

UNIVERSITÉ TOULOUSE III– PAUL SABATIER
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année : 2016

Thèse n°2016-TOU3-3062

THESE

Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
Présentée et soutenue publiquement
Par

Marion GUY-VERGER
Le 27 septembre 2016

LE BISPHÉNOL A : DES HÉPATOCTES AUX ODONTOBLASTES

Directeur de thèse : Dr Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

JURY

Président :	Pr BAILLEUL-FORESTIER Isabelle
1er Assesseur :	Pr VAYSSE Frédéric
2ème Assesseur :	Dr NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle
3ème Assesseur :	Dr DARIES Marion



UNIVERSITÉ TOULOUSE III– PAUL SABATIER
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année : 2016

Thèse n°2016-TOU3-3062

THESE

Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
Présentée et soutenue publiquement
Par

Marion GUY-VERGER
Le 27 septembre 2016

LE BISPHÉNOL A : DES HÉPATOCTES AUX ODONTOBLASTES

Directeur de thèse : Dr Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

JURY

Président :	Pr BAILLEUL-FORESTIER Isabelle
1er Assesseur :	Pr VAYSSE Frédéric
2ème Assesseur :	Dr NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle
3ème Assesseur :	Dr DARIES Marion





Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONIOT

CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Anne-Marie GRIMOUD

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Marie-Christine MORICE

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE †

Mr Jean-Philippe LODTER

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

Mr Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Professeurs d'Université :

Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Maîtres de Conférences :

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme VALERA

Assistants :

Mme DARIES, Mr MARTY

Adjoints d'Enseignement :

Mr DOMINÉ

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :

Mr BARON

Maîtres de Conférences :

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Assistants :

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Adjoints d'Enseignement :

Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

Chef de la sous-section :

Mr HAMEL

Professeurs d'Université :

Mme NABET, Mr SIXOU

Maîtres de Conférences :

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Assistant :

Mlle BARON

Adjoints d'Enseignement :

Mr DURAND, Mr PARAYRE

57.01 PARODONTOLOGIE***Chef de la sous-section :*** **Mr BARTHET**

Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN

Assistants : Mr RIMBERT, Mme VINEL

Adjoints d'Enseignement : Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION***Chef de la sous-section :*** **Mr COURTOIS**

Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY

Assistants : Mme CROS, Mr EL KESRI, Mme GAROBY-SALOM

Adjoints d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE)***Chef de la sous-section :*** **Mr POULET**

Professeur d'Université : Mr KEMOUN

Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr POULET, Mr BLASCO-BAQUE

Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE,

Assistant Associé : Mme FURIGA-CHUSSEAU

Adjoints d'Enseignement : Mr SIGNAT, Mme VALERA, Mr BARRE

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE***Chef de la sous-section :*** **Mr DIEMER**

Professeur d'Université : Mr DIEMER

Maîtres de Conférences : Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE

Assistants : Mr BONIN, Mr BUORO, Mme DUEYMES, Mme. RAPP, Mr. MOURLAN

Assistant Associé : Mr HAMDAN

Adjoints d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mr ELBEZE, Mr MALLET

58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)***Chef de la sous-section :*** **Mr CHAMPION**

Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR

Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr.DESTRUHAUT

Assistants : Mr. CHABRERON, Mr. GALIBOURG, Mr. KNAFO, Mme. SELVA, Mme. ROSCA

Adjoints d'Enseignement : Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GHRENASSIA, Mme. LACOSTE-FERRE, Mr. POGÉANT, Mr. RAYNALDY, Mr. GINESTE

58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE***Chef de la sous-section :*** **Mme JONIOT**

Maîtres de Conférences : Mme JONIOT, Mr NASR

Assistants : Mr CANIVET, Mme GARNIER, Mr MONSARRAT

Adjoints d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mr ETIENNE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

*L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891).*

Mise à jour au 06 septembre 2016

Remerciements

A toute l'équipe d'Odontologie pédiatrique de la faculté de Toulouse, Merci pour votre patience, vos conseils et votre enseignement précieux. Cela fût un véritable plaisir de travailler dans ces conditions.

Au Dr Bonal, vous avez décuplé mon goût pour l'odontologie pédiatrique. Votre approche des enfants va grandement marquer mon exercice professionnel.

Au Dr Cabaton, pour m'avoir accueillie au sein de l'INRA. Merci d'avoir pris le temps de m'apprendre toutes ces choses passionnantes.

Au personnel médical, para-médical et administratif. Ce fut un réel plaisir de travailler au quotidien parmi vous.

A ma maman, qui m'a supportée seule pendant toutes ces années. Merci de m'avoir donné toutes ces valeurs et d'avoir cru en moi dès le début.

A mon papa, ta carrière à toujours été pour moi un exemple. Je suis très fière d'être ta fille.

A mon mari, qui m'a supportée pendant toutes ces années d'études, sans toi, je n'en serais certainement pas là aujourd'hui. Merci de m'avoir poussée chaque jour un peu plus pour dépasser mes limites. Tu as comblé ma vie de bonheur, merci d'exister.

A mon p'tit frère, nous ne sommes pas souvent ensemble mais saches que tu es toujours auprès de moi.

A Emilie, ma cousine, ma meilleure amie. Nous avons fait les quatre-cents coups ensemble. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

A Kelig, tant de souvenirs ensemble, cette première année de médecine m'aura fait découvrir une amie en or, tu auras été d'un soutien sans faille. Un certain souvenir de crêpe restera longtemps dans ma mémoire!

A mes grands-pères, qui, je l'espère, sont fiers de moi de là où ils sont.

A ma famille, belle-famille et amis. Merci d'avoir contribué de près ou de loin à ma réussite professionnelle. Merci d'avoir toujours été présent pour moi.

Aux personnes qui n'ont pas cru en moi, merci de m'avoir poussée à tout mettre en œuvre pour ne pas vous donner raison.

A mes amis de fac, avec qui nous avons passé de bons moments. Merci pour toutes ces années qui resteront à jamais gravées dans ma mémoire.

A mes amis du DIU, pour tous ces bons moments passés en votre compagnie.

A tous les enfants, comme toi Chloé, qui ont croisés mon parcours. Pour leur confiance, leur humour, leur joie de vivre et leur spontanéité qui me confortent tous les jours dans mon choix de carrière. Mon plus grand souhait est que vous deveniez des adultes sereins vis-à-vis des soins dentaires.

Le Bonheur est un rêve d'enfant réalisé à l'âge adulte (Sigmund Freud)

A notre président de jury,

Madame la Pr BAILLEUL-FORESTIER Isabelle

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Responsable de la Sous-Section Pédodontie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme de Doctorat de l'Université Paris-Diderot,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

Vous nous faites l'honneur et le plaisir de présider notre jury.

Nous sommes particulièrement touchée par la patience et la confiance que vous nous avez accordées tout au long de notre cursus. Vous nous avez appris la rigueur que nécessite notre profession.

Vous avez d'emblée montré un intérêt certain pour le sujet de notre travail et nous vous prions d'y trouver toute l'expression de notre gratitude.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Pr VAYSSE Frédéric

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Chef du Service d'Odontologie,
- Chef adjoint du pôle CVR
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme d'Etudes Approfondies en Imagerie et Rayonnement en Médecine,
- Habilitation à Diriger les Recherches (HDR).

C'est pour nous un honneur particulier de vous compter parmi nos juges.

Nous vous sommes reconnaissant pour toute l'aide, le soutien et la patience que vous nous avez accordé durant nos études.

Merci d'avoir pris le temps de nous apprendre quelques unes de vos connaissances ainsi que d'avoir supporté nos questions incessantes.

Votre empathie et votre savoir nous inspirera dans notre pratique quotidienne.

L'instinct animal de l'homme guidera dorénavant d'avantage nos décisions.

Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre directeur de thèse,

Madame la Dr NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Ancienne Interne des Hôpitaux,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous exprimons toute notre gratitude pour votre disponibilité et vos conseils.

Nous espérons que ce travail est à la hauteur de vos attentes.

Nous vous remercions pour nous avoir aidé à percevoir nos premiers projets de vie professionnelle ainsi que d'avoir éveillé notre intérêt pour l'odontologie pédiatrique tout au long de nos études.

Nous vous sommes infiniment reconnaissant pour la patience que vous nous avez accordé dans la réalisation des travaux entrepris sous votre direction.

Veuillez croire en l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre profond respect.

A notre jury de thèse,

Madame la Dr DARIES Marion

- Assistante hospitalo-universitaire d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Maîtrise Sciences, Technologies, Santé, mention : Biosanté,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Nous sommes touchées par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir communiqué le goût de la pratique clinique dans le sérieux et la bonne humeur notamment lors du Diplôme Inter-Universitaire.

Veillez trouver ici l'expression de notre très respectueuse gratitude et le témoignage de notre amitié sincère.

TABLE DES MATIERES

Introduction		12
I) BPA : Définition et Toxicocinétique		13
1. Généralités sur les perturbateurs endocriniens	13	
2. Généralités sur le bisphénol A	14	
3. L'exposition foetale au BPA	16	
4. Toxicocinétique du BPA	16	
5. Métabolisme.....	17	
1. Métabolisme des xénobiotiques	17	
2. Métabolisme du bisphénol A	20	
3. Métabolisme du bisphénol A diglycidyl éther	25	
II) Les effets du BPA sur l'homme		28
1. Période d'exposition	28	
2. Effet d'une exposition périnatale au bisphénol A	29	
A. L'appareil reproducteur	29	
B. Le cerveau et le comportement	29	
C. Le système immunitaire	31	
D. Diabète et obésité	32	
E. L'appareil cardio-vasculaire	32	
F. L'intestin.....	33	
G. La prostate.....	34	
H. Le sein	34	
I. Système auditif.....	35	
3. Cas particulier des MIH	36	
A. Définition	36	
B. Etiologie multifactorielle	38	
C. Exposition périnatale au BPA.....	38	
D. Fenêtre de sensibilité des améloblastes au BPA	40	

III) Le bisphénol A et l'odontologie pédiatrique : le point sur la toxicité des matériaux dentaires contenant du BPA	41
1. Le BPA dans les matériaux dentaires	41
2. Paramètre influençant la toxicité des matériaux au BPA	44
3. Le BPA contenu dans nos matériaux a-t-il un effet sur la santé humaine?	45
4. Comment améliorer notre pratique en odontologie pédiatrique ..	46
Conclusion	48
Bibliographie	49
Table des illustrations	57

Introduction

Le bisphénol A (BPA) est une molécule largement utilisée dans la société actuelle. Sa production annuelle était estimée à trois millions de tonnes par an en 2010. Cette molécule est principalement utilisée en tant que plastifiant, elle est donc retrouvée dans un grand nombre de produits nous entourant comme les contenants alimentaires mais également certains cosmétiques ou encore au sein des matériaux dentaires.

Le BPA est un composé organique issu de la réaction entre deux équivalents de phénol et un équivalent d'acétone.

L'objectif de cette thèse est de faire le point sur le métabolisme du BPA, les conséquences de l'exposition du jeune enfant au BPA ainsi que les impacts que cela peut avoir sur notre pratique quotidienne à travers les matériaux dentaires utilisés.

Afin de répondre à cet objectif, après avoir présenté le BPA et plus généralement les perturbateurs endocriniens, nous étudierons les différents modes d'absorption du BPA ainsi que son métabolisme par l'organisme humain. Une étude réalisée au sein du laboratoire INRA de Toulouse étudiant le métabolisme du Bisphénol A diglycidyl éther par une lignée cellulaire hépatique sera présentée. Puis nous nous intéresserons aux effets généraux d'une exposition périnatale au BPA. Enfin, nous nous interrogerons sur la toxicité de cette molécule contenue dans les matériaux dentaires.

I) **BPA : Définition et Toxicocinétique**

1. Généralités sur les perturbateurs endocriniens

Depuis l'industrialisation de notre société, l'homme est exposé à un grand nombre de produits chimiques dont certains sont susceptibles de provoquer des effets néfastes sur la santé. C'est le cas, en particulier, des perturbateurs endocriniens (PE).

Une première définition a été donnée en 1996 lors de la conférence de Weybridge. Un PE a alors été défini comme « une substance exogène qui altère la santé chez un organisme intact, ou chez sa progéniture, suite à des changements de la fonction endocrinienne. »

Cette définition a été récemment affinée en 2012 par la société d'Endocrinologie de façon à intégrer les données scientifiques publiées dans le domaine. Les PE sont alors définis comme « toute substance ou mélange de substances chimiques exogènes pouvant interférer avec l'action d'une hormone ». Ils sont potentiellement délétères sur le développement, la croissance, le métabolisme, la reproduction et les systèmes nerveux, immunitaires et cardio-vasculaires.

