prévalence des caries reste assez élevée au niveau des régions connues comme étant polluées par le plomb (27, 29, 43). La question d'un lien entre une exposition élevée au plomb et l'apparition de lésions carieuses s'est alors posée.

Il existe de nombreux mécanismes potentiels à travers lesquels le plomb pourrait augmenter la susceptibilité à la carie. Les études recherchant les effets potentiels du plomb sur le développement dentaire (citées dans la partie précédente) ont suggéré que celui-ci fragiliserait la structure des tissus minéralisés. La fragilisation de ces tissus permettrait aux caries de se développer plus facilement et plus rapidement.

La présence de plomb dans l'environnement pourrait aussi affecter le développement et la fonction des glandes salivaires. Le plomb interfère avec le métabolisme du calcium ; la perturbation de celui-ci a des conséquences considérables sur la fonction des glandes salivaires telle que l'inhibition de la formation de la salive. Des études chez les rats ont montré que le plomb pouvait diminuer de façon significative la stimulation du flux salivaire de 30 à 40%. Une diminution de la sécrétion de la salive favoriserait l'apparition de caries (22, 27, 29, 110, 116).

La plupart des données supportant le rôle du plomb dans l'étiologie des caries provient d'études épidémiologiques chez l'Homme. Quelques études menées chez des rongeurs fournissent des données significatives clarifiant le rôle du plomb dans la susceptibilité à la carie.

Chez l'Homme, on retrouve 8 études dans la littérature répertoriées dans le tableau suivant :

Auteur et année	Type d'étude et niveau de preuve	Population	Effectif	Age	Evaluation de l'exposition au plomb	Evaluation de la prévalence des caries	Corrélation
Anderson et coll. (1976) (10)	Transversale Niveau 4 - Grade C	Ouest de l'Angleterre	171	12 ans	Plomb dans le sol	Examen clinique, dents P, indice CAOD	Oui
Brudevold et coll. (1977) (28)	Transversale Niveau 4 - Grade C	Cambridge MA, Etats-Unis	251	9 à 12 ans	Teneur en plomb dans l'émail	Examen clinique, dents P, indice COD et COS	Oui
Anderson et Davies (1980) (11)	Transversale Niveau 4 - Grade C	Pays de Galles	186	12 ans	Plomb dans le sol et l'eau	Examen clinique, dents P, indice CAOD	Oui
Gil et coll. (1994) (47)	Transversale Niveau 4 - Grade C	Espagne	220	10 à + de 60 ans	Teneur en plomb dans l'émail et la dentine	Examens clinique et radiographique, dents T et P, caries franches	Oui
Moss et coll. (1999) (83)	Transversale Niveau 4 - Grade C	Etats-Unis	24901	2 à 11ans	Concentration sanguine	Examen clinique, dents T et P, indice COD et CAOD	Oui
Campbell et coll. (2000) (29)	De cohorte Niveau 2 - Grade B	Etats-Unis	248	8 à 11ans	Concentration sanguine	Examens clinique et radiographique, dents T et P, indice COD et CAOD	Non
Gemmel et coll. (2002) (43)	Transversale Niveau 4 - Grade C	Boston (zone urbaine) et Farmington (zone rurale), Etats-Unis	543	6 à 10 ans	Concentration sanguine	Examen clinique, dents T et P, seulement les surfaces cariées (dents obturées non prises en compte)	Oui dans zone urbaine, non dans zone rurale
Youravong et coll. (2005) (116)	Transversale Niveau 4 - Grade C	Sud de la Thaïlande	292	6 à 12 ans	Concentration sanguine	Examen clinique, dents T et P, indice COD et CAOD	Seulement pour les dents T

Tableau 4 : Récapitulatif des études épidémiologiques recherchant un lien entre une exposition au plomb et la prévalence des caries (T : temporaires, P : permanentes)

La prise en compte et l'ajustement des facteurs de confusion pouvant influencer la susceptibilité à la carie (conditions démographiques et socio-économiques, antécédents médicaux, habitudes alimentaires, hygiène bucco-dentaire, l'apport en fluor…) varie selon les études.

Auteur et année	Facteurs de confusion
Anderson et coll. (1976) (10)	–
Brudevold et coll. (1977) (28)	–
Anderson et Davies (1980) (11)	–
Gil et coll. (1994) (47)	Quantité de plaque dentaire, de lactobacillus salivaris et de streptococcus mutans, pH salivaire, degré d'abrasion des dents, coloration dentaire, fréquence des brossages
Moss et coll. (1999) (83)	Age, sexe, origine ethnique, région, niveau de vie de la famille, niveau d'éducation du chef de famille, tabagisme passif, fréquence de visites chez le dentiste, consommation d'aliments sucrés et riche en calcium
Campbell et coll. (2000) (29)	Age, sexe, origine ethnique, profession du chef de famille, niveau d'éducation du chef de famille, fréquence des brossages, utilisation de dentifrices, utilisation de fils dentaires, supplément en fluor, fréquence des visites chez le dentiste, consommation d'aliments sucrés, antécédents médicaux
Gemmel et coll. (2002) (43)	Age, sexe, origine ethnique, revenus des parents, niveau d'éducation, tabagisme maternel, fréquence des brossages
Youravong et coll. (2005) (116)	Données personnelles, statut socio-économique, habitudes alimentaires, fréquence des visites chez le dentiste, flux et le pH salivaire, le pouvoir tampon de la salive, indice de plaque, utilisation de dentifrices fluorés, suppléments en fluor, quantité de fluor dans l'eau, quantité de *Lactobacillus Salivaris* et de *Streptococcus Mutans*

Tableau 5 : Récapitulatif des facteurs de confusion utilisés dans chaque étude épidémiologique recherchant un lien entre une exposition au plomb et la prévalence des caries

Parmi les 8 études, sept ont conclu à une corrélation entre une exposition élevée au plomb et une augmentation de la prévalence des caries. L'étude de Campbell et coll. (2000) n'a pas réussi à mettre en évidence l'existence de cette corrélation, cependant ils ont précisé que l'étude manque de pouvoir statistique.

Malgré le fait que la plupart de ces études conclut à un lien entre une exposition au plomb et la prévalence des caries, elles ne fournissent pas d'évidences significatives pouvant démontrer une relation temporelle et causale (27). Chez l'Homme, la difficulté de mesure de l'exposition individuelle et temporelle au plomb, de l'évaluation des atteintes carieuses et de la prise en compte de tous les facteurs pouvant influencer la susceptibilité à la carie limite les possibilités de mettre en évidence l'existence d'une telle relation.

Les études expérimentales menées sur ce sujet chez les animaux sont peu nombreuses.

Watson et coll. (1997) ont étudié l'influence d'une ingestion maternelle de plomb en période pré- et périnatale sur la susceptibilité à la carie chez des rats. Afin que l'exposition au plomb recouvre l'odontogenèse et le développement des glandes salivaires, de l'eau contenant 34 ppm de plomb a été administrée à 6 rates avant et pendant la gestation, et durant la lactation. La stimulation des glandes parotides et les scores carieux des 70 progénitures issues des 6 rates « témoins » et des 66 ratons issus des rates exposées au plomb ont été examinés. Les résultats montrent une diminution de 30% de la stimulation des glandes salivaires et une augmentation de 40% des scores carieux chez les rats exposés au plomb via leurs mères par rapport aux rats « témoins » (110).

Tabchoury et coll. (1998) sont partis de l'hypothèse que le plomb pourrait influencer les effets cariostatiques du fluor. Afin d'explorer cette hypothèse, 48 rats ont été répartis en 4 groupes et ont reçu 17 repas journaliers riches en saccharose et de l'eau ad libitum comme suit : le groupe 1 a reçu de la saccharose et de l'eau distillée stérile, le groupe 2 de la saccharose contenant 15 ppm de fluor et de l'eau distillée stérile, le groupe 3 de la saccharose contenant 15 ppm de fluor et de l'eau contenant 10 ppm de plomb et le groupe 4 de la saccharose contenant 15 ppm de fluor et de l'eau contenant de 25 ppm de plomb. Le groupe 1 présente les scores carieux les

plus élevés et les surfaces dentaires lisses les plus touchées. Les groupes exposés au fluor présentent des scores carieux moins élevés et des surfaces dentaires lisses moins touchées, et ceux malgré l'exposition au plomb (il n'existe pas de différence significative entre le groupe 2, 3 et 4). Une exposition post-éruptive ne semble pas inhiber les effets cariostatiques du fluor chez les rats (105).

La plupart des études épidémiologiques menées chez les Hommes montre une corrélation entre une exposition au plomb et la susceptibilité à la carie, cependant les niveaux de preuve restent faibles pour pouvoir l'affirmer. Les études menées chez les animaux suggèrent que le plomb est un facteur de risque du développement carieux lorsque l'exposition se déroule pendant le développement dentaire ; cependant le nombre d'études est trop restreint pour confirmer cette hypothèse.

II.2. Le cadmium

II.2.1. Nature et sources (12)

Le cadmium est un métal lourd peu répandu à l'état naturel et présent à l'état d'impuretés dans divers minerais, notamment le zinc, le plomb et le cuivre. Il est de couleur blanc et bleuâtre, mou, malléable, ductile et résistant à la corrosion. Il peut également émettre des vapeurs bien en dessous de son point d'ébullition, et ceci, même à l'état solide, se transformant rapidement dans l'air sous forme d'un oxyde métallique. Il est insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques.

Il fut découvert à partir de la calamine en 1817 par le chimiste Allemand Friedrich Stromeyer à Thèbes en Grèce, mais son exploitation industrielle a réellement pris de l'ampleur à partir du début du 20ème siècle. En 2005, la production mondiale annuelle de cadmium s'élevait à environ 18400 tonnes. La France était au 19ème rang des pays producteurs de cadmium avec 100 tonnes. Elle a fortement réduit sa consommation annuelle de cadmium passant de 1800 tonnes en 1998 à 241 tonnes en 2002. Cette diminution de la consommation de cadmium peut s'expliquer par une

réglementation européenne plus sévère sur l'emploi du cadmium et de ses composés depuis une dizaine d'années.

Le cadmium est principalement un sous-produit de l'extraction, de la fonte et du raffinage du zinc, mais également du plomb, du cuivre ou des phosphates. Il est utilisé :

- à 80% sous forme de cadmium métallique, comme électrode négative, notamment dans les batteries d'accumulateurs rechargeables Ni-Cd ou dans les piles électriques alcalines,
- à 10% comme pigments de couleur rouge foncée et jaune dans les peintures, les verres, les émaux ou les matières plastiques,
- sur des métaux, par des procédés électrolytiques ou par trempage (cadmiage), afin de leur conférer un revêtement anticorrosion,
- dans la fabrication de roulements à billes, de câbles électriques, de cellules photoélectriques et de semi-conducteurs,
- comme stabilisateur dans certains polymères,
- à l'état d'impuretés dans certains engrais phosphatés, dans certains métaux ferreux ou non ferreux, lors de la combustion de matières organiques d'origine fossile (pétrole, gaz, charbon…) et dans les boues des usines de traitement des eaux usées et d'incinération.

II.2.2. Exposition humaine (12)

Dans la population générale, deux principales sources d'exposition au cadmium existent : l'alimentation et le tabagisme.

Le cadmium est présent en grande quantité dans certains aliments : les fruits de mer, les abats, certaines céréales (riz, blé…), les champignons et les légumes et, dans une moindre mesure, dans le poisson, les fruits et la viande. Le cadmium est aussi présent dans l'eau de boisson (cet apport est en général inférieur à 0,1 µg/L). Les apports moyens journaliers sont d'environ 10 à 35 µg chez l'adulte non-fumeur. Le tabagisme constitue également un apport important de cadmium (environ 1 µg par cigarette).

En milieu professionnel, les vapeurs ou des fumées contenant du cadmium (travaux de soudure et de la fabrication de pigments, d'accumulateurs ou le découpage d'alliages au cadmium) représente la source principale d'exposition au cadmium.

L'inhalation constitue la principale voie d'absorption des fumées et des vapeurs de cadmium. Cette absorption est variable (10 à 30% pour les poussières d'oxyde de cadmium et 25 à 50% pour les fumées d'oxyde de cadmium). L'absorption par voie digestive est faible (environ 5%) et est facilitée par la carence martiale et par des régimes carencés en fer, en calcium et en zinc et diminuée par des régimes riches en fibres. De plus, l'âge semble être un facteur important. En effet, un âge inférieur à 40 ans est associé significativement à une augmentation de l'absorption digestive de cadmium. L'absorption par voie cutanée est, quant à elle, négligeable.

En France, la valeur limite de la concentration de cadmium dans l'eau destinée à la consommation humaine est de 5 µg/L, alors que l'OMS propose une concentration de cadmium inférieure à 3 µg/L. L'OMS et la Food and Agriculture Organization (FAO) ont fixé la dose hebdomadaire tolérable provisoire à 7 µg/kg/semaine (soit 1 µg/kg/jour). En milieu professionnel, la valeur limite d'exposition au cadmium en France est de 50 µg/m³ dans l'atmosphère de travail.

II.2.3. Devenir biologique du cadmium dans l'organisme

Le cadmium est une substance toxique cumulative étant donné que sa demi-vie biologique est d'environ 20 à 40 ans. Le foie et les reins accumulent environ la moitié du cadmium de l'organisme. L'absorption du cadmium se fait généralement par voie respiratoire et digestive et son excrétion, qui est faible et très lente, est essentiellement urinaire. Le cadmium plasmatique est lié essentiellement à l'albumine. La demi-vie sanguine du cadmium est d'environ 100 jours. Il est rapidement distribué au foie où il induit la synthèse d'une protéine de transport de faible poids moléculaire : la métallothionéine (MT) avec laquelle il a une grande affinité. La formation de complexes Cd-MT neutralise les effets toxiques du cadmium. Le complexe Cd-MT est ensuite redistribué dans tous les organes, notamment dans

les reins. Le complexe Cd-MT est alors excrété après la filtration glomérulaire (12, 24, 56).

II.2.4. Effets toxiques du cadmium sur l'organisme

C'est le cadmium libre qui est à l'origine des effets toxiques observés. La diffusion facilitée du Cd^{2+} serait assurée par des canaux calciques potentiels-dépendant, le cadmium se comportant comme un analogue du calcium (24, 78).

Les manifestations cliniques des intoxications au cadmium dépendent de la voie d'exposition, de l'organe cible, mais surtout du type d'exposition (aiguë ou chronique). Les expositions aiguës sont généralement uniques (elles peuvent être récurrentes comme dans le cas de la fièvre des métaux) et d'intensité en général élevée (accidentelle ou volontaire), et les expositions chroniques sont, quant à elle, répétées dans le temps et d'intensité plus faible, ne conduisant pas à des symptômes immédiats (12).

