UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2021
N° 3731

SOINS DENTAIRES ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : ÉTAT DES LIEUX ET CONDUITE À TENIR

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

présentée
et soutenue publiquement par

LEROY Manon

le 15 juin 2021 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN
*Assesseu*r : Madame le Docteur Catherine RICHARD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Frédéric DENIS
Co-Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

UNIVERSITE DE NANTES
Président **Pr BERNAULT Carine**
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE
Doyen **Pr GIUMELLI Bernard** Assesseurs Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte	M. LESCLOUS Philippe
M. AMOURIQ Yves	Mme LOPEZ-CAZAUX Serena
M. BADRAN Zahi	Mme PEREZ Fabienne
M. GIUMELLI Bernard	M. SOUEIDAN Assem
M. LABOUX Olivier	M. WEISS Pierre
M. LE GUEHENNEC Laurent	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES
M. BOULER Jean-Michel

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
Mme VINATIER Claire

PROFESSEURS EMERITES
M. JEAN Alain

ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles	M. ALLIOT Charles
Mme ARMENGOL Valérie	Mme ARRONDEAU Mathilde
Mme BLERY Pauline	Mme CLOUET Roselyne
M. BODIC François	M. EVRARD Lucas
Mme CLOITRE Alexandra	M. GUIAS Charles
Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie	M. GUILLEMIN Maxime
M. DENIS Frédéric	Mme HASCOET Emilie
Mme ENKEL Bénédicte	Mme HEMMING Cécile
M. GAUDIN Alexis	M. HIBON Charles
M. HOORNAERT Alain	M. KERIBIN Pierre
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline	Mme OYALLON Mathilde
Mme JORDANA Fabienne	Mme QUINSAT Victoire Eugenie
M. LE BARS Pierre	M. REMAUD Matthieu
M. NIVET Marc-Henri	M. RETHORE Gildas
M. PRUD'HOMME Tony	M. SERISIER Samuel
Mme RENARD Emmanuelle	Mme TISSERAND Lise
M. RENAUDIN Stéphane	
Mme ROY Elisabeth	
M. STRUILLOU Xavier	
M. VERNER Christian	

PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile	Mme HYON Isabelle

ATTACHÉS HOSPITALIERS	
M. ELHAGE Louis-Marie	Mme RICHARD Catherine
M. GLOMET Jérémy	M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel
Mme PAGBE NDOBO Pauline	M. STRUBE Nicolas
Mme PREVOT Diane	

« 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. »

Remerciements,

A Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Habilité à Diriger les Recherches, PEDR
Chef du Département de Parodontologie
Référent de l'Unité d'Investigation Clinique Odontologie

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,
Pour vos enseignements en parodontologie,
Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Habilité à Diriger les Recherches
Chef du Département de Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé Odontologie Légale

- NANTES -

Pour avoir accepté de diriger cette thèse,
Pour m'avoir soutenue tout au long de ce travail,
Pour vos enseignements durant toutes mes années universitaires,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Frédéric DENIS

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Département de Prothèses

- NANTES -

Pour avoir accepté de diriger cette thèse avec une grande réactivité,
Pour m'avoir conseillée tout au long de mon stage clinique à Tours,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Catherine RICHARD,

Praticien Hospitalier Attaché

Département d'Odontologie Conservatrice - Endodontie

- NANTES –

Pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury,

Pour vos conseils avisés en vacations cliniques,

Pour m'avoir fait évoluer et permis d'entamer mon exercice libéral dans de bonnes conditions,

Veuillez trouver ici l'expression de ma sympathie, et de mes remerciements les plus sincères.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction 13

II. LA PERTURBATION ENDOCRINIENNE 14

A. RAPPELS D'ENDOCRINOLOGIE 14

1. Définition 14
2. Les hormones 15
   a) Définition 15
   b) Périodes de sécrétion et quantités 15
   c) Mécanisme et mode d'action des hormones 17
   d) Les différents types d'hormones 17
3. Les récepteurs hormonaux 17
4. Les principales glandes endocrines et leurs hormones 20
   a) Le complexe hypothalamo hypophysaire 21
      (1) L'hypothalamus et l'hypophyse 21
      (2) Les hormones du complexe hypothalamo-hypophysaire 21
   b) La thyroïde 22
   c) Les glandes parathyroïdes 23
   d) Les glandes surrénales 23
      (1) La corticosurrénale 24
      (2) La médullo-surrénale 24
   e) Le pancréas 24
   f) Les gonades 25
      (1) Les testicules 25
      (2) Les ovaires 26

B. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS 28

1. Définitions 28
2. Classification des perturbateurs endocriniens 29
3. Pharmacocinétique des PE 30
   a) Absorption 30
   b) Métabolisation / biotransformation 30
   c) Elimination 31
4. Hypothèse d'action des PE 31
5. Les effets des perturbateurs endocriniens 32
   a) Effet agoniste = hormonomimétique 32
   b) Effet antagoniste 33
   c) Effets différés 33
   d) Effet cocktail 33
   e) Relation dose-réponse non monotone 34

f) Fenêtre de vulnérabilité et effets transgénérationnels..... 34
g) Les effets des PE ne s'exercent que sur certains organes..... 35
6. Effets avérés et suspectés 36
a) Effets systémiques 36
(1) Système reproducteur mâle 36
(2) Système reproducteur femelle 36
(3) Cancers hormono-dépendants..... 37
(4) Autres effets connus et suspectés 38
b) Effets sur la sphère bucco-dentaire 38
(1) Les glandes salivaires 38
(2) La formation du massif facial 39
(3) Les os..... 39
(4) Les dents..... 39

III. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET PRODUITS DENTAIRES……..41
A. Le mercure 42
1. Caractéristiques de la molécule..... 42
2. Dans quels produits le retrouve t-on ?..... 42
3. Réaction de prise de l'amalgame..... 43
4. Quantité de mercure absorbée par l'organisme 43
5. Recommandations et discussion..... 44
a) Règles de bonnes pratiques 45
b) Analyse de littérature 46
B. Le bisphénol A 47
1. Caractéristiques de la molécule..... 47
2. Dans quels produits le retrouve t-on ?..... 47
3. Réaction de prise des composites..... 48
4. Quantité de BPA/bis-GMA absorbée par l'organisme 49
5. Recommandations et discussion..... 51
a) Effets suspectés..... 52
b) Règles de bonne pratique..... 55
C. Les dérivés d'aluminium 56
1. Caractéristiques de la molécule..... 56
2. Dans quels produits le retrouve t-on ?..... 56
3. Réaction de prise des CVI..... 57
4. Quantité d'aluminium absorbée par l'organisme 57
5. Discussion 58

D. Dioxyde de titane 60
1. Présentation 60
2. Réaction de prise 60
3. Quantité de dioxyde de titane absorbée par l'organisme 60
4. Recommandations/Discussion 61

IV. Conduite à tenir au cabinet dentaire 63
A. Quel risque réel ont les perturbateurs endocriniens dans le domaine de l'odontologie ? 63
1. Pour le patient 63
2. Pour le soignant 64
B. Moyens de prévention 64
1. Optimiser la qualité de l'air 65
2. Tenue adéquate et lavage régulier des mains 65
3. Equipements de protection individuelle 65
a) Les gants 65
b) Masque et lunettes de protection 66
4. Axer sa pratique sur la prévention 66
5. Etre vigilant pendant les périodes de vulnérabilité 67
a) La vie intra-utérine 67
b) L'enfance et la puberté 67
6. Un usage efficient des produits dentaires 68
7. Repérer les produits nocifs pour les éliminer petit à petit 68
a) Les pictogrammes CMR 68
b) Les Fiches de Données Sécurité 69
c) Liste des PE potentiels 69
8. Sensibiliser les professionnels de santé 70

C. Alternatives sans PE 70
1. Les substituts aux composites dentaires contenant du bis-GMA 70
a) Les composites à base de méthacrylate 70
(1) UDMA 70
(2) HEMA 71
(3) UEDMA 71
b) Les siloranes 71
c) Les Ormocer® 72
d) Marques de composites sans PE 74
2. Privilégier les reconstitutions indirectes 75

D. Quelles perspectives pour l'avenir ? 76
1. La stratégie nationale pour les perturbateurs endocriniens 76
2. Renforcer la réglementation 77
3. Approfondir les études 77
4. Vers une remise en question de la profession ? 77

V. Conclusion 79

VI. Liste des abréviations 81

VII. Références bibliographiques 83

VIII. Table des illustrations 91

I. Introduction

De nos jours, l'environnement est saturé en produits chimiques, dont certains incriminés dans de nombreuses pathologies hormonales. Il s'agit des perturbateurs endocriniens, soupçonnés d'être en lien avec des troubles de la reproduction, des cancers, des maladies métaboliques, des troubles de la croissance…
Ces substances se retrouvent dans les produits que nous utilisons au quotidien, et plusieurs études démontrent que ces perturbateurs sont présents au sein des produits et matériaux couramment utilisés en dentisterie, ainsi que dans les produits d'hygiène bucco-dentaire utilisés par les consommateurs.

Dans ce travail, nous allons faire le point sur les connaissances actuelles de la communauté scientifique concernant les perturbateurs endocriniens présents en dentisterie ainsi que leurs effets potentiels sur la santé des soignants et des patients. Cette thèse sera complémentaire de celle de Louise Joannet, qui elle s'intéressera aux perturbateurs présents dans les produits d'hygiène bucco-dentaires utilisés au quotidien.

Après un rappel sur les principes d'endocrinologie dans le corps humain, nous définirons ce qu'est un perturbateur endocrinien, puis nous étudierons les doses auxquelles ils pourraient être absorbés, ainsi que leurs potentiels effets (cumulatifs ou individuels) sur le corps humain.
Ensuite, nous référencerons dans notre revue de littérature les perturbateurs endocriniens présents dans les produits et matériaux utilisés par les chirurgiens-dentistes, et discuterons de la potentielle corrélation entre l'absorption de ces produits et de la survenue de perturbations endocriniennes.
Pour finir, nous essaierons de préciser la conduite à tenir que pourraient adopter les professionnels en dentisterie, en proposant des produits alternatifs sans perturbateurs, ainsi que des conseils de prévention simples pour minimiser les risques d'effets néfastes sur notre santé à tous.

II. LA PERTURBATION ENDOCRINIENNE

Depuis la révolution industrielle et l'essor des progrès technologiques, la planète se voit de plus en plus polluée avec l'arrivée massive de produits chimiques de synthèse. Malgré une prise de conscience de plus en plus évidente quant aux hypothétiques effets indésirables de ces composés, le nombre de substances chimiques synthétisé par l'Homme ne cesse d'augmenter.

Parallèlement à l'arrivée de ces produits, nous pouvons observer une augmentation du nombre de personnes atteintes de diverses pathologies telles que l'obésité, le diabète, les pathologies cardio-vasculaires ou les cancers endocriniens. Entre autres causes, il semblerait que cette pollution chimique environnante puisse être en lien avec l'augmentation de l'incidence de ces dernières pathologies.

A. RAPPELS D'ENDOCRINOLOGIE

1. Définition

Pour tenter de comprendre les principes de la perturbation endocrinienne, il semble nécessaire de rappeler les bases de l'endocrinologie. S'agissant d'une discipline particulièrement complexe, nous tenterons ici de simplifier au maximum ses principes de base.

Étymologiquement, le mot endocrinologie provient du grec *endon* (dedans, à l'intérieur) et *krinein* (sécréter). Il s'agit de la « Science qui étudie la physiologie et la pathologie des hormones et celles de leurs organes producteurs, les glandes endocrines, ainsi que le traitement de cette pathologie » (1).

Le corps humain comporte un grand nombre d'organes qui communiquent entre eux grâce à deux importants systèmes :

- Le système nerveux : médié par des influx nerveux, il permet une réponse de l'organisme rapide et brève.
- Le système hormonal (ou système endocrinien) : il permet quant à lui une réponse lente mais soutenue. Il est médié par les hormones et son bon fonctionnement est essentiel pour une bonne régulation du corps humain et le maintien de l'homéostasie.

L'étroite collaboration entre ces deux systèmes permet le contrôle de l'organisme et son adaptation à l'environnement (2).

Il sera ici question du système endocrinien qui contrôle la plupart des fonctions de l'organisme, de la reproduction à la croissance en passant par le rythme biologique ou la réaction face au stress et bien d'autres. Il met en jeu trois acteurs essentiels : les hormones, les glandes endocrines et leurs récepteurs.

2. Les hormones

a) Définition

Une hormone est définie comme une « substance sécrétée par une glande endocrine, libérée dans la circulation sanguine et destinée à agir de manière spécifique sur un ou plusieurs organes cibles afin d'en modifier le fonctionnement » (3).

C'est donc en quelques sortes un « messager chimique » qui permet de délivrer des informations dans tout l'organisme.

b) Périodes de sécrétion et quantités

Les hormones sont sécrétées à faibles doses et agissent à très faible concentration. Effectivement, elles circulent à des concentrations généralement proches du nanogramme par millilitre, voire du picogramme par millilitre. C'est la très forte affinité des hormones pour leurs récepteurs qui permettra à ces faibles concentrations de produire de si grands effets biologiques.

Cela sous-entend que si les hormones sont capables d'induire une réaction biologique à de telles concentrations, alors les composés chimiques seront potentiellement aptes à perturber la fonction endocrinienne en très faibles quantités, parfois insoupçonnables.

Les hormones présentent une courbe dose-réponse sigmoïdale. Cela signifie que plus la concentration d'une hormone augmente, plus la réponse biologique augmentera, jusqu'à saturation des récepteurs.

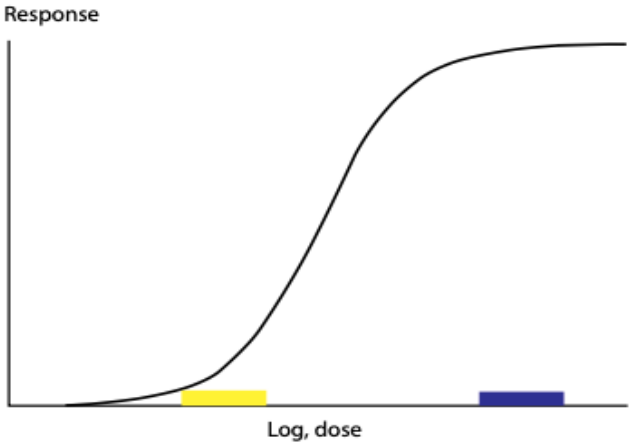

Figure 1 : courbe dose-effet d'une hormone (4). Un petit changement de concentration hormonale à l'extrémité inférieure de la courbe (rectangle jaune) aura des effets beaucoup plus importants sur la réponse qu'un changement similaire de concentration hormonale à l'extrémité supérieure de la courbe (rectangle bleu).

Les hormones ne sont pas synthétisées de manière linéaire : leur concentration dépend des besoins de l'organisme selon le principe d'homéostasie. Effectivement, la sécrétion des différentes hormones n'est pas la même en fonction des périodes de développement du corps : de la vie intra-utérine jusqu'à l'âge adulte et le vieillissement en passant par l'enfance et la puberté.

Notons également que la période de sécrétion d'une hormone est un déterminant important quant à la puissance de son action : chez l'adulte, les effets des hormones seront plutôt transitoires, tandis que chez le fœtus les hormones pourront provoquer des effets permanents en déclenchant des évènements développementaux précoces.

Cela signifie que les effets de certaines hormones produits lors de périodes critiques du développement auront des conséquences pour la vie entière de cet organisme.

Par exemple, les cycles menstruels et la fertilité de la femme sont déterminés lors du développement fœtal par l'exposition du fœtus aux œstrogènes et androgènes (5). C'est pourquoi des perturbations de la fonction endocrinienne intervenant lors de la vie intra-utérine peuvent avoir des conséquences sur la reproduction et la fertilité.

c) Mécanisme et mode d'action des hormones

Les hormones peuvent avoir une action locale ou à distance (2).
Concernant l'action d'une hormone à distance, on parle d'une action endocrine : les hormones sont diffusées dans l'organismes par les glandes endocrines, elles sont transmises via le sang ou les fluides biologiques jusqu'à atteindre les cellules ou organes cibles. Elles sont alors reçues par leurs récepteurs hormonaux membranaires ou intracellulaires, propres à chacune. Il en résulte une cascade de réactions biochimiques intracellulaires permettant une réponse physiologique au message hormonal donné par les glandes endocrines (2).

d) Les différents types d'hormones

Nous retrouvons notamment trois grands types d'hormones selon leur structure chimique (2):

- Les hormones polypeptidiques
- Les hormones stéroïdes : ce sont des lipides dérivés du cholestérol qui traversent librement les membranes biologiques. Ce sont à elles que nous nous intéresserons principalement, étant donné que leur sécrétion est largement impactée par les perturbateurs endocriniens.
- Les hormones dérivées de la tyrosine, telles que les hormones thyroïdiennes dont il sera également question en termes de perturbation endocrinienne.

3. Les récepteurs hormonaux

Les hormones présentent une constitution tridimensionnelle correspondant à la forme d'un ou plusieurs récepteurs particuliers. Ce mécanisme de « clé – serrure » intervenant lors de la liaison entre une hormone et son récepteur est à l'origine de la réponse des cellules cibles. Chaque hormone possède un plusieurs récepteurs qui lui sont spécifiques et qui peuvent être localisés dans différents organes : une même hormone pourra donc avoir plusieurs actions différentes.

Notons que les membranes cellulaires sont constituées de lipides. C'est pourquoi les molécules lipophiles telles que les hormones stéroïdes ou thyroïdiennes présentent des facilités à pénétrer dans ces dites cellules, contrairement aux molécules hydrophiles qui ne peuvent pas traverser leurs membranes.

Etant donnée cette caractéristique hydrophile ou lipophile, nous retrouvons deux types de récepteurs hormonaux :

- Les récepteurs membranaires sont destinés aux hormones hydrophiles ne pouvant pas traverser la membrane plasmique, plus particulièrement les hormones non stéroïdes.
- Les récepteurs intracellulaires ou nucléaires quant à eux sont destinés aux hormones lipophiles pouvant pénétrer à l'intérieur des cellules, c'est-à-dire principalement les hormones thyroïdiennes et stéroïdes. Ces récepteurs agissent au niveau du noyau cellulaire où ils régulent la transcription de certains gènes.