Les PE ont des origines très variées. Ils peuvent être :

- d'origines naturelles : les phytoestrogènes regroupent les isoflavones du soja (génistéine, daidzéine), les coumestanes de la luzerne (coumestrol) et les lignanes. Certaines mycotoxines comme la zéaralénone miment aussi les effets des œstrogènes.

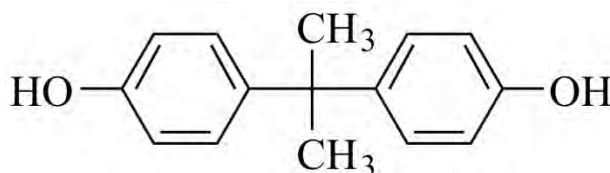
- d'origine artificielle étrangère à l'organisme (Rapport du Sénat Français, 2011) : Parmi eux, on compte par exemple les pesticides (herbicides, fongicides, insecticides...), les polluants industriels (plomb, mercure...), les produits synthétiques pharmaceutiques (pilule contraceptive, traitement anticancéreux...).

Diverses études basées sur des observations de population ont relevé un déclin de la qualité spermatique chez l'homme, l'inversion du sex-ratio chez les poissons (Jobling et al. 1993) ou encore le cas du micro pénis chez l'alligator (Guillette et al. 2000). Les auteurs ont mis en cause des composés pharmaceutiques (principes actifs de pilules contraceptives, distilbène), ou encore des métaux lourds (plomb, mercure, cadmium) (Maffini et al. 2006), mais aussi de nombreux produits chimiques composants du plastique, des cosmétiques, etc.... Malgré notre exposition quotidienne à de nombreux PE contenus dans des produits de consommation courante ou présents dans l'environnement, et dont les effets néfastes sont très fortement suspectés chez l'Homme, seul un de ces PE a un effet prouvé chez l'homme : le diéthylstilbestrol (DES), utilisé à partir de 1946 dans le traitement des risques d'avortements spontanés et des complications de grossesses.

Les PE agissent par différents moyens. Ils peuvent mimer (effet agoniste) ou inhiber (effet antagoniste) l'action de l'hormone naturelle. Pour ce faire, ils se lient au récepteur de l'hormone et empêchent ainsi la fixation de l'hormone naturelle ; ils peuvent aussi agir à distance en altérant la synthèse ou la fonction du récepteur hormonal, ou encore en modifiant la synthèse, le transport, le métabolisme ou l'excrétion de l'hormone. (Ana B. Ropero et al. 2006).

2. Généralités sur le bisphénol A

Parmi ces contaminants environnementaux et alimentaires d'origine anthropogène, on trouve les bisphénols. Le bisphénol A (BPA) a été synthétisé en 1891 et ses propriétés hormono-mimétiques (œstrogène de synthèse) ont quant à elles été mises en évidence en 1936. Il présente en effet des similitudes avec le β -œstradiol, et est capable de se lier à son récepteur (Schlienger et al. 2014).



Structure du BPA

Il est utilisé par l'industrie dans la fabrication de plastiques de type polycarbonates et de résine époxy (composite dentaire, revêtement des boîtes de conserve et canettes, etc..). Lors de l'utilisations de ces composants, à haute température ou à faible pH par exemple, leur hydrolyse peut entraîner la libération du BPA (Schmalz et al. 1999).

Le BPA est un composé œstrogénique capable d'activer les récepteurs à l'œstradiol (Alonso-Magdalena et al. 2012). Tout comme de nombreux autres PE, le BPA présente une courbe dose-réponse non-monotonique, ce qui soulève la problématique des faibles doses d'exposition et donc la controverse que suscite l'exposition au BPA et autres PE.

En effet, depuis le 16^{ème} siècle, le dogme de Paracelse «La dose fait le poison» est suivi par tous les toxicologues. Cela signifie que plus la dose est forte, plus la réponse est toxique, donnant alors une courbe dose/réponse monotonique (Fig. 1). Les PE, comme tous les xénobiotiques, ont une toxicité dépendante de leur dose. Toutefois, la réponse toxique de nombreux PE s'avère non monotone en fonction de la dose (Vandenberg et al. 2012).

Cela peut se comprendre en observant le mode d'action des hormones endogènes. En effet, celles-ci agissent à de faibles voir très faibles doses (de 10^{-8} à 10^{-15} M) présentant une réponse bi-phasique non-monotone dite en « U ». Les perturbateurs endocriniens mimant les hormones endogènes, il est aisé de suspecter une allure non-monotonique de leur courbe dose/réponse (Fig. 2).

Une faible dose est définie comme une dose inférieure à la dose habituellement utilisée dans les études toxicologiques (Richter et al, 2007).

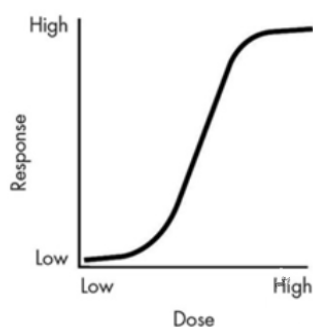


Fig.1 : Courbe monotone d'après Vandenberg et al. (2012)

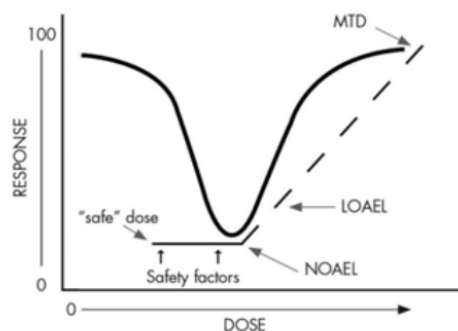


Fig.2 : Courbe non-monotonique, d'après Vandenberg et al. (2012)
(LOAEL : lowest-observed-adverse-effect level, NOAEL : no-observed-adverse-effect level, MTD : maximum tolerated dose.

L'exposition humaine au BPA était jusqu'alors estimée à quelques microgrammes par kilogramme de poids corporel par jour, principalement par voie alimentaire (boîtes de conserves, canettes...) mais également par voie cutanée (ticket de caisses...) (Zalko et al. 2011).

Comme bon nombre d'autres PE, le BPA induit des effets à fortes doses. Sa NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) est actuellement établie à 5 mg/kg/j. Par conséquent, les autorités sanitaires ont fixés une DJT (dose journalière tolérée) pour l'homme de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ (EFSA, 2006). Cependant, des effets à des doses bien inférieures sont suggérés par les résultats de plusieurs études (Alonso-Magdalena et al. 2012, Marmugi et al. 2012, Vandenberg et al. 2012) aussi bien in vitro qu'in vivo chez l'animal. Cette DJT est donc en cours de réévaluation : elle a été réduite temporairement à 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ en 2014 par l'EFSA du fait des incertitudes concernant les possibles effets du BPA sur les glandes mammaires, la reproduction, les systèmes nerveux, immunitaire et métabolique. L'EFSA est en attente d'une nouvelle étude menée par l'U.S. National Toxicology Program qui devrait être disponible à compter de 2017 et qui permettra de compléter les données acquises de la science afin de fixer une nouvelle DJT (EFSA, 2016).

Ces nombreuses publications, corrélées aux études épidémiologiques montrant par exemple la présence de BPA urinaire chez plus de 90% de la population américaine testée (Calafat et al. 2008), ont conduit la France à interdire le BPA dans les biberons en 2011 puis dans tous les emballages alimentaires à partir du 1^{er} janvier 2015 (Loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012). L'intégralité des pays de l'Union Européenne n'étant pas soumise à cette loi, tous les emballages alimentaires importés et vendus en France ne sont pas nécessairement exempts de BPA.

3. L'exposition fœtale au BPA

En France, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que l'exposition des nourrissons se situe entre 0,2 et 2 µg de BPA par kg et par jour (ANSES, 2011). Des taux supérieurs à cette limite de détection ont été trouvés dans le placenta, le liquide amniotique et chez le fœtus. On peut en déduire que le BPA passe la barrière placentaire et peut donc avoir une action au cours du développement du fœtus (Richter et al, 2007).

4. Toxicocinétique du BPA

Le BPA peut être absorbé par l'organisme via différentes portes d'entrée. Parmi celles-ci nous pouvons citer les voies intestinale, cutanée ou encore sublinguale.

Actuellement, la voie majoritaire est l'absorption via la muqueuse intestinale du fait de l'exposition essentiellement alimentaire au BPA. En effet, le BPA pénètre dans l'organisme par voie buccale, il est ensuite ingéré. Une fois dans l'intestin, il est absorbé par la paroi et passe dans la circulation sanguine, il se produit alors un premier passage hépatique. À ce stade une partie du BPA est métabolisée par les hépatocytes puis éliminée dans les urines tandis que l'autre partie retournera dans la circulation générale pour atteindre les organes cibles. Le foie représente alors le premier filtre du xénobiotique dans l'organisme.

Le BPA peut également être absorbé par voie cutanée, par exemple au contact de ticket de caisse en contenant. Une équipe de l'Institut National pour la Recherche Agronomique (INRA) de Toulouse s'est en effet penchée sur cette question en 2011 et a mis en évidence la capacité du BPA à franchir la barrière épidermique (Zalko et al, 2011).

Une autre voie d'absorption attire particulièrement l'attention depuis quelques années. Des chercheurs de l'unité de toxicologie alimentaire (Toxalim) de l'INRA et de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT) ont mis en évidence que le BPA pouvait également entrer dans l'organisme par la muqueuse de la langue et de la bouche et se retrouver à une concentration plasmatique 100 fois supérieure à celle

observée après absorption par voie digestive. Ces expériences ont été menées chez le chien, par le dépôt de quelques gouttes sous la langue. Le chien et l'homme présentent des similitudes au niveau des propriétés de leur muqueuse buccale (Gayrard et al, 2013). Cette découverte est d'importance, puisque la muqueuse sublinguale, fine et très vascularisée, constitue une voie d'accès directe à la circulation générale, sans passage par le foie et son action filtrante. Or, après un premier passage hépatique, ne subsiste que 1 à 2 % de BPA actif. Cela constitue donc un point important à prendre en compte lors de l'étude de la toxicologie des matériaux dentaires contenant du BPA, ces matériaux présentant un contact quasi direct et prolongé avec la muqueuse buccale.

Point à retenir :

-Le BPA peut être absorbé par l'organisme par le biais de la muqueuse intestinale, buccale ou par voie cutanée.

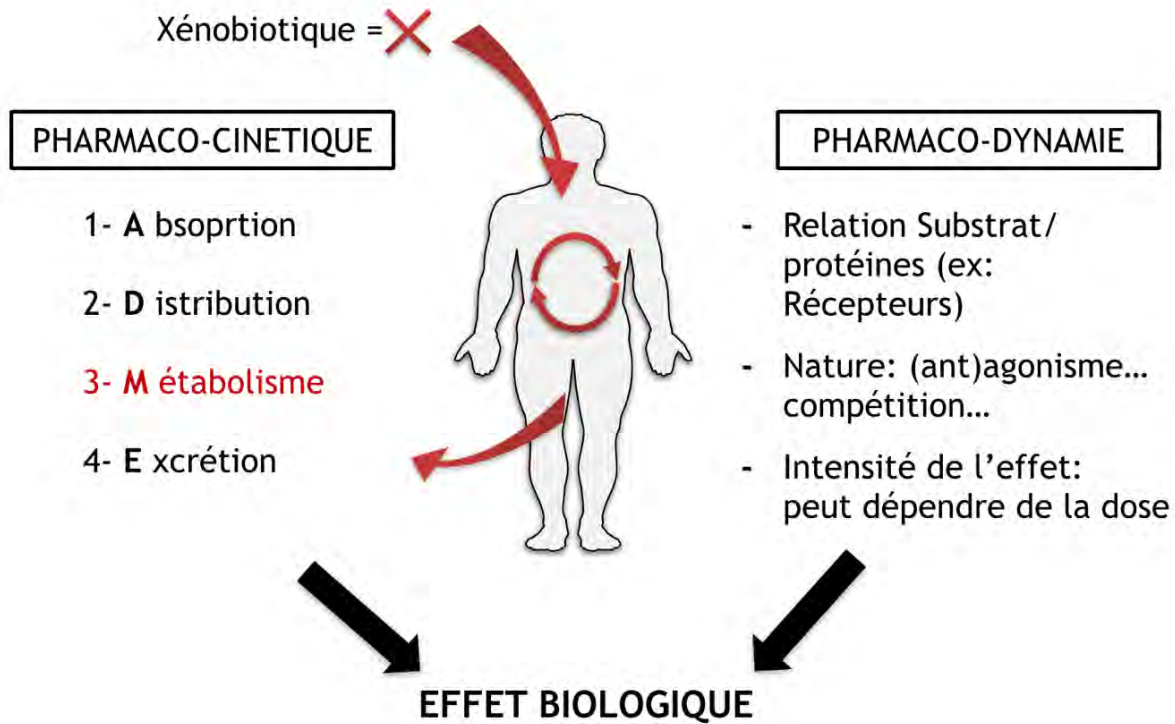
5. Métabolisme

1. *Métabolisme des xénobiotiques*

A. Définitions

Un xénobiotique est un élément présent dans l'organisme mais qui lui est étranger. Ils peuvent être d'origine naturelle comme l'acide salicylique présent dans le saule ou la tétrodoxine (neurotoxine du poisson Fugu) ou artificielle comme les bisphénols (plastifiants). Leurs sources sont variées : activités agricoles, industrielles, domestiques (chauffage, climatisation...), transports plantes et animaux. Un PE est donc un xénobiotique.