Lors d'exposition aiguë, des vomissements souvent sanglants (associés à des douleurs abdominales intenses), des diarrhées et des myalgies peuvent être observés rapidement suite à l'ingestion de cadmium, et ce dès 3 mg (12, 24). Les pertes digestives dues aux vomissements et/ou aux diarrhées engendrent des troubles hydroélectrolytiques et une hypovolémie. Les troubles hémodynamiques sont responsables d'une insuffisance rénale aiguë, dus à la toxicité rénale directe du cadmium. Parfois, il existe une cytolyse hépatique et l'apparition d'oedèmes facio-tronculaires a été décrite. Lors d'intoxications massives, le patient décède en quelques heures dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire, d'acidose métabolique majeure et d'une coagulopathie de consommation (12).

L'inhalation de fumées d'oxyde de cadmium peut provoquer une fièvre d'inhalation et une pneumopathie chimique (irritation des voies respiratoires comprenant une toux sèche, une dyspnée et des douleurs rétrosternales s'accompagnant d'une fièvre, de céphalées, de myalgies et d'une hyperleucocytose) (12, 24). La fièvre des métaux (entité faisant partie des fièvres d'inhalation) est également connue sous les noms de

« fièvre du lundi » et « fièvre des fondeurs ou des soudeurs » ; en effet, ces deux professions sont les plus exposées aux fumées d'oxydes métalliques (12).

Quand l'intoxication au cadmium est chronique, c'est le rein qui est l'organe-cible (12, 24). Classiquement, il s'agit d'une néphropathie tubulaire proximale caractérisée par une fuite de protéines de faible poids moléculaire. L'atteinte tubulaire proximale est notamment associée à une enzymurie, une aminoacidurie, une glycosurie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie… La fuite phosphocalcique urinaire favorise la survenue de lithiase urinaire (12).

L'intoxication chronique au cadmium peut être également à l'origine d'une ostéomalacie et parfois d'une ostéoporose diffuse. La toxicité osseuse du cadmium serait la conséquence, d'une part, de la fuite rénale phosphocalcique et, d'autre part, de la perturbation par le cadmium du métabolisme de la 1,25 OH-vitamine D3 (forme active de la vitamine D) engendrant ainsi une diminution de l'absorption digestive du calcium, de la calcitonine (hormone thyroïdienne régulant le métabolisme osseux) aboutissant à une diminution de résorption osseuse, et de la PTH (hormone parathyroïdienne jouant un rôle dans le métabolisme phosphocalcique) aboutissant à une augmentation de résorption osseuse (12, 24).

L'inhalation d'aérosols particulaires de cadmium en milieu professionnel (travaux de soudure, fabrication de produits contenant du cadmium dans les usines…) peut être également à l'origine d'une irritation importante des voies respiratoires. Des cas de rhinite chronique, et d'altération de l'odorat (hyposmie voire anosmie) ont été décrits. Des cas de bronchopneumopathie chronique obstructive et d'emphysème pulmonaire ont été également rapportés (12, 24).

Certains auteurs rapportent un effet hypertenseur du cadmium chez l'animal, cependant les études épidémiologiques menées chez l'Homme en milieu professionnel n'ont pas réussi à le démontrer (12, 24).

Le CIRC classe le cadmium dans le groupe 1 (1993), c'est-à-dire comme cancérogène certain pour l'Homme et pour l'animal. Chez l'Homme, un excès de cancers bronchopulmonaires et prostatiques a été observé (12, 24). Deux autres sites ont été évoqués dans la littérature : le cancer du rein et du pancréas (12).

Des études expérimentales chez l'animal ont montré que le cadmium produit des atteintes testiculaires et diminue la fertilité chez les mâles. A fortes doses, le

cadmium produit des effets foetotoxiques et tératogènes chez plusieurs espèces de rongeurs. De tels effets n'ont pas été observés chez l'Homme (12, 24).

II.2.5. Hypothèses de l'influence du cadmium sur le développement dentaire

Chez les personnes exposées de façon chronique au cadmium, une pigmentation jaune de l'émail débutant au niveau du collet de la dent et s'étendant vers les bords libres a été mise en évidence. Ce phénomène, appelé dent jaune cadmique, est considéré comme étant le signe d'une imprégnation chronique au cadmium (12, 56). Des études menées *in vitro* et *in vivo* sur des rats, de l'émail bovin et de l'émail humain ont démontré la présence de cadmium dans les tissus dentaires minéralisés (20, 21, 90, 100, 101). La majeure partie de cadmium présent dans l'émail semble s'incorporer pendant le développement dentaire (100, 101). La concentration en cadmium dans les tissus dentaires minéralisés dépendrait de la dose et de la durée d'exposition pendant le développement dentaire (90, 100, 101). Etant donné que le cadmium est une molécule très toxique pour l'organisme (notamment au niveau du tissu osseux dont le processus de formation est proche de la dentine), que ce soit chez les animaux ou chez les hommes, la question est de savoir s'il pourrait avoir des effets néfastes sur le développement dentaire.

Seuls des études sur des animaux sont disponibles à ce sujet dans la littérature.

Katsuta et coll. (1996) ont recherché les effets du cadmium sur des incisives de rates ayant subi une ovariectomie (cette dernière renforçant les effets toxiques du cadmium chez les rats) (62). Ils ont injecté à ces rates différentes doses de cadmium en intraveineuse (1 ou 2 mg/kg), 5 jours par semaine, pendant 4, 8 ou 13 semaines. Trois groupes de 18 rates ont été formés (1 groupe « témoin » et 2 groupes exposés au cadmium). Les incisives ont été analysées histopathologiquement.

Dès 8 semaines, on observe des discolorations au niveau des incisives des rates exposées à 2 mg/kg de cadmium, contrairement aux rates « témoins » qui présentent la couleur habituelle des incisives (jaune-orangée). L'étude histopathologique des

incisives de rates exposées au cadmium a montré une destruction de l'organe de l'émail et la nécrose des odontoblastes. Les améloblastes sont plus petits que la normale et leurs cytoplasmes ne sont plus de couleur jaune-orangée. L'incidence et la sévérité de ces lésions augmentent avec la concentration en cadmium. La concentration de cadmium dans les incisives augmente avec la dose et la durée d'exposition, alors que la concentration en fer, responsable de la pigmentation naturelle de l'émail, diminue (les améloblastes laissent passer lors de la maturation de l'émail des pigments ferriques (48)). Le cadmium semble affecter la pigmentation de l'émail des incisives de rates en formation, soit en remplaçant directement le fer responsable de cette pigmentation dans le cytoplasme des améloblastes, soit indirectement en provoquant une anémie (d'où une carence en fer et une non pigmentation naturelle de l'émail) (62).

Figure 17 : Photographie représentant la différence de coloration des incisives entre une rate « témoin » (à gauche) et une rate exposée à 2 mg/kg de cadmium (à droite) (62)

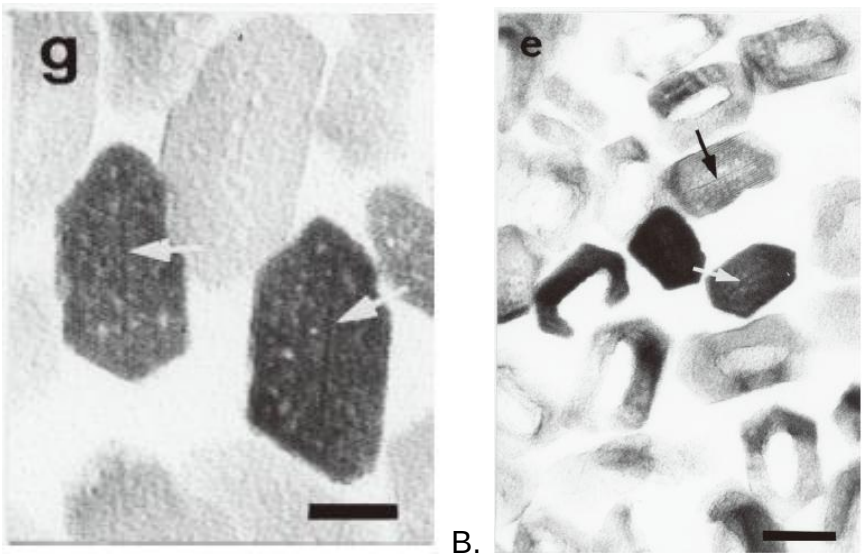
Wöltgens et coll. (1988) ont supposé que le cadmium pouvait inhiber l'activité de la phosphatase alcaline, une enzyme impliquée dans le processus de minéralisation de l'émail et de la dentine (114). Afin de vérifier cette hypothèse, ils ont utilisé des

germes de molaires de hamsters afin d'en extraire la phosphatase alcaline et ont évalué son activité en présence de différentes concentrations en ions cadmium dans le substrat (de 0 à 10-3 mol/L).

Les résultats montrent que le cadmium agit sur l'activité de la phosphatase alcaline en inhibant l'activité de la partie pyrophosphatase inorganique (PPi-ase) de l'enzyme. Cette partie est capable d'hydrolyser les pyrophosphates inorganiques, eux-mêmes inhibiteurs potentiels de la minéralisation. Plus la concentration en ions cadmium augmente, plus l'inhibition de l'activité PPi-ase est importante. Etant donné que la PPi-ase nécessite une liaison avec l'ion Zn^{2+}, le cadmium sous sa forme ionisée pourrait empêcher cette liaison en prenant la place de Zn^{2+} au niveau du site actif (114).

Kakei et coll. (2009) ont étudié la formation des cristaux d'hydroxyapatite dans l'émail de dents en développement de 15 rats âgés de 3 semaines exposés à 100 mg/L de cadmium pendant 5 semaines, afin de vérifier l'hypothèse qu'une exposition au cadmium pourrait causer des défauts de formation des cristaux d'hydroxyapatite (61).

L'analyse par microscopie électronique à transmission a révélé la présence de cristaux perforés en leur centre au sein de l'émail des dents des rats exposés au cadmium, contrairement à celui des rats « témoins » dont les cristaux sont intacts, indiquant que le processus de nucléation aurait pu être interrompu par le cadmium.



A. B.

Figure 18 : Aspect des cristaux d'hydroxyapatite de l'émail en formation d'un rat « témoin » (A) et d'un rat exposé au cadmium (B) au MET (61)

Les cristaux d'hydroxyapatite de l'émail du rat exposé au cadmium sont perforés en leur centre, contrairement au rat « témoin ».

L'analyse biochimique a montré une diminution remarquable de l'activité enzymatique de l'anhydrase carbonique dans l'émail immature d'incisives de rats exposés au cadmium, malgré le fait que la réduction quantitative de cette enzyme soit insignifiante.

L'anhydrase carbonique est une enzyme qui transforme le CO_2 en ion carbonate CO_3^{2-} en présence de molécules d'eau ($H_2O + CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_3^{2-} + 2\ H^+$). Les ions carbonates permettent de promouvoir la nucléation des cristaux en se liant aux ions magnésium, connus pour inhiber ce processus. Si la quantité d'ions carbonates est insuffisante, les ions magnésium restent au centre des cristaux et empêche leur nucléation. L'anhydrase carbonique est une métalloenzyme ; son activité nécessite la présence d'ions zinc (Zn^{2+}) comme cofacteurs. Etant donné qu'une exposition au cadmium semble diminuer l'activité de cette enzyme sans en réduire la synthèse, le cadmium doit certainement agir sous forme d'ion (Cd^{2+}) en remplaçant l'ion Zn^{2+} au niveau du site actif de l'enzyme, et ainsi empêcher son activité (61).

Gerlach et coll. (2000) ont étudié *in vitro* les effets du cadmium sur l'activité des protéinases de la matrice amélaire d'incisives de rats Wistar impliquées dans la

maturation de l'émail par analyse colorimétrique et par zymographie. L'analyse colorimétrique montre seulement une légère altération de l'activité protéolytique en présence de 0,3 mmol/L de cadmium ; cette altération n'est pas aussi évidente que pour le plomb. La zymographie montre à peine une inhibition de l'activité protéolytique par le cadmium, même à une concentration de 3 mmol/L. Malgré ses faibles résultats, les auteurs ont conclu que le cadmium pourrait (comme le plomb) inhiber l'activité protéolytique des protéinases de la matrice amélaire. Des études plus poussées sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse (45).

En conclusion, peu d'études ont été menées en ce qui concerne les effets du cadmium sur le développement dentaire. Les études sur des rongeurs ont permis d'émettre certaines hypothèses :

- d'une part, le cadmium semble affecter la pigmentation de l'émail en formation soit en remplaçant directement le fer responsable de cette pigmentation dans le cytoplasme des améloblastes, soit indirectement en provoquant une anémie,
- d'autre part, le cadmium semble pouvoir perturber la minéralisation des tissus dentaire. Il altérerait l'activité enzymatique de deux métalloenzymes impliquées dans la minéralisation de l'émail et la dentine, la phosphatase alcaline et l'anhydrase carbonique, en remplaçant l'ion Zn^{2+} au niveau des sites actifs.

D'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces hypothèses.

Auteur et année	Objet de l'étude	Modèles	Résultats	Conclusion(s)
Katsua et coll. (1996) (62)	Effets du cadmium sur la formation de l'émail	Incisives de rats	- discolorations au niveau des incisives des rates exposées à la plus forte dose de cadmium + destruction de l'organe de l'émail + améloblastes plus petits que la normale et absence de la couleur jaune-orangée habituelle des cytoplasmes - l'incidence et la sévérité de ces lésions augmentent avec la concentration en cadmium	Le cadmium affecte la pigmentation de l'émail des incisives de rates en formation
Wöltgens et coll. (1988) (114)	Effets du cadmium sur l'activité de la phosphatase alcaline	Germes de molaires de hamsters	- inhibition de l'activité de la partie pyrophosphatase inorganique (PPi-ase) de la phosphatase alcaline - plus la concentration en ions cadmium augmente, plus l'inhibition de l'activité PPi-ase est importante	Le cadmium inhibe l'activité de la phosphatase alcaline et perturbe la minéralisation dentaire
Kakei et coll. (2009) (61)	Effets du cadmium sur la formation des cristaux d'hydroxyapatite et sur l'activité de l'anhydrase carbonique	Email de dents en développement de rats	- présence de cristaux perforés en leur centre au sein de l'émail des dents des rats exposés au cadmium, contrairement à celui des rats « témoins » dont les cristaux sont intacts - diminution de l'activité enzymatique de l'anhydrase carbonique dans l'émail immature d'incisives de rats exposés au cadmium	Le cadmium interrompt le processus de nucléation des cristaux d'hydroxyapatite en perturbant l'activité de l'anhydrase carbonique
Gerlach et coll. (2000) (45)	Effets du cadmium sur l'activité des protéinases de la matrice amélaire impliquées dans la maturation de l'émail	Incisives de rats Wistar	- légère altération de l'activité protéolytique en présence de cadmium (résultat moins concluant qu'avec le plomb)	Le cadmium pourrait inhiber l'activité protéolytique des protéinases de la matrice amélaire

Tableau 6 : Récapitulatif des études expérimentales recherchant les effets du cadmium sur le développement dentaire chez l'Animal

II.2.6. Le cadmium : facteur de risque du développement carieux ?