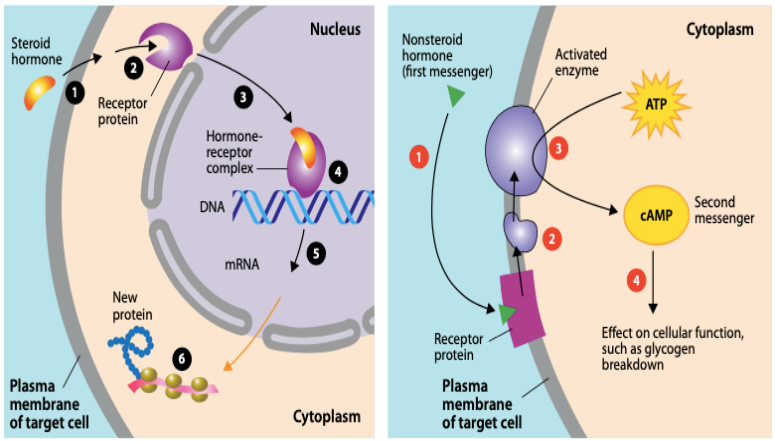

Figure 2 : Les deux types de récepteurs. (A) gauche : le récepteur nucléaire se lie directement à une hormone thyroïdienne ou stéroïde pour réguler l'expression d'un gène. (B) droite : le récepteur membranaire se lie à une hormone peptidique ou dérivée de la tyrosine pour produire un effet intracellulaire par l'intermédiaire d'un système de 2nd messager. (4)

La quantité de récepteurs hormonaux présente un rôle essentiel quant à l'importance de la réponse de l'organisme à la sécrétion hormonale. Effectivement, il semble évident qu'une grande quantité de récepteurs hormonaux engendrera une réponse biologique plus importante que s'il y en avait peu et inversement. Le nombre de récepteurs présent sera également régulé par un système de rétrocontrôle.

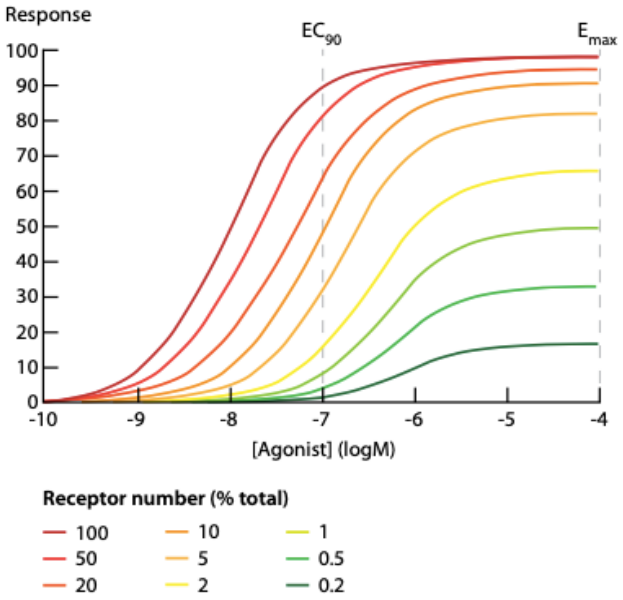

Figure 3 : la réponse biologique en fonction du nombre de récepteurs hormonaux. L'effet d'une hormone dépend de la concentration de ses récepteurs (4).

4. Les principales glandes endocrines et leurs hormones

Les principales glandes endocrines seront décrites dans cette partie. Il ne faudra cependant pas oublier que d'autres organes appartenant à d'autres systèmes permettent également la production d'hormones. Il s'agit par exemple du cœur, des muscles, du foie, des intestins, des reins ou encore du tissu adipeux mais il n'en sera pas question dans le cadre de notre recherche.

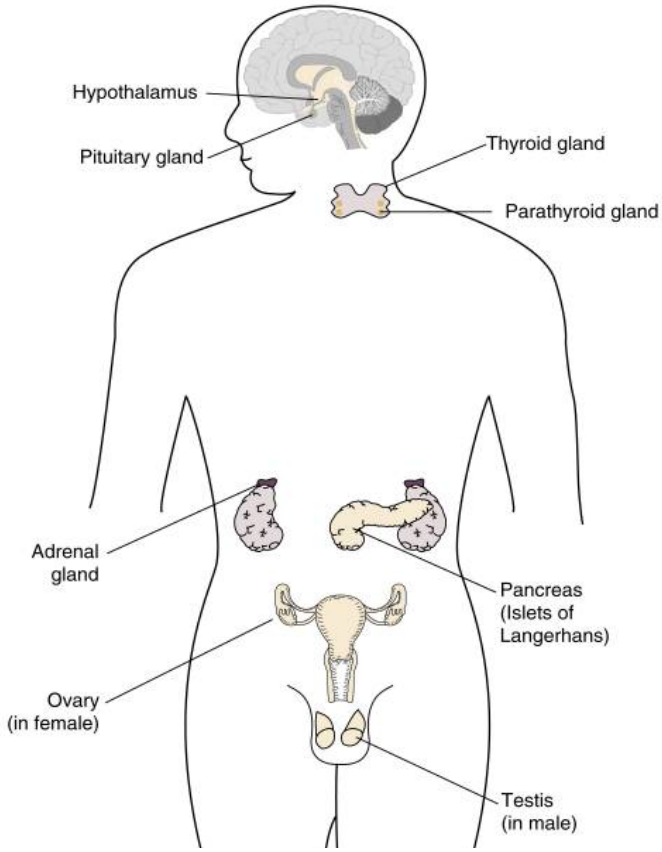

Figure 4 : Les principales glandes du système endocrinien (6)

a) Le complexe hypothalamo hypophysaire

(1) L'hypothalamus et l'hypophyse

L'hypothalamus est un important centre intégrateur pour les grandes fonctions homéostatiques de l'organisme. Il permet la régulation des grandes fonctions du corps humain telles que la température, la soif, la faim, le sommeil, le comportement sexuel, les émotions etc.

Par l'intermédiaire d'hormones spécifiques, il agit sur l'hypophyse qui sécrète alors de nouvelles hormones pour la transmission d'informations au reste du corps. Tout cela permet ainsi la communication avec les principales glandes endocrines de l'organisme.

(2) Les hormones du complexe hypothalamo-hypophysaire

On retrouve deux grands groupes d'hormones au sein du système hypothalamo hypophysaire : les hormones hypothalamiques sont appelées releasing hormones ou RH. Parmi elles, on retrouve : la thyrotropin-releasing hormone TRH, la gonadotrophin-releasing hormon GnRH, la growth hormone-releasing hormone GHRH, la somatostatine SMS (3).

Les hormones hypophysaires sont: l'hormone somatotrope (GH), la thyréotrophine (TSH) à destination de la thyroïde, la corticotrophine (ACTH) à destination des surrénales, les hormones destinées aux organes reproducteurs (LH et FSH), la prolactine (PRL) pour la glande mammaire, la vasopressine pour l'homéostasie de l'eau et la vasoconstriction et l'ocytocine pour la stimulation des muscles lisses (3).

C'est donc par ces différents axes que le complexe hypothalamo-hypophysaire influe sur les sécrétions des différents organes endocriniens.

Hormones hypothalamiques	**Hormones anté-hypophysaires**
TRH	TSH
GnRH	LH et FSH
GHRH	GH
SMS	GH, PRL et TSH
CRH	ACTH

Tableau 1 : les hormones hypothalamiques et leurs hormones adénohypophysaires correspondantes

b) La thyroïde

C'est la plus grosse des glandes purement endocrines, elle est à l'origine d'une double production endocrine : les hormones thyroïdiennes (triiodothyronine T3 et thyroxine T4) et la calcitonine (7).

La fonction thyroïdienne est régulée par l'axe thyréotrope mettant en jeu l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde via la sécrétion des hormones citées précédemment.

Les hormones thyroïdiennes sont à l'origine de plusieurs effets. Elles sont dites « anabolisantes », c'est-à-dire qu'elles permettent une augmentation du métabolisme de base comme celui des glucides, lipides, protéines. Elles permettent également la régulation de la température corporelle, le développement et le fonctionnement du système nerveux, du système cardio vasculaire, des muscles, du système digestif, génital, osseux et tégumentaire. La calcitonine quant à elle empêche la résorption du calcium et présente ainsi une activité hypocalcémiante.

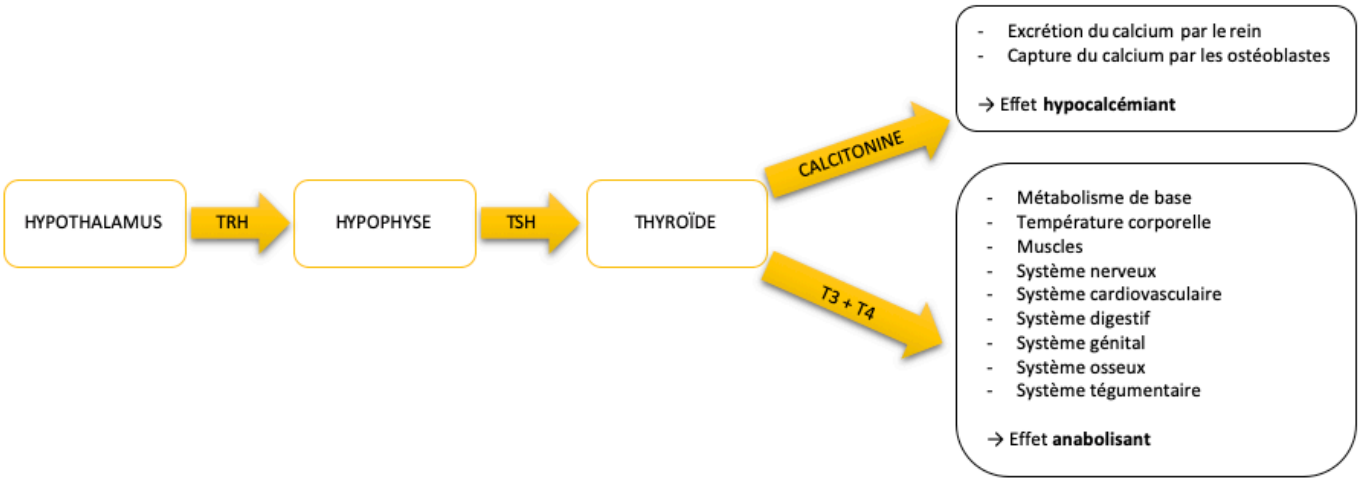

Figure 5 : L'axe thyroïdien

Une anomalie de la fonction thyroïdienne pourra donc être à l'origine de nombreux désordres et symptômes : une hyperthyroïdie conduit à un fonctionnement trop rapide de l'organisme et donc potentiellement à une insuffisance cardiaque tandis qu'une hypothyroïdie mène à un ralentissement des fonctions physiologiques et donc à un manque de tonus.

Nous retrouvons également des conséquences de ces anomalies au niveau de la cavité buccale (86) :

- Retard généralisé de la croissance
- Ossification prématurée des os du crane
- Eruption dentaire tardive
- Anomalie morphologique des dents
- Discordance entre les dimensions des arcades
- Dents irrégulières
- Dents surnuméraires
- Augmentation de la fréquence des caries et inflammations gingivales

c) Les glandes parathyroïdes

Au nombre de quatre, les glandes parathyroïdes sont situées postérieurement à la glande thyroïde. Elles présentent une activité endocrine simple pour la sécrétion notamment de la PTH (parathormone).
Comme la calcitonine, la PTH joue un rôle dans l'équilibre phosphocalcique et le remodelage osseux. Elle agit également au niveau rénal pour la régulation ionique et l'élimination rénale.

d) Les glandes surrénales

Elles sont localisées aux pôles supérieurs de chaque rein. Ce sont deux petites glandes composées de deux compartiments qui répondent à la sécrétion hypophysaire d'ACTH (8) : la corticosurrénale et la médullosurrénale.

(1) La corticosurrénale

La corticosurrénale permet la synthèse de minéralocorticoïdes, de glucocorticoïdes et de gonadocorticoïdes à partir d'un précurseur commun : le cholestérol.
Le principal minéralocorticoïde est l'aldostérone. Cette hormone présente une action sur les glandes salivaires, le tractus gastro intestinal, sur le rein, le cœur, les artères et sur les glandes sudoripares.
Le cortisol est le principal glucocorticoïde sécrété par les glandes surrénales. Il a un rôle prépondérant dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides, ainsi que dans la lutte contre le stress. De plus, il présente un effet anti-inflammatoire (5).

Le principal gonadocorticoïde produit par les corticosurrénales est la DHEA (déhydroépiandrostérone). C'est une hormone très importante dans la maturation du système reproducteur aussi bien chez l'homme que chez la femme.

(2) La médullo-surrénale

La médullosurrénale est située au centre de la glande surrénale. Son rôle principal est la production des catécholamines, à savoir l'adrénaline et la noradrénaline. C'est donc une glande appartenant au système nerveux sympathique, qui n'est activée que dans certaines situations d'urgence ou de stress.

e) Le pancréas

Le pancréas est un organe abdominal à fonction exocrine principalement, pour l'excrétion d'enzymes digestives.
Il présente également une fonction endocrine minoritaire via les ilots de Langerhans pour la sécrétion du glucagon, de l'insuline, de la somatostatine et le polypeptide pancréatique.
L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante. Avec le glucagon, ils jouent un rôle prépondérant dans le contrôle du glucose sanguin. Leur sécrétion est directement contrôlée par la glycémie : son élévation engendrera une stimulation de la sécrétion d'insuline tandis qu'une baisse stimulera la sécrétion de glucagon (9).

f) Les gonades

Les gonades sont des glandes sexuelles mixtes. Leur première fonction est exocrine : il s'agit de la gamétogenèse, c'est-à-dire la production des gamètes, spermatozoïdes et ovules. Leur deuxième fonction est endocrine : c'est la sécrétion des hormones sexuelles féminisantes et masculinisantes.

Les deux types d'hormones sécrétés sont présents chez les deux sexes, mais en quantités différentes. Leur synthèse est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et dépend d'hormones communes. Comme vu précédemment, l'hypothalamus est à l'origine de la sécrétion de GNRH qui induira la production hypophysaire de LH et FSH qui à leur tour influeront sur les organes cibles : les gonades.

(1) Les testicules

Les testicules sont deux organes pairs masculins retrouvés dans le scrotum. Leur action dépend principalement de deux hormones complémentaires issues de l'axe hypothalamo-hypophysaire :

- La LH influe sur la production de testostérone qui permettra à son tour de maintenir la spermatogenèse.
- La FSH quant à elle permet l'initiation et la stimulation de la spermatogenèse par augmentation du nombre de récepteurs à la testostérone.

La testostérone est l'hormone sexuelle principale chez l'homme. Cette dernière agit sur l'ensemble du corps par son récepteur unique que l'on retrouve majoritairement au niveau des organes sexuels mais aussi au niveau des muscles, des os, du cœur ou du foie (10).

Elle a une action prépondérante dans le développement des organes sexuels primaires. En effet, pendant la période fœtale, elle permet la masculinisation du tractus génital et des organes génitaux externes. De plus, elle permet la maturation du système reproducteur lors de la puberté et est essentielle à la spermatogenèse. C'est également à elle que revient le développement des caractères sexuels secondaires propres à la puberté tels que le la pilosité masculine, la mue vocale, le développement musculaire et le comportement sexuel.

Cependant, même si cette hormone est dite « mâle », elle a également un rôle prépondérant dans la différenciation féminine. En effet, il s'agit d'un précurseur des œstrogènes par conversion via une enzyme : l'aromatase.

Figure 6 : L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique masculin

(2) Les ovaires

Les ovaires sont également des organes pairs, retrouvés dans la cavité abdominale féminine, de part et d'autre de l'utérus.

Leur double fonction endocrine et exocrine est effectuée de la puberté à la ménopause, de manière cyclique et toujours sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle permet la production d'ovules et la sécrétion des trois hormones sexuelles féminines principales, à savoir les œstrogènes, la progestérone et les androgènes.

Concernant les hormones ovariennes, les œstrogènes et la progestérone sont responsables de changements au niveau de l'endomètre, de l'utérus et de la glaire cervicale notamment, afin de faciliter ou non l'entrée du spermatozoïde dans l'utérus (11).

Les œstrogènes influeraient également sur la différenciation sexuelle du cerveau et auraient aussi d'autres rôles à jouer dans la croissance osseuse, le métabolisme lipidique et le système cardio-vasculaire.

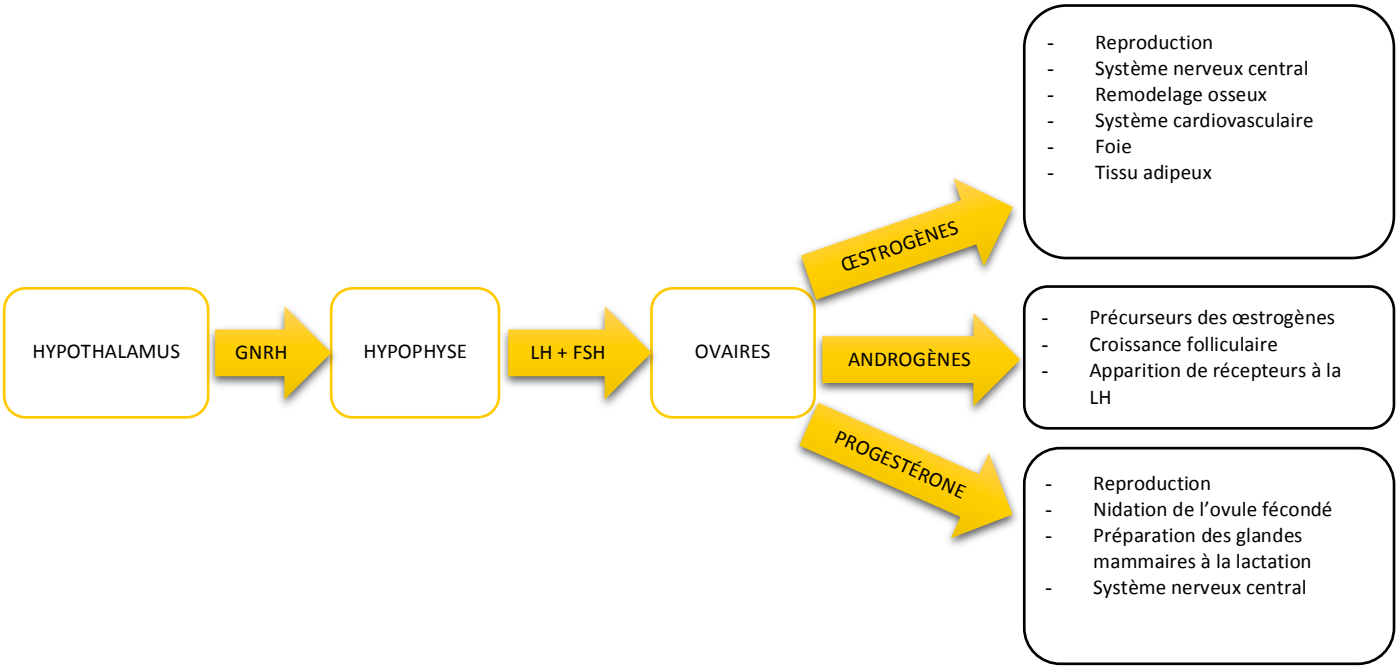

Figure 7 : L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique féminin

Au cours de la vie humaine, certaines périodes s'avéreront essentielles au développement de l'organisme et finement régulées par les différentes sécrétions hormonales. En effet, les hormones devront être sécrétées en quantités très précises et lors de fenêtres temporelles très précises également.