Le devenir d'un xénobiotique dans l'organisme humain est expliqué dans le schéma ci-dessous.



Recherché : cas des médicaments (action thérapeutique)

Néfastes : Toxicité des médicaments et des xénobiotiques de l'environnement ou de l'alimentation

Fig.3 : Devenir d'un xénobiotique dans l'organisme humain (Document interne INRA Dr N. CABATON)

Le métabolisme est l'ensemble des transformations moléculaires et énergétiques qui se déroulent de manière ininterrompue dans la cellule ou l'organisme vivant. Il s'agit d'un processus de dégradation (catabolisme) et de synthèse organique (anabolisme).

B. Métabolisme général des xénobiotiques chez l'Homme

La biotransformation et l'élimination des xénobiotiques se déroulent principalement dans le foie. Ce dernier est l'organe majeur de détoxication car il contient de grandes quantités d'enzymes, appelées Enzymes du Métabolisme des Xénobiotiques (EMX) de phase I, II et III. Les enzymes de phase I dont la plupart sont des mono-oxygénases à cytochromes P450 (CYP450), transforment les molécules parentes en métabolites plus polaires en ajoutant une ou plusieurs

fonctions polaires. Ce sont des enzymes de fonctionnalisation. Les enzymes de phase II, quant à elles, rendent les molécules plus hydrophiles : c'est le phénomène de conjugaison, catalysé par des transférases telles que les UDP glucuronosyltransférases (UGT), les sulfotransférases (SULT), les glutathion S-transférase (GST) etc. Enfin, les enzymes de phase III permettent le transport des xénobiotiques et/ou de leurs métabolites en dehors de la cellule. Ces enzymes sont principalement situés dans le réticulum endoplasmique lisse et rugueux des cellules (Fig. 4 et 5).

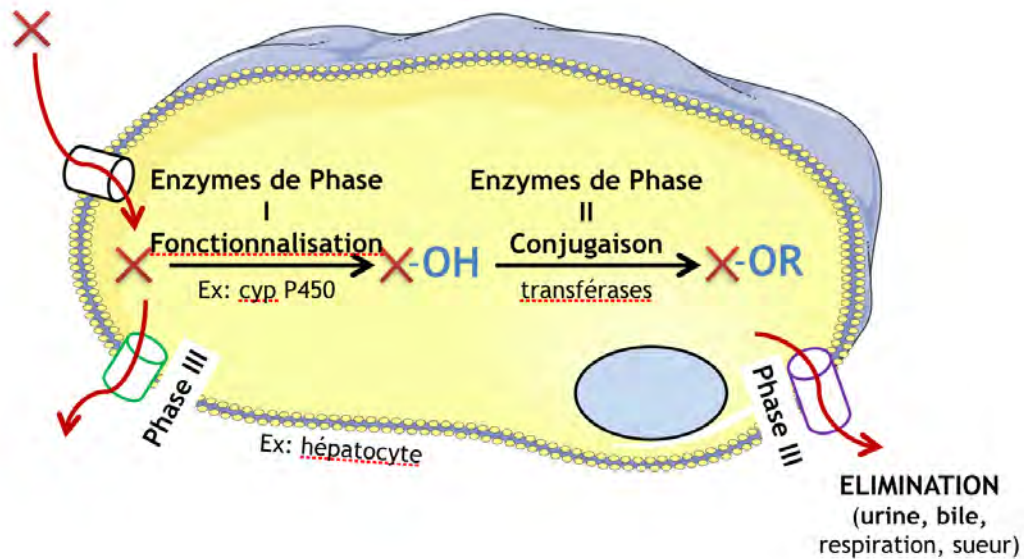


Fig. 4 : Vue d'ensemble de la biotransformation d'un xénobiotique X par une cellule compétente

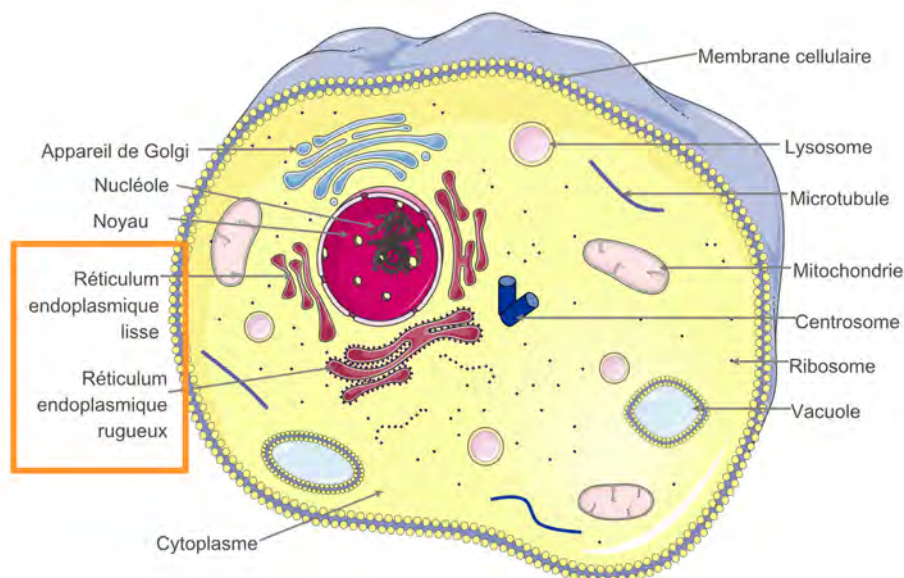


Fig. 5 : Localisation intra-cellulaire de la biotransformation enzymatique

De façon minoritaire, le métabolisme des xénobiotiques peut également se faire au niveau du rein, du poumon, de la peau, du placenta, des ovaires, des testicules et d'autres tissus.

2. *Métabolisme du bisphénol A*

L'étude du métabolisme du BPA permet d'évaluer une éventuelle toxicité non seulement du BPA, mais également de ses métabolites. Il s'agit de savoir si cette substance est bioaccumulable, convertie en molécules biologiquement plus actives (activation métabolique) ou au contraire moins actives (détoxification métabolique).

A. Métabolisme hépatique du BPA

Les expérimentations menées chez l'homme adulte montrent que le BPA est totalement absorbé par la voie digestive. Il est ensuite pris en charge par les enzymes de biotransformation intestinales et hépatiques, principalement celles responsables de la conjugaison des xénobiotiques (Völkel et al., 2002).

Dans l'étude de Miyakoda et al., du BPA radiomarqué administré par gavage à des rates Wistar, a été retrouvé une heure après dans le lait (rate en gestation), le sang et le plasma. Après deux heures, il était présent au sein des graisses sous cutanées, du foie, des reins, des poumons, des testicules et des embryons des rats traités. Cependant la majeure partie du BPA était retrouvée dans l'intestin et son contenu (Miyakoda et al, 2000, Snyder et al, 2000).

Une fois dans le foie, la majorité du BPA va subir une glucuronidation. La vitesse moyenne de glucuronidation du BPA par les microsomes (fragment de membrane du réticulum endoplasmique) humains est de 5,9 et 5,2 nmol/min/mg de protéine respectivement chez l'homme et la femme. Ces résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence significative entre les capacités métaboliques in vitro des microsomes de foie d'hommes et de femmes vis-à-vis du BPA (Jaeg et al, 2004). Cette même étude montre que la conjugaison du BPA à l'acide gluconique serait plus rapide dans les microsomes de foie de rate en gestation ($V_{max} = 31,6$ nmol/min/mg).

Chez le rat, 28% de la dose administrée est retrouvée dans les urines au cours des 8 jours suivant l'administration. Le reste a été éliminé par voie fécale. Une heure après l'administration, 90% du BPA présent dans le sang est sous forme glucuron-conjuguée. En effet, les données recueillies chez l'homme montrent que le BPA-glucuronide est le métabolite majoritaire puisqu'il représente plus de 90% de la forme circulante et des métabolites urinaires. Le BPA-sulfate est quant à lui plus rarement identifié et quantifié (Kim et al, 2003). La concentration de BPA-glucuronide diminue de moitié après 3 heures pour revenir à sa valeur initiale après 8 heures (Miyakoda et al, 2000, Völkel et al, 2002).

Il est important de remarquer que la forme glucurono-conjugée est préférentiellement éliminée dans les urines. La forme inchangée, quant à elle, est principalement retrouvée dans les fèces (Snyder et al, 2000).

Il a donc été montré chez l'homme adulte une élimination rapide et quasi complète du BPA dans les urines sous forme de BPA-glucuronide. Cependant, cela a été observé lors d'une administration ponctuelle de BPA, donc ces résultats ne reflètent pas forcément la situation dans les conditions d'exposition chronique au BPA. De même, nous ne savons pas si ces données sont extrapolables au nourrisson qui est plus exposé et plus sensible au BPA que l'adulte (Richter et al, 2007).

En dépit des nombreuses données dont nous disposons sur la toxicocinétique du BPA chez l'animal et chez l'homme, plusieurs zones d'ombres subsistent. Par exemple, au cours d'un jeûne, compte tenu de la demi-vie du BPA qui est de 4 à 6 heures et de l'exposition supposée essentiellement alimentaire à cet agent chimique, il devrait être observé une diminution graduelle des niveaux d'excrétion urinaire du BPA et/ou de ses métabolites. Or, d'après Stahlhut et al. (2009) un jeûne de 24 heures n'a pas d'effet significatif sur les taux d'élimination totale du BPA (libre et conjugué) dans les urines.

Ces données suggèrent que l'exposition alimentaire n'est pas nécessairement prépondérante, que la cinétique d'élimination observée pour une dose unique n'est peut-être pas extrapolable à une exposition continue, ou encore que le BPA pourrait être retenu dans un compartiment tel que le tissu adipeux.

Un autre point doit attirer notre attention : la possibilité de déconjugaison par certains organes cibles. En effet, Nishikawa et al. (2010) ont montré chez des rates en gestation, dont l'utérus a été perfusé par de faibles doses de BPA-glucuronide, que la déconjugaison de ce métabolite avait bien lieu dans le liquide amniotique et le fœtus, libérant de ce fait du BPA.

La conjugaison est donc la principale voie de détoxification du BPA, les formes conjuguées n'étant plus actives sur les récepteurs aux œstrogènes. Cependant, des déconjugaisons libérant du BPA ont été observées au niveau du liquide amniotique et du fœtus.

A noter que les différences inter-espèces dans les processus d'élimination du BPA justifient d'être prudent dans la transposition à l'homme des résultats toxicologiques obtenus chez les rongeurs.

B. Métabolites obtenus

Les métabolites obtenus à la suite du passage hépatique du BPA sont au nombre de quatre : le BPA-Glucuronide, l'Hydroxyde-BPA-Glucuronide, le BPA-Sulfate (Nakagawa and Suzuki, 2001, Pritchett et al., 2002) et le Catéchol-BPA-Glucuronide. Il est cependant important de noter que la totalité du BPA qui passe par le foie n'est pas entièrement métabolisée; il peut également subir une déconjugaison menant à retrouver la molécule parent. À la sortie, il est donc possible d'observer quelques molécules de BPA. Chez l'homme le métabolite majoritairement retrouvé est le BPA-Glucuronide (INSERM, Bisphénol A: Effet sur la reproduction, juin 2010).