Trois études retrouvées dans la littérature ont recherché un lien entre une exposition au cadmium et le développement carieux.

Chez l'Homme, Arora et coll. (2008) ont recherché un lien entre une exposition environnementale au cadmium et la présence de caries chez 2956 enfants âgés de 6 à 12 ans dans une étude transversale (Niveau 4 - Grade C). Ils ont examiné des données de la «Third Nationale Health and Nutrition Examination Survey», une enquête nationale menée entre 1988 et 1994 aux Etats-Unis. Les auteurs ont noté une association positive, bien que statistiquement peu significative, entre l'exposition au cadmium et la présence de caries au niveau des dents temporaires, mais non au niveau des dents permanentes. Cette association est plus significative chez les enfants avec un tabagisme passif faible. Les auteurs ont conclu à un possible lien entre une exposition au cadmium et une augmentation du risque d'apparition de lésions carieuses mais uniquement au niveau des dents temporaires (16).

Chez l'Animal, Shearer et coll. (1980) ont réalisé deux études chez le rat afin d'étudier le lien entre le cadmium et l'apparition de lésions carieuses (100, 101). Leurs résultats montrent :

- qu'une exposition au cadmium au cours du développement dentaire semble avoir un effet cariogène chez les rats (le taux de caries est proportionnel à la quantité de cadmium administrée chez les rats femelles) et semble réduire les effets cariostatiques du fluor. Ces phénomènes pourraient être la conséquence des effets néfastes du cadmium sur la minéralisation des tissus dentaires, rendant l'émail et la dentine plus fragiles et ainsi plus susceptibles à la carie. En effet, la quantité de cadmium dans l'émail et la dentine, mesurée par absorption atomique, augmente avec la quantité de cadmium administrée. Les auteurs ont aussi émis l'hypothèse que le cadmium pourrait favoriser l'implantation et la multiplication des bactéries cariogènes, ou qu'il modifierait les propriétés physiques ou chimiques de l'émail au point de rendre le fluor moins efficace (100).

- qu’une exposition post-éruptive au cadmium ne semble pas favoriser l’apparition des caries, malgré la présence de cadmium au sein des tissus dentaires minéralisés. L’ajout de 30 ou 50 ppm de cadmium dans l’eau fluorée n’a pas d’influence sur les propriétés cariostatiques du fluor. La quantité de cadmium dans l’émail et la dentine augmente avec la dose de cadmium administrée (101).

Il y a peu donc d‘études s‘intéressant au cadmium comme facteur de risque de développement carieux, que ce soit chez les animaux ou chez les hommes. Chez ces derniers, le lien reste difficile à mettre en évidence ; en effet, différents facteurs jouent sur la présence ou non des lésions carieuses. De plus, certaines données essentielles sont difficiles à collecter telles que la période et la durée de l’exposition par exemple. Chez les animaux, le lien est plus évident, cependant le nombre d’études reste faible pour pouvoir affirmer cette hypothèse.

III/ La fumée de tabac

La fumée de tabac constitue l'un des polluants atmosphériques les plus répandus dans l'environnement intérieur (80). Elle est connue pour avoir des effets néfastes sur la santé, que ce soit chez les fumeurs (tabagisme actif : fumée inspirée directement à partir de la cigarette) ou les non-fumeurs (tabagisme passif : fumée rejetée par les fumeurs après inspiration et fumée s'échappant de la cigarette) (46, 70). La question est de savoir si elle pourrait avoir des effets néfastes sur les tissus dentaires minéralisés.

III.1. Composition chimique de la fumée de tabac

La formation de la fumée de tabac à partir d'une cigarette allumée résulte d'un processus physico-chimique très complexe. Cette fumée, contenant plus de 4700 produits chimiques, peut être définie comme un aérosol dynamique en mouvement constitué d'une phase vapeur ou gazeuse et d'une phase liquide dispersée en fines gouttelettes (phase particulaire). La phase particulaire est un colloïde constitué essentiellement d'eau (15 à 20%), de goudron, d'une phase organique (nicotine, hydrocarbures : aliphatiques insaturés, aromatiques polycycliques non halogénés (HAP), oxygénés, PCDD…) et de métaux (plomb, cadmium, mercure, strontium, polonium). La phase gazeuse est essentiellement constituée de composés inorganiques contenus dans l'air (azote, oxygène, dioxyde et monoxyde de carbone…) et de composés organiques volatils (hydrocarbures : aliphatiques insaturés, aromatiques monocycliques, acide cyanhydrique…) (1).

La composition chimique de la fumée de cigarette comporte des éléments constants présents à des teneurs variables en fonction du type de tabac, du type de cigarette, de la présence d'additifs et de la manière de fumer (1). Le tableau qui suit énumère les éléments principaux retrouvés dans la fumée des différents types de cigarettes.

Composés	Phase vapeur	Phase particulaire
Composés inorganiques		
Azote	62 % (composant de l'air)	
Oxygène	13 % (composant de l'air)	
Dioxyde de carbone	14 %	
Monoxyde de carbone	4 % (composant de l'air)	
Argon	+	
Hydrogène	+	
Eau	1 %	15 %
Ammoniac	+	
NO, NO_x (NO_2 + NO)	+	
Nitrates (additif ou résidu agricole)		
Sulfure d'hydrogène	+	
Métaux		
Pb		+
Hg	+	+
Cd		+
^{210}Po		+
Sr		+
Composés organiques		
Hydrocarbures		15 %
Aliphatiques saturés	méthane, alkanes volatils	

Composés	Phase vapeur	Phase particulaire
Aliphatiques insaturés	alkènes volatils, isoprène, butadiène, acétylène…	limonène, terpènes divers, cyclotènes, n-hentriacontaine ($nC_{31}H_{64}$) néophytadiènes
Aromatiques monocycliques	hydrocarbures aromatiques volatils, benzène, toluène, styrène…	
Aromatiques polycycliques		hydrocarbures aromatiques polynucléaires, naphtalènes, naphtalènes divers, phénanthrène, anthracènes, fluorènes, pyrènes, fluoranthrènes
Hydrocarbures oxygénés		
Alcools, esters, stérols	méthanol, divers alcools volatils	solanésol, stérols
Phénols		3 % phénol, phénols divers, catéchols, catéchols divers, dihydroxybenzènes divers, polyphénols divers, quinone, scopolétine
Aldéhydes et cétones	formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine, diverses cétones volatiles	
Acides	acides formique, acétique, propionique, formiate de méthyle, divers acides volatils	9 % acides palmitique, oléique, linoléique, linolénique, lactique…
Glucides		+
Hétérocycles oxygénés		
Furanne et dérivés	furane, dérivés volatils	benzofuranes
Dioxines		+
Hydrocarbures azotés		3 %
Amines aliphatiques	méthylamine, diverses amines aliphatiques volatiles	
Amines aromatiques		+

Composés	Phase vapeur	Phase particulaire
Nitriles	acide cyanhydrique, acrylonitrile, divers nitriles volatils	
Nitrosamines	+	+ N-nitrosonornicotine N-nitrosoanabasine N-nitrosoanatabine 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol
Aza-arènes		+
Hétérocycles		
Pyrrole	pyrrole, pyrrolidine, N-méthyl-pyrrolidine	
Indole		indole, skatole, indoles divers
Pyridine	pyridine, picolines, 3-vinylpyridine, divers dérivés volatils	quinolines
Pyrazine	pyrazines volatiles	nicotine, nornicotine, anatabine, anabasine, cotinine, harmane, norharmane, cigatins A et B* bipyridils...
Alcaloïdes		6 %
Résidus agricoles		
Pigments		3 %
Humectants		9 %
Goudron		
Autres		16 %

Tableau 7 : Composition chimique principale de la fumée de cigarette (1)

Parmi toutes ces substances, certaines sont plus nocives que d'autres pour l'organisme telles que la nicotine, le goudron et le monoxyde de carbone qui représentent à eux seuls 90% de la composition du tabac (1). Les métaux lourds et les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents sont aussi toxiques. Ayant déjà développé les PCDD, les HAP et les métaux lourds dans les parties précédentes, nous nous concentrerons dans cette partie plus particulièrement sur la nicotine.

La nicotine, de formule chimique de C10H14N2, fait partie de la famille des alcaloïdes nicotiniques qui sont des molécules organiques d'origine végétale de caractère alcalin, dérivant des acides aminés et ayant généralement des propriétés pharmacologiques puissantes. Elle est naturellement présente dans les feuilles de tabac et permet de protéger la plante contre les insectes. La nicotine est composée d'un noyau pyridine et un cycle N-méthyl-pyrrolidine (1, 111).

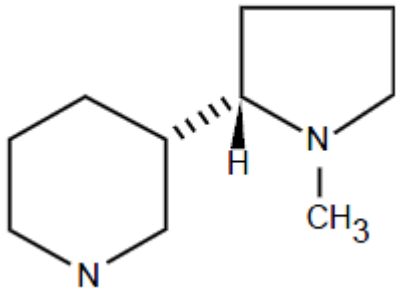


Figure 19 : Représentation de la formule de la nicotine (1)

En fumant une cigarette, le fumeur absorbe entre 1 à 3 mg de nicotine. En milieu alcalin, elle est rapidement absorbée à travers les muqueuses buccale et nasale en raison de la finesse de leurs épithéliums et de leurs abondantes irrigations sanguines. Dans les poumons, elle est aussi rapidement absorbée par la circulation systémique. La nicotine atteint le cerveau en 9 à 19 secondes. Elle est ensuite rapidement distribuée dans l'ensemble du corps. A pH physiologique (pH = 7,4), environ 31 % de la nicotine est sous forme non ionisée et traverse aisément et rapidement les membranes. La demi-vie d'élimination de la nicotine est d'environ 2 heures, mais elle présente une grande variabilité interindividuelle (1 à 4 heures) (1, 74).

La nicotine est en grande partie responsable de la dépendance au tabac. En effet, elle est particulièrement addictive car elle atteint rapidement le cerveau. Elle se fixe à certains récepteurs cholinergiques, appelés récepteurs nicotiniques, et stimule les systèmes de récompense en modulant la libération de nombreux neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, sérotonine, GABA, glutamate). La nicotine a donc un effet psychoactif et stimule à court terme la mémoire, les facultés psychomotrices et la

concentration, tout en atténuant la sensation de faim et en favorisant la bonne humeur (74).

III.2. Les effets néfastes de la fumée de tabac sur la santé

Le tabagisme est la principale cause de mort évitable dans le monde selon l'OMS, estimant le nombre de décès par an à 6 millions, dont 600000 à cause du tabagisme passif. Il y a près de 23 maladies liées au tabac (46).

Qu'il soit actif ou passif, le tabagisme est un des principaux facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires. Il est responsable, sur le plan mondial, de plus de 10% de l'ensemble des décès d'origine cardio-vasculaire. En effet, il favorise la formation de plaques d'athérome qui se déposent sur les artères et les obstruent partiellement, voire même totalement, pouvant provoquer ainsi la survenue d'infarctus du myocarde, d'artériopathies oblitérantes périphériques (thromboses des membres inférieurs), et d'accidents vasculaires cérébraux. Il peut modifier les niveaux lipidiques, diminuer la fibrinolyse, augmenter les niveaux de fibrinogène et changer les fonctions endothéliales et plaquettaires, lesquels sont reconnus comme des facteurs de risque pour l'athérosclérose. Il est aussi responsable de vasoconstrictions périphérique et coronarienne qui augmentent la pression artérielle et le risque de la survenue des maladies cardio-vasculaires citées précédemment (46, 70).

Les tabagismes actif et passif peuvent avoir des conséquences non malignes sur la santé respiratoire. Le dépôt des particules et des gaz de la fumée de cigarette dans les poumons affecte leurs défenses. La perte de volume expiratoire maximal (VEM) attribuable au tabagisme est d'environ 13 ml par année et est liée au nombre de cigarettes fumées, causant alors l'apparition de bronchopneumopathie obstructive chronique et d'asthme. En ce qui concerne les effets respiratoires non-cancéreux du tabagisme passif, il existe un risque 2 fois plus élevé de symptômes respiratoires comme la respiration sifflante, la dyspnée, la toux et le flegme associé à l'exposition environnementale de la fumée de tabac (46).

La nicotine n'est probablement pas cancérigène mais elle augmente la fréquence cardiaque, la puissance de contraction du cœur et la tension artérielle. Elle accélère la fréquence respiratoire et diminue la profondeur respiratoire en gênant le transport de l'oxygène. Elle provoque des troubles circulatoires, mobilise le glucose sanguin, augmente la production de sucs gastriques et l'activité intestinale et stimule le métabolisme général (1, 46).

La fumée de tabac contient 60 composants connus pour être cancérigènes, co-cancérigènes ou promoteurs de tumeurs tels que les HAP et les nitrosamines spécifiques du tabac. Les fumeurs sont 3 fois plus susceptibles de développer un cancer que les non-fumeurs (46).

Le cancer du poumon est la première maladie associée au tabagisme actif. Le CIRC a montré de façon décisive le lien causal du tabagisme dans le cancer des voies respiratoires et de l'appareil digestif supérieur, c'est-à-dire des cancers de la bouche, du larynx, du pharynx et de l'œsophage. Le risque relatif de ces cancers attribuable au tabagisme est plus élevé que celui de tous les autres sites de cancer, excepté pour le cancer du poumon. Il représente aussi une cause majeure des cancers du pancréas, de la vessie et des reins. La leucémie, le lymphome, ainsi que les cancers de l'estomac, du foie, de l'anus, de la vulve, du pénis, de l'utérus et de la prostate peuvent être associés au tabagisme actif mais à moindre mesure (46).

En ce qui concerne le tabagisme passif, l'augmentation du risque de développer un cancer du poumon varie de 15 à 77 %. Le risque pour les autres cancers se révèle être faible, excepté pour les cancers des sinus maxillaires et nasaux (46).