De ce fait, ces périodes seront logiquement plus sensibles à l'exposition aux substances perturbatrices endocriniennes. Globalement, ces périodes critiques représentent le temps de la gestation, de la petite enfance et de la puberté.

B. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

1. Définitions

La notion de « perturbateur endocrinien » est l'expression la plus courante pour décrire les substances exogènes possédant des propriétés hormonales (12).

Historiquement, les chercheurs ont commencé à s'intéresser aux perturbateurs endocriniens dès les années 1950. Mais c'est l'affaire du Distillbène (ou diéthylstilbestrol ou DES) qui, dans les années 1970, a fait exploser le sujet chez les scientifiques et auprès des médias.
Au début des années 170, un chercheur américain nommé Arthur Herbst s'est interrogé sur l'augmentation du nombre de cas de cancers gynécologiques chez certaines jeunes femmes. Il a trouvé que ces jeunes filles étaient nées de femmes exposées à un œstrogène de synthèse, le Distillbène (DES). Le DES était à l'origine prescrit pour prévenir des fausses couches. Ce produit a alors été mis en avant comme responsable d'adénocarcinomes à cellules claires du vagin et d'anomalies morphologiques utérines responsables de troubles graves de la fertilité chez les filles des mères exposées. Il est devenu par la suite l'une des molécules phares des perturbateurs endocriniens (12,13).

La définition des perturbateurs endocriniens reste de nos jours l'objet de débats à échelle mondiale. Toutefois, celle qui a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2002 est la plus communément admise. Selon l'OMS, un perturbateur endocrinien est « une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien » (13).

Les perturbateurs endocriniens présentent deux principaux problèmes. Le premier étant qu'ils auraient des effets sans aucun rapport avec la raison pour laquelle ils ont été synthétisés et le deuxième étant qu'ils sont des composés très volatiles. En effet, ils ont la particularité de pouvoir se déplacer de l'objet qui les contient, par exemple lorsqu'ils sont chauffés, et d'être absorbés par les organismes vivants par contact dermique, ingestion ou inhalation (14).
Cet agent exogène, naturel ou de synthèse, serait capable « d'entraîner des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance en interférant avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination d'une hormone endogène intervenant dans les mécanismes de régulation de l'homéostasie, du développement ou de la

reproduction ». La perturbation hormonale implique généralement les hormones stéroïdiennes et leurs récepteurs nucléaires, œstrogènes ou androgènes mais peut aussi impliquer les hormones thyroïdiennes, corticostéroïdes ou minéralocorticoïdes (15).
Ainsi, ces substances affectent potentiellement différentes fonctions de l'organisme : métabolisme, fonctions reproductrices, système nerveux...
Attention cependant, tous les composés ayant une activité endocrinienne ne sont pas obligatoirement des perturbateurs endocriniens. Ce terme ne concerne que les substances entraînant un effet nocif ou une pathologie pour l'organisme humain (16).

Les sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens sont multiples et complexes à maîtriser. Du fait de la multiplicité des domaines d'utilisation de ces produits, ils se retrouvent partout dans l'environnement quotidien. Il est à ce jour recensé 1482 substances ayant potentiellement ou de manière avérée un effet sur le système hormonal (17).
Les conséquences biologiques de ces expositions sont quant à elles encore mal appréhendées et complexes à comprendre, c'est pourquoi l'étude des perturbateurs endocriniens représente aujourd'hui un enjeu majeur pour le corps médical et les pouvoirs publics (13).

2. Classification des perturbateurs endocriniens

Il existe plusieurs types de perturbateurs endocriniens d'origines diverses, ce qui rend difficile l'établissement d'une liste exhaustive. Différentes catégories de perturbateurs existent en fonction de leur nature ou de leur origine, de leur mécanisme d'action et de leur cible. Il existe 5 principales familles de perturbateurs endocriniens (18) :

- D'orgine naturelle
- D'orgine synthétique
- Polluants chimiques
- D'origine agricole
- D'origine industrielle

3. Pharmacocinétique des PE

La pharmacocinétique désigne le devenir et/ou le taux de fluctuation d'une substance dans l'organisme, sous l'effet de son absorption, de sa distribution, de sa liaison, de son élimination et de sa biotransformation. Il est important d'étudier la pharmacocinétique d'une substance pour connaitre son mécanisme d'action, mais aussi la quantité ou concentration efficace qui sera biodisponible et donc assimilable.

L'étude pharmacocinétique des PE est confrontée à un obstacle majeur : les PE se retrouvent en faible quantité dans notre organisme, donc les scientifiques se trouvent vite freinés du fait des seuils de détection des techniques analytiques (19).

a) Absorption

Il existe plusieurs voies d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Les principales portes d'entrée sont (15) :

- par ingestion d'un produit/aliment/eau contaminé (voie majoritaire): dioxine, PCBs, pesticides…
- par inhalation air/poussières contaminées
- par la muqueuse sublinguale
- par voie transdermique : contact répété d'un perturbateur présent dans un produit cosmétique, …
- par voie intraveineuse : phtalates dans les tubulures, …
- par transfert via le placenta ou via l'allaitement

b) Métabolisation / biotransformation

Il n'existe pas de données exactes concernant la métabolisation des PE. Les scientifiques pensent que les métabolites de plusieurs PE présentent des propriétés endocriniennes supérieures aux composés parentaux.

Les études concernant la biotransformation des PE s'effectuent actuellement exclusivement sur des rats, in vitro ou in vivo donc il peut être délicat de faire un parallèle avec la biotransformation chez l'homme (20).

c) Elimination

L'élimination du PE dépend de sa nature : certains vont persister dans l'organisme et d'autres vont être éliminés.

- Les substances chimiques non persistantes sont en général métabolisées par le foie puis éliminées de l'organisme par voie urinaire et fécale.
- Les substances chimiques persistantes s'accumulent dans les tissus, surtout dans le tissu adipeux. Puis, elles sont progressivement relarguées. Une voie importante d'excrétion de ces PE persistants est par l'allaitement du nourrisson (20).

4. Hypothèse d'action des PE

Les perturbateurs endocriniens présentent les mêmes caractéristiques que les hormones, et donc interfèrent d'une certaine manière avec la fonction de ces hormones. La fonction endocrinienne est ainsi modifiée, conduisant à des effets néfastes sur la santé humaine. Ces mécanismes d'interférence sont principalement étudiés grâce à des études sur les animaux, in vitro (21).

Les hormones agissent à de très faibles concentrations dans notre organisme, donc nous partons du principe que des molécules étrangères capables d'imiter nos hormones pourront également agir à de très faibles doses, des doses quasi invisibles. Cela constitue un des dangers de la perturbation endocrinienne.

Les perturbateurs endocriniens agissent selon **trois mécanismes principaux** (20). Ils peuvent:

- Imiter l'action d'une hormone et provoquer des réactions inopportunes de l'organisme : effet agoniste ou effet hormono-mimétique
- Bloquer l'action d'une hormone en l'empêchant d'agir sur ses cellules cibles : effet antagoniste
- Perturber la synthèse, la métabolisation, l'élimination ou la régulation d'une hormone ou de son récepteur.

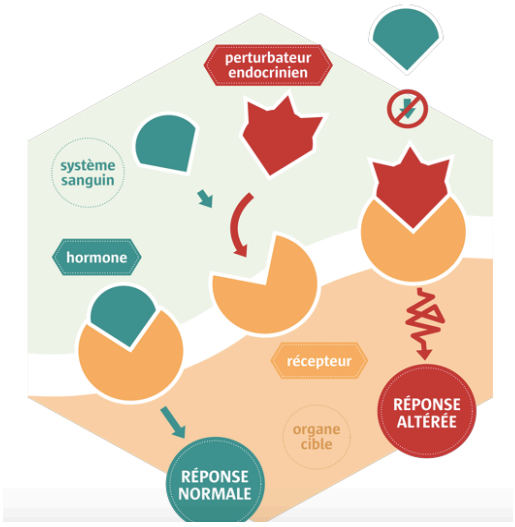

Figure 8 : Exemple de mécanisme d'action d'un perturbateur endocrinien : effet antagoniste (22)

Outre leurs effets perturbateurs potentiels au niveau de la synthèse, du métabolisme et de l'excrétion hormonale, les PE peuvent interférer avec le transport hormonal, l'activité transcriptionnelle hormono-dépendante ou encore l'homéostasie hormonale (23).

5. Les effets des perturbateurs endocriniens

Les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé varient selon plusieurs paramètres : l'âge d'exposition, l'état physiologique des individus exposés, l'association de plusieurs polluants chimiques, la dose d'exposition… (20). Nous allons détailler ci-dessous les différents types d'effets que peuvent causer les perturbateurs endocriniens.

a) Effet agoniste = hormonomimétique

Le perturbateur reproduit les effets de l'hormone naturelle en se fixant sur le récepteur et en l'activant. Le corps va alors subir une action hormonale « imprévue ». Si cette réponse hormonale se produit à un mauvais moment dans le développement, l'organisme se retrouvera en situation de perturbation endocrinienne.

Il peut y avoir une addition de l'effet de l'hormone naturelle et de celui du perturbateur imitant l'hormone : la réponse sera alors potentiellement amplifiée.

Parfois, les mécanismes de régulation de l'homéostasie peuvent compenser les effets imprévus des substances étrangères ou la réponse amplifiée du système, dans ce cas la perturbation est minime. Cela dépend de la concentration en perturbateur ainsi que du nombre de récepteurs disponibles. Il est également possible que l'organisme ne parvienne pas à compenser cette stimulation (24).

b) Effet antagoniste

Parfois la substance chimique se fixe sur le récepteur spécifique mais ne provoque pas l'effet escompté.
Dans ce cas, la molécule bloque le récepteur et l'hormone ne pourra plus se fixer dessus. La stimulation ne pourra se produire, ou alors elle sera atténuée (24).

c) Effets différés

Il faut parfois plusieurs mois, voire plusieurs années pour que l'effet de développe : ce sont des effets retards. On observe de nos jours une forte augmentation de la prévalence du diabète de type 2, ce qui selon plusieurs études serait lié à un effet différé d'expositions aux perturbateurs endocriniens (25).

d) Effet cocktail

Quotidiennement, nous sommes en contact avec de multiples produits polluants à la fois, ce qui pose une problématique assez complexe pour définir quel produit impacte ou non notre système, dans quelles proportions, etc. Nous ne connaissons pas actuellement les conséquences que cela aura à long terme, même pour de faibles doses.
De nos jours, la réglementation prévoit de tester les produits un par un sans prendre en compte le concept d'additivité des concentrations.
De nombreuses études sont en cours pour démontrer qu'un produit qui, seul n'a pas d'influence sur notre système, peut avoir un effet non négligeable s'il est combiné à d'autres composés. Les prédictions de toxicologie sont alors très difficiles à faire (19).

e) Relation dose-réponse non monotone

Les hormones, ainsi que les PE, n'agissent pas de manière linéaire, donc l'effet ne sera pas proportionnel à la concentration sanguine de l'hormone, ou du PE.

Effectivement, l'effet dépend du nombre de récepteurs disponibles. Il faut un certain seuil de concentration hormonale dans le sang pour que la réponse se déclenche. En dessous de ce seuil il n'y a pas assez d'hormones pour stimuler les récepteurs, et au delà, les récepteurs sont saturés. La quantité d'hormones « en trop » ne produira pas d'effet supplémentaire ce qui se traduit sur la courbe par un plateau.

Dans les cas traditionnels, l'effet augmente ou stagne avec la dose, et on obtient ce qu'on appelle une **courbe dose-réponse monotone** (dite sigmoïdale). Mais depuis maintenant plusieurs années, les toxicologues ont objectivé de nouvelles réactions. On peut ainsi trouver des courbes en forme de U, de U inversé ou même des choses plus compliquées. On parle de **courbes non-monotones**. Le schéma ci-dessous illustre la différence entre les deux (19,26).

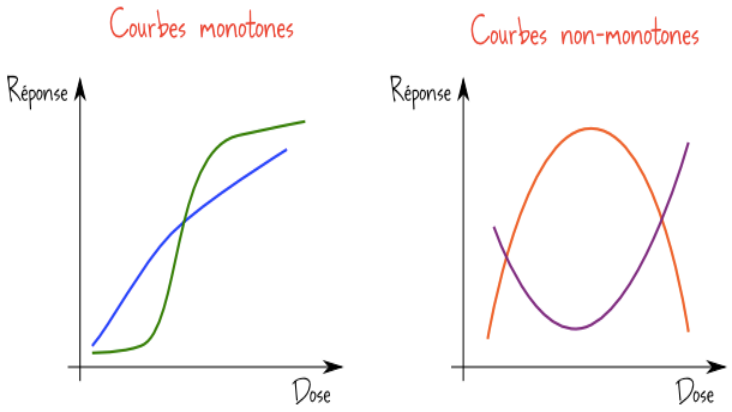

Figure 9 : Variations pharmacologiques de la réponse en fonction de la dose attribuée (26)

f) Fenêtre de vulnérabilité et effets transgénérationnels

Il existe des périodes où notre organisme est plus vulnérable face aux perturbateurs endocriniens : ce sont les **« fenêtres de susceptibilité ».** Durant ces périodes, des populations telles que la grossesse par exemple sont plus sensibles à l'action des PE qu'à une autre période de leur vie (27).

Il a été décrit trois périodes de vulnérabilité durant lesquelles la précision et la finesse des messages hormonaux ne doivent pas être altérées : la conception, la vie intra-utérine et la puberté.

Ci-dessous, une frise nous montre les périodes critiques du développement de l'être humain.

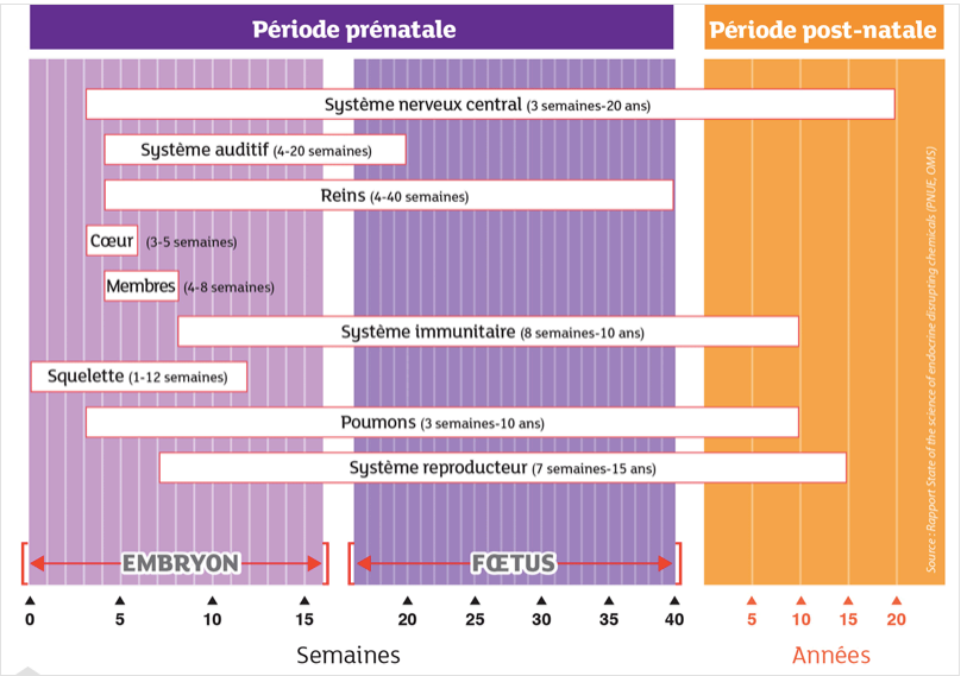

Figure 10 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'Homme (27)

Par ailleurs, les effets des perturbateurs endocriniens peuvent également concerner la descendance des individus exposés sur 1, 2 voire 3 générations. On parle alors **d'effets transgénérationnels.**

g) Les effets des PE ne s'exercent que sur certains organes

Les hormones agissent par l'intermédiaire de récepteurs qui sont exprimés seulement sur la membrane ou à l'intérieur de certaines cellules.

Un perturbateur endocrinien a donc un effet « cellule–spécifique » ou « tissu–spécifique ». Il affecte seulement celles et ceux qui sont sensibles aux hormones données ou une famille d'hormones (24). Ce sont principalement les récepteurs intracellulaires qui sont la cible de perturbateurs endocriniens, qui sont des molécules lipophiles. Les PE peuvent donc pénétrer à l'intérieur des cellules.

6. Effets avérés et suspectés

a) Effets systémiques

Au cours du demi-siècle passé, plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des malformations de l'appareil reproducteur chez les garçons mais aussi chez les filles, ainsi que des cancers. Différents arguments suggèrent que les perturbateurs endocriniens pourraient être responsables de ces anomalies.

(1) Système reproducteur mâle

Chez l'homme, on retrouve trois principaux effets mis en cause dans le cadre de l'exposition aux perturbateurs endocriniens (23) :

- Un déclin des fonctions reproductrices mâles, s'observant par une baisse de la qualité du sperme ainsi que des problèmes de fertilité (28)
- Une perturbation du développement fœtal, entrainant des malformations congénitales de l'appareil urogénital : la non-descente des testicules (cryptorchidie) ou le positionnement anormal de l'ouverture de l'urètre (hypospadias)
- Le cancer des cellules germinales testiculaires (29)

(2) Système reproducteur femelle

Chez la femme, on retrouve également plusieurs troubles potentiellement reliés à une exposition aux PE (15) :

- La puberté précoce : développement mammaire débutant avant 8 ans
- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : c'est l'endocrinopathie gynécologique la plus fréquente (5 à 10 % des femmes). L'exposition au BPA serait une piste concernant l'apparition de SOPK.
- Une diminution de la réserve ovarienne : survient chez 2% des femmes avant 40 ans, une exposition aux pesticides/au tabac pendant la période in utero serait mise en cause.
- Une baisse de la fertilité féminine ; une exposition au tabac ou au DES in utero serait responsable de cette fertilité diminuée.