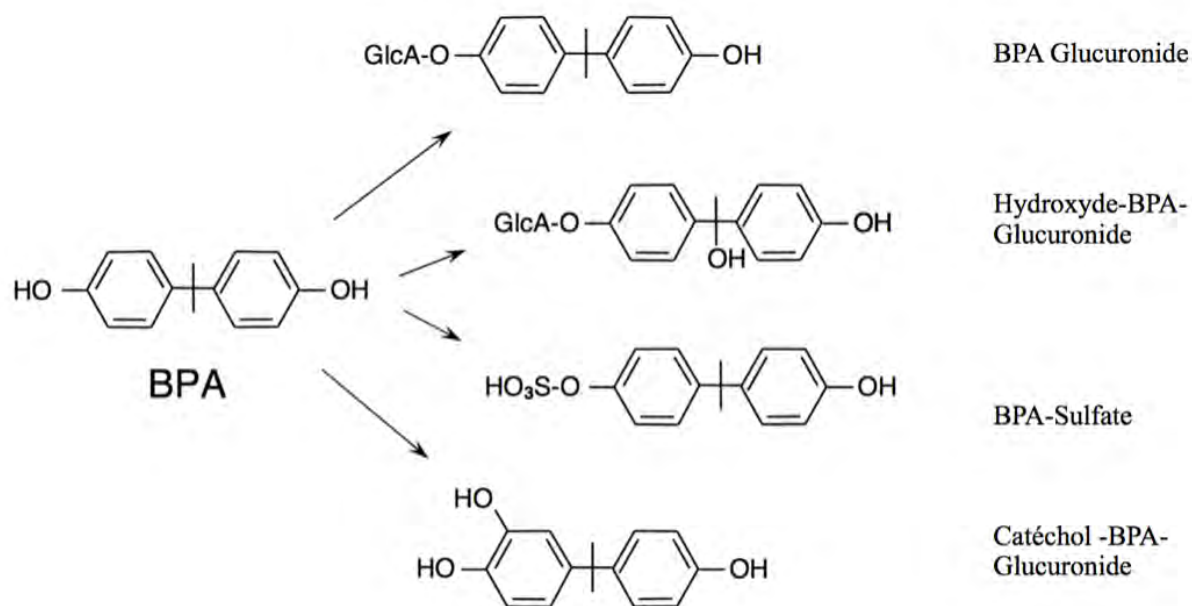


Fig.6 : Voies métaboliques majeures du BPA chez les mammifères (chez l'Homme, la voie prépondérante est celle qui conduit au BPA-glucuronide)

Points à retenir :

- *Le métabolisme du BPA se fait principalement au sein des réticulums endoplasmiques du foie,*
- *Le métabolite principalement retrouvé chez l'homme est le BPA-glucuronide,*
- *Le réticulum endoplasmique du foie d'homme et de femme semble avoir la même capacité métabolique vis-à-vis du BPA*
- *La demie vie du BPA lors d'une exposition ponctuelle est de 4 à 6 heures*
- *Une fois conjugué le BPA ne possède plus d'action sur les récepteurs à l'œstrogène*
- *Le BPA conjugué est ensuite éliminé par les urines tandis que le BPA non modifié est préférentiellement éliminé dans les fèces.*
- *Est-il possible d'extrapoler ces observations à la suite d'une exposition ponctuelle à une exposition chronique ou au nourrisson?*
- *Il semblerait que le BPA conjugué pourrait être déconjugué au sein des structures cibles comme le fœtus ou le liquide amniotique.*

C. Mode d'action du BPA

Le BPA se retrouve dans le sang et l'urine de la quasi-totalité des populations occidentales. Bien que rapidement éliminé, le BPA est présent à niveau constant dans l'organisme du fait de l'exposition continue de l'homme. (INSERM, Bisphénol A: Effet sur la reproduction, Juin 2010).

Le BPA est un agoniste faible des œstrogènes : il possède deux noyaux phénoliques qui lui permettent de se lier aux récepteurs aux œstrogènes ER α et β de façon similaire à l'œstradiol. Il active alors une réponse qui a été largement considérée comme la source de ses effets indésirables lors d'études animales. L'affinité du BPA pour ces récepteurs est toutefois 10 000 fois moins forte qu'avec l'œstradiol (Kuiper et al, 1998).

Plus récemment, des liaisons du BPA à d'autres récepteurs nucléaires ou membranaires ont été démontrées.

- Fixation au récepteur membranaire des œstrogènes :

Des études récentes ont montré que le BPA pouvait avoir des effets à des concentrations bien inférieures à celles auxquelles il se lie aux récepteurs ER α et β nucléaires et qu'il pouvait agir de façon très rapide (quelques secondes à quelques minutes). Ceci exclut une action médiée par des récepteurs nucléaires et oriente vers une liaison aux récepteurs membranaires aux œstrogènes.



Fig 7 : Structure chimique du bisphénol A et de l'œstradiol

La liaison à ces récepteurs membranaires permet d'expliquer certains des effets rapides non génomiques du BPA, mais pas les effets à faible concentration. En effet, ces formes membranaires sont supposées présenter la même affinité que les formes nucléaires pour le BPA.

Des interactions pourraient se produire entre récepteurs membranaires et nucléaires via le système des kinases, modifiant la réponse génomique aux œstrogènes et peut être au BPA (Adlanmerini et al, 2015).

- Fixation au récepteur des androgènes :

Une autre hypothèse pour expliquer les effets à faible dose ainsi que les effets non monotones du BPA est sa liaison à d'autres types de récepteurs nucléaires comme les récepteurs aux androgènes (Sohoni et al, 1998, Paris et al, 2002, Lee et al, 2003, Xu et al, 2005, Li et al, 2010). Contrairement aux récepteurs aux œstrogènes, le BPA présente une activité antagoniste pour les récepteurs aux androgènes (effets anti-androgéniques) (Sun et al, 2006). Cependant, les preuves d'effets anti-androgéniques *in vivo* chez l'animal sont rares ou absentes (Kobayashi et al, 2002; Tyl et al, 2002; Howdeshell et al, 2008). L'affinité du BPA pour ces récepteurs est modeste : de l'ordre du micromolaire.

Les effets à faibles doses du BPA pourraient être expliqués par une action synergique agoniste sur les récepteurs aux œstrogènes et antagoniste sur les récepteurs aux androgènes.

- Récepteurs reliés aux œstrogènes gamma (ERR γ) :

Récemment, il a été montré que le BPA pouvait avoir une action sur les récepteurs ERR γ *in vitro* (Abad et al, 2008 ; Okada et al, 2008 ; Li et al, 2010) et *in vivo* (Tohmé et al, 2014). Ces travaux devraient permettre de mieux comprendre les effets de cette molécule sur le métabolisme, notamment sur le diabète et l'obésité. La liaison à ce récepteur pourrait expliquer les effets du BPA sur les organes non liés à la reproduction tel que le système auditif.

Points à retenir :

- Le BPA et/ou ses molécules dérivées sont capables de se lier à différents récepteurs nucléaires ou membranaires (récepteurs aux œstrogènes, aux androgènes, ERR γ),
- L'affinité du BPA à ces récepteurs est faible,
- La synergie d'actions entre récepteurs nucléaires peut expliquer des effets à faible dose,
- Les mécanismes d'action du BPA sont loin d'être clairs : le BPA pourrait interagir avec d'autres récepteurs).

3. Métabolisme du bisphénol A diglycidyl éther

A. Généralité sur le BADGE / Similitude par rapport au Bis GMA

Un autre composé attire l'attention des autorités sanitaires : le bisphénol A diglycidyl éther (BADGE).

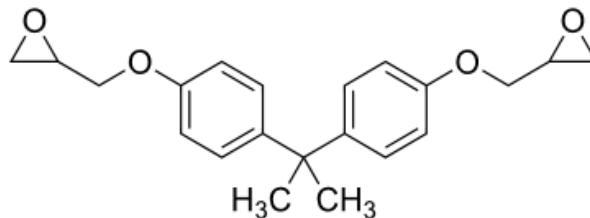


Fig. 8 : Structure du BADGE

Le BADGE est composé de BPA inclus dans une matrice résineuse. Il entre dans la composition des résines époxydes à usage alimentaire, des emballages et du PVC. Il n'est retrouvé que rarement dans les matériaux dentaires.

Sa production annuelle mondiale était estimée à 957 000 tonnes en 2003 (Wang L et al. 2012).

Jordakova et al. (2003) ont estimé entre 1,49.10⁻³ et 3,67 mg/dm³ le taux de BADGE pouvant migrer dans les aliments alors que la limite de migration autorisée est de 0,02mg/dm³.

Selon Satoh et al. (2004), le BADGE possède une activité antagoniste à celle des androgènes, comme le BPA, mais ne posséderait pas d'activité œstrogénique. A ce jour, le BADGE reste cependant peu étudié et nécessite une meilleure caractérisation de ses dangers pour une évaluation du risque satisfaisante. Le foie étant l'organe majeur de détoxification, un des objectifs est donc d'étudier le métabolisme hépatique du BADGE.

B. Etude du métabolisme du BADGE par une lignée cellulaire d'hépatocytes humains

Nous avons réalisé une étude au sein du laboratoire de l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA) de Toulouse sous la direction du Dr Nicolas Cabaton.

Afin de comprendre les mécanismes d'action et les conséquences d'une exposition à des bisphénols et/ou leurs dérivés, nous avons choisi un modèle cellulaire hépatique humain métaboliquement compétent : la lignée cellulaire HepG2. Ce modèle simplifié étudié depuis 1977 présente de fortes capacités métaboliques, ce qui est un avantage pour l'extrapolation à l'homme et l'étude de mécanismes d'actions notamment des perturbateurs endocriniens, chez l'homme.

Nous avons effectué une culture cellulaire, que nous avons exposée à différentes concentrations de BADGE durant 24 heures. Le surnageant a été étudié à l'HPLC (high performance liquid chromatography) afin de mettre en évidence les molécules qu'il contient.

Les spectres obtenus montrent la présence de BADGE, de BADGE mono-H₂O et de BADGE di-H₂O.

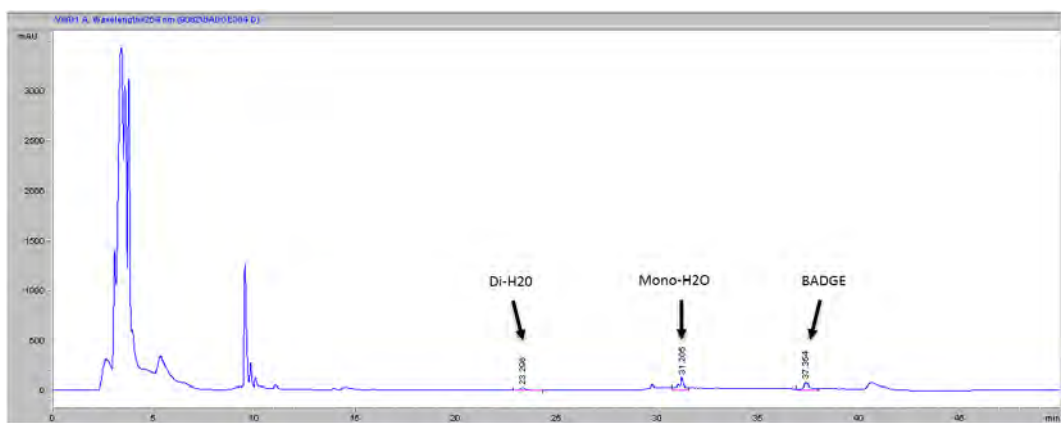


Fig.9 : Spectre obtenu lors de l'analyse par HPLC du surnageant des cellules HepG2 exposées à 500 µM de BADGE

Par la suite, des courbes de concentration des différents métabolites du surnageant ont été réalisées en fonction de la concentration d'exposition au BADGE (Fig.10).