Le tabagisme actif maternel, et peut-être même le tabagisme passif, est responsable de nombreuses complications de la grossesse et expose la santé de l'enfant à naître à différents risques. Le tabagisme est associé à un taux plus élevé d'infertilité chez la femme (le tabac semble réduire le niveau d'œstrogène en circulation et conduit à une ménopause précoce). Les femmes qui fument pendant la phase de fécondation ou pendant la grossesse présentent un taux plus élevé d'avortements spontanés et de complications telles que les grossesses ectopiques, la déchirure placentaire ou la rupture prématurée de la poche des eaux (37, 46, 70).

Les risques intra-utérins consécutifs au tabagisme maternel (actif et passif) sont divers. Il semblerait que le tabac puisse entraîner un retard de croissance intra-utérine ; en effet, le poids, la taille et le périmètre crânien de naissance sont diminués de façon significative et proportionnellement à la quantité de cigarettes consommée quotidiennement (37, 46, 70).

Le tabagisme maternel entraînerait aussi un déficit de la maturation pulmonaire avec un taux plus élevé de maladies pulmonaires obstructives postnatales, un taux augmenté de différentes maladies congénitales (maladies cardiaques, malformations des reins ou encore fentes labio-palatines), un risque plus élevé de mort subite du nouveau-né et de bronchite asthmatiforme, des déficits du développement psychique et de la maturité sociale (37, 46, 70).

Pour certains de ces troubles, l'influence précise du tabagisme pendant la grossesse et la petite enfance n'est pas encore complètement élucidée. L'effet toxique du monoxyde de carbone, diminuant le taux d'oxygène dans le sang de la mère fumeuse, et l'effet vasoconstricteur de la nicotine sur les artères du placenta et l'artère ombilicale contribuerait à la mauvaise oxygénation du fœtus. De nombreuses substances carcinogènes et mutagènes contenues dans la fumée de cigarette traversent la barrière placentaire et peuvent concourir aux troubles cités précédemment (70).

III.3. Hypothèses de l'influence de la fumée de tabac sur le développement dentaire

III.3.1. Effets de la nicotine sur le développement dentaire

Différentes études sont retrouvées dans la littérature en ce qui concerne les effets de la nicotine sur le développement dentaire.

- <u>La nicotine perturbe la morphogenèse dentaire</u>

Chowdhury et coll. (2000) ont recherché chez des rats si une exposition à la nicotine pendant le développement dentaire pouvait avoir un impact sur la taille et la

morphologie des dents (36). L'étude compte 48 rats (19 femelles, 29 males) exposés à la nicotine (injection journalière) pendant et après le cycle fœtal et 51 rats « témoins » (22 femelles, 29 males). Les diamètres mésio-distaux et vestibulo-linguaux des 1ères molaires maxillaires ont été mesurés à l'aide d'un numériseur tridimensionnel à haute résolution.

La plupart des rats exposés à la nicotine ont des molaires de plus petites tailles par rapport aux rats « témoins ». Une diminution moyenne de 13% a été calculée entre les femelles exposées à la nicotine et les femelles « témoins », tandis qu'entre les males exposés à la nicotine et les males « témoins », la diminution moyenne est de 7%. La face occlusale est la plus concernée. Cette diminution de la taille des molaires est en corrélation avec la diminution de la taille corporelle des rats exposés à la nicotine.

L'asymétrie des molaires est plus importante chez les rats exposés à la nicotine par rapport au rats « témoins ». Cet effet semble se manifester plus particulièrement chez les femelles.

La nicotine semble affecter la morphologie des molaires chez les rats et diminuer leur taille, cependant les mécanismes d'action ne sont pas encore élucidés (36).

- <u>La nicotine perturbe la formation de la dentine et de l'émail</u>

Khan et coll. (1981) ont recherché *in vitro* les effets de doses croissantes de nicotine (78 à 312 µg/ml) sur des germes de 1ères molaires de souris E18 (65).

Les germes dentaires « témoins » non traités présentent une croissance normale. Les germes traités avec 78 µg/ml de nicotine sont peu affectés, alors que les doses plus élevées de sulfate de nicotine provoquent des lésions cellulaires conséquentes. En effet :

- au niveau de l'émail, une diminution, voire une disparition de la matrice extracellulaire amélaire et des nécroses cellulaires dans la couche épithéliale interne sont observées,
- la membrane basale est partiellement rompue dans certaines zones,
- au niveau de la dentine, la production de prédentine est nettement limitée car des foyers cellulaires nécrotiques sont présents dans l'ectomésenchyme et touchent dans certains cas la couche odontoblastique,
- les germes sont de plus petites tailles par rapport aux germes « témoins ».

Une récupération complète est observée au niveau des germes si on arrête l'exposition à la nicotine.

La nicotine semble donc affecter *in vitro* l'amélogenèse et la dentinogenèse ; la toxicité augmente avec la dose reçue et le temps d'exposition (65).

Yanagita et coll. (2008) ont recherché *in vitro* les effets de la nicotine sur la minéralisation de la dentine secondaire et tertiaire (115). Ils ont isolé des cellules pulpaires humaines provenant de 1ères prémolaires extraites pour des raisons orthodontiques, et les ont placé dans trois milieux de culture différents : un milieu « témoin », un milieu contenant 10 nmol/L de nicotine et un milieu contenant 1 mmol/L de nicotine. Ils ont recherché l'expression d'ARNm des sous-unités des récepteurs nicotiniques au sein de ces cellules par RT-PCR ainsi que l'expression des protéines de la matrice extracellulaire, et ont examiné l'activité de la phosphatase alcaline et la formation des calcosphérites.

Les résultats montrent :

- une expression des récepteurs nicotiniques au niveau des cellules de la pulpe,
- une diminution de l'expression de la DMP-1 et de la BSP (des protéines essentielles à la minéralisation de la prédentine) pour une exposition à une forte dose de nicotine,
- une inhibition de l'activité de la phosphatase alcaline au niveau des cellules exposées à la nicotine ainsi qu'une diminution de la formation de calcosphérites.

Cette étude suggère donc que la nicotine serait capable d'inhiber la synthèse et la minéralisation de la dentine chez les fumeurs, probablement via les récepteurs nicotiniques, et ainsi réduirait la synthèse de dentine secondaire et de dentine réactionnelle (la concentration de nicotine dans la pulpe dentaire d'un fumeur serait comprise entre 10 et 1000 nmol/L) (115).

En conclusion, la nicotine semble perturber le développement dentaire en agissant :

- d'une part sur la morphogenèse, en modifiant la morphologie des dents et en diminuant leur taille,
- d'autre part sur la dentinogenèse et l'amélogenèse, en limitant la formation et la minéralisation de la dentine et de l'émail.

Auteur et année	Objet de l'étude	Modèles	Résultats	Conclusion(s)
Chowdhury et coll. (2000) (36)	Effets de la nicotine sur le développement dentaire	Molaires de rats	- molaires de plus petites tailles chez les rats exposés à la nicotine par rapport aux rats « témoins » - asymétrie des molaires plus importante chez les rat exposés à la nicotine par rapport au rats « témoins »	La nicotine affecte la morphologie et la taille des molaires chez les rats
Khan et coll. (1981) (65)	Effets de la nicotine sur le développement dentaire	Germes de 1ères molaires de souris	- diminution, voire disparition de la matrice extracellulaire amélaire + nécroses cellulaires dans la couche épithéliale interne - membrane basale partiellement rompue dans certaines zones - production de prédentine nettement limitée car foyers cellulaires nécrotiques présents dans l'ectomésenchyme - germes exposés de plus petites tailles par rapport aux germes « témoins »	La nicotine affecte l'amélogenèse et la dentinogenèse ; la toxicité augmente avec la dose reçue et le temps d'exposition
Yanagita et coll. (2008) (115)	Effets de la nicotine sur la minéralisation de la dentine secondaire et tertiaire	Cellules pulpaires humaines provenant de 1ères prémolaires	- expression des récepteurs nicotiniques au niveau des cellules de la pulpe - diminution de l'expression de la DMP-1 et de la BSP pour une exposition à une forte dose de nicotine - inhibition de l'activité de la phosphatase alcaline au niveau des cellules exposées à la nicotine et diminution de la formation de calcosphérites	La nicotine inhibe la synthèse et la minéralisation de la dentine chez les fumeurs, probablement via les récepteurs nicotiniques, et réduit la synthèse de dentine secondaire et de dentine réactionnelle

Tableau 8 : Récapitulatif des études expérimentales recherchant les effets de la nicotine sur le développement dentaire chez l'Animal

III.3.2. Effets de la fumée de tabac sur le développement dentaire

Différentes études trouvées dans la littérature ont été menées chez l'Homme et l'animal en ce qui concerne les effets de la fumée de tabac sur le développement dentaire.

a) Hypothèses des effets de la fumée sur l'organe dentaire chez l'Homme

Kieser et coll. (1994) ont recherché dans une étude transversale (Niveau 4-Grade C) les effets du tabagisme maternel pendant la grossesse (actif et passif) sur le développement dentaire. Ils ont examiné les radiographies panoramiques de 203 enfants d'origine caucasienne, âgés de 7 à 10 ans, afin d'évaluer leur développement dentaire (66). Quatre groupes ont été étudiés : un groupe témoin A dans lequel aucun des parents n'a fumé pendant la grossesse, un groupe B dans lequel les mères ont fumé au moins 20 cigarettes par jour pendant la grossesse, un groupe C dans lequel les pères ont fumé au moins 20 cigarettes par jour pendant la grossesse, et un groupe D dans lequel les deux parents ont fumé au moins 20 cigarettes par jours. Les enfants n'ont pas de maladies congénitales, sont tous nés à terme, avaient à la naissance un poids corporel dans les normes et ne semblent pas avoir été exposés à l'alcool ou aux drogues pendant la grossesse de leurs mères. Dans chaque cas, l'âge dentaire (déterminé selon la méthode de Moorrees) a été comparé à l'âge civil des enfants.

L'analyse multivariée a révélé une différence significative entre l'âge dentaire et l'âge civil des enfants du groupe D ; une réduction de 35% de la maturation dentaire a été notée, soit l'équivalent à peu près de 4 mois de retard. Les dents les plus affectées sont les 2èmes prémolaires maxillaires et les 1ères prémolaires mandibulaires, et les moins affectées sont les incisives centrales maxillaires et mandibulaires. Le tabagisme maternel semble donc retarder le développement dentaire (66).

Heikkinen et coll. (1992, 1994) ont étudié dans deux études de cohorte (Niveau 2 - Grade B) les effets du tabagisme maternel sur le développement dentaire des enfants (51, 52). Cette étude comprend 2159 enfants ayant été enregistrés à la «National Institute of Neurological Disorders and Stroke» (NINDS) aux Etats-Unis au début des années soixante. Les antécédents médicaux des mères et des enfants avaient été enregistrés dès le début de la grossesse et jusqu'à ce que l'enfant ait atteint l'âge de 7 ans, incluant les habitudes tabagiques de la mère pendant cette période. Trois groupes ont été formés : un groupe témoin (groupe 1) dont les mères n'ont pas fumé pendant la grossesse (52% des enfants), un groupe 2 dont les mères ont fumé 1 à 19 cigarettes par jour, et un groupe 3 dont les mères ont fumé 20 cigarettes par jour ou plus. Le sexe et l'origine ethnique ont été considérés comme des facteurs de confusion, c'est-à-dire des facteurs pouvant influencer le développement dentaire (50% de filles et 50% de garçons, 40% d'enfants blancs et 60% d'enfants noirs). Des examens dentaires ainsi que des empreintes à l'alginate ont été réalisés lorsque les enfants étaient âgés entre 6 et 12 ans.

Une première étude a été menée en 1992 afin de déterminer si le tabagisme maternel peut avoir des effets sur la formation des couronnes des dents temporaires (51). Les dimensions mésio-distales et vestibulo-linguales/palatines ont été mesurées au niveau des molaires temporaires maxillaires et mandibulaires des modèles en plâtre, hormis les molaires abrasées, cariées et restaurées, grâce à un dispositif électronique. Les résultats ont montré une réduction mineure de la taille des couronnes des 2èmes molaires temporaires (2 à 3%) dans certaines dimensions chez les enfants du groupe 2 et 3 (en général, les filles noires ont une légère réduction de la dimension vestibulo-linguale, alors que les filles blanches ont plutôt une réduction de la dimension mésio-distale). Les filles semblent être plus touchées que les garçons (les garçons les plus atteints sont du groupe 3), et les enfants noirs plus que les enfants blancs. Cependant, les différences ne sont pas significatives. Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que la période du développement dentaire diffère entre les différentes ethnies et entre les sexes ; en effet, le développement dentaire chez les filles débuterait un peu plus tôt que chez les garçons. De ce fait, pour le même âge, la période critique de sensibilité de la croissance et de la différenciation dentaire à la fumée de tabac serait différente entre les blancs et les noirs, et entre les filles et les garçons. Ces différences n'étant pas significatives dans cette étude, les auteurs ont conclu que l'influence du tabagisme maternel pendant la

grossesse serait moins importante sur la taille des dents que sur le poids corporel (51).

Une deuxième étude a été menée en 1994 afin de déterminer si le tabagisme maternel pouvait avoir des effets sur la taille des couronnes des dents permanentes (52). L'étude a été menée de la même façon que la précédente (cette fois-ci, toutes les dents ont été mesurées) et avec les mêmes sujets.

Une réduction, similaire à celle observée au niveau des molaires temporaires, a été trouvée au niveau des 1ères molaires ainsi qu'au niveau de la dimension mésio-distale des incisives permanentes, en relation avec le sexe, l'origine ethnique des enfants et les habitudes tabagiques des mères ; en effet, en général, les enfants noirs sont plus touchés que les enfants blancs, les filles sont plus touchées que les garçons et les enfants du groupe 3 sont plus touchées que les autres. Les données concernant le poids corporel et le périmètre crânien des enfants à la naissance ont été récoltées afin de les comparer à la taille des dents : parmi les enfants dont les mères ont fumé pendant leur grossesse, ceux ayant eu un faible poids corporel à la naissance ont relativement plus de dents de petites tailles par rapport aux autres.

Les 2èmes molaires temporaires, les 1ères molaires et les incisives permanentes semblent être les plus touchées. Etant donné que leurs périodes de formation se suivent (les 2èmes molaires sont les dernières dents temporaires à se former et les 1ères molaires et les incisives sont les premières dents permanentes à apparaître), les auteurs ont conclu à l'existence d'une période critique de sensibilité pour les filles s'étalant de la 24ème à la 28ème semaine de grossesse. Ils ont également suggéré que le tabagisme maternel pendant la grossesse pourrait avoir un effet sur la croissance globale du corps et du crâne, affectant de ce fait le poids corporel, le périmètre crânien et la taille des dents. Cette hypothèse est appuyée par les études de Gyulavari (1966) et de Bailit et coll. (1968), qui ont observé le fait que les enfants nés avec un faible poids corporel présentent un retard au niveau de leur développement dentaire, et celle de Bailit et Sung (1968) qui ont montré que les enfants nés avec un poids corporel important ont un développement dentaire légèrement avancé (51).