- L'endométriose : syndrome entrainant des douleurs pelviennes parfois très aiguës, notamment au moment des menstruations. Elle entraine également une hypofertilité. Ce syndrome touche 1 femme sur 10, sans que l'étiologie soit très claire à ce jour. Des recherches sont en cours sur le rôle de l'exposition in utero au DES et à la dioxine.
- Cancer des ovaires et de l'utérus

(3) Cancers hormono-dépendants

Ce type de cancers regroupe plusieurs similitudes : une faible proportion de formes héréditaires, une incidence élevée tendant à croître, une répartition géographique inhomogène et une estrogénodépendance (21).

- Cancer du sein : c'est le cancer le plus fréquent chez la femme. Notre environnement comporte de très nombreux xénoestrogènes (dioxine, PCB, BPA…) qui pourraient donc participer à la carcinogénèse mammaire (30).
- Cancers des testicules : c'est le cancer le plus fréquent chez les hommes de 15 à 35 ans. C'est une des complications majeures de la cryptorchidie, qui serait favorisée par l'exposition fœtale aux PE au moment crucial du développement des cellules souches germinales. L'exposition aux pesticides organochlorés estrogéniques, ou encore au BPA favoriserait également un développement du cancer testiculaire.
- Cancer de la prostate : c'est le cancer le plus fréquent chez l'homme après 50 ans. Son androgénodépendance est classique mais son estrogénodépendance est de plus en plus envisagée. Par ailleurs, les garçons nés de mères traitées par le DES présentent une plus forte tendance à développer ce type de cancer.

(4) Autres effets connus et suspectés

Il existe bien d'autres effets potentiels sur l'organisme humain (20,31) :

- Pathologies métaboliques : obésité, diabète type 2, retard de croissance fœtale
- Perturbation de la fonction thyroïdienne
- Perturbation de la fonction corticoïde
- Pathologies cardio-vasculaires : développement d'athérosclérose, effets délétères sur les cellules musculaires cardiaques
- Pathologies pulmonaires : asthme, altération de la capacité respiratoire
- Effets sur les organes sexuels secondaires : développement anormal de la glande mammaire
- Effets immunitaires : immunodépression, immunostimulation, allergies…
- Effets intestinaux : développement d'intolérances alimentaires
- Pathologies neurodégénératives : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, hyperactivité, syndrome de déficience de l'attention, croissance exponentielle des troubles du syndrome autistique
- Troubles nerveux : dépression, anxiété
- Anomalies du développement : faible poids du nourrisson à la naissance, naissance prématurée

b) Effets sur la sphère bucco-dentaire

(1) Les glandes salivaires

Les glandes salivaires ont une fonction exocrine, la production de salive, ainsi qu'une fonction endocrine, la production de facteurs de croissance.

Selon une étude, l'exposition à la vinciclozine et génistéine *in utero* chez les rats modifierait les goûts, notamment le développement d'une préférence au sucré.

L'exposition *in utero* va en réalité modifier l'âge de la puberté, et avec elle la maturation des glandes salivaires (32).

Une autre étude a démontré qu'une exposition au BPA à l'âge adulte chez le rat entraine une sécheresse buccale couplée à une diminution de la consommation d'eau. De plus, les rats développent une préférence pour le salé (33).

La sécheresse buccale ainsi qu'une tendance à manger plus sucré a un effet cariogène et peut donc détériorer la santé bucco-dentaire.

Les glandes salivaires, via le bolus, sont les premières exposées aux contaminants alimentaires, mais la présence de perturbateurs endocriniens dans les composites dentaires et les dentifrices pourrait ainsi créer une modification de l'ensemble de plusieurs facteurs comme le pH salivaire et la composition du microbiote buccal et ainsi entraîner la formation de tartre ou de caries et, de là, changer l'homéostasie buccale chez l'Homme.

(2) La formation du massif facial

Des expérimentations sur le rat étudient la corrélation entre exposition *in utero* au triclosan et périmètre crânien des rats mâles à la naissance. La concentration urinaire de triclosan chez la mère est associée à une réduction des mesures de croissance fœtale à la fin de la grossesse et à une réduction du tour de tête à la naissance chez les petits garçons (34).
Selon une autre étude, une exposition *in utero* aux phtalates chez le rat serait responsable d'une augmentation de la prévalence des fentes oro-faciales chez les rongeurs (35).

(3) Les os

Dans le condyle mandibulaire du rat, la génistéine à faible dose augmente la formation d'os et inhibe la résorption, tandis que la génistéine excédentaire inhibe la formation et la résorption. Cela conduit à une diminution de la quantité de tissu osseux (36).
Des PE décrits comme obésogènes (certains phtalates, pesticides, retardateurs de flamme bromés …) ont un effet sur la densité osseuse, par un effet inhibiteur de l'ostéogenèse (37). Cela favoriserait donc les maladies parodontales et la perte des dents.

(4) Les dents

Les anomalies structurelles de la dent sont d'excellents témoins lorsqu'il s'agit d'étudier la tératogénicité d'une substance toxique. En effet, les dents, lors de leur formation amélaire et dentinaire, gardent les traces des perturbations, même mineures.
Suite à l'intervention de substances exogènes elles peuvent présenter des défauts morphologiques, de position ou déminéralisation (38).
Une étude sur l'exposition des rats au plomb exacerbe la fluorose dentaire chez les rongeurs, suggérant que la co-exposition avec les ions fluors et la dioxine peut affecter le degré de fluorose (39).

Nous allons nous attarder plus particulièrement sur la notion de MIH, Hypominéralisation des Molaires et Incisives. Cette pathologie, évoquée pour la première fois en 2001, touche actuellement 15 à 18% des enfants dans le monde. Elle se manifeste par des taches opaques, blanchâtres ou brunâtres localisées sur les premières molaires permanentes et parfois les incisives permanentes. On note qu'il s'agit des premières dents à se minéraliser.
Le développement de ces dents serait perturbé de la fin de la période *in utero* jusqu'à la cinquième année de vie, or c'est une des périodes où l'être humain est le plus sensible à l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Figure 11 : Photographies montrant des tâches opaques sur les surfaces de molaires et incisives permanentes (40)

Cette malformation amélaire possède de multiples étiologies, mais l'exposition environnementale aux PE est l'hypothèse la plus sérieusement envisagée.
Des études menées sur les rats démontrent des caractéristiques similaires entre des dents humaines atteintes de MIH et des dents de rats exposées au BPA (41). Ces similitudes sont remarquées au niveau structurel macroscopique et microscopique, au niveau biochimique et dans l'accumulation anormale d'albumine dans l'émail.
Le BPA a montré une action sur l'amélogenèse, une exposition quotidienne au BPA a révélé un développement de tâches opaques blanches/jaunes. Le mécanisme suspecté est une action hormonale sur les améloblastes (cellules productrices de l'émail) (42).
En conclusion, les données actuelles indiquent que les améloblastes sont sensibles au BPA et que le BPA peut être un agent dans l'étiologie humaine MIH. Le modèle du rat nous a permis proposer un schéma hypothétique pour la physiopathologie du MIH au niveau moléculaire (43).

Le MIH constitue un véritable problème de santé publique, car son incidence est en constante augmentation. Ces patients souffrent d'une hypersensibilité au chaud et au froid, d'une difficulté de brossage et donc un plus grand risque carieux. Il est probable qu'il soit confronté à de longues périodes de soins qui risquent de rendre l'enfant moins coopérant. Ce dernier rencontrera également des difficultés pour anesthésier en raison d'une pulpe dentaire en état inflammatoire continu.

Le praticien devra aussi s'interroger sur le type de matériaux à utiliser pour traiter ce type de dents. Sa décision sera prise en fonction de la sévérité de l'atteinte ainsi que du stade d'éruption de la dent et de sa localisation.

III. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET PRODUITS DENTAIRES

Au cabinet dentaire, les professionnels de santé utilisent de nombreux produits durant la séance de soin. Dans ces produits, il existe de potentiels perturbateurs endocriniens qui pourraient avoir un impact sur la santé du patient, mais aussi celle du personnel soignant qui les manipule.

A. Le mercure

1. Caractéristiques de la molécule

Le mercure est l'élément chimique de numéro atomique 80, de symbole Hg. Le corps simple est un métal, liquide et peu visqueux dans les conditions normales de température et de pression. Il existe sous 3 formes (44):

- le mercure élémentaire : élément liquide argenté, brillant et volatil qui dégage une vapeur incolore et inodore à la température de la pièce. Il est peu dangereux pour la santé humaine.
- le mercure inorganique : élément formé lorsque le mercure élémentaire est combiné à d'autres éléments comme le soufre, le chlore ou l'oxygène afin de créer des composés connus sous le nom de sels de mercure.
- le mercure organique : composés, comme le méthylmercure, formés lorsque le mercure élémentaire est combiné à du carbone. C'est celui qu'on retrouve dans l'alimentation, c'est le plus dangereux pour la santé humaine.

2. Dans quels produits le retrouve t-on ?

Le mercure a longtemps été utilisé dans les thermomètres et les batteries, avant d'être interdit en France en 1999. Les installations d'incinération de déchets urbains et de déchets médicaux produisent des émissions de mercure. L'absorption humaine de mercure se fait majoritairement par ingestion, par la consommation de poissons d'eau douce ou de produits de la mer contaminés, sous la forme méthylmercure.

Dans les amalgames dentaires, on retrouve la forme élémentaire du mercure. Ils sont composés à 50% de mercure, 35% d'argent, 9% d'étain, 6% de cuivre et contiennent des traces de zinc. C'est donc la combinaison du mercure liquide avec une poudre d'alliage métallique qui constituera l'amalgame. (45)

3. Réaction de prise de l'amalgame

L'amalgame est mélangé à haute vitesse dans une capsule, à l'aide d'un vibreur en général, c'est la trituration. Il précipite à froid et aboutit à la formation d'un alliage solide cristallisé. Il est mou quand on le sort de sa capsule, ce qui permet de le travailler et de l'insérer dans la cavité dentaire. Le matériau se solidifie par une réaction d'amalgamation sous forme de composé étain-mercure ou argent-mercure, emprisonnant le mercure. Le temps de prise dépend du type d'amalgame. La prise débute environ 3 minutes après la trituration et se termine définitivement plusieurs heures après la pose (parfois 24 heures après).

Une fois que l'amalgame est dur, le mercure est lié à l'intérieur de l'amalgame, mais de très petites quantités sont lentement libérées de la surface de l'amalgame en raison de la corrosion ou des mouvements de mastication ou de broyage. Une partie du mercure à la surface de l'amalgame peut pénétrer dans l'air sous forme de vapeur de mercure ou se dissoudre dans la salive. (45)

4. Quantité de mercure absorbée par l'organisme

L'estimation de l'exposition au mercure des amalgames dentaires est difficile à faire en raison de la grande variabilité du nombre d'obturations d'amalgame par individu et des différences dans les habitudes de mastication, d'alimentation ainsi que d'autres conditions chimiques dans la bouche. Les amalgames dentaires, cependant, seraient la source la plus importante d'exposition au mercure.

L'OMS a fait état d'une absorption moyenne de mercure provenant des obturations à l'amalgame de 10 µg / jour (intervalle: 3 à 17 µg / jour), pour une moyenne de 7 à 10 amalgames en bouche. Des niveaux plus élevés d'exposition au mercure peuvent survenir chez les personnes qui mâchent des chewing-gums ou présentent du bruxisme.

Lorsqu'il est combiné avec l'apport de base de 2,6 µg / jour estimé par l'OMS (1990) pour les personnes sans amalgame et avec un apport estimé en méthylmercure de 5 µg/jour provenant des aliments (surtout des fruits de mer), on note que la somme de tous ces intrants se situerait toujours dans la Dose Journalière Acceptable (DJA) qui est de 40 µg / jour pour le mercure total. (45) Cependant, même si les doses restent faibles, il faut rester prudent quant aux effets potentiels pour le patient.

Pour les professionnels de santé, la dépose des amalgames peut également interpeller. En effet, une étude a été réalisée sur les niveaux de concentration de vapeur de mercure dégagée lors de la dépose d'amalgames. Sur 23 cabinets dentaires étudiés, les scientifiques ont trouvé qu'en moyenne, la dépose d'amalgame produit un niveau de concentration de vapeur de mercure de l'ordre de 0.4mg/m3 pour une période de 2 minutes. La VLE (valeur limite d'exposition) au mercure est de 0.05 mg/m3. Au regard de cette étude, les valeurs de concentration de vapeur de mercure pendant la dépose d'amalgame sont largement au dessus de la VLE ; la dépose d'amalgame serait donc nocive pour la santé du chirurgien-dentiste, de ses employés et du patient. (46)

5. Recommandations et discussion

Selon l'ANSM, l'amalgame dentaire est un matériau adapté pour les restaurations des dents permanentes postérieures (molaires et prémolaires) des patients présentant un risque carieux élevé, lorsque les lésions sont multiples et étendues, ou si les conditions de réalisation d'une obturation composite ne sont pas remplies. Pour ce qui concerne les dents temporaires, les obturations en composite sont à privilégier. L'exposition au mercure serait la plus critique lors de la pose ou la dépose de l'amalgame.

Les amalgames dentaires sont contre-indiqués chez les patients :

- Ayant des antécédents d'allergie au mercure
- Insuffisants rénaux

De nouvelles contre-indications sont entrées en vigueur le 1er juillet 2018 pour:

- Les enfants de moins de 15 ans
- Les femmes enceintes
- Les femmes allaitantes.

Ceci a été décidé en adéquation avec les données acquises de la science, ici en considérant les fenêtres de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens (pendant la puberté, la grossesse et l'allaitement).

Si le patient a déjà des amalgames en bouche:

- Ils ne sont pas une contre-indication à l'allaitement
- Le blanchiment ou éclaircissement dentaire est fortement déconseillé sur ces dents
- Leur dépose n'est pas obligatoire et doit être évitée chez la femme enceinte ou qui allaite. (47)

a) Règles de bonnes pratiques

- Les amalgames dentaires doivent être utilisés sous un conditionnement en capsules pré - dosées
- Si le fraisage et le repolissage de l'amalgame sont pratiqués, ils doivent toujours être réalisés sous irrigation, aspiration et autant que possible avec un champ opératoire (digue dentaire).
- Les règles d'hygiène et les bonnes pratiques relatives à l'utilisation des amalgames dentaires doivent être respectées afin de limiter autant que possible la concentration de mercure dans l'atmosphère des cabinets dentaires

L'ANSM souhaite voir diminuer de façon importante l'utilisation des amalgames à base de mercure dans le cadre du traitement de la carie dentaire : « ces matériaux d'obturation doivent ainsi être réservés à des situations cliniques particulières et bien limitées ». (48)

b) Analyse de littérature

Une étude a montré que l'exposition prénatale au méthylmercure par le biais d'une consommation de fruits de mer chez les mères pourrait entrainer des dégâts sur les fonctions cérébrales de son enfant, au même titre qu'une consommation d'alcool ou une exposition au plomb. Ces effets indésirables sur la cognition resteraient permanents. (49)

La classification des métaux lourds, incluant le mercure, a été modifiée. Ils sont désormais reconnus comme perturbateurs endocriniens à faible dose depuis juin 2011. Concernant le mercure, il a été reconnu comme neurotoxique (mercure élémentaire) et dangereux pour la fonction rénale (mercure inorganique). Cependant, l'analyse de la littérature ne permet pas de prouver l'existence de liens entre la présence en bouche d'amalgames et le diagnostic de pathologies neurologiques, psychologiques ou psychiatriques, et néphrologiques. L'Inserm a également mené une analyse bibliographique, qui n'a pas permis de conclure sur les effets des amalgames dentaires sur l'organisme. (50)
Pour conclure, il faut garder à l'esprit que les études de toxicologie font preuve d'investigations insuffisantes face à l'émergence des effets à faible ou très faible dose, et que des effets du mercure en tant que PE ont été rapportés. Faut-il donc réévaluer la toxicité et l'innocuité des relargages en bouche sur ce nouveau plan ? Faut-il pousser les recherches sur les vapeurs de mercure que les professionnels de santé et le patient inhalent lors de la dépose des amalgames ?

B. Le bisphénol A

1. Caractéristiques de la molécule

Le bisphénol A (BPA) est un composé chimique de synthèse de formule C15H16O2. Il est composé de 2 groupes phénols (-OH) et fait partie de la familles des aromatiques. (51)

2. Dans quels produits le retrouve t-on ?

Le BPA est présent dans une multitude d'objets : les jouets en plastique, les lunettes de soleil, les objets en PVC, les téléphones... On le retrouvait il y a une dizaine d'années dans les biberons en plastiques, mais c'est désormais interdit par la loi française. Son usage dans les papiers thermosensibles pour tickets de caisse est maintenant restreint. Les résines contenant du BPA sont très utilisées comme revêtement intérieur des boites de conserve.
Il n'existe pas de dispositifs médicaux contenant du BPA pur, mais de nombreux biomatériaux en odontologie sont fabriqués à partir de dérivés du BPA : (55)

- les résines composites classiques ou de type ICON
- certains ciments verres ionomères modifiés par adjonction de résine (CVI-MAR)
- adhésifs (pour composite, …)
- sealants
- résines époxy de certains ciments endodontiques
- résines photopolymérisables pour réaliser les porte-empreintes individuels
- certaines couronnes provisoires
- gants en vinyle
- digue
- pompe à salive, …

Nous étudierons plus particulièrement le cas des résines composites, qui sont composées de trois éléments :

- phase organique : composée de monomères (en général dérivés de méthacrylate (Bis-GMA, HEMA) ou polyuréthane (UDMA)), d'gants de polymérisation, d'abaisseurs de viscosité, et autres additifs (inhibiteurs de prise, pigments). C'est dans cette phase que se trouvent les dérivés du BPA pour les composites avec Bis-GMA.
- phase inorganique : composée de charges de taille variable, surtout minérales
- silane : agent de couplage, fait le lien entre les charges et la matrice organique

Les composites à base de bis-GMA (bisphénol A glycidyl méthacrylate) restent aujourd'hui encore les plus répandus, car ils représentent pour le moment le meilleur compromis entre bonnes propriétés mécaniques, viscosité et retrait de polymérisation acceptable. (52)

3. Réaction de prise des composites

La réaction de prise du composite peut se faire de différentes manières : ils peuvent être photopolymérisables, chémopolymérisables ou duals (les deux combinés). La polymérisation fonctionne grâce à des activateurs qui vont réagir avec des amorceurs, afin d'initier la réaction en chaîne qui va assembler les monomères en polymères.
Dans le cas de la photopolymérisation, qui concerne la majorité des composites au cabinet, les activateurs sont les photons (lumière émise par la lampe) d'une certaine longueur d'onde. Ils vont être absorbés par un photo-sensibilisateur (le plus utilisé est la comphoroquinone), qui va ensuite réagir avec l'amorceur (une amine tertiaire). Cependant, le taux de conversion de monomère en polymère varie de 50 à 70%, après 24 heures de prise (ce qui est long).
L'oxygène se révèle être un puissant inhibiteur de prise, ce qui présente des avantages et des inconvénients. Le point positif est que dernière couche de résine n'est jamais polymérisée, ce qui se révèle intéressant pour le praticien : il peut alors apposer successivement plusieurs couches de composites la couche superficielle étant composée de monomères libres bénéficiant de doubles liaisons disponibles pour continuer la polymérisation à l'apposition suivante. Cependant, cela laisse une couche de monomères libres, non polymérisés, et non fixés dans la structure tridimensionnelle des polymères sur la dernière couche de la restauration. C'est ainsi que les composites et les adhésifs peuvent relarguer des monomères, dont le bis-GMA.