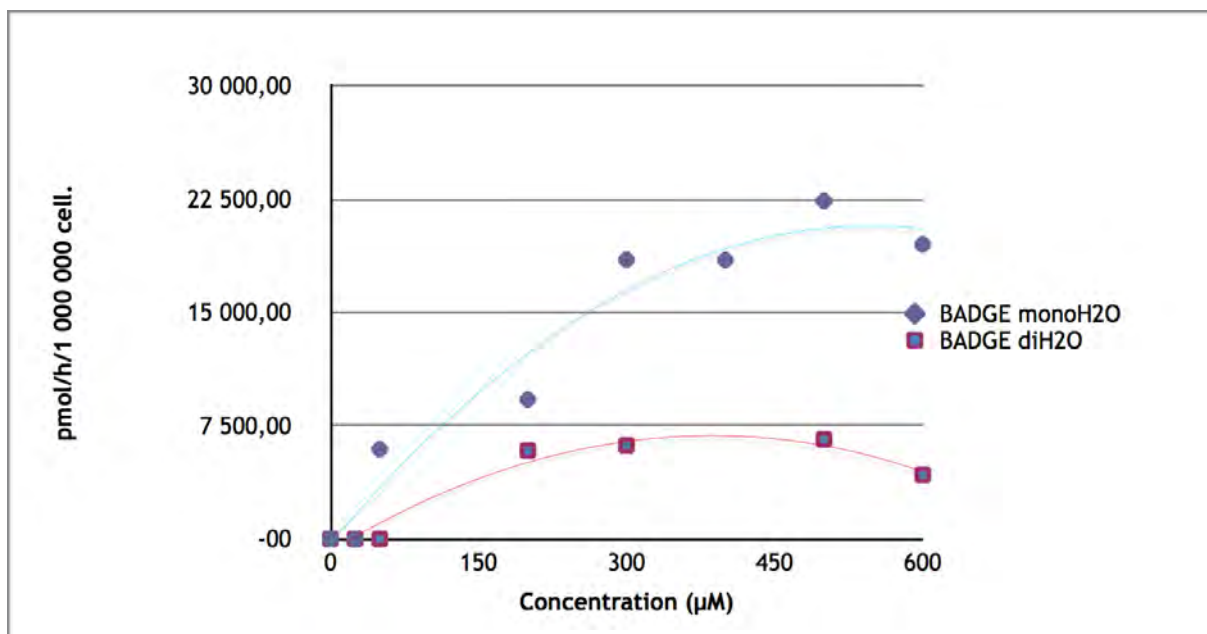


Fig.10 : Courbes de production des 2 métabolites après métabolisation du BADGE en fonction de la concentration d'exposition

Lors de l'analyse à l'HPLC nous avons pu observer des courbes de production des métabolites du BADGE croissantes jusqu'à obtenir un plateau. Cela laisse penser à une métabolisation enzymatique du BADGE. En effet, arrivées au plateau, les enzymes saturées ne pouvaient pas produire davantage de métabolites, d'où également le pic de BADGE identifié sur les chromatogrammes, signifiant qu'il n'était donc pas complètement métabolisé. Si la métabolisation n'avait pas été enzymatique, une courbe linéaire croissante aurait été observée.

Parallèlement à cela, nous avons pu remarquer une diminution du nombre de métabolites après la phase de plateau ; cela pourrait s'expliquer par la cytotoxicité induite par une exposition à une concentration trop importante en BADGE. Il serait intéressant de réaliser des tests de cytotoxicité pour valider cette hypothèse.

D'autre part, lors de l'étude des spectres obtenus par les analyses HPLC (Fig. 9), nous avons pu observer une première zone de pic indépendante des temps de rétention des métabolites observés. Cette zone représente des impuretés ou des débris cellulaires. L'utilisation de radioéléments permettrait de ne repérer que les molécules radioactives provenant de la métabolisation de la molécule parente sans être dérangé par des pics contaminants que nous avons ici sans radioactivité.

Cette étude nous a permis de caractériser les métabolites du BADGE produits par des cellules hépatiques HepG2 et de valider l'action enzymatique impliquée dans cette étape métabolique. Des études complémentaires seront nécessaires pour mieux appréhender les mécanismes d'action du BADGE et ses effets sur les différents organes.

II) Les effets du BPA sur l'homme

Ce n'est que récemment que les premières données émergent, indiquant que le BPA peut avoir des effets sur la santé et le développement de l'enfant (National Toxicology Program 2008, European Commission Joint Research Center 2010).

La majorité des études menées ont utilisé des modèles expérimentaux, en particulier chez la souris. Cela soulève la question de l'extrapolation des résultats à l'homme, étant donné les spécificités d'espèces, entre autres métaboliques.

Un rapport de l'Union Européenne considère le risque du BPA comme minimal mais relève le manque d'études sur l'exposition et sur la santé humaine (European Commission Joint Research Center, 2010). L'ensemble des mécanismes d'action du BPA n'est pas encore connu. Les effets du BPA sont démontrés chez les animaux (effet néfaste sur la reproduction, anomalie du développement ou du métabolisme); chez l'homme, ces effets sont fortement suspectés. L'exposition au BPA serait en effet impliquée entre autre dans la baisse de la fertilité féminine, l'apparition d'un diabète de type 2 et de troubles cardio-vasculaires.

Le BPA agit en altérant la synthèse et le métabolisme des hormones endogènes ainsi que des récepteurs aux œstrogènes α et β (Sonnenschein et Soto, 1998). Le BPA présente des effets œstrogéniques et anti-androgéniques sur l'organisme. Historiquement, les propriétés œstrogéniques du BPA ont été découvertes en 1936 par Dodds et Lawson.

1. Période d'exposition

L'exposition aux perturbateurs endocriniens présente différents effets selon la période d'exposition. Une exposition à l'âge adulte est généralement réversible à l'opposé d'une exposition entre la période prénatale et puberté durant laquelle cette dernière peut conduire à des altérations irréversibles dues à des mécanismes épigénétiques. Ceci s'explique par la maturation des organes, concomitante à cette période. Certains des effets sont observables immédiatement après l'exposition tandis que d'autres ne seront observables qu'à l'âge adulte. Il existe donc une période critique durant laquelle il est important de limiter les expositions (Richter et al, 2007).

2. Effet d'une exposition périnatale au bisphénol A

Le BPA présente la capacité de passer la barrière placentaire. Il est alors retrouvé au sein du liquide amniotique et du fœtus, et peut de ce fait interagir sur son développement.

A. *L'appareil reproducteur*

Des études réalisées, notamment en 2003 et 2004, ont montré que l'exposition des femmes au BPA modifie leurs cycles menstruels tandis que l'exposition de l'homme diminue le nombre de spermatozoïdes (Chitra, 2003; Kabuto, 2004).

Des études menées chez la souris femelle exposée au BPA ont montré une réduction de la fertilité de l'ordre de 54,4%. Lorsqu'un accouplement de souris mâles et femelles ayant reçu du BPA par intubation gastrique à la dose de 0, 5, 25 ou 100 µg /kg/jours pendant 28 jours est réalisé, une réduction significative du nombre de portées est observée (Al-Hayasat, 2004). De plus, le poids des ovaires et de l'utérus sont augmentés ; en outre sont observés une augmentation de la survenue de kystes ovariens, d'hyperplasie de l'endomètre, un avancement de l'âge de la puberté ainsi qu'une augmentation des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone de l'endomètre lorsque les souris femelles ont été exposées en pré et post-natal au BPA (Darman et Al-Hayasat, 2004).

Chez la souris mâle, l'exposition au BPA induit également des altérations tant morphologiques que fonctionnelles comme une hypertrophie de la prostate ou l'apparition de cancers de la prostate (Maffini et coll., 2006). Ces effets sont liés à l'action du BPA sur les récepteurs aux androgènes et aux œstrogènes, ces derniers étant considérés comme les médiateurs les plus classiques des effets de cette molécule.

Toutes ces observations ayant été réalisées chez la souris, il est important de les prendre avec recul. Elles ne sont, en effet, pas directement transposables à l'homme (spécificité d'espèce, notion de dose toxique...).

B. *Le cerveau et le comportement*

De nombreux auteurs ont étudié l'effet de l'exposition à de faibles doses de BPA, durant la période critique de la période fœtale à la puberté, à la fois sur le développement et la fonction cérébrale, et sur le comportement des enfants.

- Effet sur le fonctionnement et la structure cérébrale :

Une augmentation du nombre de récepteurs aux œstrogènes ER α et ER β a été observée dans différentes aires du cerveau en réponse à une exposition au BPA chez le rat (Ritcher et al., 2007).

Le BPA induit une modification de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez les rats mâles et femelles. Chez la femelle, une diminution de la production de l'hormone lutéinisante (LH) est observée. Chez le rat mâle, l'exposition engendre au niveau cérébral des effets au niveau de la LH, de la prolactine ainsi qu'une augmentation de l'activité aromatasase des enzymes cérébrales. L'altération de la synthèse de LH induit une diminution de la production de testostérone. De plus, il a été suggéré que le BPA agirait comme un antagoniste du TR β (récepteur aux hormones thyroïdiennes β) qui a pour rôle d'effectuer un rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes (Ritcher et al., 2007).

- Effets sur le comportement :

Chez l'animal, des études ont cherché à mettre en évidence un lien entre l'anxiété et l'exposition au BPA aux alentours de la naissance. Les résultats obtenus sont mitigés. En effet, certaines études ont montré une absence d'effet (Stump, 2010), un effet anxiogène (Poimenova, 2010 ; Cox, 2010), voir même un effet anxiolytique (Tian et coll., 2010) du BPA.

Selon une étude de Braun, une exposition prénatale au BPA serait associée, notamment chez les sujets féminins, à des troubles du comportement, parmi lesquels nous pouvons citer une hyperactivité et une augmentation de l'agressivité (Braun, 2009).

Une exposition prénatale au BPA augmenterait la réponse agressive des rats mâles exposés, cependant une exposition durant la lactation ne présenterait pas d'effet (Ritcher et al., 2007).

L'exposition au BPA augmenterait également la réponse à la douleur et altèrerait la réponse aux morphiniques. Seule une exposition prénatale aurait des conséquences sur ce paramètre. De plus certaines études exposent de possibles effets de l'exposition périnatale au BPA sur les relations sociales de l'enfant et sur une augmentation du risque d'addiction aux drogues (Ritcher et al., 2007).

Par ailleurs, une étude a été réalisée chez 534 enfants de 6 à 10 ans, observant les modifications comportementales suite à la pose d'obturations dentaires contenant du BPA par comparaison à un groupe traité par des résines exempt de BPA. Après 5 ans de suivi, cette étude suggère que les enfants ayant bénéficié des résines avec BPA présentaient plus de troubles émotionnels tels qu'une anxiété et une sensation de

dépression. Il a également été remarqué que plus l'usure du composite était prononcée, plus l'association entre le trouble émotionnel et le matériau contenant du BPA était forte. Cela suggèrerait que l'usure du matériau favoriserait la libération d'une substance influençant le comportement. Les parents ont également exprimé une augmentation des troubles relationnels comme la facilité à se faire des amis (Maserejian et al., 2012).

Au vu de ces différents résultats, il est difficile de tirer des conclusions quant à la possibilité d'un lien entre l'exposition au BPA du jeune enfant et son comportement futur.

C. Le système immunitaire

Selon le panel d'experts réunis à Chapel Hill en 2007, «le BPA modulerait la production des cytokines associées à la prolifération de lymphocytes Th1 (T helper) et Th2» et «altèrerait la production d'anticorps» (Richter, 2007).

Une étude de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) a recherché des associations entre le BPA et les allergies (Clayton, 2011). Une association positive entre les anticorps anti-cytomégalovirus et l'exposition au BPA a été observée chez l'adulte. Cependant, aucune association entre BPA et allergie n'a été rapportée.

Par ailleurs, Menard et al. en 2014 ont observé, après une exposition périnatale à de faibles doses de BPA par voie alimentaire, une diminution du nombre de cellules lymphocytes T Helper, lymphocytes régulateurs, de cellules dendritiques de la rate et des ganglions mésentériques. La maturation du système immunitaire durant la période périnatale semble donc très sensible aux faibles doses de BPA. Les rats exposés au BPA présentaient une diminution de la réponse cellulaire vis-à-vis des antigènes alimentaires ainsi qu'une augmentation de la susceptibilité aux parasites intestinaux. Cette exposition peut conduire à des inflammations intestinales conduisant à des intolérances alimentaires (Menard et al, 2014).

Suite à ces articles, l'European Food Safety Authority (EFSA) a mis en place un groupe de travail composé d'experts internationaux afin d'évaluer de nouveaux éléments scientifiques sur les effets potentiels du BPA sur le système immunitaire.