D'après ces études, le tabagisme maternel pendant la grossesse pourrait avoir un impact sur le développement dentaire chez les hommes, cependant il est encore difficile de le confirmer étant donné que les effets ne sont pas flagrants (51, 52).

Auteur et année	Objet de l'étude	Population	Effectif	Age	Résultats	Conclusion(s)
Kieser et coll. (1994) (66)	Effets du tabagisme maternel (actif et passif) pendant la grossesse sur le développement dentaire	Caucasienne	203	7 à 10 ans	- différence significative entre l'âge dentaire et l'âge civil des enfants du groupe le plus exposé à la fumée de tabac ; réduction de 35% de la maturation dentaire, soit à peu près de 4 mois de retard	Le tabagisme retarde le développement dentaire
Heikkinen et coll. (1992) (51)	Effets du tabagisme maternel pendant la grossesse sur le développement des dents temporaires	Etats-Unis	2159	6 à 12 ans	- réduction mineure de la taille des couronnes des 2èmes molaires temporaires (2 à 3%) dans certaines dimensions chez les enfants les plus exposés à la fumée de tabac - filles plus touchées que garçons et enfants noirs plus touchés que enfants blancs	- L'influence du tabagisme maternel pendant la grossesse serait moins importante sur la taille des dents que sur le poids corporel - L'influence dépend de la dose d'exposition, du sexe et de l'origine ethnique
Heikkinen et coll. (1992) (52)	Effets du tabagisme maternel pendant la grossesse sur le développement des dents permanentes	Etats-Unis	2159	6 à 12 ans	- réduction mineure de la taille des couronnes des incisives et des 1ères molaires permanentes (2 à 3%) dans certaines dimensions chez les enfants les plus exposés à la fumée de tabac - filles plus touchées que garçons et enfants noirs plus touchés que enfants blancs - pour les enfants dont les mères ont fumé pendant leur grossesse : ceux ayant eu un faible poids corporel à la naissance ont relativement plus de dents de petites tailles par rapport aux autres	- Le tabagisme maternel pendant la grossesse perturbe la croissance globale du corps, y compris les dents - Son influence dépend de la dose d'exposition, du sexe et de l'origine ethnique

Tableau 9 : Récapitulatif des études épidémiologiques recherchant les effets de la fumée de tabac sur le développement dentaire chez l'Homme

b) Effets de la fumée de tabac sur le développement dentaire chez les animaux

Dong et coll. (2011) ont étudié les effets du tabagisme passif de rates en gestation sur la morphologie et la minéralisation des tissus dentaires de leurs progénitures (39). Les rates ont été réparties au hasard dans deux groupes différents : 30 dans le groupe « témoin » et 30 dans le groupe exposé passivement à la fumée de tabac. Ces dernières ont été placées dans un dispositif dans lequel leurs est administrée de la fumée de tabac pendant 2 heures, deux fois par jour jusqu'à la naissance de leurs progénitures. La morphologie des dents a été analysée à E20, D3 et D10 par microscopie photonique, l'épaisseur et le volume des tissus durs des 1ères molaires mandibulaires par micro-tomographie assistée par ordinateur, leur densité minérale et le ratio nombre d'atomes de calcium/ nombre d'atomes de calcium + nombre d'atomes de phosphore (Ca/P+Ca) par microscopie électronique à balayage et spectroscopie dispersive de rayons X.

Tout d'abord, les analyses ont montré un retard de développement dentaire chez les progénitures des rates exposées à la fumée de tabac par rapport aux progénitures « témoins ». En effet, à E20, une fine couche de prédentine est présente au niveau des échantillons issus des progénitures « témoins », et les odontoblastes et les améloblastes sont différentiés, ce qui n'était pas le cas de 54% des échantillons issus des progénitures des rates exposées à la fumée de tabac. A D3, les tissus durs des échantillons « témoins » ont épaissi au niveau des cuspides et sont intègres. Les échantillons issus du groupe exposé à la fumée de tabac présentent leurs améloblastes et leur odontoblastes totalement différenciés mais les tissus durs localisés au niveau des cuspides ne sont pas encore intègres chez 45% des échantillons. A D10, le réticulum étoilé des échantillons « témoins » a disparu, les couronnes sont totalement formées, alors qu'au niveau des échantillons du groupe exposé à la fumée de tabac, le réticulum étoilé est encore présent et la formation des couronnes reste incomplète. Ces résultats sont cohérents avec ceux trouvés dans les études menées par Saad et coll. (1990) et Gartner et coll. (1997) qui ont exposé des rates en gestation à la nicotine. Dans la première étude, lorsque les dents des ratons « témoins » sont à la fin du stade de la cloche, les dents des ratons exposés à la nicotine sont encore au stade de la cupule. Dans la deuxième étude,

lorsque les dents des ratons « témoins » sont à la fin de la cloche dentaire, les dents des ratons exposés à la nicotine sont encore au début de ce stade.

Ensuite, une différence significative de l'épaisseur des tissus dentaires minéralisés à D10 et de leur volume à D3 et D10 a été mise en évidence entre le groupe « témoin » et le groupe exposé à la fumée de tabac (les tissus dentaires des rats exposés sont plus fins et moins volumineux).

Enfin, une diminution significative de la densité minérale et de la valeur moyenne du rapport Ca/P+Ca des tissus dentaires minéralisés a été observée dans le groupe exposé à la fumée de tabac par rapport au groupe témoin à D3 et D10.

Le tabagisme passif maternel semble pouvoir affecter le développement dentaire des rats quantitativement et qualitativement (39).

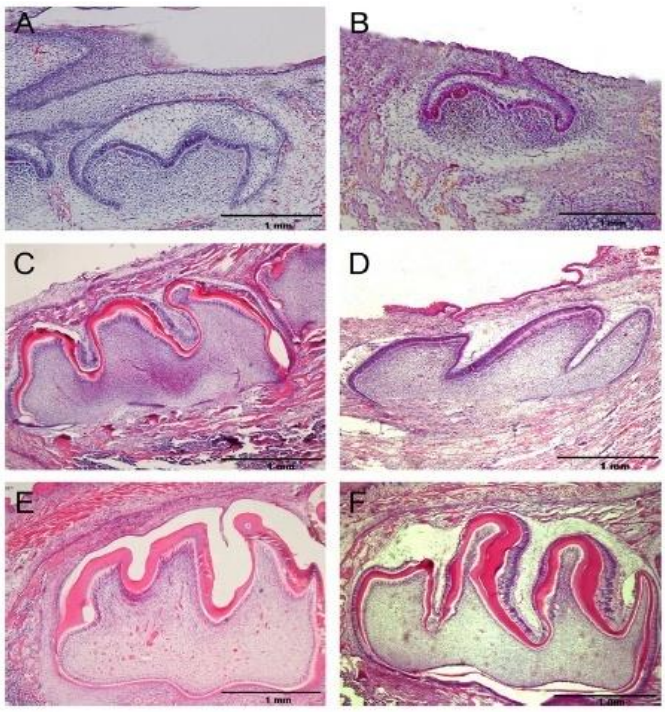


Figure 20 : Aspect histologique de 1ères molaires mandibulaires en développement de ratons « témoins » (A, C, E) et de ratons exposés à la fumée de tabac (B, D, F) (39)

A : E20, le germe dentaire est à la fin du stade de la cloche ; B : E 20, le germe dentaire est au début du stade de la cloche ; C et D : D3, les tissus dentaires minéralisés sont plus fins au niveau du germe du rat exposé à la fumée de tabac par rapport à ceux du rat « témoin » ; E : D10, la couronne est entièrement formée ; F : D10 : la formation de la couronne n'est pas complète.

En conclusion, les effets de la fumée de tabac sur le développement dentaire ne sont pas encore bien établis.

Chez les hommes, le lien entre une exposition à la fumée de tabac et l'apparition d'anomalies dentaires est difficile à mettre en évidence. Des études supplémentaires chez les hommes, avec un nombre plus important de sujets et des méthodes d'évaluation plus rigoureuses, sont nécessaires afin de mettre en évidence ce lien.

Chez les rats, les effets sont plus évidents. La fumée de tabac semble pouvoir retarder le développement dentaire mais les mécanismes d'action ne sont pas encore connus. La nicotine à elle seule semble d'une part affecter la morphogenèse des couronnes, et d'autre part perturber la minéralisation des tissus dentaires.

III.4. La fumée de tabac : facteur de risque du développement carieux?

Différentes études menées chez l'Homme et chez l'animal ont recherché un lien entre le tabagisme passif et le développement carieux.

a) Chez l'Homme

Des études épidémiologiques ont été menées afin d'évaluer une association entre le tabagisme passif et le développement carieux chez les enfants. Parmi les 15 études trouvées (2, 7, 18, 26, 38, 49, 54, 60, 75, 102, 103, 107, 108, 109, 113) treize correspondent à des études transversales (Niveau 4 - Grade C), une (Ditmyer et coll. (2010)) à une étude cas-témoins (Niveau 3 – Grade C) et une (Julihn et coll. (2009)) à une étude de cohorte (Niveau 2 - Grade B). Ces 15 études sont considérées comme étant de bonnes qualités car elles tiennent compte de plusieurs critères essentiels tels que la définition et la sélection des sujets exposés et des témoins, l'évaluation de la présence de caries chez les sujets exposés et les témoins, la vérification de l'existence ou non d'une exposition, l'évaluation des résultats, la démonstration que ces résultats ne sont pas influencés par les prédictions des

auteurs, l'utilisation de méthodes similaires entre les cas et les témoins, une période de suivi supérieure ou égale à un an, un taux de non-réponse inférieur à 25% (50)…

Les études ont été menées de différentes manières. Neuf études se sont focalisées sur le tabagisme passif alors que les autres l'ont inclus parmi d'autres variables (faible poids à la naissance, allaitement…). Les données sont issues de rapports nationaux, de dossiers scolaires, d'établissements de santé publique et d'hôpitaux.

Le tabagisme passif a été évalué de différentes façons : certaines études ont mesuré la concentration en cotinine (métabolite primaire de la nicotine (1)) dans le sang, d'autres ont évalué uniquement le tabagisme maternel pendant la grossesse, le tabagisme maternel et/ou paternel, ou encore le tabagisme dans un ménage. La prévalence des caries a été évaluée avec les indices COD ou COS et les indices CAOD ou CAOS.

Les facteurs de confusion pris en compte pour l'ajustement varient d'une étude à l'autre : certaines ont tenu compte des facteurs démographiques et/ou de l'entretien de la santé bucco-dentaire, d'autres ont ajouté des facteurs tels que le poids ou l'allaitement. Les facteurs n'ont pas été évalués de la même façon : en ce qui concerne l'entretien de la santé bucco-dentaire, certaines études n'ont tenu compte que de la fréquence des brossages et de l'application de fluor, alors que d'autres se sont concentrées plus particulièrement sur la fréquence des visites chez le dentiste, la présence de scellements de sillons, ou encore sur les habitudes alimentaires (voir tableau 11).

Parmi les 15 études abordées, dix rapportent une association significative entre le tabagisme passif et la prévalence des caries : de fortes associations sont rapportées dans 2 études (75, 102), des associations modérées sont rapportées dans 5 études (2, 26, 49, 54, 113) et des associations faibles à modérées dans 2 études (7, 108). Une faible association a été notée dans une étude qui rapporte une prévalence élevée de caries (78,5%) (107). En ce qui concerne le tabagisme maternel pendant la grossesse, 2 études rapportent une association modérée (54, 108) et une étude ne rapporte pas de lien significatif (103).

L'association du tabagisme passif et de la prévalence des caries des dents temporaires a été évaluée dans 11 études (2, 7, 26, 49, 54, 75, 102, 103, 1107, 108) et celle des dents permanentes dans 7 études (7, 18, 26, 38, 60, 106, 107) soit 3 études ont combiné les dents temporaires et permanentes. En général, l'association

entre le tabagisme passif et la prévalence des caries est plus faible au niveau des dents permanentes par rapport aux dents temporaires.

Seulement 3 études ont comparé le risque carieux dû à une exposition précoce et le risque carieux dû à une exposition plus récente. Une diminution du risque entre une exposition précoce et une exposition plus récente a été mis en évidence dans une étude (75), alors que les 2 autres études (107, 108), dont une inclut le tabagisme maternel pendant la grossesse, n'a montré qu'un faible changement. En ce qui concerne les dents permanentes, le risque est identique. Les résultats étant peu significatifs, d'autres études sont nécessaires afin de clarifier ces risques.

Cinq études ont évalué l'existence d'une relation dose-réponse. Trois études ont comparé les résultats avec 3 niveaux d'exposition (2, 49, 108) et 2 études ont utilisé 4 niveaux d'exposition (7, 107). Des associations positives ont été mises en évidence dans les 5 études. Une étude a évalué la relation dose-réponse au niveau des dents permanentes, cependant elle n'a pas été trouvée (107).

En résumé, une association entre une exposition à la fumée de tabac pendant l'enfance et le développement des caries est évidente pour les dents temporaires, cependant cette association est en général faible à modérée. Même si une relation dose-réponse a été démontrée dans certaines études et que le risque semble augmenter avec une exposition précoce, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces hypothèses. En ce qui concerne les dents permanentes, l'association est beaucoup moins évidente ; les données concernant une relation dose-réponse et l'augmentation du risque avec une exposition précoce sont insuffisantes.

L'impact du tabagisme maternel pendant la grossesse semble être similaire au tabagisme passif après la naissance, cependant les données à ce sujet restent insuffisantes pour confirmer cette hypothèse.

Bien que chaque étude considère de nombreux facteurs de confusion, la prise en compte de toutes les variables pouvant influencer le développement des caries reste très difficile.