Concernant la dégradation des composites, il semble important de préciser le rôle de l'eau. En effet, le composite est destiné à côtoyer en permanence la salive et les boissons que nous consommons. Le composite va absorber une partie de cette eau, ce qui va avoir plusieurs conséquences sur le matériau :

- Cela peut rompre les liaisons entre la matrice, les charges, et l'agent de couplage
- Il peut y avoir une introduction de molécules entre les chaînes du polymère provoquant une diminution des interactions : on appelle cela la plastication
- Il peut y avoir des phénomènes d'hydrolyse et de dégradation enzymatique

Après polymérisation, il reste toujours des éléments résiduels dissouts dans le réseau qui peuvent ensuite diffuser dans la cavité buccale. Ainsi, dans un milieu aqueux les composites absorbent l'eau et relarguent des monomères non polymérisés, et donc potentiellement des monomères de bis-GMA.

D'autres éléments peuvent influencer l'usure du matériau, comme les variations de température ou de pH dues à l'alimentation. Selon le type de composite, la dégradation ne sera pas la même non plus. Par exemple, plus le composite est fluide, plus il contient de dérivés du BPA. (52)

4. Quantité de BPA/bis-GMA absorbée par l'organisme

Les restaurations composites ou les scellements de sillons au sealant relarguent indiscutablement des monomères de bis-GMA. La question est de savoir en quelle quantité, et de comparer ces quantités avec les doses limites recommandées. Nous avons tous du BPA dans notre organisme, donc il est difficile de mesurer si le BPA provient bien de la restauration dentaire ou si elle provient d'une autre source.

Une étude coréenne a été réalisée sur des enfants ayant une dizaine de composites en bouche. Ces enfants présentaient des niveaux urinaires de BPA en moyenne 2.7 µg/g de créatinine plus haut que ceux sans composites en bouche. Il a été également constaté que les composites à base d'UDMA n'avaient pas d'incidence sur le taux de BPA retrouvé dans les urines, en comparaison avec ceux à base de bis-GMA. (53)

McKinney et al. ont étudié les variations de concentrations urinaires en BPA, en fonction du nombre de sealants en bouche. Ils ont trouvé que les enfants présentant entre 7 et 16 scellements de sillons en bouche avaient une concentration urinaire 25% plus élevée que les enfants n'ayant aucun sealant en bouche. Malheureusement, ces estimations ne sont statistiquement pas significatives. (54)

Selon une méta-analyse de Van Luydt et al, un composite relarguerait en moyenne 57,38 nmol de bis-GMA, soit 0,1 nmol/mm^2 de surface de composite. Dans un cas « extrême », si on reconstituait entièrement une molaire, on aurait une surface de 537 mm^2 de composite. Pour cette surface, on aurait 132 µmol de bis-GMA relargué (231 nmol/mm^2). C'est donc la valeur maximale de bis-GMA que pourrait relâcher un composite.
En comparaison, la contamination alimentaire serait de moins de 43,8 nmol/kg de nourriture. Toutefois, l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) propose une DJA de 220 nmol/kg/jour, donc pour un individu de 50 kg une DJA de 11 µmol/jour. Si on reprend la moyenne de 57,38 nmol de bis-GMA relâchée pour un composite, on pourrait affirmer que les niveaux de bis-GMA libérés par les composites dentaires sont sûrs, mais par principe de précaution d'autres recherches devraient être menées, en particulier en ce qui concerne la sécurité des restaurations composites chez les enfants. (55)

Au niveau de la salive, il a été admis que les sealants libéraient entre 3,3 et 30 ng de bis-GMA par mL de salive, pendant une à trois heures après le traitement. Le bis-GMA disparaît des dosages après 24h. (56)

Toutes ces recherches nous démontrent qu'à priori le relargage de BPA par les résines composites serait inférieur à la dose acceptée, cependant il faut rester très prudent sur ces conclusions. Il existe peu d'études sur le dosage de bis-GMA dans les composites, en comparaison avec les nombreuses études qui existent sur le BPA, il serait intéressant de réaliser de nouvelles recherches sur ce sujet.

5. Recommandations et discussion

Un premier pas a été effectué en mars 2014, lorsque le Comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA a délivré un avis favorable à la proposition française de classement du BPA en tant que substance toxique pour la reproduction de catégorie 1B. Cela signifie que des mesures règlementaires plus sévères pourront entrer en vigueur, comme par exemple l'obligation de mise en place de mesures de prévention renforcées pour l'utilisation professionnelle, ou l'interdiction de mise sur le marché de substances contenant du bisphénol A à plus de 0,3 % à destination des consommateurs.

Puis, l'année 2017 a marqué un nouvel avancement car en février le BPA a été reconnu comme étant une « substance extrêmement préoccupante » par les Etats Membres de l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques), en se basant sur un dossier de l'Anses.
En outre, le BPA a officiellement été identifié comme perturbateur endocrinien pour la santé humaine le 14 juin 2017 par les États membres de l'ECHA (57).

L'EFSA considère depuis janvier 2015 que le seuil de sécurité d'exposition au BPA ou bis-GMA est de 4 µg/kg/j (anciennement 50 µg/kg/j). L'Anses quant à elle propose en 2013 une DJA de 0,08 µg/kg/j, soit 50 fois moins que celle proposée par l'EFSA (58).
Nous avons donc probablement des différences dans l'analyse des données entre l'Agence européenne et l'Agence de sécurité française. Ce désaccord entre la France et l'Europe vient-il d'une différence de posture face aux enjeux industriels ? Car en France, la position des agences sanitaires et du Ministère de l'écologie est plus tranchée. Le BPA est interdit depuis 2013 dans les biberons, et depuis le 1er janvier 2015 dans les contenants alimentaires et les tickets de caisse, ce que l'Europe laisse en discussion depuis bien longtemps.

a) Effets suspectés

La recherche sur les perturbateurs endocriniens étant un axe prioritaire pour la France, elle a demandé à l'Anses de réaliser plusieurs analyses, dont un rapport sur l'évaluation des risques sanitaires associés au BPA (61). Ce rapport est basé sur une revue de toutes les études disponibles au plan international concernant les risques du BPA.

Les scientifiques ont déterminé quatre catégories de niveaux de preuve, en fonction du nombre d'études rapportant cet effet et leur « qualité » : effets avérés, effets suspectés, effets controversés et effets pour lesquels les données disponibles ne permettent pas de conclure. Aucun effet avéré n'ayant été identifié chez l'Homme en l'état actuel des études disponibles, les experts ont choisi de se référer, pour l'évaluation des risques, aux effets jugés avérés chez l'animal et/ou suspectés chez l'Homme.

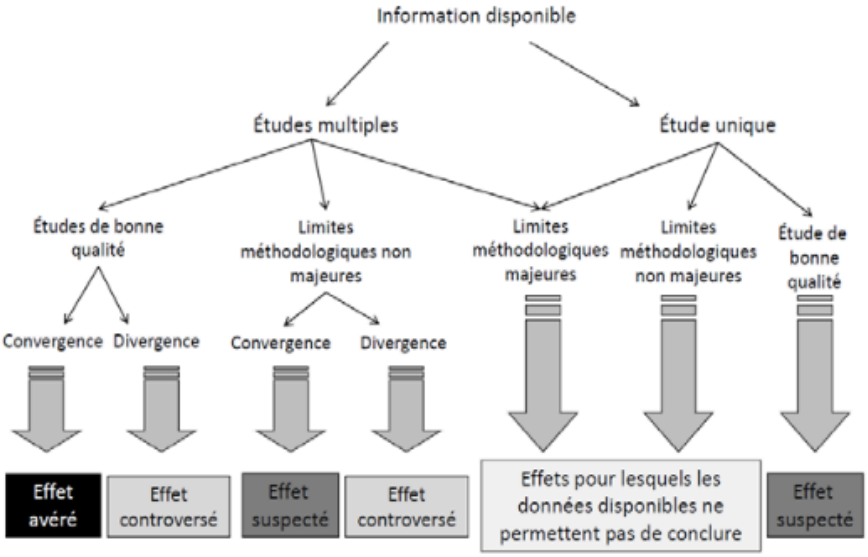

Figure 12 : Arbre décisionnel utilisé pour catégoriser les effets du BPA (58)

Selon l'analyse des articles basés sur des expérimentations animales, quatre types d'effets ont été retrouvés : effets sur le cerveau et comportement, effets sur l'appareil reproducteur femelle, effets sur le métabolisme et obésité et effets sur la glande mammaire. Ces effets critiques ont été jugés pertinents pour l'enfant à naitre des femmes enceintes exposées.

Pour chaque organe, les experts ont choisi, sur la base des données disponibles, l'effet sanitaire critique, ainsi que l'étude clé pour l'évaluation des risques. Cela a permis de produire des repères toxicologiques d'effets, c'est à dire d'estimer la dose pour laquelle l'effet peut être rapporté. On peut constater que ces effets sont déclenchés à très faible dose.

Effets critiques	**Référence d'étude**	**Voie d'exposition**	**Repère Toxicologique interne (µg/kg/j)**
Cerveau et comportement	*Xu et al.*, 2010	orale	0,005
Appareil reproducteur femelle	*Rubin et al.*, 2001	orale	0,01
Métabolisme et obésité	*Miyakawi et al.*, 2007	orale	0 ,009
Glande mammaire	*Moral et al.*, 2008	orale	0,0025

Tableau 2: Effets critiques majoritairement constatés lors d'une revue d'études (58)

L'Anses conclue que certaines situations d'exposition de la femme enceinte au bisphénol A présentent un risque potentiel pour l'enfant à naître, mais que le niveau de confiance associé à ces résultats est qualifié de « modéré » par la majorité des experts compte tenu des nombreuses incertitudes dans l'état actuel des connaissances scientifiques. Malheureusement, l'évaluation des risques n'a pu être conduite que pour l'enfant à naître de la femme enceinte, faute de repères toxicologiques pour les autres populations (nourrissons, enfants en bas âge, adolescents, …). L'Anses invite la communauté scientifique à acquérir de nouvelles données et pousser les recherches sur la toxicité du BPA (58).
En outre, comme nous l'avons mentionné dans la première partie, le BPA est impliqué dans la perturbation de l'amélogénèse et est impliqué dans certaines pathologies comme l'hypominéralisation molaire incisive MIH.

Concernant le bis-GMA, une étude a révélé que l'administration à court terme de bis-GMA chez les animaux pouvait induire une perturbation œstrogénique. Cependant, l'auteur conclue à des résultats non significatifs au vu des dosages et voies d'administration (60).
Une autre étude a démontré que le bis-GMA induirait une inflammation ou une nécrose de la pulpe. Mais ce serait à des doses beaucoup plus importantes que celles retrouvées lors de relargage de composites (61).

Il existe peu d'études sur la cytotoxicité des composites ou du bis-GMA, en comparaison avec les nombreuses études qui existent sur le BPA. Comme nous l'avons vu précédemment, les composites sont une source potentielle de BPA, et des études supplémentaires sur leur toxicité sont nécessaires.

b) Règles de bonne pratique

Par rapport à toutes les données recueillies et les conclusions de la communauté scientifique, des principes de précaution s'imposent dans la pose et dépose des composites:

- Respecter le protocole de collage pour éviter la libération de monomères
- Utiliser une lampe à polymériser adaptée, respecter les temps de polymérisation conseillés par le fabricant. Vérifier la puissance et l'intensité de la lampe.
- Distance de polymérisation la plus faible possible sans toucher le matériau
- Mettre une digue lors de la pose ou de la dépose pour que le composite reste à l'abri de la salive
- Recouvrir le composite de glycérine avant la dernière polymérisation, ce qui permet de protéger la dernière couche de l'oxygène pendant la polymérisation
- Polir et nettoyer la surface du composite pour éliminer cette dernière couche
- Utiliser une aspiration efficace pour les débris et fluides

De plus, il faut être prudent pendant les périodes à risques que sont la période fœtale et la petite enfance. On peut donc imaginer, dans un souci de précaution, en attendant des données plus précises sur la toxicité du BPA, éviter d'utiliser des composites et adhésifs à base de BPA chez les femmes enceintes, les femmes allaitantes, et les enfants (52).

Si le soin ne peut être évité, il faudrait alors impérativement mettre en place la digue pour poser ou déposer les résines à base de BPA.

C. Les dérivés d'aluminium

1. Caractéristiques de la molécule

L'aluminium est l'élément chimique de numéro atomique 13, de symbole Al. Il appartient à la famille des métaux pauvres. Le corps simple aluminium est un métal malléable, argenté, peu altérable à l'air et peu dense.

2. Dans quels produits le retrouve t-on ?

Dans l'exercice de la chirurgie dentaire, le patient et le personnel soignant se retrouvent régulièrement exposés à des dérivés d'aluminium avec les ciments verres ionomères (CVI) qui en contiennent, mais aussi lors des aéro-polissages et aéro-abrasions si la poudre employée est à base d'alumine (38).

Les CVI sont principalement utilisés en odontologie restauratrice, ou comme matériau de scellement pour la prothèse fixée. On l'utilise beaucoup en odontologie pédiatrique (sealants et restaurations des dents temporaires) mais aussi gériatrique (traitements restaurateurs des caries radiculaires).

Les CVI sont composés d'un liquide (l'acide) : une solution aqueuse d'acide polyalkénoïque, et d'une poudre (la base) composée de fluorure de calcium, d'alumine et silice (FAS Al2O3-SiO2-CaF2).

3. Réaction de prise des CVI

La poudre et le liquide sont malaxés manuellement ou au vibreur en ce qui concerne les capsules pré-dosées. La prise du matériau se fait par une réaction acide-base.
Lorsqu'on mélange les deux parties, le verre est attaqué par l'acide polyacrylique et réagit en libérant des ions métalliques Ca++ (issus du CaF2) et Al3+ (issus du Al2O3), qui se lient aux anions carboxyles des molécules de copolymère pour former des polyacrylates de Ca2+ et d'Al3+. Il y a aussi libération d'acide silicique, qui entoure les particules de verre, d'un gel silicique. Schématiquement, la réaction de prise est donc :
Acide polyacrylique + FAS → sel de polyacrylate de Calcium et d'aluminium

Le ciment se compose donc de particules de verres enrobés dans une matrice de polyacrylate de Ca2+ et d'Al3+.
La libération des ions aluminium se fait lors de la prise du matériau, donc directement en bouche. Le patient se retrouve exposé à une ingestion mais aussi à l'absorption sublinguale de ces ions. Ils sont rendus biodisponibles dans la circulation sanguine, pouvant manifester leur pouvoir de PE sur leurs organes cibles (62).

4. Quantité d'aluminium absorbée par l'organisme

Il n'existe actuellement quasiment aucune étude sur le relargage des ions aluminium en bouche par les CVI. La principale voie d'exposition à l'aluminium est à travers l'ingestion d'aliments contaminés par leur contenant, ou bien par les ustensiles de cuisson. L'aluminium est également présent dans de nombreux cosmétiques.

L'EFSA a retenu une Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire (DHTP) de 1 mg/kg de poids corporel/semaine en 2008. Cette DHTP s'applique à tous les composés d'aluminium présents dans les aliments. La deuxième étude française de l'alimentation totale (EAT 2) montre que l'exposition moyenne de la population française à l'aluminium est estimée à 0,28 mg/kg/semaine chez les adultes et 0,42 mg/kg/semaine chez les enfants (de 3 à 17 ans) (63).

Selon une étude britannique, une obturation au CVI contiendrait 6,8 mg (13,9%) d'aluminium. Il est supposé dans l'étude que le CVI se dégrade totalement en 5 ans, même si en réalité avec une bonne hygiène bucco-dentaire le CVI se dégrade entièrement en 10 à 15 ans. Pour une dégradation en 5 ans, le taux de rejet d'aluminium peut être calculé à 13,9 mg/an, ce qui équivaut à 0,038 mg/jour (ou 0,266 mg/semaine). Si on considère que le poids moyen d'une personne est de 65 kg, cela représente une dose de 5,9 x 10^{-4} mg/kg/jour, soit 0,00413 mg/kg/semaine.

En reprenant la DHTP de 1 mg/kg/semaine, la quantité d'aluminium relâchée par un CVI sur 5 ans équivaut à 0,42 % de la dose maximale d'aluminium conseillée pour un patient adulte, c'est à dire une quantité infime.
Les scientifiques concluent que la libération d'aluminium par les CVI dans la bouche des patients aura une incidence négligeable sur la santé (64).

5. Discussion

Concernant l'usage des CVI en odontologie, il n'y a pas de recommandations ou de règlementations en rapport avec une potentielle toxicité.

Pourtant, l'aluminium est suspecté d'être responsable de nombreux effets secondaires.
L'aluminium s'accumule facilement dans le tissu osseux, et serait suspecté de perturber la minéralisation osseuse : il formerait des cristaux aux endroits où habituellement se dépose le calcium. Cela conduirait à une ostéomalacie, c'est-à-dire une décalcification osseuse.

De plus, on entend parler depuis longtemps des effets potentiels de l'aluminium sur le cerveau, et en particulier le rôle qu'il jouerait dans la maladie d'Alzheimer.
C'est une pathologie neuro-dégénérative, qui débute par un déficit de la mémoire et progressivement atteint toutes les fonctions intellectuelles notamment celles du jugement, du calcul mental et du langage. Elle se caractérise par la présence en grand nombre de deux types de lésions dans le cerveau : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Or certaines études ont établi que dans ces zones, le taux d'aluminium était plus élevé que dans

des tissus cérébraux sains. Il est néanmoins impossible de dire si ces dépôts d'aluminium sont la cause ou la conséquence de ces zones de tissu lésé.
Outre cette implication dans la maladie d'Alzheimer, l'aluminium pourrait également être impliqué dans d'autres pathologies neurologiques, notamment d'autres formes de démence, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), et la maladie de Parkinson.