D. Diabète et obésité

Afin d'étudier l'association entre l'exposition périnatale au BPA et l'obésité, Rubin et al. ont soumis des rates en cours de gestation à une exposition du 6ème jours de gestation à l'allaitement, à de faibles doses de BPA. Le poids de la descendance à ensuite été mesuré de la naissance au 110ème jours de vie. Les sujets mâles et femelles ont tous deux montré une augmentation pondérale ; cependant, cette augmentation a été plus importante chez les femelles. De plus, chez les femelles, l'effet a été dose-dépendant lors de l'exposition à de faibles doses par opposition à une exposition à de fortes doses. Ceci conforte les observations récentes sur la réponse non monotonique des courbes doses réponses rapportées par différentes études. Par ailleurs, il apparaît que les femelles nées de mères exposées à de faibles doses de BPA durant la gestation, présentaient un poids adulte plus élevé que celles exposées à de fortes doses (Rubin B. et al, 2009).

D'autre part, une revue de la littérature menée par J.L. Schienger plaide en faveur de l'hypothèse selon laquelle une exposition à de faibles doses de BPA, et ce particulièrement au cours des périodes fœtales et périnatales pourrait perturber le mécanisme adipocytaire et favoriser une insulino-résistance pouvant conduire à des états diabétiques ou d'obésité.

Concernant l'homme, plusieurs études transversales conduisent à une relation positive entre le taux urinaire de BPA, la prévalence de l'obésité, du diabète de type 2 et d'affections coronariennes. Cependant les auteurs estiment que de nouvelles investigations sont nécessaires avant d'affirmer que les doses environnementales en BPA constituent un facteur étiologique significatif dans l'obésité et le diabète de type 2 (J.L. Schienger, 2014).

E. L'appareil cardio-vasculaire

En 2010, une équipe de scientifiques a confirmé que de fortes expositions au BPA, observées par mesure des concentrations urinaires, sont associées à des pathologies cardiovasculaires comme des maladies coronariennes (Melzer, 2010).

Les mécanismes d'action du BPA aboutissant à des maladies cardiaques ne sont pas connus à ce jour. Cependant, Asano a rapporté une voie d'action possible qui pourrait impliquer les canaux potassiques Maxi-K à la fois sensibles aux œstrogènes et au BPA (Asano, 2010). Cependant, cette étude présentait une limite de taille. En effet, les effets cardio-vasculaires liés à l'exposition au BPA sont observés à une concentration pharmacologique. Cet élément est peu compatible avec le niveau d'exposition réel de l'homme.

F. L'intestin

Le rôle clé de l'intestin se retrouve sous la forme de trois volets : le renouvellement épithélial, la perméabilité intestinale et la réponse immunitaire locale.

Si l'impact des perturbateurs endocriniens sur la fonction de reproduction, le métabolisme et le système nerveux a été largement étudié, leurs effets sur la physiologie de l'intestin n'ont reçu que très peu d'attention. Or, la voie orale est la voie majeure de contamination par ces agents et l'intestin la première région exposée. Un déséquilibre hormonal ciblant la fonction de barrière intestinale pourrait avoir des conséquences néfastes sur l'homéostasie et la santé de l'individu. Les récepteurs aux œstrogènes (ER α et ER β) sont largement exprimés dans l'intestin et ce dès la période intra-utérine où les perturbateurs endocriniens pourraient jouer un rôle de leurre au cours du développement.

L'effet intestinal du BPA s'effectue principalement par le biais des récepteurs ER β présents en grand nombre au niveau de cette paroi.

Il a été montré qu'une exposition fœtale et/ou durant la période d'allaitement aux xéno-œstrogènes, comme le BPA, altère le renouvellement de l'épithélium intestinal chez le nouveau-né. Une exposition chronique à de faibles doses chez le rat (5 μ g/kg/j) durant la gestation et l'allaitement induit chez la descendance une diminution de la prolifération, de l'apoptose, et de la différenciation cellulaire au niveau du colon observé dès l'âge de dix jours (Braniste et al, 2012).

De plus, en suivant le même mode d'action que l'œstradiol, le BPA administré par voie orale à des rates adultes ovariectomisées induit une diminution chronique et dose-dépendante de la perméabilité paracellulaire dans le côlon avec une dose efficace médiane dix fois inférieure à la DJT pour l'homme. Quand l'exposition a lieu en période fœtale et durant l'allaitement, une réduction significative de la perméabilité para-cellulaire colique est observée chez la descendance (Braniste et al, 2012).

Le BPA présente également une action sur le système immunitaire intestinal par modulation de la réponse inflammatoire. Une exposition périnatale au BPA conduit à des effets délétères chez le sujet adulte. Cet effet est caractérisé par une infiltration neutrophilaire ainsi qu'une surproduction des cytokines pro-inflammatoires. L'exposition au BPA pourrait prédisposer à un dysfonctionnement immunitaire chez les individus, augmentant le risque de développer des maladies auto-immunes ou des infections. Le risque n'est donc pas le développement spontané des maladies mais de créer un déséquilibre immunitaire dès la naissance (Braniste et al, 2012).

Points à retenir :

L'exposition au BPA en période péri-natale ou chez l'adulte à pour effet de :

- Diminuer le renouvellement des cellules intestinales,*
- Diminuer la perméabilité de la barrière intestinale,*
- Créer un déséquilibre immunitaire.*

G. La prostate

En ce qui concerne la prostate, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) considère que la période fœtale ou néonatale semble constituer une période critique au cours de laquelle une exposition au BPA pourrait altérer son développement et favoriser l'apparition de lésions cancéreuses (avec des doses de 10 à 20 µg/kg de poids corporel/j) (INSERM, 2011). La survenue de cancers de type carcinome, semble être favorisée par une altération, dans le développement de la prostate. Même si on sait que le cancer de la prostate est l'un des plus fréquents dans les pays occidentaux aucune étude n'a pour le moment été publiée concernant l'influence réelle du BPA.

H. Le sein

Concernant les effets sur le sein, les études menées chez le rongeur montrent un effet du BPA lors d'expositions pendant la gestation par perfusion sous-cutanée à des doses allant de 0,0025 mg/kg pc/j à 1 mg/kg pc/j et sont en faveur d'une augmentation de la susceptibilité à développer des tumeurs mammaires (Durando, 2007 ; Murray, 2007). D'autres travaux indiquent de manière cohérente qu'une exposition fœtale ou périnatale au BPA modifie l'architecture de la glande mammaire à l'âge adulte chez les rongeurs. On peut notamment observer une augmentation de la densité, de la ramification et du nombre de canaux et d'alvéoles, et une hyperplasie des canaux terminaux chez la souris (Vanderberg, 2008).

Une étude épidémiologique concernant le lien entre cancer du sein et BPA a été menée en 2009. Elle n'a pas montré de différence nette dans les taux de BPA sanguins entre les femmes chez lesquelles un cancer du sein a été diagnostiqué et les témoins (Yang et coll., 2009). Le lien entre cancer du sein et une exposition au BPA n'est donc pas établi.

Points à retenir :

- La majorité des études ayant été faites chez l'animal, il est difficile de les extrapoler à l'homme,
- La période critique d'exposition s'étend de la période prénatale à la fin de la puberté (altération irréversible du fait de la maturation des organes au cours de cette période),
- Une exposition à l'âge adulte conduit de façon générale à des effets réversibles.
- Le BPA a la capacité de franchir la barrière placentaire et est donc retrouvé au niveau du liquide amniotique et du fœtus.
- Une exposition périnatale au BPA pourrait avoir des effets sur l'appareil reproducteur, le développement et le fonctionnement cérébral, le système immunitaire, le diabète, l'obésité et l'intestin.

I. Système auditif

Une étude menée en 2011 utilisant le poisson-zèbre montre que le BPA induit la formation d'otolithes anormaux, les otolithes étant de petites structures minéralisées qui permettent aux animaux de réguler leur équilibre. En combinant des approches pharmacologiques et génétiques, les chercheurs ont démontré que, chez le poisson zèbre, le récepteur nucléaire orphelin $ERR\gamma$ était le médiateur de ces malformations. En supprimant la fonction de l' $ERR\gamma$ in vivo, ils supprimaient également l'effet du BPA sur la formation des otolithes. Ces résultats indiquent donc que $ERR\gamma$ est indispensable pour obtenir un effet du BPA sur la vésicule otique du poisson-zèbre (Tohmé et al, 2014).

Le rôle d'un autre récepteur que celui des œstrogènes, appelé $ERR\gamma$ a également été suggéré par des observations in vitro. Ce nouveau récepteur pourrait expliquer l'effet de cette molécule notamment sur le diabète et l'obésité.

3. Cas particulier des MIH

A. *Définition*



Fig. 11 : MIH (molar and incisive hypomineralisation) qui serait survenue suite à une exposition au BPA durant la grossesse ou en périnatal.

La première description de cette atteinte date de 1974. La dénomination « hypominéralisation molaires et incisives » plus communément appelé MIH (molaire incisor hypomineralisation) date du congrès de l'European Academy of Paediatric Dentistry de 2003 ; elle désigne un défaut qualitatif de l'émail d'origine systémique affectant au moins une première molaire permanente associé ou non, en fonction de la gravité de l'atteinte, à une hypominéralisation des incisives permanentes (Weerheijm et al, 2003).

Cette pathologie se caractérise par la présence de taches opaques blanches à brunes, asymétriques, sur l'émail des incisives et molaires permanentes (Jeddeon et al, 2014).

Au niveau épidémiologique, la MIH touche 18% des enfants de 6 à 9 ans (Jälevik et al, 2010). Les lésions sont plus fréquentes sur les premières molaires supérieures et le sont moins sur les incisives mandibulaires. De même, plus le nombre de molaires atteintes est important, plus le nombre de lésions sur les incisives augmente (Willmott et al 2008, Weerheijm et al 2003). Les études cliniques montrent que plus le nombre de dents atteintes est élevé plus les hypominéralisations sont sévères (Mathu-Muju et al 2006, Takahashi et al 2009, Weerheijm et al 2003).

Des hypominéralisations au niveau des molaires temporaires peuvent être observées, elles ne portent cependant pas le nom de MIH. Il a été remarqué une association entre ces hypominéralisations et la présence de MIH en denture permanente (Mittal et al, 2016).

Les tâches amélares observées sont le résultat d'un désordre systémique altérant la minéralisation de l'émail. Le moment, l'intensité et la durée de ce désordre sont responsables de la localisation et de la gravité de la ou des lésions. C'est essentiellement au cours des premières années de vie (entre 0 et 4 ans), lors de la minéralisation des couronnes, des incisives et molaires permanentes (Fig.12), qu'un trouble systémique peut engendrer la survenue de ces hypominéralisations (Weerheijm et al 2003, Takahashi et al 2009).

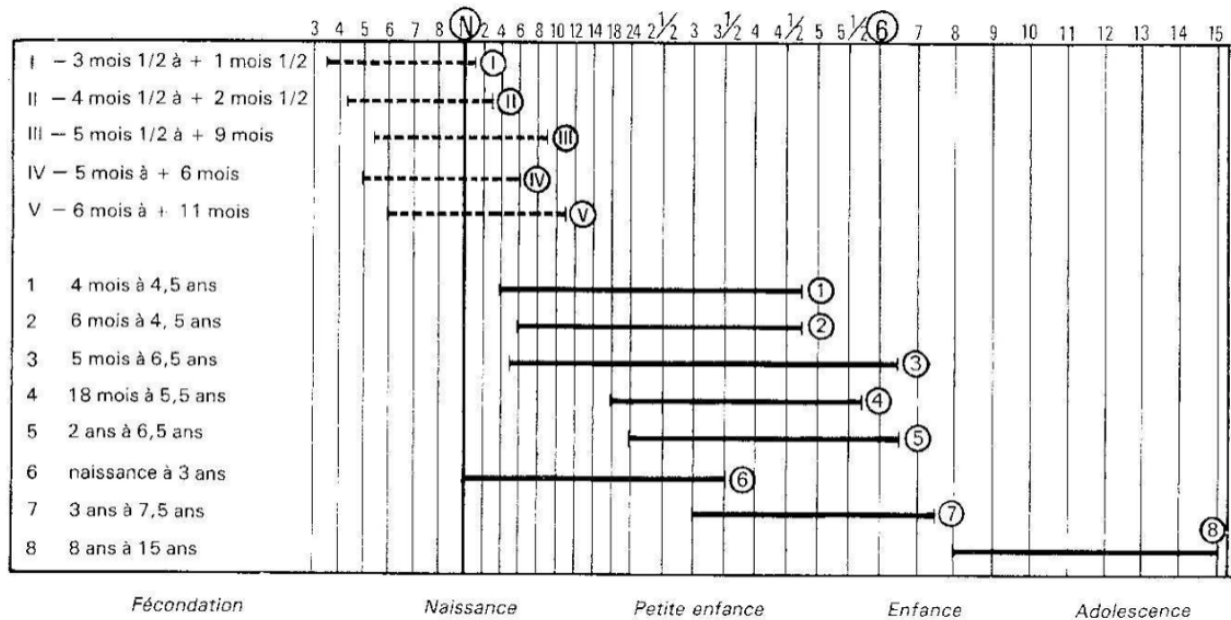


Fig. 12 : Période de minéralisation de la couronne des dents temporaires et de dents permanentes

Le diagnostic des MIH se fait principalement lors de l'examen clinique. Les critères cliniques des molaires et incisives atteintes, définis lors du congrès de l'EAPD en 2003, sont des opacités de couleur blanche, jaune ou marron bien délimitées, une absence de symétrie des zones hypominéralisées, un émail d'aspect lisse et dur, d'épaisseur normale, mais hypominéralisé, plus fragile, pouvant provoquer des pertes de substance. Le diagnostic reste cependant souvent difficile à faire du fait de la grande variabilité de son expression entre les individus mais également entre les dents d'un même patient.