Auteur et année	Population	Effectif	Age	Evaluation de l'exposition à la fumée de tabac	Evaluation de la prévalence des caries	Corrélation
Bolin et coll. (1997) (26)	Europe	2688	5 et 12 ans	Tabagisme maternel	Dents T et P, indice CAOS	Modérée pour dents T, faible pour les dents P
Williams et coll. (2000) (113)	Royaume-Uni	729	3 à 4,5 ans	Tabagisme maternel	Dents T, indice CAOD	Modérée
Aligne et coll. (2003) (7)	Etats-Unis	3873	4 à 11 ans	Concentration sanguine en cotinine	Dents T et P, surfaces cariées	Faible à Modérée + relation dose-réponse
Shenkin et coll. (2004) (102)	Etats-Unis	637	4 à 7 ans	Tabagisme au sein du ménage	Dents T, indice COS	Forte
Shulman et coll. (2005) (103)	Etats-Unis	4207	2 à 6 ans	Tabagisme maternel pendant la grossesse	Dents T, indice COS	Non
Tanaka et coll. (2006) (106)	Japon	925	1 à 14 ans	Tabagisme au sein du ménage	Dents P, indice COD	Non
Iida et coll. (2007) (54)	Etats-Unis	1563	2 à 5ans	Tabagisme maternel pendant la grossesse	Dents T, indice COS	Modérée
Ayo-Yusuf et coll. (2007) (18)	Afrique du Sud	1873	14, 6 ans (moyenne)	Tabagisme au sein du ménage	Dents P, dents cariées	Modérée
Hanioka et coll. (2008) (49)	Japon	711	3 ans	Tabagisme maternel et paternel	Dents T, indice CAOD	Modérée + relation dose-réponse
Aida et coll. (2008) (2)	Japon	3086	3ans	Tabagisme maternel et paternel	Dents T, indice CAOD	Modérée + relation dose-réponse
Leroy et coll. (2008) (75)	Belgique	1038	3 ans	Tabagisme au sein du ménage	Dents T, indice CAOD	Forte
Tanaka et coll. (2009) (108)	Japon	2015	3 ans	Tabagisme maternel pendant la grossesse	Dents T, indice CAOD	Faible à modérée + relation dose-réponse

Julihn et coll. (2009) (60)	Suède	15538	13 ans, suivi jusqu'à 19 ans	Tabagisme maternel pendant la grossesse	Dents P, caries proximales	Faible
Tanaka et coll. (2010) (107)	Japon	20703	6 à 15 ans	Tabagisme au sein du ménage	Dents T et P, indice COD	Faible
Ditmyer et coll. (2010) (38)	Etats-Unis	4169	12 à 19 ans	Tabagisme au sein du ménage	Dents P, indice CAOD	Faible

Tableau 10 : Récapitulatif des études épidémiologiques recherchant un lien entre le tabagisme passif et la prévalences des caries (T : temporaires, P : permanentes)

Auteur et année	Facteurs de confusion
Bolin et coll. (1997) (26)	Pays, type de ménage, nombre d'enfants dans le ménage, âge des parents et classe sociale
Williams et coll. (2000) (113)	Age, sexe, classe sociale, dépense des ménages en confiseries
Aligne et coll. (2003) (7)	Age, région de résidence, origine ethnique, dernière visite chez le dentiste, statut économique et niveau d'éducation
Shenkin et coll. (2004) (102)	Age, fréquence des brossages, apport en fluor
Shulman et coll. (2005) (103)	Age, origine ethnique, revenus, allaitement, utilisation du biberon
Tanaka et coll. (2006) (106)	Age, sexe, région de résidence, fréquence des brossages, application topique de fluor, indice de masse corporelle
Iida et coll. (2007) (54)	Age, origine ethnique, dernière visite chez le dentiste, statut économique, allaitement, poids à la naissance, âge de la mère
Ayo-Yusuf (2007) (18)	Age, sexe, origine ethnique, structure familiale, fréquence des apports en sucre, fréquence des brossages, dernière visite chez le dentiste, revenu du chef de famille
Hanioka et coll. (2008) (49)	Type de boisson principale, fréquence des apports en sucre, brossage journalier, utilisation de dentifrices fluorés, lieu de résidence
Aida et coll. (2008) (2)	Age, fréquence des brossages, utilisation de dentifrices fluorés, apports en sucre, profession des personnes dans le ménage, allaitement
Leroy et coll. (2008) (75)	Sexe, lieu de résidence, plaque dentaire, âge à partir duquel l'enfant a commencé à se brosser les dents, aide au brossage, fréquence des brossages, utilisation du biberon, utilisation d'un édulcorant sur la tétine, nettoyage de la tétine, grignotage nocturne, niveau d'éducation
Tanaka et coll. (2009) (108)	Sexe, fréquence des brossages, utilisation de fluor, type d'alimentation, niveau d'éducation des parents
Julihn et coll. (2009) (60)	Pays de naissance, sexe, âge de la mère, pays de naissance des parents, niveau d'éducation, statut marital, mère recevant des aides sociales

Tanaka et coll. (2010) (107)	Age, sexe, région de résidence, fréquence des brossages, utilisation de fluor, apports en sucre, niveau d'éducation des parents
Ditmyer et coll. (2010) (38)	Age, sexe, origine ethnique, eau fluorée ou non, scellements de sillons

Tableau 11 : Récapitulatif des facteurs de confusion utilisés dans chaque étude épidémiologique recherchant un lien entre le tabagisme passif et la prévalence des caries

b) Chez l'animal

Fujinami et coll. (2011) ont examiné chez des rats les effets d'une exposition à la fumée de tabac sur l'expansion de caries déjà existantes induites au niveau des molaires (41). Des caries dentaires expérimentales ont été induites au niveau des molaires maxillaires de 16 rats (dont 8 témoins) qui ont été inoculés par voie orale avec des *Streptococcus Mutans* et ont été maintenus à un régime cariogène (alimentation et eau sucrées) durant la période de l'expérimentation (30 jours). Les rats exposés à la fumée de tabac ont été logés de façon intermittente dans une pièce enfumée. La salive des rats exposés et des rats « témoins » a été collectée avant et après le début de l'expérimentation afin d'évaluer le flux salivaire et de mesurer la contenance en cotinine. Les molaires maxillaires ont été récoltées au 31ème jour, les lésions carieuses ont été relevées et l'activité carieuse a été déterminée. La densité de calcium et de phosphore a été mesurée.

Après 30 jours d'expérimentation, le poids corporel des rats exposés à la fumée de tabac a moins augmenté que le poids des rats « témoins ». La concentration salivaire en cotinine est plus élevée chez les rats exposés par rapport aux rats « témoins ». Cependant, le flux salivaire, la concentration en *Streptococcus Mutans* dans la salive et l'activité carieuse restent pratiquement inchangés avant et après l'exposition à la fumée de tabac. Un examen histologique des zones affectées par les caries 30 jours après l'exposition a révélé une expansion plus importante chez les rats exposés comparé au rats « témoins ». Aucune différence n'a été observée entre la composition minérale des molaires des rats exposés et des molaires des rats « témoins ».

Les auteurs ont conclu qu'une exposition à la fumée de tabac peut favoriser l'expansion des caries déjà existantes, cependant elle ne semble pas avoir d'effet sur les glandes salivaires ou la multiplication et la croissance des *Streptococcus Mutans* (41).

c) Synthèse des hypothèses avancées

Les effets potentiels de la fumée de tabac sur la susceptibilité à la carie sont semblables à ceux suggérés pour le plomb et le cadmium, eux-mêmes contenus dans cette fumée. En effet, une exposition chronique à la fumée de tabac durant la formation des dents pourrait affecter leur minéralisation et augmenter la rugosité des surfaces dentaires, favorisant ainsi la colonisation des bactéries cariogènes (39, 65, 85, 115). Quant aux fonctions salivaires, le pouvoir tampon semble diminuer et la quantité des *Lactobacillus Salivaris* et des *Streptococcus Mutans* semble augmenter chez les fumeurs et chez les enfants qui résident chez des fumeurs (17, 53). Une hypothèse non citée pour les métaux lourds mais évoquée pour la fumée de tabac est un effet direct sur les micro-organismes. En effet, une diminution de la fonction immunitaire pourrait provoquer une augmentation du nombre de micro-organismes cariogènes. Une exposition à la fumée de tabac prédisposerait les sujets aux infections suite à une dépression du système immunitaire (71). De plus, la concentration sanguine en vitamine C chez les fumeurs et leurs enfants serait diminuée ; cette diminution serait associée à la croissance des *Streptococcus Mutans* (89, 104). Des études ont rapporté un lien entre le tabagisme et une mauvaise hygiène de vie ; les fumeurs, ainsi que leurs enfants, auraient une alimentation moins équilibrée et une hygiène bucco-dentaire moins bonne (8, 93). Cependant, après l'ajustement de ces variables, l'association entre le tabagisme passif et la prévalence des caries chez les enfants reste significative dans la plupart des études épidémiologiques décrites précédemment (50).

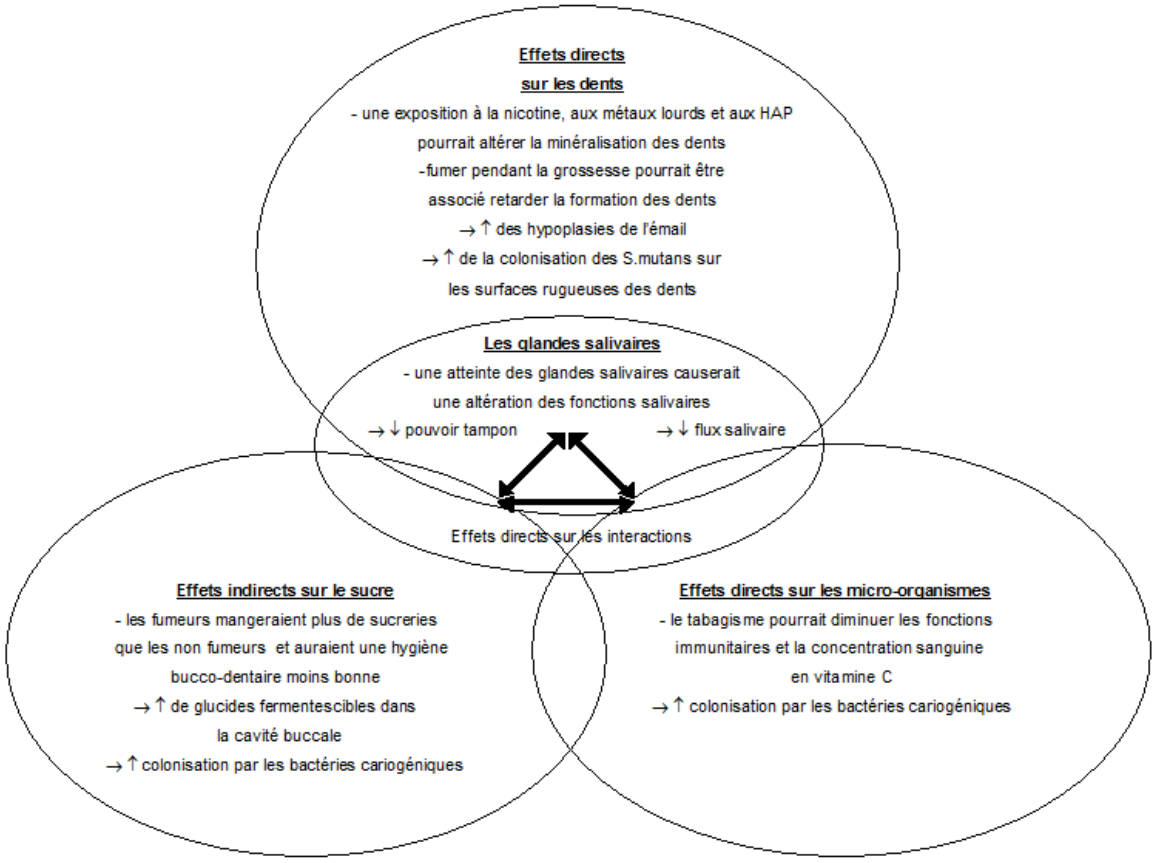


Figure 21 : Mécanismes potentiels du tabagisme passif induisant directement ou indirectement le développement des caries chez les enfants (50)

Conclusion

L'influence de la pollution environnementale sur les tissus dentaires minéralisés n'est pas encore bien définie. Elle est évidente au niveau des études expérimentales menées chez le Rat et la Souris, cependant elle reste encore à prouver chez l'Homme. En effet, les études épidémiologiques menées à ce sujet gardent des niveaux de preuve assez faibles du fait de la difficulté de leurs mises en œuvre et de l'existence d'un grand nombre de paramètres pouvant influencer la formation et l'intégrité des tissus dentaires minéralisés (génétiques, environnementaux, socio-économiques…). De plus, le respect de la déontologie et de l'éthique ne permet pas de réaliser des essais randomisés ayant de hauts niveaux de preuve chez l'Homme à ce sujet.

En général, les effets des molécules toxiques présentes dans l'environnement semblent dépendre de la dose, du début et de la durée de l'exposition. Les tissus dentaires minéralisés sont plus vulnérables à ces molécules durant leur formation et avant l'éruption des dents dans la cavité buccale (22).

Les effets les plus évidents sont d'une part la réduction de la taille des couronnes, d'autre part l'altération de la synthèse et de la minéralisation de la dentine et de l'émail ; les mécanismes d'action potentiels varient d'une molécule à une autre. La structure de l'émail et de la dentine se voit donc fragilisée et devient moins résistante aux agressions extérieures (alimentaires, bactériennes, thermiques…), la rendant de ce fait plus susceptible aux caries.

De plus, certains polluants (le plomb, le cadmium et la fumée de tabac) sont susceptibles de favoriser indirectement le développement carieux d'une part en altérant les fonctions salivaires, provoquant ainsi une diminution du flux salivaire et du pouvoir tampon de la salive, d'autre part en diminuant les fonctions immunitaires, favorisant ainsi l'augmentation des colonies bactériennes cariogènes dans la cavité buccale.

Un examen minutieux de la denture pourrait faire suspecter une contamination antérieure par l'un de ces polluants et inciter à leur recherche dans l'environnement des populations vivant dans des zones à risque, la dent constituant un marqueur

potentiel de l’intoxication à ces polluants (79). Cependant, les effets des polluants environnementaux sur l’organe dentaire sont généralement observés dans des cas de fortes expositions, qu’elles soient accidentelles ou chroniques.