L'ingestion d'aluminium à fortes doses pourrait provoquer une inflammation de la muqueuse intestinale et à terme déclencher des maladies inflammatoires chroniques intestinales.
L'exposition cutanée aux sels d'aluminium dans les cosmétiques (notamment les anti-transpirants) fait polémique depuis maintenant une vingtaine d'années : ils sont suspectés d'être à l'origine de l'apparition de cancers du sein. Des études sur des rongeurs ont été réalisées : des cellules transformées par l'aluminium ont été injectées en sous-cutané chez des souris, provoquant le développement de tumeurs et de métastases, alors que des cellules non traitées n'entraînaient pas la formation de tumeurs (65). De nombreuses recherches à ce sujet sont en cours.

Une autre polémique est dirigée contre les adjuvants aluminiques présents dans les vaccins. En effet, l'aluminium a été mis en cause dans une pathologie spécifique, la myofasciite à macrophages (MFM). Cette maladie, découverte dans les années 1990, se caractérise par une lésion dans laquelle on retrouve des sels d'aluminium, cette lésion étant observée au site d'une vaccination antérieure. La MFM est caractérisée par plusieurs symptômes, tels qu'une fatigue chronique, des douleurs articulaires, un essoufflement et certaines atteintes mémorielles. Cependant, si le lien entre vaccination et présence d'une lésion a bien été établi, il n'y a pas eu de conclusion certaine entre le développement de la maladie avec ses différents symptômes et la vaccination (66).

En définitive, d'autres études sur les effets de l'aluminium sur la santé humaine seraient encore nécessaires pour incriminer cette molécule. Pour l'instant, les effets cliniques avérés de l'aluminium ont toujours été observés dans des situations de fortes expositions chroniques. De plus, aucune recherche n'a été menée concernant les effets de l'aluminium présents dans les produits utilisés au cabinet dentaire. A priori, les doses relarguées en bouche seraient infimes et donc ne sauraient être responsable d'effets secondaires. Toutefois, il pourrait être intéressant de débuter des recherches à ce sujet.

D. Dioxyde de titane

1. Présentation

Le dioxyde de titane, de formule TiO_2, existe sous différentes formes, micrométriques et nanométriques. Il est utilisé dans de nombreuses applications (additif alimentaire, cosmétiques, pigments), notamment pour ses propriétés d'absorption des rayons ultraviolets et son caractère colorant blanc (additif alimentaire E171,…). Il se retrouve ainsi dans la composition d'une grande variété de produits finis tels que des peintures, des cosmétiques comme les crèmes solaires mais aussi des médicaments, des dentifrices, des produits alimentaires ou des produits de construction (bâtiment et travaux publics) (67).

2. Réaction de prise

Les implants dentaires sont généralement constitués de titane. Lorsqu'ils sont placés au contact de l'os, les implants vont produire une pellicule de dioxyde de titane à leur surface grâce à une réaction d'oxydation. Le dioxyde de titane se lie rarement chimiquement au tissu osseux après implantation, même si le titane est réputé pour être biocompatible. Cette libération d'ions métalliques lente mais durable dans les tissus voisins se produit en particulier à faible pH et en présence de fluorures (dentifrice par exemple), et pourrait activer une réaction immunitaire, ce qui favoriserait une inflammation autour de l'implant et même parfois des rejets de l'implant (68).

3. Quantité de dioxyde de titane absorbée par l'organisme

Il n'existe pas d'études qui quantifieraient la libération de dioxyde de titane par les implants dentaires.

4. Recommandations/Discussion

Concernant la pratique odontologique, les scientifiques ne donnent pas de recommandations particulières. On ne connaît pas les effets que pourraient avoir cette libération de TiO_2 dans les tissus péri-implantaires.

En revanche, deux débats distincts sont en cours concernant l'innocuité du dioxyde de titane: il existe d'une part des préoccupations concernant les effets potentiellement nocifs de l'inhalation de poussière, et d'autre part des interrogations portant sur l'ingestion de dioxyde de titane sous sa forme de colorant alimentaire, le E171.

Pour ce qui est de l'ingestion de TiO_2, l'utilisation du colorant E171 est encadrée par un règlement CE, qui ne fixe pas de quantité maximale autorisée mais qui stipule que le produit doit être employé dans des quantités n'excédant pas celles nécessaires pour obtenir l'effet escompté à savoir la coloration de l'aliment. L'EFSA recommande en 2016 que de nouvelles études soient réalisées pour éclairer les possibles effets de cette substance sur le système reproducteur.

En 2016, l'INRA réalise une étude montrant que l'exposition chronique de rats à l'additif E171 par voie orale serait susceptible d'entrainer des lésions colorectales précancéreuses. Cependant, on ne peut pas appliquer ces résultats à l'Homme car les doses appliquées aux rats étaient très élevées, ce qui ne représente pas la réalité.

L'Anses publie un avis en 2019 pour faire le point sur les études les plus récentes à ce propos, et conclue qu'elle ne dispose pas d'éléments certains prouvant une quelconque toxicité de l'additif E171. Toutefois, elle encourage la poursuite d'études toxicologiques sur le potentiel cancérigène et les effets sur la reproduction de la molécule et réitère ses recommandations générales sur les nanomatériaux visant notamment à limiter l'exposition des travailleurs, des consommateurs et de l'environnement, en favorisant des alternatives sûres et équivalentes en termes d'efficacité (67).

Devant ce manque de données ne permettant pas d'établir de dose journalière admissible, le gouvernement français a décidé d'interdire le dioxyde de titane dans l'alimentation en France

à partir du 1er janvier 2020. Cette nouvelle restriction fait partie de la loi Alimentation mais ne concerne pas les cosmétiques (dont le dentifrice) et les médicaments (69).

Concernant l'inhalation de TiO_2, l'Anses a également établi un rapport. Les données démontrent que le TiO_2 peut entraîner des tumeurs malignes chez le rat après une exposition par inhalation. Un niveau de preuve suffisant permet de considérer le TiO_2 comme cancérogène avéré chez l'animal au vu des données expérimentales. Chez l'Homme, le caractère cancérogène reste débattu du fait de limites méthodologiques des études épidémiologiques disponibles. Ces études ne permettent ni de valider, ni d'invalider les données animales. En 2017, le Comité d'Evaluation des Risques de l'ECHA a conclu que le TiO_2 sous toutes ses formes devrait être classé comme cancérogène suspecté pour l'homme de catégorie 2 par inhalation (67).

Une étude chinoise s'est intéressée aux effets des nanoparticules de TiO2 chez les souris. Chaque souris a subi une introduction intra gastrique quotidienne de nanoparticules de TiO2 pendant 9 mois. Les résultats ont montré que les souris mâles présentaient une réduction significative de la fertilité, une infiltration de cellules inflammatoires, une raréfaction, une apoptose et/ou une nécrose des cellules spermatogènes et des cellules de Sertoli dues aux nanoparticules de TiO_2. De plus, ces nanoparticules pourraient traverser la barrière hémato-encéphalique ainsi que la barrière hémato-testiculaire pour venir s'accumuler respectivement dans le cerveau et des les testicules (70).
Bien sûr, on ne peut pas transposer ces résultats à échelle humaine, mais cela devrait interpeller et inciter la communauté scientifique à poursuivre ses recherches quant à la potentielle toxicité du TiO_2.

Toutes ces recherches en cours et recommandations sur les effets du TiO_2 présent dans l'alimentation pourraient pousser les chercheurs en odontologie à s'interroger sur l'impact du TiO_2 relargué par les implants dentaires, et éventuellement à entamer des études sur le sujet.

IV. Conduite à tenir au cabinet dentaire

A. Quel risque réel ont les perturbateurs endocriniens dans le domaine de l'odontologie ?

L'exposition à des potentiels PE au cabinet ne concerne pas que les patients, elle concerne aussi tout le personnel soignant qui côtoie cet environnement en permanence.

1. Pour le patient

Le patient peut être exposé de multiples façons aux perturbateurs. La principale voie d'exposition est par ingestion : pendant la séance, le patient ingurgite des débris de soins posés et déposés, la salive et l'eau contaminées par des substances perturbatrices.
Ensuite, il peut inhaler des particules sous forme gazeuse ou sous forme d'aérosols. Par exemple, lors de la dépose d'un amalgame une quantité de mercure importante est libérée dans l'air.
Enfin, le patient peut être mis en contact avec des composés suspects par voie cutanée : le fauteuil contenant des agents plastifiants, la digue en caoutchouc, les gants, …

Néanmoins, les êtres humains sont exposés en continu à des perturbateurs endocriniens dans leur quotidien, ce qui nous permet de relativiser l'impact de la dentisterie sur les patients qui viennent en moyenne 1 à 2 fois au cabinet dans l'année. De plus, il utilise des dentifrices et des bains de bouche quotidiennement qui contiennent des substances perturbatrices.
Il convient également de rappeler que les études existant à ce jour ne permettent pas d'établir un lien de corrélation certain entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens présents en quantité infimes dans les produits de dentisterie et la survenue de perturbations du système endocrinien.

Cependant, il est nécessaire de prendre des précautions selon la période de sensibilité dans laquelle le patient se trouve : femme enceinte, jeune enfant, puberté.

2. Pour le soignant

Les praticiens dentaires et les assistantes dentaires s'exposent principalement par les voies cutanée et respiratoire aux différents PE rencontrés sur leur lieu de travail. Ils sont plus fortement exposés au mercure, au bis-GMA, aux substances contenues dans les désinfectants, dans les gants, etc que le reste de la population, malgré le port du masque, de lunettes et des gants, même si leur usage limite la contamination.
En effet, l'imperméabilité totale des dispositifs de protection est impossible en chirurgie dentaire au vu du matériel dont le personnel soignant dispose actuellement.

Une étude de Nylander et al a travaillé sur les concentrations en mercure présentes dans les tissus thyroïdiens et hypophysaires des professionnels de santé dentaire en comparaison au reste de la population. Ces chercheurs ont trouvé que les tissus prélevés sur le personnel soignant dentaire contenaient des concentrations en mercure beaucoup plus élevées que celles des populations témoins (71).

Lorsque le dentiste fait ses soins en bouche, cela génère une sphère de contamination de plus d'un mètre autour de la bouche du patient, sous forme d'aérosols. Cela finit par saturer
L'air du cabinet. Ils exposent le dentiste et son assistante pendant toute la journée de travail, contrairement au patient qui n'est présent qu'occasionnellement, sur de courts laps de temps. Il est donc impératif que le personnel du cabinet dentaire se protège au mieux pour limiter le contact avec les substances perturbatrices.

B. Moyens de prévention

Il existe des solutions plutôt simples à mettre en place pour protéger le patient et se protéger soi-même quand on est chirurgien dentiste. Le docteur Alice BARAS a réalisé une présentation très intéressante à ce sujet lors de l'ADF en 2019 (72).

1. Optimiser la qualité de l'air

L'air de l'intérieur est toujours plus pollué que l'air extérieur : dans une maison, l'air est en moyenne 7 fois plus pollué que l'extérieur et dans un cabinet dentaire, il est 16 à 20 fois plus pollué. Il est donc conseillé d'intégrer à notre routine d'aérer matin et soir pendant 15 minutes. De plus, il faut optimiser le renouvellement air avec une bonne VMC : cela signifie qu'il faut assurer correctement la maintenance de la ventilation et nettoyer régulièrement le filtre à extraction d'air. Pour vérifier que la ventilation fonctionne bien, on peut réaliser le test de la feuille de papier : on place une feuille sur la grille d'aération, elle doit rester collée à l'extracteur.

2. Tenue adéquate et lavage régulier des mains

Pour éviter une contamination par voie cutanée, il faut se couvrir au maximum la peau avec une tenue portée uniquement au cabinet, jetable ou lavable à 60 degrés. Il est conseillé de se couvrir les bras avec une blouse à manches longues, et de se couvrir les cheveux avec un calot ou une charlotte. Il est impératif de se laver régulièrement les mains pour éliminer les résidus de substances chimiques.

3. Equipements de protection individuelle

a) Les gants

Pour les soins, le praticien doit porter des gants à usage unique, en latex ou en nitrile. Certains gants sont à éviter, car ils contiennent du BPA comme agent antioxydant, particulièrement dans les gants en vinyle. Ils exposent alors les soignants de manière chronique, et les patients de manière ponctuelle.

Une étude américaine a démontré que l'utilisation de gel hydro-alcoolique augmenterait l'absorption de BPA par la peau, en augmentant la perméabilité cutanée. Le contact du gel dans les gants serait alors d'autant plus dangereux, à cause de la macération due à la sudation et l'application antérieure de gel sur les mains (73).

Il est donc intéressant de se pencher sur la composition de nos gants pour minimiser les risques de contamination. Malheureusement, il n'est pas obligatoire de mentionner la composition des gants sur la boîte, il faut donc s'adresser directement aux industriels, ce qui peut s'avérer fastidieux.

Pour la stérilisation, il est recommandé de porter des gants de ménage, plus épais et qui protègeront mieux des désinfectants et produits nettoyants.

b) Masque et lunettes de protection

Ces équipements permettent de protéger le personnel sur le plan biologique mais aussi chimique. Les soins génèrent une grande quantité d'aérosols et de particules néfastes.
Le masque protège la muqueuse nasale et buccale, ainsi que la peau du visage. Il doit être bien adapté et à la bonne taille.
Les lunettes de protection doivent être conçues à cet effet, de simples lunettes de vue ne protègent pas aussi efficacement. Elles protègent la muqueuse oculaire. S'ils le souhaitent, le praticien et son aide peuvent porter une visière qui sera une protection supplémentaire efficace contre les projections.

4. Axer sa pratique sur la prévention

Actuellement, quasiment tous les matériaux dentaires utilisés en curatif sont sujets à controverse. Les alternatives sont trop peu nombreuses de nos jours, il faut donc réorienter notre pratique sur l'interception et non sur l'intervention.
Il s'agit d'informer les populations des techniques de brossage efficaces et des risques de caries, de parodontopathies et ce, dès le plus jeune âge, et quel que soit le milieu social du patient. Beaucoup de parents pensent encore qu'il suffit d'amener leur enfant à l'âge de l'éruption des dents définitives, mais bien souvent l'enfant a déjà pris trop de mauvaises habitudes qui seront difficiles à corriger.
Assurément, cela impliquerait une réorientation des investissements financiers de notre système de santé, qui pour l'instant sont basés quasi exclusivement sur les soins et non sur la prévention.

5. Etre vigilant pendant les périodes de vulnérabilité

Comme dit précédemment, les principes de précaution face à l'exposition aux PE doivent absolument être respectés pendant les périodes critiques les plus à risques.

a) La vie intra-utérine

Pendant la grossesse, la maman est exposée à de nombreuses substances toxiques dans son environnement quotidien. Autant que possible, la dentisterie ne devrait pas surajouter aux risques d'exposition. La balance bénéfice/risque doit pencher en la faveur du risque le plus faible pour la patiente et le bébé. C'est à dire qu'en cas d'urgence dentaire, il ne faut pas attendre pour le bien de la mère. Au contraire, si les soins peuvent attendre, il vaut mieux attendre la fin de la grossesse et de l'allaitement. Ainsi, venir en consultation régulièrement éviterait le risque d'avoir une urgence nécessitant d'intervenir pendant une grossesse.

C'est pour cette raison que la meilleure des solutions reste la prévention : actuellement il existe un examen de prévention bucco-dentaire, dont la future maman peut bénéficier à compter du quatrième mois de grossesse jusqu'au douzième jour après l'accouchement (74). Cela permet d'insister sur l'importance d'une bonne hygiène bucco-dentaire et d'informer sur les dangers des PE sur leur santé. Cela permettrait également de faire disparaître les croyances populaires du type « une dent perdue par enfant », car avec une hygiène optimale et un bon suivi il n'y a pas de raison que les dents s'abîment au point de devoir réaliser des extractions.

Si l'intervention doit malgré tout se faire, il faudra éviter d'utiliser des matériaux à risque tels que les amalgames auxquels on préfèrera les composites correctement polymérisés, posés, polis et rincés sous digue et à l'aide d'une aspiration efficace.

b) L'enfance et la puberté

Jusqu'à ce que l'enfant ait terminé sa puberté, la réflexion reste la même : il faut insister le plus possible sur le volet prévention. Si les jeunes enfants se brossent les dents correctement et adoptent de bonnes habitudes alimentaires dès le départ, et comprennent pourquoi c'est important, cela minimise le risque de devoir intervenir pendant cette période. C'est aux parents d'y veiller, et de les emmener régulièrement en consultation pour que le dentiste rappelle les consignes et montre à l'enfant la bonne manière de faire. Il pourra alors

intercepter les affections dues à la pollution environnante, comme les DMH ou MIH par exemple, et d'expliquer aux parents la prise en charge et la nécessité d'un suivi approfondi.

Cependant, il arrive que l'on doive soigner des dents durant cette période, et il faudra alors appliquer les mêmes principes de précaution que pour la femme enceinte.

6. Un usage efficient des produits dentaires

Les matériaux dont disposent les chirurgiens dentistes pour soigner leurs patients doivent être utilisés à bon escient et selon les recommandations de bon usage. Si on reprend l'exemple des composites dentaires, il est indispensable de respecter plusieurs paramètres : le protocole de collage pour éviter la libération de monomères, le temps et la distance de polymérisation, utiliser une lampe de polymérisation adaptée, …

7. Repérer les produits nocifs pour les éliminer petit à petit

a) Les pictogrammes CMR

Les produits toxiques peuvent se repérer grâce aux pictogrammes CMR (pour les substances Cancérigènes Mutagènes Reprotoxiques (toxiques pour la reproduction). Un grand nombre de ces substances sont des perturbateurs endocriniens. Afin d'encadrer ces substances, il existe une principale classification : la classification européenne prévue par le règlement dit « CLP » (Classification, Labelling and Packaging). Grâce à ces pictogrammes les praticiens peuvent identifier quels produits sont toxiques ou non, et ils peuvent alors se protéger en conséquence ou les éliminer si possible. (72)

Figure 13 : Pictogrammes CMR (75)

b) Les Fiches de Données Sécurité

Concernant les dispositifs médicaux, il existe des Fiches de Données de Sécurité (FDS ou MSDS en anglais). La FDS est un document obligatoire permettant aux fournisseurs de produits chimiques de communiquer aux utilisateurs :

- les substances potentiellement dangereuses pour la santé et l'environnement,
- les indications relatives aux moyens de protection et de prévention à mettre en œuvre et aux mesures à prendre en cas d'urgence.