Au microscope optique, l'émail d'une dent atteinte de MIH présente une différence de densité optique due à une diminution de minéralisation de l'émail de surface, plus riche en matière organique.

Ces hypominéralisations engendrent des répercussions plus ou moins sévères pour le patient : de l'hypersensibilité au développement de pathologies carieuses ou de problèmes esthétiques ainsi que la nécessité de soins bucco-dentaires fréquents et précoces, à l'origine 'une anxiété des soins.

B. Etiologie multifactorielle

A l'heure actuelle, aucun facteur étiologique précis n'a été établi. La piste de l'étiologie multifactorielle est avancée.

Plusieurs hypothèses étiologiques sont avancées :

- Une hypoxie à la naissance : en effet, les améloblastes sont des cellules extrêmement sensibles au manque d'oxygène.
- La répétition d'infection de la sphère ORL dans la petite enfance plus ou moins associée à la prise répétée d'antibiotiques est également avancée (Willmott et al 2009, Takahashi et al 2009).
- La contraction de la varicelle avant l'âge de 4 ans (Jackson et al, 1961)
- Un trouble du métabolisme phosphocalcique, un apport insuffisant en calcium, en phosphate ou en vitamine D.
- La naissance prématurée des enfants : d'une part, le risque d'hypoxie à la naissance est nettement augmenté et d'autre part, l'apport en calcium in utéro est plus important que l'apport que représente le lait maternel après la naissance. L'association entre une hypoxie et un déficit en apport de calcium pourrait donc être à l'origine de l'atteinte.
- L'exposition de l'embryon et/ou du nouveau-né à des perturbateurs endocriniens tels que le BPA.

Aucun de ces éléments ne montre cependant une association significative avec le MIH (Crombie et al. 2009).

C. Exposition périnatale au BPA

D'après une étude de l'INSERM, une exposition précoce au BPA pourrait altérer l'émail des dents en cours de formation.

En 2013, Jedeon et al, exposent des rats à de faibles doses quotidiennes de BPA (5 µg/kg/j) in utéro puis après la naissance. Cette dose est bien inférieure à la dose journalière fixée par l'EFSA qui est de 0,05 mg/kg/j. Au 30ème jour après la naissance, l'observation des incisives montrent des opacités asymétriques sur 12 des 16 rats exposés, tandis que 100% des rats contrôles ne présentent aucun défaut amélaire. De plus les opacités rencontrées sont similaires à celles retrouvées sur les enfants atteints de MIH (Jedeon et al, 2013). En effet, les similitudes sont présentes à l'échelle macroscopique mais également au niveau microscopique. L'analyse de l'émail a montré une diminution significative des rapports calcium/phosphate et calcium/carbone des dents atteintes. Ceci se traduit par une baisse de la quantité de minéral, rendant la dent plus fragile et susceptible aux caries. De plus, l'observation des protéines présentes dans la matrice dentaire des rats exposés a montré une augmentation de la quantité d'énaméline (protéine clé dans la formation de l'email) ainsi que l'accumulation d'albumine se traduisant par une hypominéralisation.

L'énaméline est une protéine matricielle qui contrôle la croissance et l'élongation des cristaux d'émail. Des mutations du gène *ENAM* codant pour cette protéine sont responsables d'amélogenèses imparfaites (Stephanopoulos G et al 2005). Lors de la maturation normale de l'émail, l'expression de ce gène est diminuée (Jeremias F, 2013), permettant la condensation des cristaux d'hydroxyapatite et la maturation de l'émail. Ainsi, si une hausse de l'expression de ce gène a lieu durant la phase de maturation des améloblastes, des défauts de l'émail de type MIH peuvent apparaître.

Le BPA est connu pour utiliser les voies de signalisation des récepteurs stéroïdiens. Des études ont montré sa liaison possible avec les récepteurs à œstrogène GPR30 (couplée à la protéine G) sur lesquels peuvent se fixer les œstrogènes (Jedeon K et al, 2014, Prossnitz et al, 2009). Or, au stade de maturation, les améloblastes présentent des récepteurs à œstrogènes α , à la vitamine D, ainsi qu'aux hormones thyroïdiennes. Le BPA pourrait donc avoir une influence directe sur les améloblastes.

L'augmentation du taux d'albumine sérique dans la matrice amélaire confirme l'augmentation de la phase organique de l'émail, tandis que le contraire est attendu lors de la maturation amélaire. Pour les auteurs (Jedeon et al, 2013), il est difficile de déterminer si cette variation est la conséquence directe d'une augmentation de la sécrétion par les améloblastes due à une voie de signalisation empruntée par le BPA, ou si cette variation est simplement due à la diminution de l'expression de kallicréine (KIK4) (sérine protéase à l'origine de la protéolyse de la matrice transitoire au cours de la maturation de l'émail), et donc à la diminution de l'activité protéolytique de cette dernière.

Une seconde étude menée par la même équipe révèle que l'exposition au BPA combinée à une exposition aux œstrogènes augmente la durée de la phase sécrétoire des améloblastes et accélère leur processus de différenciation (Jedeon K et al, 2014). Le stade de maturation des améloblastes est alors plus court et ne permet pas une minéralisation complète de la matrice amélaire (Jedeon K et al, 2014). Or, une accélération du développement dentaire est parfois rencontrée chez les patients présentant des MIH, ce phénomène pourrait être lié à une exposition au BPA (Tunc ES et al, 2013)

Ainsi, le BPA pourrait entraîner l'apparition de MIH en agissant sur les gènes de KIK4 et de l'énaméline et pourrait être médié par les récepteurs à œstrogènes α , induisant alors une diminution de la protéolyse lors de la maturation de l'émail et une augmentation de la phase organique. L'organisation des cristaux d'émail est alors impossible, entraînant la formation du tissu immature et hypominéralisé rencontrée dans les cas de MIH.

Bien qu'aucune étude n'ait encore été réalisée chez l'homme, les multiples études réalisées sur les animaux laissent penser que le BPA est un facteur de MIH.

Si ces données sont confirmées et si elles sont extrapolables à l'homme, la présence de MIH présentera un intérêt particulier. Il pourrait en effet être utilisé comme marqueur de l'exposition au BPA permettant ainsi d'anticiper la survenue plus tardive de pathologies générales plus lourdes.

D. Fenêtre de sensibilité des améloblastes au BPA

Si les améloblastes sont sensibles au BPA, on peut se demander pourquoi seules certaines dents sont touchées malgré une exposition au BPA durant toute la vie de l'homme donc durant toute la période de formation de ses dents.

Jedeeon et al. ont avancé l'hypothèse selon laquelle les améloblastes ne sont sensibles au BPA que durant une courte période qui suit la naissance. Les auteurs décrivent ainsi une fenêtre de sensibilité au BPA. Cette conclusion semble coïncider avec l'observation chez l'homme que la MIH ne touche que les dents réalisant leur minéralisation durant les 4 premières années de l'enfant (Jedeeon et al, 2013)

Les auteurs expliquent ce phénomène par le fait que chez le rat adulte, le BPA subit une glucuronisation par la 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT2B1), donnant le BPA-GA. Ce dernier est ensuite excrété dans la bile grâce à la protéine hépatique Mrp2. Enfin, dans l'intestin, il est déconjugué et le BPA est réabsorbé. Cette circulation entérohépatique prolonge le temps de clairance du BPA et donc diminue son impact sur l'organisme.

Cependant, chez la rate gestante, l'expression de Mrp2 est diminuée de 50%. L'excrétion biliaire de BPA-GA est donc diminuée en faveur de la concentration en BPA-GA dans la circulation systémique. Le BPA-GA systémique peut alors traverser le placenta et être déconjugué chez le fœtus. De plus, l'activité de la UGT2B1 envers les xéno-œstrogènes n'est pas détectable chez le fœtus et le jeune rat. En effet, seule une augmentation linéaire de l'activité de conjugaison a été observée chez les rats exposés dès leur naissance jusqu'à atteindre une activité correspondant à celle de l'adulte à J21. Ce moment de faible activité correspond à la période de minéralisation de l'émail des dents de rongeur touchées par la MIH. (Jedeeon et al, 2013)

Chez l'homme, les premières molaires permanentes et les incisives permanentes atteintes par la MIH réalisent leur minéralisation entre la naissance et les douze mois suivants, ce qui correspondrait à la fenêtre de sensibilité des améloblastes chez l'homme.

Des analyses pharmacocinétique ont révélé que la concentration en BPA chez le nouveau-né humain était 11 fois supérieure à celle observée chez l'adulte. Au troisième mois, le taux de BPA n'est plus que cinq fois supérieur à celui de l'adulte. On peut donc penser que les mécanismes d'élimination du BPA chez le rat correspondent à ceux de l'homme et pourraient expliquer cette période de sensibilité des améloblastes entraînant la MIH.

Points à retenir :

- *Le MIH est une hypominéralisation dentaire affectant les molaires et les incisives permanentes,*
- *Son étiologie est à l'heure actuelle inconnue : une étiologie multifactorielle est suggérée,*
- *Différentes études mettent en évidence une association entre une exposition périnatale au BPA et la présence de MIH,*
- *La fenêtre de sensibilité des améloblastes semble s'étendre sur les 4 premières années de vie de l'enfant,*
- *Cette fenêtre de sensibilité est concomitante à la période de minéralisation et de maturation des incisives et des premières molaires permanentes.*

III) Le bisphénol A et l'odontologie pédiatrique : le point sur la toxicité des matériaux dentaires contenant du BPA

Au cours de ces dernières années, l'utilisation de résine à base de BPA a augmenté dans la pratique dentaire, de par une augmentation de la demande esthétique des patients mais également de par l'effet potentiellement neuro- et néphrotoxique du mercure contenu dans les amalgames.

Le faible effet toxique de l'exposition au mercure par les amalgames dentaires a été montré lors d'une étude épidémiologique prospective en utilisant comme groupe contrôle des patients avec des résines dentaires (Bellinger et al 2006). Les composites ayant servi de référence, nous pouvons nous demander si l'absence de différence de toxicité entre ces produits n'est pas due à leur toxicité équivalente (Bellinger et al 2006, Lauterbach et al 2008)

1. Le BPA dans les matériaux dentaires

Dans notre pratique quotidienne, nous utilisons de nombreux matériaux contenant du BPA (composite, sealant, matériau de collage, CVImar). Ce BPA est inclus dans une matrice résineuse sous forme majoritairement de bisphénol A diglycidylester methacrylate (Bis-GMA), de BPA ethoxylate dimethacrylate (Bis-EMA) ou de BPA dimethacrylate (Bis-DMA) et plus rarement de BADGE. La forme la plus fréquemment retrouvée restant le bis-GMA qui possède des dérivés méthyle métacrylate au niveau des groupements hydroxyles du BPA.

Il est utilisé au cours de la synthèse des monomères des composites dentaires et des résines de scellement des sillons. Le BPA non lié n'est donc présent dans ces résines à l'état final, qu'en tant qu'impureté, de contaminant ou suite à la dégradation de ces résines par la salive : celle-ci a la capacité d'hydrolyser les 2 groupements hydroxyles terminaux et de libérer ainsi du BPA (Soderholm et al 1999, Tarumi et al 2000). La concentration de ces éléments varie en fonction du type de matériau utilisé.