LISTE DES ABREVIATIONS

2,4-D : acide 2,4-dichlorophénoxyacétique

2,4-DMA : acide 2,4-dichlorophénoxyacétique diméthylamine

AhR : Aryl hydrocarbon Receptor

AhRR : Aryl hydrocarbon Receptor Repressor

ARNT : Ah receptor nuclear translocator

CAOD/COD : dents cariées, absentes ou obturées/dents cariées ou obturées

CAOS/COS : surfaces cariées, absentes ou obturées/surfaces absentes ou obturées

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CITEPA : Centre Interprofessionnel Technique d'Etudes de la Pollution Atmosphérique

COE : Composé Organique de l'Etain

DMBA : diméthylbenzo(a)anthracène

DMP-1 : Dentin Matrix Phosphoprotein-1

DMTP : Dose Mensuelle Tolérable Journalière

DSPP : Dentin Sialophosphoprotein

EFSA : European Food Safety Autority

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

FAO : Food and Agriculture Organization

FDI : Fédération Dentaire Internationale

HAP : Hydrocarbure aromatique Polycyclique

HAPC : Hydrocarbure Aromatique Polycyclique Chloré

H/W : Han/Wistar

I-TEQ : International-Toxic Equivalent Quantity

JECFA : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

L-E : Long-Evans

MFO : Multiple Function Oxydase

MIH : Hypominéralisation Molaires-Incisives

MMP-20 : Matrix Metalloproteinase-20

OMI : Organisation Maritime Internationale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCB : Polychlorobiphényle

PCDD : polychlorodibenzo-p-dioxine

PCDF : polychlorodibenzofurane

TBT : tributylétain

TCDD : tétrachlorodibenzo-p-dioxine

TEF : Toxic Equivalence Factor

US-EPA : United States-Environmental Protection Agency

Xre : Xenobiotic responsive elements

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation des formules générales des HAPC (6, 82) 8

Figure 2 : Formule de la dioxine de Seveso (2,3,7,8-TCDD) (6).....10

Figure 3 : Mécanisme d'action moléculaire des HAPC (19).....16

Figure 4 : Aspect histologique de molaires de rats en développement à D22 après une exposition à la TCDD via le lait maternel (77).....29

Figure 5 : Les différentes variations morphologiques sur la 1ère molaire mandibulaire chez la souris C57BL/10J (64).....31

Figure 6 : Effets de la TCDD sur le développement des molaires mandibulaires de souris E14 et E15 après 7 jours de culture (images par stéréomicroscopie) (87).....34

Figure 7 : Morphologie de l'émail et de la dentine de 1ères et 2èmes molaires maxillaires à D22 après déminéralisation et coloration à l'hématoxyline-éosine (42).....37

Figure 8 : Schématisation des processus moléculaires engendrant une perturbation du développement dentaire (79).....39

Figure 9 : Schématisation des processus moléculaires engendrant une perturbation de la minéralisation des tissus dentaires (79).....40

Figure 10 : Aspect histologique de 1ères molaires mandibulaires de souris E18 après 12 jours de cultures (88).....47

Figure 11 : Représentation de la formule du TBT (112) 48

Figure 12 : Aspect histologique de 1ères molaires mandibulaires de souris E18 après 12 jours de culture (95).....52

Figure 13 : Aspect histologique de 2èmes molaires mandibulaires de souris E18 après 10 jours de culture (95).....53

Figure 14 : Représentation de la formule du 2,4-D (30) 55

Figure 15 : Microscopie électronique à balayage montrant les surfaces occlusales de 1ères molaires mandibulaires (32) 67

Figure 16 : Aspect de la « ligne de plomb » au microscope électronique à balayage (13) 68

Figure 17 : Photographie représentant la différence de coloration des incisives entre une rate « témoin » (à gauche) et une rate exposée à 2 mg/kg de cadmium (à droite) (62) 82

Figure 18 : Aspect des cristaux d'hydroxyapatite de l'émail en formation d'un rat « témoin » (A) et d'un rat exposé au cadmium (B) au MET (61).....84

Figure 19 : Représentation de la formule de la nicotine (1) 93

Figure 20 : Aspect histologique de 1ères molaires mandibulaires en développement de ratons « témoins » (A, C, E) et de ratons exposés à la fumée de tabac (B, D, F) (39) 105

Figure 21 : Mécanismes potentiels du tabagisme passif induisant directement ou indirectement le développement des caries chez les enfants (50) 114

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des études épidémiologiques recherchant les effets des HAPC sur le développement dentaire chez l'Homme 26

Tableau 2 : Récapitulatif des études expérimentales recherchant les effets de la TCDD sur le développement dentaire chez l'Animal 41

Tableau 3 : Récapitulatif des études expérimentales recherchant les effets du plomb sur le développement dentaire chez l'Animal 71

Tableau 4 : Récapitulatif des études épidémiologiques recherchant un lien entre une exposition au plomb et la prévalence des caries 73

Tableau 5 : Récapitulatif des facteurs de confusion utilisés dans chaque étude épidémiologique recherchant un lien entre une exposition au plomb et la prévalence des caries 74

Tableau 6 : Récapitulatif des études expérimentales recherchant les effets du cadmium sur le développement dentaire chez l'Animal 86

Tableau 7 : Composition chimique principale de la fumée de cigarette (1) 90

Tableau 8 : Récapitulatif des études expérimentales recherchant les effets de la nicotine sur le développement dentaire chez l'Animal 99

Tableau 9 : Récapitulatif des études épidémiologiques recherchant les effets de la fumée de tabac sur le développement dentaire chez l'Homme 103

Tableau 10 : Récapitulatif des études épidémiologiques recherchant un lien entre la fumée de tabac et la prévalence des caries 109

Tableau 11 : Récapitulatif des facteurs de confusion utilisés dans chaque étude épidémiologique recherchant un lien entre le tabagisme passif et la prévalence des caries 111

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ABROUS N, AUBIN HJ, BERLIN Y et coll.**
   Tabac. Comprendre la dépendance pour agir.
   Paris : Les éditions INSERM, 2004.

2. **AIDA J, ANDO Y, OOSAKA M et coll.**
   Contributions of social context to inequality in dental caries: A multilevel analysis of Japanese 3-year-old children.
   Community Dent Oral Epidemiol 2008;**36**(2):149-156.

3. **ALALUUSUA S, CALDERARA P, GERTHOUX PM et coll.**
   Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso.
   Environ Health Perspect 2004;**112**(13):1313-1318.

4. **ALALUUSUA S et LUKINMAA PL.**
   Developmental dental toxicity of dioxin and related compounds – a review.
   Int Dent J 2006;**56**(6):323-331.

5. **ALALUUSUA S, LUKINMAA PL, VARTIAINEN T et coll.**
   Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth.
   Environ Toxicol Pharmacol 1996;**1**(3):193-197.

6. **ALEXANDER S, BARD D, BAROUKI R et coll.**
   Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ?
   Paris : Les éditions INSERM, 2000.

7. **ALIGNE CA, MOSS ME, AUINGER P et coll.**
   Association of pediatric dental caries with passive smoking.
   J Am Med Assoc 2003;**289**(10):1258-1264.

8. **ALM A, WENDT LK, KOCH G et coll.**
Oral hygiene and parent related factors during early childhood in relation to approximal caries at 15 years of age.
Caries Res 2008;**42**(1):28-36.

9. **ALPOZ AR, TOSUN N, ERONAT C et coll.**
Effects of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid dimethyl amine salt on dental hard tissue formation in rats.
Environ Int 2001;**26**(3):137-142.

10. **ANDERSON RJ, DAVIES BE et JAMES PMC.**
Dental caries prevalence in a heavy metal contamined area of the west of England.
Br Dent J 1976;**141**:311-315.

11. **ANDERSON RJ, DAVIES BE, NUNN JH et coll.**
The dental health of children from five villages in North Somerset with reference to environmental cadmium and lead.
Br Dent J. 1979;**147**:159-161.

12. **ANDUJAR P, BENSEFA-COLAS L et DESCATHA A.**
Intoxication aiguë et chronique au cadmium.
Rev Med Interne 2010;**31**(2):107-115.

13. **APPLETON J.**
The effect of lead acetate on dentine formation in the rat.
Arch Oral Biol 1991;**36**(5):377-382.

14. **ARORA M, CHAN SW, RYAN CG et coll.**
Spatial distribution of lead in enamel and coronal dentine of Wistar rats.
Biol Trace Elem Res 2005;**105**(1/3):159-170.

15. ARORA M, KENNEDY BJ, ELHLOU S et coll.

Spatial distribution of lead in human primary teeth as a biomarker of pre- and neonatal lead exposure.

Sci Total Environ 2006;**371**(1/3):55-62.

16. ARORA M, WEUVE J, SCHWARTZ J et coll.

Association of environmental cadmium exposure with pediatric dental caries.

Environ Health Perspect 2008 Jun;**116**(6):821-825.

17. AVSAR A, DARKA O, TOPALOGLU B et coll.

Association of passive smoking with caries and related salivary biomarkers in young children.

Arch Oral Biol 2008;**53**(10):969-974.

18. AYO-YUSUF OA, REDDY PS, VAN WYK PJ et coll.

Household smoking as a risk indicator for caries in adolescents' permanent teeth.

J Adolesc Health 2007;**41**(3):309-311.

19. BARD D.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés.

Encycl Méd Chir (Paris), Pathologie professionnelle et de l'environnement, 16-046-T-10, 2006:1-7.

20. BAWDEN JW et DEATON TG.

In-vitro study of cadmium-109 uptake by rat molar enamel during the secretory stage of formation.

Arch Oral Biol 1980;**25**(11/12):785-790.

21. BAWDEN JW et HAMMARSTROM LE.

Distribution of cadmium in developing teeth and bone of young rats.

Scand J Dent Res 1975;**83**(3):179-186.

22. BILLINGS RJ, BERKOWITZ RJ et WATSON G.

Teeth.

Pediatrics 2004;**113**(4 Suppl):1120-1127.

23. BISSON M, BUREAU J, DENYS S et coll.

Polychlorobiphényles. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, version N°2-1.

INERIS, 2005.

http://www.ineris.fr

24. BISSON M, DIDERICH R, HOUEIX N et coll.

Cadmium et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, version N°3.2.

INERIS, 2011.

http://www.ineris.fr

25. BISSON M, HULOT C, LACROIX et coll.

Plomb et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, version N°2-1.

INERIS, 2003.

http://www.ineris.fr

26. BOLIN AK, BOLIN A, JANSSON L et coll.

Children's dental health in Europe.

Swed Dent J 1997;**21**(1/2):25-40.

27. BOWEN WH.

Exposure to metal ions and susceptibility to dental caries.

J Dent Educ 2001;**65**(10):1046-1053.

28. BRUDEWOLD F, AASENDEN R, SRINIVASIAN BN et coll.

Lead in enamel and saliva, dental caries and the use of enamel biopsies for measuring past exposure to lead.

J Dent Res 1977;**56**(10):1165-1171.

29. CAMPBELL JR, MOSS ME et RAUBERTAS RF.

The association between caries and childhood lead exposure.

Environ Health Perspect 2000;**108**(11):1099-1102.

30. CAREX CANADA.

Agents cancérogènes : 2,4-D. N°CAS : 94-75-7.

CAREX CANADA, juillet 2009.

http://www.carexcanada.ca/fr/2,4-d.pdf

31. CENTRE INTERPROFESSIONNEL TECHNIQUE D'ETUDE DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE.

Dioxines et furanes – PCDD-F.

http://www.citepa.org

32. CENTRE INTERPROFESSIONNEL TECHNIQUE D'ETUDE DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE.

Polychlorobiphényls – PCB.

http://www.citepa.org

33. CHANEL O, DOLLFUS C, HAGUENOER JM et coll.

Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? Synthèse et recommandations.

Paris : Les éditions INSERM, 1999.

34. CHEN HS, TSAI YC, CHEN KK et coll.

Detrimental effects of maternal lead exposure during pregnancy and lactation on molar development in the young rat.

Bull Environ Contam Toxicol 2012;**89**(2):240-244.

35. CHINALIA FA, REGALI-SELEGHIN MH et CORREA EM.

2,4-D toxicity: cause, effect and control.

Terr Aquatic Environ Toxicol 2007;**1**(2):24-33.

36. CHOWDHURY IG et BROMAGE TG.

Effects of fetal exposure to nicotine on dental development of the laboratory rat.

Anat Rec 2000;**258**(4):397-405.

37. COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS FRANÇAIS.

Item 20 : Prévention des risques fœtaux – Tabac.

Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010 – 2011.

http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique/

38. DITMYER M, DOUNIS G, MOBLEY C et coll.

A case-control study of determinants for high and low dental caries prevalence in Nevada youth.

BMC Oral Health 2010;**10**:24.

39. DONG Q, WU H, DONG G et coll.

The morphology and mineralization of dental hard tissue in the offspring of passive smoking rats.

Arch Oral Biol 2011;**56**(10):1005-1013.

40. DOORNAERT B et PICHARD A.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs). Rapport final, version 1-3.

INERIS, 2003.

http://www.ineris.fr

41. FUJINAMI Y, NAKANO K, UEDA O et coll.

Dental caries area of rat molar expanded by cigarette smoke exposure.

Caries Res 2011;**45**(6):561-567.

42. GAO Y, SAHLBERG C, KIUKKONEN A et coll.

Lactational exposure of Han/Wistar rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin interferes with enamel maturation and retards dentin mineralization.

J Dent Res 2004;**83**(2):139-144.

43. GEMMEL A, TAVARES M, ALPERIN S et coll.

Blood lead level and dental caries in school-age children.

Environ Health Perspect 2002;**110**(10):A625-A630.

44. GERLACH RF, CURY JA, KRUG FJ et coll.

Effect of lead on dental enamel formation.

Toxicology 2002;**175**(1/3):27-34.

45. GERLACH RF, DE SOUZA AP, CURY JA et coll.

Effect of lead, cadmium and zinc on the activity of enamel matrix proteinases *in vitro*.

Eur J Oral Sci 2000;**108**(4):327-334.

46. GHADIRIAN P.

Dormir avec un tueur : les effets du tabagisme sur la santé humaine.

Santé Canada.

http://www.sc-hc.gc.ca

47. GIL F, FACIO A, VILLANUEVA E et coll.

The association of tooth lead content with dental health factors.

Sci Total Environ 1996;**192**(2):183-191.

48. GOLDBERG M.

Histologie de l'émail.

Encycl Méd Chir (Paris), Médecine buccale, 28-110-M-10, 2008:1-27.

49. HANIOKA T, NAKAMURA E, OJIMA M et coll.

Dental caries in 3-year-old children and smoking status of parents.

Paediatr Perinat Epidemiol 2008;**22**(6):546-550.

50. HANIOKA T, OJIMA M, TANAKA K et coll.

Does secondhand smoke affect the development of dental caries in children? A systematic review.

Int J Environ Res Public Health 2011;**8**(5):1503-1519.

51. HEIKKINEN T, ALVESALO L, OSBORNE RH et coll.

Maternal smoking and tooth formation in the foetus. I. Tooth crown size in the deciduous dentition.

Early Hum Dev 1992;**30**(1):49-59.

52. HEIKKINEN T, ALVESALO L, OSBORNE RH et coll.

Maternal smoking and tooth formation in the foetus. II. Tooth crown size in the permanent dentition.

Early Hum Dev 1994;**40**(1):73-86.

53. HEINTZE U.

Secretion rate, buffer effect and number of lactobacilli and *Streptococcus mutans* of whole saliva of cigarette smokers and non smokers.

Scand J Dent Res 1984;**92**(4):294-301.