Une FDS doit accompagner tous les agents chimiques dangereux. Il faut se souvenir que ceux-ci ne se limitent pas aux produits porteurs d'un pictogramme de danger. C'est pour cette raison que dans nos cabinets dentaires, nous devrions être en possession des FDS de nos produits car ils ne sont pas toujours correctement étiquetés. (76)

c) Liste des PE potentiels

Il n'existe pas de liste exhaustive des perturbateurs endocriniens. Cependant, on peut trouver une liste des perturbateurs potentiels sur le site TEDX. En consultant cette liste, les praticiens pourraient faire le parallèle en lisant les listes d'ingrédients de leurs produits. (17)

Grâce à toutes ces informations, le praticien peut envisager d'éliminer les produits contenant des substances toxiques, et substituer ceux qu'il ne peut pas éliminer. L'objectif est de limiter au strict nécessaire notre utilisation des produits perturbateurs.

8. Sensibiliser les professionnels de santé

Actuellement, très peu de professionnels de santé sont informés des risques que représentent leurs produits dentaires. Durant la formation initiale, les étudiants ne sont pas sensibilisés à ces risques, il appartient donc aux chirurgiens dentistes d 'entreprendre la démarche de se former à ce sujet. Il existe des formations continues concernant les risques au cabinet, et des présentations se font lors de congrès ou conférences. Malheureusement beaucoup de praticiens ne voient pas l'intérêt de prendre le temps de s'informer, ce qui ne permet pas d'évolution. Faire des campagnes d'information et prévention auprès des chirurgiens dentistes pourrait devenir un objectif pour le ministère de la santé et les acteurs de la santé publique.

C. Alternatives sans PE

Concernant les matériaux de reconstitution dentaire, il existe très peu de substituts sans perturbateurs endocriniens. Il n'est pas évident de remplacer les composites dentaires par des matériaux aussi satisfaisants au niveau fonctionnel et esthétique.

1. Les substituts aux composites dentaires contenant du bis-GMA

a) Les composites à base de méthacrylate

(1) UDMA

L'UDMA ou diméthacrylate d'uréthane est le monomère le plus utilisé après le bis-GMA, il a été découvert en 1974. Les composites à base d'UDMA auraient une meilleure résistance mécanique et seraient plus biocompatibles que ceux à base de bis-GMA. Ils existent déjà depuis une quarantaine d'années, ce qui nous permet d'avoir un recul clinique sur son utilisation. Malgré tout, ils présenteraient une légère toxicité car les composites à base d'UDMA relarguent des monomères d'uréthane (77,78). Bien que l'UDMA ne soit donc pas la solution idéale, il peut être dans l'immédiat une bonne alternative, et simple, puisque plusieurs composites à base d'UDMA sont déjà présents sur le marché.

(2) HEMA

L'hydroxyéthyleméthacrylate ou HEMA est également très utilisé dans les primer, les CVI-MAR et certains composites (79). C'est un des monomères les plus prometteurs des dérivés de polyuréthanes pour remplacer le bis-GMA, car son taux de conversion est fort, ce qui permet de limiter la quantité de monomères résiduels. Sa viscosité plus faible et sa dureté plus grande que le bis-GMA (80). Cependant, il pose également des soucis quant au relargage de monomères pouvant être toxiques.

(3) UEDMA

L'UEDMA est un diméthacrylate d'uréthane aliphatique. Il aurait un taux de conversion plus élevé et donc relarguerait ainsi moins de monomères que les composites classiques.
Lorsque l'UEDMA est associé au PCDMA, cela forme un composite « bis-GMA free » avec de bonnes propriétés. Cette association est considérée comme une bonne alternative aux composites contenant du bis-GMA (81).

b) Les siloranes

Les siloranes sont des monomères nés de l'association entre des oxiranes et siloxanes. La molécule obtenue a une forme d'anneau et non de chaine comme les autres monomères.
Les siloranes possèdent une propriété intéressante : un faible retrait de polymérisation. Cette propriété est très recherchée car elle manque aux composites à base de méthacrylate ou de bis-GMA, ce qui pourrait être à l'origine d'un manque d'adaptation marginale menant à des infiltrations. Ils sont également hydrophobes, ils absorbent donc moins l'eau ce qui permet au composite d'être plus stable en bouche.

Le silorane est moins soluble, plus résistant à la flexion et à la fracture que les autres composites, ils présentent une bonne résistance à l'abrasion et à l'usure. Cependant, ils sont moins résistants à la compression et un peu moins solides que les autres. (82,83)

Le silorane pourrait faire une bonne alternative, mais il n'existe qu'un seul composite à base de silorane sur le marché : le Filtek Silorane® de 3M. Pour obtenir des bons résultats d'adhésion et ainsi une bonne pérennité dans le temps, il faut dans le cas du Filtek Silorane®, utiliser l'adhésif spécifiquement conçu pour lui (le Filtek LS System Adhesive de 3M), qui contient du bis-GMA. Les autres adhésifs fonctionnent également, mais avec de moins bons résultats en général. (84)

Toutes les études se basent donc sur lui, ce qui n'est pas satisfaisant d'un point de vue scientifique. Nous avons actuellement très peu de recul sur ce produit, des vérifications sont donc à faire concernant la toxicité du produit. Les siloranes restent néanmoins une bonne piste comme substitut au bis-GMA. Actuellement, la société 3M ESPE a arrêté de produire le Filtek Silorane®, donc il n'existe plus aucun composite contenant des siloranes sur le marché.

c) Les Ormocer®

Ce nom vient de Organically modified ceramics. Cette nouvelle gamme de composites dentaires a été lancée il y a une dizaine d'années, il s'agit de céramiques modifiées par apport d'un matériau organique. Alors que les composites conventionnels sont formés d'une matrice purement organique, les Ormocer® sont formés d'une matrice organique-minérale. Ils ont une faible retrait de polymérisation par rapport aux autres composites. Ils possèdent une meilleure biocompatibilité. Ils présentent également plusieurs voies de polymérisation, ce qui permet de laisser moins de monomères résiduels. Enfin, ils ont une bonne résistance à l'usure et à l'abrasion, et sont esthétiquement très intéressants.
Il existe pour le moment seulement deux composites à base d'Ormocer® sur le marché : le Ceram X de Denstply et l'Admira de Voco. Seul ce dernier est composé exclusivement d'Ormocer®, sans adjonction d'autres monomères et ne relargue donc pas de bis-GMA.

Des scientifiques (Kalra et al) ont comparé en 2012 les propriétés de deux composites : un composite hybride standard et un composite à base d'Ormocer® (Admira). Les résultats montrent que plusieurs propriétés des composites à base d'Ormocer® sont meilleures que le composite conventionnel (voir tableau n°6) (85).

Propriétés mécaniques	Composite Ormocer	Composite hybride
Polymérisation	Meilleure	Moins bonne
Monomères libres résiduels	Moins nombreux	Plus nombreux
Durcissement	Meilleur	Moins bon
Résistance au cisaillement	Meilleure	Moins bonne
Résistance à la flexion	Meilleure	Moins bonne
Résistance à la compression	Moins bonne	Meilleure
Adaptation marginale	Meilleure	Moins bonne
Considérations cliniques		
Esthétique	Bonne	Bonne
Manipulation	Comparable	Comparable
Coût	Plus élevé	Moins élevé

Tableau 3 : Tableau comparatif des propriétés mécaniques et cliniques des composites à base d'Ormocer ® et des composites hybrides (85)

En conclusion, les Ormocer ® sont très prometteurs mais ont encore peu de recul clinique. Il faut continuer à s'y intéresser et encourager de nouvelles études.

d) Marques de composites sans PE

Nous avons établi une liste non exhaustive de composites présents sur le marché, contenant du bis-GMA ou non.

Marques de composites contenant du bis - GMA		**Marques de composites ne contenant pas ou peu de bis-GMA**
3M Espe	EDS	3M Espe (Filtek Silorane®)
Alpha Dent	GC	Dental Industrie
Bisco	Heraeus	Elsodent (Purefill)
Cavex	Kulzer	Ivoclar Vivadent (SR Nexco®, SR Adoro®)
Centrix	Ivoclar Vivadent	
Coltene	Jenereic Pentro	Kuraray
Cosmedent	Kent Dental	Lee-Pharmaceuticals
Danville Materials	Kerr	Micerium
Denmat	Ultradent	Pulpdent (Activa Bioactive®)
Dentocolic	Voco	R&S
Dentsply		Southern
DMG		Sun Medical
		Tokuyama
		Voco (Ormocer®)

Tableau 4 : Liste non exhaustive de composites contenant ou non du bis-GMA

Ces composites contenant peu de bis-GMA présentent une piste sérieuse pour l'avenir ; cela permettrait de réduire l'exposition de nos patients aux perturbateurs endocriniens dans le cadre des reconstitutions directes. Cependant, ce sont des produits très récents, il faudrait attendre quelques années pour avoir un bon recul clinique et réaliser des études plus poussées pour écarter les doutes sur une potentielle toxicité.

2. Privilégier les reconstitutions indirectes

Lorsqu'on a une cavité importante (une cuspide ou plus) à reconstruire, il ne faut pas hésiter à utiliser des techniques indirectes. Par exemple, la pose d'onlays est une très bonne solution sur le plan de la fonctionnalité et biocompatibilité.

Seuls la céramique et l'or sont totalement inertes à l'heure actuelle, ils ne présentent aucun risque d'exposition aux PE en bouche.

Les onlays ou inlays en composite sont fabriqués soit au laboratoire de prothèse, soit par CFAO. Au laboratoire, on utilise la thermo-polymérisation pour les fabriquer, ce qui permet de maximiser le taux de conversion du matériau afin d'obtenir des propriétés optimales et de réduire quasiment à zéro la libération de monomères résiduels.

De la même façon, les onlays ou facettes fabriquées par CFAO sont mieux polymérisés et présentent un risque moindre de libération de PE.

D. Quelles perspectives pour l'avenir ?

1. La stratégie nationale pour les perturbateurs endocriniens

Le Ministère de l'Environnement a ces dernières années introduit une stratégie nationale pour les perturbateurs endocriniens (SNPE) en plusieurs parties. Elle présente quatre axes majeurs (59) :

- un volet recherche avec l'organisation de deux colloques. L'objectif est de faire le lien entre la recherche fondamentale et le monde industriel.
- l'expertise des perturbateurs endocriniens dans un contexte européen : choix de deux substituts à deux perturbateurs endocriniens puis travail à ce sujet
- un aspect réglementaire. : la Commission européenne propose, pour juin 2016, la définition d'un critère pour les perturbateurs endocriniens qui ne prendrait pas en compte l'idée de puissance, chère aux industriels.
- un volet formation/information à destination à la fois du grand public et des professionnels

Cependant, cette stratégie a été pointée du doigt car jugée inefficace et trop théorique. Le Ministère a alors travaillé sur un plan d'action : le Plan national de la substitution. Ce plan est fondé sur plusieurs objectifs :

- imposer la liste officielle des substances préoccupantes
- rendre obligatoire la déclaration de l'utilisation de ces substances
- obtenir l'aide technique des agences d'Etat à la substitution
- proposer une aide financière pour les entreprises innovantes en matière de substitution
- instituer un label valorisant cette substitution afin de permettre au consommateur de s'y retrouver

L'implication des ministères et institutions gouvernementales nous poussent à espérer un changement dans les années à venir au niveau national mais aussi européen, tout en gardant à l'esprit que cela prendra du temps.

2. Renforcer la réglementation

La réglementation entourant les perturbateurs est à ce jour bien trop timide. Malheureusement, la problématique des perturbateurs comporte de nombreux enjeux, tant au niveau politique, économique ou sociétal, ce qui parfois outrepasse le plus important : l'enjeu sanitaire. Le commerce concernant les perturbateurs endocriniens représente 2% du PIB européen, on comprend alors que chaque décision est lourde de conséquences, et que les autorités sanitaires prennent beaucoup de précautions à ce sujet.

Néanmoins, au vu de l'évolution de la réglementation concernant le bisphénol A, on peut espérer dans les années à venir la mise en place d'un meilleur encadrement concernant l'utilisation des PE.

3. Approfondir les études

Dans ce travail, on revient très souvent à la même observation : les études ne sont en réalité pas assez poussées pour pouvoir affirmer quoi que ce soit. Il est impératif que de nouvelles études soient lancées sur les effets des perturbateurs pour affirmer ou réfuter les soupçons et supprimer les doutes, et pour cela il faut que l'Etat donne des fonds aux laboratoires pour qu'ils poursuivent leurs travaux.

4. Vers une remise en question de la profession ?

Plus particulièrement dans le secteur de la chirurgie dentaire, c'est aux professionnels de réfléchir à leur impact sur la santé de leurs patients. Beaucoup d'entre eux avancent comme argument que l'on n'est pas certains qu'un lien de causalité soit établi entre la perturbation endocrinienne et l'utilisation de nos produits en bouche. Il conviendrait plutôt de nous placer dans une logique de précaution sans nous contenter d'un simple lien de cause à effet.

On peut ici citer la réflexion du Dr Patricia HUEBER-TARDOT, présidente du Syndicat des Femmes Chirurgiens-Dentistes (32) : « *La problématique des perturbateurs endocriniens nous intéresse à la fois en tant que soignantes, femmes et citoyennes. A l'ère du numérique, du biotechnologique, de la céramique et du titane, sommes-nous assez informés sur le degré de toxicité de certains matériaux présentés comme biocompatibles ? Pouvons-nous dans ce cadre conserver notre liberté thérapeutique ? Comment choisir entre les amalgames et les matériaux composites? Le problème est que les chirurgiens-dentistes utilisent les matériaux mis à leur disposition. Or il a été établi par exemple que les amalgames sont composés à moitié de mercure qui, je le rappelle, est un perturbateur endocrinien. De même, quand nous proposons des produits en céramique à nos patients, il ne faut pas oublier que nous les collons avec des produits dangereux. Depuis quelques années, nous découvrons chez nos jeunes patients le MIH alors qu'ils bénéficient d'une sensibilisation à l'hygiène bucco-dentaire. Comment soigner en pleine conscience si nous ne connaissons pas la composition exacte et les effets de tous les matériaux ? La filière dentaire comprend toute une série de professionnels compétents, allant des universitaires aux industriels. Ils doivent apprendre à travailler ensemble pour devenir un laboratoire du changement de paradigme environnemental, social et économique ».*

Notre profession est amenée à changer dans les prochaines années, c'est une certitude. Le but n'est de stigmatiser telle ou telle profession en particulier, les perturbateurs endocriniens nous concernent tous parce qu'ils dépassent le cadre des matériaux et se retrouvent dans tout notre environnement.

V. Conclusion

Les perturbateurs endocriniens représentent actuellement une source de débats scientifiques, politiques et sociétaux. Ceci amène de nombreuses perspectives en termes de recherche épidémiologique, clinique et en sciences humaines et sociales. Au-delà de la mobilisation de la communauté scientifique, la médiatisation d'études sur certaines substances a amené l'opinion publique à s'emparer légitimement de la question.
L'impact de perturbateurs sur la santé humaine est maintenant reconnu, surtout dans la période fœtale et la petite enfance. Le danger que représentent les produits dentaires tels que le bis-GMA dans les composites reste un débat qui est loin d'être terminé. La libération de bis-GMA lors de la pose de composites a été démontrée de façon significative. Plusieurs effets négatifs sont supposés, mais pour quelle quantité exacte de produits ingérés ou inhalés ? Nous manquons encore d'études fiables et poussées à ce sujet, qui permettraient d'affirmer ou de réfuter avec certitude un potentiel danger.

D'après les données actuelles, la réalisation de reconstitutions dentaires chez un adulte nourrit peu d'inquiétudes concernant un effet potentiel sur son système endocrinien. Par principe de précaution, les chirurgiens dentistes doivent respecter scrupuleusement les protocoles d'utilisation des matériaux, et tout particulièrement prêter attention au type de matériaux et à leurs qu'ils utilisent pour les patientes enceintes, ou les jeunes enfants.

Actuellement il existe des solutions alternatives aux composites contenant du bis-GMA : les composites de type Silorane ou Ormocer représentent une piste sérieuse pour l'avenir, lorsqu'on aura plus de recul sur leur utilisation.

La réglementation au niveau national et européen est en cours d'évolution, et on peut espérer un meilleur encadrement et de nouvelles recommandations pour les années à venir. D'un point de vue plus général il est toujours très long pour la société d'accepter de changer et d'admettre la dangerosité de certains produits, par exemple pour que le lien entre tabac et cancer du poumon soit acquis et accepté par l'opinion publique il a fallu de très nombreuses années.

En conclusion, les chirurgiens-dentistes manquent encore de formation et d'information à ce sujet, malgré tout notre profession est amenée à toujours plus évoluer dans les prochaines années avec la politique de santé publique, et se former demeure une priorité majeure pour conserver la bonne santé bucco-dentaire de la population.