54. IIDA H, AUINGER P, BILLINGS RJ et coll.

Association between infant breastfeeding and early childhood caries in the United States.

Pediatrics 2007;**120**(4):e944-e952.

55. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE.

InVS 65 : questions réponses sur les incinérateurs et les dioxines. Plaquette. InVS, 21 juin 2005.

http://www.invs.sante.fr

56. INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SECURITE.

Cadmium et composés minéraux. Fiche toxicologique n°60.

INRS, 1997.

http://www.inrs.fr

57. INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SECURITE.

2,4-D, ses sels et esters. Fiche toxicologique n°208.

INRS, 2011.

http://www.inrs.fr

58. JAN J, SOVCIKOVA E, KOCAN A et coll.

Developmental dental defects in children exposed to PCBs in eastern Slovakia.

Chemosphere 2007;**67**(9):S350-S354.

59. JENKINS S, BETANCOURT AM, WANG J et coll.

Endocrine-active chemicals in mammary cancer causation and prevention.

J Steroid Biochem Mol Biol 2012;**129**(3-5):191-200.

60. JULIHN A, EKBOM A et MODEER T.

Maternal overweight and smoking: prenatal risk factors for caries development in offspring during the teenage period.

Eur J Epidemiol 2009;**24**(12):753-762.

61. KAKEI M, SAKAE T et YOSHIKAWA M.

Mechanism of cadmium induced crystal defects in developing rat tooth enamel.

Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2009;**85**(10):500-507.

62. KATSUTA O, HIRATSUKA H, MATSUMOTO J et coll.

Cadmium-induced dental lesions in ovariectomized rats.

Toxicol Pathol 1996;**24**(4):451-457.

63. KATTAINEN H, TUUKKANEN J, SIMANAINEN U et coll.

In utero/lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure impairs molar tooth development in rats.

Toxicol Appl Pharmacol 2001;**174**(3):216-224.

64. KELLER JM, HUET- HUDSON YM et LEAMY LJ.

Qualitative effects of dioxin on molars vary among inbred mouse strains.

Arch Oral Biol 2007;**52**(5):450-454.

65. KHAN MA, PROVENZA DV et SEIBEL W.

The effects of nicotine on mouse first molar tooth germs in organ culture.

J Biol Bucc 1981;**9**(4):335-348.

66. KIESER JA, GROENEVELD HT et DA SILVA P.

Delayed tooth formation in children exposed to tobacco smoke.

J Clin Pediatr Dent 1996;**20**(2):97-100.

67. KIUKKONEN A, SAHLBERG C, LUKINMAA PL et coll.

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin specifically reduces mRNA for the mineralization-related dentin sialophosphoprotein in cultured mouse embryonic molar teeth.

Toxicol Appl Pharmacol 2006;**216**(3):399-406.

68. KIUKKONEN A, VILUKSELA M, SAHLBERG C et coll.

Response of the incisor tooth to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a dioxin-resistant and a dioxin-sensitive rat strain.

Toxicol Sci 2002;**69**(2):482-489.

69. KOCAN A, PETRIK J, JURSA S et coll.

Environmental contamination with polychlorinated biphenyls in the area of their former manufacture in Slovakia.

Chemosphere 2001;**43**(4/7):595-600.

70. KRULL M, WALTER C, SAXER UP et coll.

Effets généraux du tabagisme sur la santé – connaissances importantes pour la pratique de la médecine dentaire (II).

Scheiz Monatsschr Zahnmed 2008;**118**(6):534-540.

71. KUM-NJI P, MELOY L et HERROD HG.

Environmental tobacco smoke exposure: prevalence and mechanisms of causation of infections in children.

Pediatrics 2006;**117**(5):1745-1754.

72. LAISI S, KIVIRANTA H, LUKINMAA PL et coll.

Molar-incisor-hypomineralisation and dioxins: new findings.

Eur Arch Paediatr Dent 2008;**9**(4):224-227.

73. LAWSON BF, STOUT FW, AHERN DE et coll.

The incidence of enamel hypoplasia associated with chronic pediatric lead poisoning.

S C Dent J 1971;**29**(11):5-10.

74. LE HOUEZEC J.

Pourquoi devient-on dépendant au tabac ?

Rev Prat. Médecine générale 2003 ;**17**(635).

75. LEROY R, HOPPENBROUWERS K, JARA A et coll.

Parental smoking behavior and caries experience in preschool children.

Community Dent Oral Epidemiol 2008;**36**(3):249-257.

76. LESNE C et PICOT A.

Dioxines. Principaux effets toxiques chez l'Homme.

1er Congrès National sur les Pathologies Environnementales, Rouen, 8 octobre 2005.

77. LUKINMAA PL, SAHLBERG C, LEPPÄNIEMI A et coll.

Arrest of rat molar tooth development by lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.

Toxicol Appl Pharmacol 2001;**173**(1):38-47.

78. MARTIN-GARIN A et SIMON O.

Cadmium 109 et environnement. Fiche radionucléide.

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, octobre 2004.

http://www.irsn.fr

79. MAURIN JC, BLEICHER F et MAGLOIRE H.

Conséquences cliniques des effets des dioxines sur le développement dentaire.

Arch de Pédiatr 2005;**12**(11):1636-1640.

80. METZ-FAVRE C, DONNAY C et DE BLAY F.

Les marqueurs d'exposition au tabagisme passif.

Rev Mal Respir 2005;**22**:81-92.

81. MIETTINEN HM, ALALUUSUA S, TUOMISTO J et coll.

Effect of in utero and lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on rat molar development: the role of exposure time.

Toxicol Appl Pharmacol 2002;**184**(1):57-66.

82. MINISTERE DE L'ECOLOGIE ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE.

Plan national de décontamination et d'élimination des appareils contenant des PCB et PCT.

http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/plan-national-pcb.pdf

83. MOSS ME, LANPHEAR BP et AUINGER P.

Association of dental caries and blood lead levels.

J Am Med Assoc 1999;**281**(24):2294-2298.

84. NEEDLEMAN HL, ALLRED E, BELLINGER D et coll.

Antecedents and correlates of hypoplastic enamel defects of primary incisors.
Pediatr Dent 1992;**14**(3):158-166.

85. OLIVEIRA AF, CHAVES AM et ROSENBLATT A.

The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in population with low socioeconomic status: a longitudinal study.
Caries Res 2006;**40**(4):296-302.

86. PARTANEN AM, ALALUUSUA S, MIETTINEN PJ et coll.

Epidermal growth factor receptor as a mediator of developmental toxicity of dioxin in mouse embryonic teeth.
Lab Invest 1998;**78**(12):1473-1481.

87. PARTANEN AM, KIUKKONEN A, SAHLBERG C et coll.

Developmental toxicity of dioxin to mouse embryonic teeth in vitro: arrest of tooth morphogenesis involves stimulation of apoptotic program in the dental epithelium.
Toxicol Appl Pharmacol 2004;**194**(1):24-33.

88. PELTONEN E, LUKINMAA PL, SAHLBERG C et coll.

7,12-dimethylbenz[a]anthracene interferes with the development of cultured mouse mandibular molars.
Toxicol Sci. 2006 Jul;**92**(1):279-285.

89. PRESTON AM, RODRIGUEZ C et RIVERA CE.

Plasma ascorbate in a population of children: influence of age, gender, vitamin C intake, BMI and smoke exposure.
P R Health Sci J 2006;**25**(2):137-142.

90. RAHKAMO A et TUOMPO H.

Uptake of cadmium in developing rat teeth in organ culture.
Scand J Dent Res 1985;**93**(3):198-203.

91. ROLLIN C et QUIOT F.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques. Guide méthodologique. Rapport d'étude N°66244 – DESP – R01.

INERIS, 18 Août 2005.

http://www.ineris.fr

92. ROZMAN K.

A critical view of the mechanism(s) of toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Implications for human safety assessment.

Derm Beruf Umwelt 1989;**37**(3):81-92.

93. RUOTTINEN S, KARJALAINEN S, PIENIHÄKKINEN K et coll.

Sucrose intake since infancy and dental health in 10-year-old children.

Caries Res 2004;**38**(2):142-148.

94. SAHLBERG C, POHJANVIRTA R, GAO Y et coll.

Expression of the mediators of dioxin toxicity, aryl hydrocarbon receptor (AHR) and the AHR nuclear translocator (ARNT), is developmentally regulated in mouse teeth.

Int J Dev Biol 2002;**46**(3):295-300.

95. SALMELA E, ALALUUSUA S, SAHLBERG C et coll.

Tributyltin alters osteocalcin, matrix metalloproteinase 20 and dentin sialophosphoprotein gene expression in mineralizing mouse embryonic tooth *in vitro*.

Cells Tissues Organs 2012;**195**(4):287-295.

96. SALMELA E, SAHLBERG C, ALALUUSUA S et coll.

Tributyltin impairs dentin mineralization and enamel formation in cultured mouse embryonic molar teeth.

Toxicol Sci 2008;**106**(1):214-222.

97. SAMUEL O et ST-LAURENT L.

Profil toxicologique du 2,4-d et risques à la santé associés à l'utilisation de l'herbicide en milieu urbain.

Institut National de Santé Publique du Québec, 2006.

http://www.inspq.qc.ca

98. SHEARER TR, BRITTON JL et DESART DJ.

Influence of post-developmental cadmium on caries and cariostasis by fluoride.

Environ Health Perspect 1980;**34**:219-221.

99. SHEARER TR, BRITTON JL, DESART DJ et coll.

Influence of cadmium on caries and the cariostatic properties of fluoride in rats.

Arch Environ Health 1980;**35**(3):176-180.

100. SHEARER TR, JOHNSON JR et DESART DJ.

Cadmium gradient in human and bovine enamel.

J Dent Res 1980;**59**(6):1072.

101. SHEARER TR, JOHNSON BE, RIDLINGTON JW et coll.

Chemical location of cadmium in developing rat molars.

J Dent Res 1982;**61**(3):510-511.

102. SHENKIN JD, BROFFITT B, LEVY SM et coll.

The association between environmental tobacco smoke and primary tooth caries.

J Public Health Dent 2004;**64**(3):184-186.

103. SHULMAN JD.

Is there an association between low birth weight and caries in the primary dentition?

Caries Res 2005;**39**(3):161-167.

104. STRAUSS RS.

Environmental tobacco smoke and serum vitamin C levels in children.

Pediatrics 2001;**107**(3):540-542.

105. TABCHOURY CM, PEARSON SK et BOWEN WH.

Influence of lead on the cariostatic effect of fluoride co-crystallized with sucrose in desalivated rats.

Oral Dis 1999;**5**(2):100-103.

106. TANAKA K, HANIOKA T, MIYAKE Y et coll.

Association of smoking in household and dental caries in Japan.

J Public Health Dent 2006;**66**(4):279-281.

107. TANAKA K, MIYAKE Y, ARAKAWA M et coll.

Household smoking and dental caries in schoolchildren: the Ryukyus Child Health Study.

BMC Public Health 2010;**10**:335.

108. TANAKA K, MIYAKE Y et SASAKI S.

The effect of maternal smoking during pregnancy and postnatal household smoking on dental caries in young children.

J Pediatr 2009;**155**(3):410-415.

109. WANG SL, CHEN TT, HSU JF et coll.

Neonatal and childhood teeth in relation to perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans: observations of the Yucheng children in Taiwan.

Environ Res 2003;**93**(2):131-137.

110. WATSON GE, DAVIS BA, RAUBERTAS RF et coll.

Influence of maternal lead ingestion on caries in rat pups.

Nat Med 1997;**3**(9):1024-1025.

111. WIKIPEDIA.

La nicotine.

http:// fr.wikipedia.org/

112. WIKIPEDIA.

Le tributylétain.

http:// fr.wikipedia.org/

113. WILLIAMS SA, KWAN SY et PARSONS S.

Parental smoking practices and caries experience in pre-school children.

Caries Res 2000;**34**(2):117-122.

114. WÖLTGENS JH, BERVOETS TJ, LYARUU DM et coll.

The effects of cadmium on the p-nitrophenyl phosphatase and inorganic pyrophosphatase activities of alkaline phosphatase in developing hamster tooth germs.

Arch Oral Biol 1989;**34**(7):591-592.

115. YANAGITA M, KASHIWAGI Y, KOBAYASHI R et coll.

Nicotine inhibits mineralization of human dental pulp cells.

J Endod 2008;**34**(9):1061-1065.

116. YOURAVONG N, CHONGSUVIVATWONG V, GEATER AF et coll.

Lead associated caries development in children living in a lead contaminated area, Thailand.

Sci Total Environ 2006;**361**(1/3):88-96.

117. YOURAVONG N, CHONGSUVIVATWONG V, TEANPAISAN R et coll.

Morphology of enamel in primary teeth from children in Thailand exposed to environmental lead.

Sci Total Environ 2005;**348**(1/3):73-81.

118. YOURAVONG N, TEANPAISAN R, NORÉN JG et coll.

Chemical composition of enamel and dentine in primary teeth in children from Thailand exposed to lead.

Sci Total Environ 2008;**389**(2/3):253-258.

119. ZANIERI L, GALVAN P, CHECCHINI L et coll.

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human milk from Italian women: influence of cigarette smoking and residential area.

Chemosphere 2007;**67**(7):1265-1274.

BOUIZEM (Wafaa). – Influences de la pollution environnementale sur les tissus dentaires minéralisés. – 146 f. ; 21 ill. ; 11 tab. ; 119 réf. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2013)

RESUME

Il est actuellement reconnu que la pollution environnementale a des effets néfastes sur la santé générale. La littérature nous fournit de nombreuses études recherchant les effets de certains polluants environnementaux (certains composés organiques, certains métaux lourds et la fumée de tabac) sur l'organe dentaire durant son développement et sur les tissus dentaires minéralisés. Cependant, ces effets ne sont pas encore bien définis. Ils semblent dépendre de la dose, du début et de la durée de l'exposition. Les plus évidents sont d'une part la réduction de la taille des couronnes, d'autre part l'altération de la synthèse et de la minéralisation de la dentine et de l'émail. De plus, certains polluants seraient susceptibles de favoriser le développement carieux. Même si l'influence de la pollution environnementale sur les tissus dentaires minéralisés est manifeste chez les animaux de laboratoire, elle est plus difficile à prouver chez l'Homme et est observée en cas de fortes expositions.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Odontologie

MOTS CLES MESH

Pollution de l'environnement – Environmental pollution
Dent – Tooth
Composés chimiques organiques – Organic chemicals
Métaux lourds – Metals, Heavy
Tabac – Tobacco

JURY

Président : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT
Assesseur : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD
Directrice : Madame le Docteur Serena LOPEZ-CAZAUX
Assesseur : Monsieur le Docteur Christophe MARGOTTIN