VI. Liste des abréviations

ACTH : adrénocoritcotrophine

ADF : association dentaire française

Anses : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et travail

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Bis-GMA : Bisphénol A glycidyl méthacrylate

BPA : bisphénol A

CE : conformité européenne

CFAO : conception et fabrication assistées par ordinateur

CLP : classification, labelling and packaging

CMR : cancérigènes mutagènes reprotoxiques

CVI : ciment verre ionomère

CVI-MAR : ciment verre ionomère modifié par adjonction de résine

DES : distillbène

DHEA : déhydroépiandrostérone

DHTP : dose hebdomadaire tolérable provisoire

DJA : dose journalière acceptable

DMH : deciduous molar hypomineralization

ECHA : agence européenne des produits chimiques

EFSA : autorité européenne de sécurité des aliments

FDS : fiche de données de sécurité

FSH : hormone folliculo-stimulante

GH : growth hormon

GHRH : growth hormone-releasing hormone

GnRH: gonadotrophin-releasing hormone

HEMA : hydroxyéthyleméthacrylate

INRA : institut national de la recherche agronomique

LH : hormone lutéinisante

MFM : myofasciite à macrophages

MIH : hypominéralisation des molaires et incisives

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCB: polychlorobiphényle

PE : perturbateurs endocriniens

PIB : produit intérieur brut

PRL : prolactine

PTH : parathormone

PVC : chlorure de polyvinyle

RAC : comité d'évaluation des risques

RH : releasing hormone

SLA : sclérose latérale amyotrophique

SMS : somatostatine

SNPE : stratégie nationale pour les perturbateurs endocriniens

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

TRH : thyrotropin-releasing hormone

TSH : thyroid-stimulating hormone

UDMA : diméthacrylate d'uréthane

UEDMA : diméthacrylate d'uréthane aliphatique

VLE : valeur limite d'exposition

VMC : ventilation mécanique contrôlée

VII. Références bibliographiques

1. Larousse Éd. Encyclopédie Larousse en ligne - endocrinologie [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/endocrinologie/12781
2. Brook CGD, Marshall NJ. Chapitre 1, Le système endocrinien. In: Brook CDG, Marshall NJ. Endocrinologie. Bruxelles: DeBoeck Université; 1998: 1-13.
3. Larousse Éd. Encyclopédie Larousse en ligne - hormone [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/hormone/185887
4. Becher G, Bergman Å, Bjerregaard P, Bornman R, Brandt I, Heindel JJ, et al. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 [Internet]. World Health Organization; 2013 [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: https://portal.findresearcher.sdu.dk/en/publications/state-of-the-science-of-endocrine-disrupting-chemicals-2012
5. Mahoney MM, Padmanabhan V. Developmental programming: Impact of fetal exposure to endocrine-disrupting chemicals on gonadotropin-releasing hormone and estrogen receptor mRNA in sheep hypothalamus. Toxicol Appl Pharmacol. 1 sept 2010;247(2):98-104.
6. Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A. The Endocrine System. Alcohol Health Res World. 1998;22(3):153-64.
7. Brook CGD, Marshall NJ. Chapitre 5, La thyroïde. In: Brook CGD, Marshall NJ. Endocrinologie. Bruxelles: DeBoeck Université; 1998: 84-9.
8. Brook CGD, Marshall NJ. Chapitre 4, La glande surrénale. In: Brook CGD, Marshall NJ. Endocrinologie. Bruxelles: DeBoeck Université; 1998: 60-72.
9. Brook CGD, Marshall NJ. Chapitre 7, Le pancréas et les hormones gastrointestinales. In: Brook CGD, Marshall NJ. Endocrinologie. Bruxelles: DeBoeck Université; 1998: 151-5.
10. Zhou Z-X, Wong C-I, Sar M, Wilson EM. The androgen receptor: an overview. In: Bardin CW, éditeur. Proceedings of the 1992 Laurentian Hormone Conference [Internet]. Boston: Academic Press; 1994 [cité 12 juin 2020]. p. 249-74. (Recent Progress in Hormone Research; vol. 49). Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125711494500179
11. Brook CGD, Marshall NJ. Chapitre 6, Endocrinologie de la reproduction. In: Brook CGD, Marshall NJ. Endocrinologie. Bruxelles: DeBoeck Université; 1998: 115-20.
12. Multigner L, Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. Arch Mal Prof Environ. déc 2008;69(5-6):710-7.

13. Inserm. Perturbateurs endocriniens: un enjeu d'envergure de la recherche [Internet]. 2020 [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/perturbateurs-endocriniens
14. National Center for Environmental Health Division of Laboratory Sciences. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, Georgia 30341-3724475. 475 p. Disponible sur: https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-for-excellence-in-environmental-health-tracking/Third_Report.pdf [cité 29 avr 2021]
15. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants. Presse Méd. janv 2016;45(1):63-72.
16. Inrs. Perturbateurs endocriniens. Ce qu'il faut retenir - Risques - INRS [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/ce-qu-il-faut-retenir.html
17. The Endocrine Disruption Exchange. Search the TEDX List [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list#sname=&searchfor=any&sortby=chemname&action=search&searchcats=all&sortby=chemname
18. Association Santé Environnement France. les dialogues de lasef [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: https://www.asef-asso.fr/wp-content/uploads/2018/05/lesdialoguesdelasefPE2018web.pdf
19. Viguié C, Hagen-Picard N, Gayrard-Troy V. Les perturbateurs endocriniens :enjeux pour le consommateur et défis scientifiques. Carrefours de l'Innovation Agronomique, Ecole d'ingénieur de Purpan, Toulouse, France, 28 novembre 2012.
20. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environ Toxicol Pharmacol. juill 2015;40(1):241-58.
21. Bergman Å, United Nations Environment Programme, World Health Organization. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors [Internet]. Geneva: WHO : UNEP; 2013 [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html
22. Communication dans l'Organisme. Perturbateuers endocriniens. Contact [Internet]. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: https://communicationsdanslorganisme-50.webself.net/contact
23. Laborie S. Exposition Humaine aux perturbateurs endocriniens par inhalation. Thèse de doctorat spécialité chimie, environnement et santé. EPHE Paris; 2015, 296 p.

24. KAH O. Les perturbateurs endocriniens: ces produits qui en veulent à nos hormones. Collection Espace des sciences. Rennes: éditions Apogée: 2016:15.
25. Fénichel P, Chevalier N. New environmental endocrine disruptors: new diabetogens? C R Biol. 2017 Sep-Oct; 340(9-10):446-452. doi: 10.1016/j.crvi.2017.07.003. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28826789.
26. Louapre D. Le bisphénol A peut-il être plus toxique à faible dose qu'à forte dose ? – Science étonnante [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: https://scienceetonnante.com/2013/06/17/le-bisphenol-a-peut-il-etre-plus-toxique-a-faible-dose-qu-a-forte-dose/
27. Inrs. Dossier: Perturbateurs endocriniens. Effets suspectés sur la santé - Risques - INRS [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html
28. Endocrine Disruptors: 4. Do EDCs affect human health? [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: http://www.greenfacts.org/en/endocrine-disruptors/l-2/endocrine-disruptors-4.htm#1
29. Mauduit C, Florin A, Amara S, Bozec A, Siddeek B, Cunha S, et al. Effets à long terme des perturbateurs endocriniens environnementaux sur la fertilité masculine. Gynécol Obstétr Fertil. oct 2006;34(10):978-84.
30. Fénichel P, Brucker-Davis F. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risque ? Gynécolo Obstétr Fertil. oct 2008;36(10):969-77.
31. Pillière F. Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. Encycl Med Chir (Paris), Pathologie professionnelle et de l'environnement, [16-537-A-10], 2005
32. Cicolella A. Introduction : l'enjeu des perturbateurs endocriniens. http://www.reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2016/06/Actes-du-colloque-Vers-une-dentisterie-sans-Perturbateurs-Endocriniens.pdf. Consulté le 11/04/2021.
33. Folia M, Boudalia S, Schneider C, Berges R, Artur Y, Canivenc-Lavier M-C. Oral homeostasis disruption by medical plasticizer component bisphenol A in adult male rats. *The laryngoscope*. 2013; 123: 1405-1410
34. Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles M-A, Slama R. Prenatal exposure to phenols and growth in boy. *Epidemiology*. sept 2014;25(5):625-35.
35. Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y. Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. Toxicol Lett. juill 1995;78(2):101-6.
36. Li Y, Xing X, Wang H, Weng X, Yu S, Dong G. Dose-dependent effects of genistein

on bone homeostasis in rats' mandibular subchondral bone. Acta Pharmacol Sin. janv 2012;33(1):66-74.
37. Watt J, Schlezinger JJ. Structurally-diverse, PPARγ-activating environmental toxicants induce adipogenesis and suppress osteogenesis in bone marrow mesenchymal stromal cells. Toxicology. mai 2015;331:66-77.
38. Lannoy C. Les perturbateurs endocriniens: état actuel des connaissances et médecine bucco-dentaire. Thèse en odontologie. Université de Lille. 2017. 139 p.
39. Leite GAS, Sawan RMM, Teófilo JM, Porto IM, Sousa FB, Gerlach RF. Exposure to lead exacerbates dental fluorosis. Arch Oral Biol. juill 2011;56(7):695-702.
40. Weerheijm K. Molar Incisor Hypomineralisation (MIH). Eur J Paediatr Dent. oct 2003;4:114-20.
41. Babajko S, Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Berdal A. Disruption of steroid axis, a new paradigm for molar incisor hypomineralization (MIH). Front Physiol. mai 2017;8:343.
42. Goldberg M. Perturbateur endocrinien: Le bisphénol A. 2 mai 2017 [cité 10 nov 2020]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1120742/perturbateur-endocrinien-le-bisphenola
43. Jedeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ, Loiodice S, Marciano C, Kirkham J, et al. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. Am J Pathol. juill 2013;183(1):108-18.
44. Parent L. Fiche d'information sur les perturbateurs endocriniens : le Mercure.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: https://spip.teluq.ca/pe/IMG/pdf/FicheMercure.pdf
45. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Mercury.pdf [Internet]. Atlanta: Public Health Service; 1999 mars [cité 16 nov 2020] p. 676. Disponible sur: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/TP.asp?id=115&tid=24
46. Ben Hadj Sghaier MA. Le remplacement de l'amalgame. Thèse en odontologie. Université de Lyon Claude Bernard. 2012. 62 p.
47. Union Française pour la Santé Bucco Dentaire. Fiche conseil amalgames dentaires [Internet]. 2019 [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: http://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2019/03/Fiche-Amalgame_081118.pdf
48. Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. Recommandations à respecter lors de l'utilisation d'amalgames dentaires ANSM [Internet]. 2014 [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/recommandations-pour-les-dispositifs-medicaux

49. Debes F, Weihe P, Grandjean P. Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. Cortex. janv 2016;74:358-69.
50. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Rapport - Le mercure des amalgames dentaires. mai 2015. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/recommandations-pour-les-dispositifs-medicaux
51. Deluzarche C. Bisphénol A [Internet]. Futura. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-bisphenol-6185/
52. Determe G. Bisphénol A en odontologie: données actuelles. [Thèse d'exercice] (France): Université Toulouse III - Paul Sabatier. Unité de formation et de recherche d'odontologie; 2016.
53. Maserejian N, Hauser R, Trachtenberg F, McKinlay S, Shrader P, Tavares M, et al. Dental composite restorations and psychosocial function in children. Pediatrics. juill 2012;13.
54. McKinney C. Dental sealants and restorations and urinary bisphenol A concentrations in children in the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Dent Assoc. 2014; 145(7):745-50
55. Landuyt KLV. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. Dent Mater. 2011 Aug; 27(8):723-47
56. Péhau J. Le Bisphénol A: conséquences sur la santé générale et bucco-dentaire. Attitudes des chirurgiens-dentistes. [Thèse d'exercice] (France): Université de Bordeaux. Unité de formation et de recherche en odontologie; 2017.
57. Ministère de la Transition écologique. Bisphénol A [Internet]. [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/bisphenol
58. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, alimentation, environnement, travail. Dossier de presse - Evaluation des risques sanitaires du bisphénol A [Internet]. Maisons Alfort; 2013 avr [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2013CPA09.pdf
59. Ministère de la Transition Ecologique. Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens [Internet]. 2014 [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/Strategie%20Nationale%20Perturbateurs%20Endocriniens%2029%20avril%202014.pdf
60. Söderholm K-J, Mariotti A. Bis-GMA-based resins in dentistry: are they safe ? J Am Dent Assoc. févr 1999;130(2):201-9.
61. Gupta SK, Saxena P, Pant VA, Pant AB. Release and toxicity of dental resin composite. Toxicol Int. 2012;19(3):225-34.

62. Attal JP. Les ciments verres ionomères (CVI) [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2010 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap11/site/html/cours.pdf
63. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Exposition à l'aluminium par l'alimentation. Anses. [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/exposition-%C3%A0-l%E2%80%99aluminium-par-l%E2%80%99alimentation
64. Nicholson JW, Czarnecka B. Role of aluminum in glass-ionomer dental cements and its biological effects. J BiomaterApp. sept 2009; 24(4):293-308
65. Mandriota SJ, Tenan M, Ferrari P, Sappino A-P. Aluminium chloride promotes tumorigenesis and metastasis in normal murine mammary gland epithelial cells. Int J Cancer. 2016;139(12):2781-90.
66. Association Santé Environnement France. L'aluminium, ce métal qui nous empoisonne : La synthèse de l'ASEF. [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: https://www.asef-asso.fr/production/laluminium-ce-metal-qui-nous-empoisonne-la-synthese-de-lasef/
67. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Dioxyde de titane. Anses. [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane
68. Visentin F, Galenda A, Fabrizio M, Battiston S, Brianese N, Gerbasi R, et al. Assessment of synergistic effects of LP-MOCVD TiO2 and Ti surface finish for dental implant purposes. Appl Surf Sci. oct 2019;490:568-79.
69. Gouvernement.fr. L'additif E171 sera interdit à partir du 1er janvier 2020 [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/l-additif-e171-sera-interdit-a-partir-du-1er-janvier-2020
70. Hong F, Wang Y, Zhou Y, Zhang Q, Ge Y, Chen M, et al. Exposure to TiO2 nanoparticles induces immunological dysfunction in mouse testitis. J Agric Food Chem. janv 2016;64(1):346-55.
71. Nylander M, Friberg L, Eggleston D, Björkman L. Mercury accumulation in tissues from dental staff and controls in relation to exposure. Swed Dent J. 1989;13(6):235-43.
72. Baras A. Santé au cabinet dentaire et perturbateurs endocriniens: Les repérer pour s'en protéger. Association Dentaire Française, Palais des Congrès, Paris. 29 novembre 2019.
73. Hormann AM, vom Saal FS, Nagel SC, Stahlhut RW, Moyer CL, Ellersieck MR, et al. Holding thermal receipt paper and eating food after using hand sanitizer results in high serum

bioactive and urine total levels of bisphenol A (BPA). PLoS ONE. oct 2014;9(10):e110509.
74. L'Assurance Maladie, ameli.fr. Examen bucco-dentaire des femmes enceintes [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/chirurgien-dentiste/exercice-liberal/prescription-prise-charge/soin-ebd-femmes-enceintes/soin-ebd-femmes-enceintes
75. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). Anses. [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/substances-canc%C3%A9rog%C3%A8nes-mutag%C3%A8nes-et-toxiques-pour-la-reproduction-cmr
76. DocRéglo©. Liste des produits chimiques & Fiches de Données de Sécurité. [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: http://www.docreglo.com/produits-chimiques-fds/liste-des-produits-chimiques-fiches-de-donnees-de-securite/index.html
77. Jager S. Les résines composites fluides : données actuelles. (Thèse d'exercice) (France): Université de Nancy-Metz. Unité de formation et de recherche en odontologie; 2011. 153 p.
78. Chang H. Urethane dimethacrylate induces cytotoxicity and regulates cyclooxygenase-2, hemeoxygenase and carboxylesterase expression in human dental pulp cells. Acta Biomater 2014;10(2):722-731. [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S174270611300514X?token=53E6A741A493C6A59C1E7B963BDB577CBA5BD27A62DEEE1540A3CF221F351A47F7F8FEC78B639E0F30FA13068C61CA82
79. Métais L. Adhésion et photopolymérisation: données actuelles et évaluation des pratiques dans un échantillon de praticiens du Finistère. (Thèse d'exercice) (France): Université de Brest. Unité de formation et de recherche en odontologie; 2013.112 p.
80. Barszczewska-Rybarek IM. Characterization of urethane-dimethacrylate derivatives as alternative monomers for the restorative composite matrix. Dent Mater. 1 déc 2014;30(12):1336-44.
81. Iliadi A, Eliades T, Silikas N, Eliades G. Development and testing of novel bisphenol A-free adhesives for lingual fixed retainer bonding. Eur J Orthod. 1 févr 2017;39(1):1-8.
82. Zimmerli B, Strub M, Jeger F, Stadler O, Lussi A. Composite materials: composition, properties and clinical applications. A literature review. Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2010;120(11):972-86.
83. Nguyen P. Les polymères utilisés dans les composites dentaires: concept, développement et prospectives. (Thèse d'exercice) (France): Université de Nantes. Unité de

formation et de recherche en odontologie; 2006.
84. Ruschel VC, Baratieri LN, Monteiro SJ. Silorane adhesive system: a case report. J Can Dent Assoc. mai 2014;80:e4
85. Kalra S, Singh A, Gupta M, Chadha V. Ormocer: an aesthetic direct restorative material; an in vitro study comparing the marginal sealing ability of organically modified ceramics and a hybrid composite using an ormocer-based bonding agent and a conventional fifth-generation bonding agent. Contemp Clin Dent. 2012;3(1):48-53.
86. Vinatier C. "La glande thyroïde". [Cours d'endocrinologie en DO3], Université de Nantes, France. jan 2017.

VIII. Table des illustrations

Figure 1 : Courbe dose-effet d'une hormone
Figure 2 : Les deux types de récepteurs
Figure 3 : La réponse biologique en fonction du nombre de récepteurs hormonaux
Figure 4 : Les principales glandes du système endocrinien
Figure 5 : L'axe thyroïdien
Figure 6 : L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique masculin
Figure 7 : L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique féminin
Figure 8 : Exemple de mécanisme d'action d'un perturbateur endocrinien : effet antagoniste
Figure 9 : Variations pharmacologiques de la réponse en fonction de la dose attribuée
Figure 10 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'Homme
Figure 11 : Photographies montrant des tâches opaques sur les surfaces de molaires et incisives permanentes
Figure 12 : Arbre décisionnel utilisé pour catégoriser les effets du BPA
Figure 13 : Pictogrammes CMR

Tableau 1: Les hormones hypothalamiques et leurs hormones adénohypophysaires correspondantes
Tableau 2 : Effets critiques majoritairement constatés lors d'une revue d'études
Tableau 3 : Tableau comparatif des propriétés mécaniques et cliniques des composites à base d'Ormocer ® et des composites hybrides
Tableau 4 : Liste non exhaustive de composites contenant ou non du bis-GMA

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE
D'ODONTOLOGIE

Vu le Président du Jury,

Vu et permis d'imprimer

Vu le Doyen,

Pr Bernard GIUMELLI

LEROY (Manon). - Soins dentaires et perturbateurs endocriniens : état des lieux et conduite à tenir. - 96 f. ; ill. ; tabl. ; 86 ref ; 30cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes : 2021)

RÉSUMÉ : Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets délétères sur un organisme mais aussi sur ses descendants. Même si les mécanismes d'action de ces substances reste à ce jour à préciser, il n'en reste pas moins que, le mercure, les bisphénols, ou autres dérivés d'aluminium, rentrent dans la composition de nombreux produits utilisés en dentisterie.
De plus, les MIH semblent être de plus en plus fréquentes chez les enfants. Cela laisse à supposer qu'il puisse exister un lien entre une exposition aux perturbateurs et ces pathologies de l'émail.
Fort de ce constat, un des objectifs de notre travail sera de rechercher la présence d'éventuels perturbateurs au sein des produits et matériaux couramment utilisés en chirurgie dentaire.
A l'issue de ce travail et en vertu du principe de précaution, un deuxième objectif, visera à formuler quelques suggestions pour éviter autant que possible d'exposer nos patients aux PE dans notre pratique clinique.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Santé publique

MOTS CLÉS MESH :

Perturbateurs endocriniens / Endocrine disruptors

Bisphénol A / bisphenol A

Odontologie/ Dentistry

Matériaux dentaires / Dental materials

JURY :

Président : Professeur A. Soueidan

Assesseur : Docteur C. Richard

Directeur : Docteur F. Denis

Co-Directeur : Docteur G. Amador del Valle

ADRESSE DE L'AUTEUR :

1 rue des Chantiers 75005 Paris

manon.leroy44@orange.fr