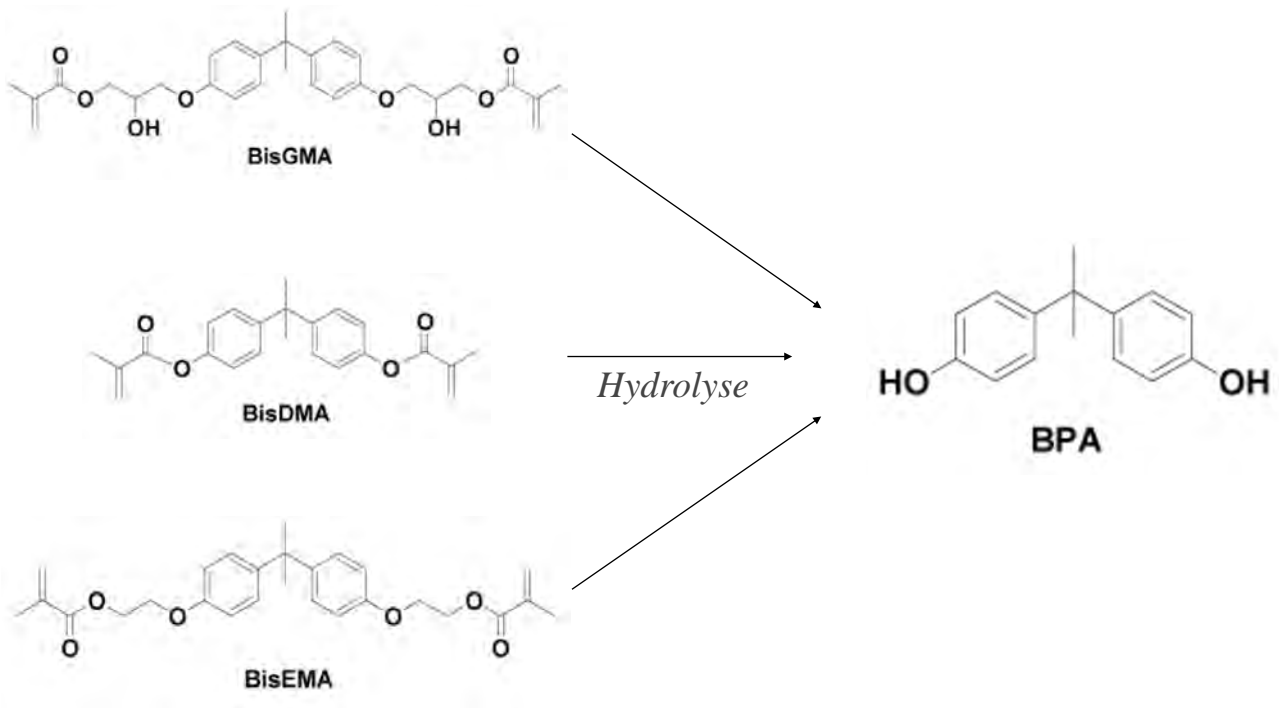


Fig. 13 : Formation du BPA par hydrolyse de ses principaux dérivés

Tableau 1 : Proportion de Bis- GMA et de Bis-EMA dans différents composites présents sur le marché

Type de composite (Voco)	Proportion de Bis-GMA	Proportion en Bis-EMA
Alfa comp LC	5-10%	-
Amaris flow	10-25%	-
Arabesk	10-25%	-
Arabesk flow	10-25%	-
Grandioso	2,5-5%	2,5-5%
Grandioso flow	2,5-5%	< 2,5%

Tableau 2 : Proportion de Bis-GMA et de Bis-EMA dans différents sealants présents sur le marché

Type de sealant (Voco)	Proportion en Bis-GMA	Proportion en Bis-EMA
Controle Seal	10-25%	-
Fissurit	25-50%	-
Fissurit FX	5-10%	5-10%
Grandio Seal	2,5-5%	-

Les sealants sont des résines polymérisées dans les sillons des dents permanentes dans un but prophylactique de la carie dentaire. Le traitement prophylactique des sillons peut également être réalisé à l'aide de composite fluide contenant également du BPA. Une alternative sans BPA est l'utilisation de ciment verre ionomère conventionnel, ils sont cependant essentiellement utilisés de façon provisoire.

Tableau 3 : Proportion de Bis-GMA et Bis-EMA dans différents ciments de scellement présents sur le marché

Type du ciment de scellement (Voco)	Proportion en Bis-GMA	Proportion en Bis-EMA
Bifix QM	10-25%	-
Bifix SE	-	5-10%

De façon générale, nous pouvons observer que plus le matériau est fluide, plus il est riche en dérivé de BPA : le principal rôle de ces composés est en effet de diminuer la viscosité du matériau. De plus, dans les matériaux fluides, le taux de charge est diminué au profit de la matrice résineuse, la proportion de BPA est donc augmentée.

Un autre matériau particulièrement utilisé en odontologie pédiatrique doit retenir notre attention : les ciments verres monomère (CVI). Les CVI sont des matériaux moins tolérants à l'usure que les composites mais présentent une tolérance à l'humidité supérieure et donc une plus grande facilité de mise en œuvre chez l'enfant. Ils ont de plus la capacité de relarguer du fluor. Un autre élément et non des moindres, est l'absence de BPA dans ces matériaux. Seul certains CVI modifiés par adjonction de résine en contiennent. Ils sont utilisés de façon exceptionnel en odontologie pédiatrique.

2. Paramètre influençant la toxicité des matériaux au BPA

Il est intéressant de comparer la toxicité des composites conventionnels avec leurs dérivés fluides (« Flow »). Les composites fluides contiennent moins de charges et donc proportionnellement plus de monomères. Ils sont en moyenne plus cytotoxiques que les composites standards (Al-Hiyasat et al, 2005). Le composite Flow étant principalement utilisé en fond de cavité, sa proximité avec le tissu pulpaire soulève la question de sa toxicité vis-à-vis de la pulpe. Celle-ci étant majoritairement composée de fibroblastes, une équipe de chercheur a étudié le relargage des monomères sur ces cellules. Les données obtenues révèlent une plus grande toxicité des composites Flow vis-à-vis des fibroblastes de par le relargage de Bis-GMA, TEGDMA, UDMA et BPA (Al-Hiyasat et al, 2005).

Il est également important de noter que le type de molécule utilisée dans les différents matériaux influence la quantité de relargage de BPA. En effet, pour les matériaux composés de Bis-DMA, la concentration de BPA salivaire et urinaire retrouvée dans les 24h après la pose de matériaux d'obturation est bien supérieure à celle de matériaux contenant du Bis-GMA. Cela s'explique en partie par une hydrolyse salivaire du Bis-DMA supérieure à celle du Bis-GMA (Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D, 1999).

La localisation buccale du matériau influencerait le taux de relargage monomérique. En effet, une étude menée par Yoon-Goo Kang en 2011, montre que les attelles de contention orthodontique rétro incisives mandibulaires offre une plus grande surface d'échange et de réaction avec la salive, les bactéries et du fait des variations de température ; cela conduit à une libération majorée de BPA mais aussi de Bis-GMA et de Bis-DMA. Rappelons que les attelles de contention orthodontique sont majoritairement posées chez les adolescents. Ces derniers n'ayant pas fini leur croissance, ils sont plus exposés aux effets des perturbateurs endocriniens, comme le BPA.

Points à retenir :

- Le BPA est libéré des matériaux dentaires par l'action d'une variation de température, de pH, et d'hydrolyse par les enzymes salivaires.
- Le BPA au niveau buccal peut être diffusé dans l'organisme grâce à une voie sous muqueuse, salivaire entraînant son ingestion, ou pulpaire.
- Les composés Flow présentent un relargage plus important et donc une toxicité plus importante que les composés standards de par une modification du ratio charge/monomère.
- Les matériaux à base de Bis-DMA engendrent une libération de BPA plus importante que les matériaux contenant du Bis GMA.

3. Le BPA contenu dans nos matériaux a-t-il un effet sur la santé humaine?

La chaleur ainsi que les acides produits par les bactéries buccales à partir du sucre déposé sur les dents activent le relargage du BPA des matériaux en contenant. (Braun et al, 2011)

Comme nous l'avons dit précédemment, le BPA n'est pas présent en tant que tel dans les matériaux dentaires ; il est cependant retrouvé dans la salive après la pose de résine à la suite d'une hydrolyse. Ceci se retrouve particulièrement pour le Bis - DMA (Arenholt-Bindslev et al 1999, Schmalz et al 1999). Le bis-GMA serait moins sensible à cette hydrolyse, de par sa structure chimique qui semblerait le protéger d'avantage (Soderholm et al 1999, Arenholt-Bindslev et al 1999, Schmalz et al 1999).

Le BPA est majoritairement libéré dans la salive dans les trois heures qui suivent la mise en place de la restauration dentaire. Il semble que la dose libérée à court terme dans la salive de patients traités par une résine dentaire n'ait pas été correctement évaluée et reste encore sujette à débats. De plus, la libération à long terme reste encore à déterminer (Goldberg, 2011).

Les composites à base de résine et les résines de scellement des sillons ont des effets œstrogéniques démontrés in vitro sur des cellules cancéreuses MCF7. (F. Fleisch et al, 2010).

Selon le rapport commun de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de la Food Agriculture Organization of the United Nations (FAO), le niveau de BPA salivaire dû aux matériaux dentaires est faible. Les experts considèrent cette exposition comme négligeable au vu de l'exposition chronique de la population à cette molécule. En effet, les matériaux dentaires représentent une exposition faible et de courte durée au BPA (OMS/FAO, 2010), puisqu'elle se produirait dans les quelques heures qui suivent sa pose. La contamination alimentaire au BPA représente la première source d'exposition de la population générale (ANSES, 2011).

La fédération dentaire internationale (FDI) a quant à elle réalisé une déclaration de principe en 2013 indiquant que *«Les patients ayant bénéficié de soins de restauration et de prévention dentaire à base de résine pourraient être exposés à d'infimes quantités de BPA (...) Cette exposition pourrait intervenir lors des premières 24 heures suivant la pose du produit de restauration»*. Ils déclarent cependant que l'utilisation de ce type de matériaux pour la santé dentaire et la prévention des caries est prouvé, tout en demandant des études supplémentaires portant sur l'exposition au BPA et sur sa libération à partir des produits de restauration et de prévention dentaires réalisés à base de résine, sur les effets cliniques de cette libération et sur la façon dont le BPA est absorbé et évacué par l'organisme.

Aux vues de ces informations, certains auteurs recommandent d'éviter l'utilisation de matériaux à base de BPA chez les personnes fragiles comme la femme enceinte et le jeune enfant (Braun et al, 2011).

4. Comment améliorer notre pratique en odontologie pédiatrique

Afin de diminuer la quantité de BPA absorbée par nos jeunes patients, certains auteurs recommandent de nettoyer et de rincer la surface des matériaux après leur polymérisation (Fleisch et al. 2010). Des demandes de transparence concernant la composition des matériaux à base de résine et le développement de matériaux moins nocifs ont été émises. L'utilisation de ces matériaux reste néanmoins à éviter chez la femme enceinte, le principe de précaution étant alors de mise.

La problématique à l'heure actuelle est que nous ne possédons que peu d'alternatives à ces matériaux, compte tenu de l'augmentation des demandes esthétiques.

Une bonne stratégie serait d'isoler la dent du milieu buccal avec, notamment, l'utilisation d'un système de digue. Ce système permet de limiter l'ingestion, l'inhalation et la diffusion du composé dans l'organisme au moment de sa pose (D. Robert, 1998). L'optimisation de la polymérisation est également un facteur essentiel. Cette dernière est notamment fonction du respect du temps de polymérisation, de la stratification et de la bonne utilisation de la lampe à photopolymériser. De plus, l'utilisation d'un gel glycéринé est recommandée afin de limiter l'apparition d'une couche superficielle oligomérique non polymérisée due à une liaison à l'oxygène. Afin d'éliminer cette couche, une finition et un polissage adéquat sont nécessaires. Ceci peut être réalisé à l'aide de fraises diamantées ou carbure de tungstène ainsi que de cupule et de pâte à polir (Wilson et Brunton, 2000).

Selon le Professeur Michel Goldberg dans la revue de l'Association Dentaire Française de Janvier 2012, les odontologues doivent acquérir de nouveaux réflexes comme signaler toutes réactions suspectes à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, interroger les fournisseurs ainsi que demander des études cliniques ainsi que des solutions alternatives.

Points à retenir :

- *Le BPA contenu dans les matériaux dentaires est principalement libéré au cours des trois heures qui suivent leur pose,*
- *Il est préférable de limiter leur utilisation chez les personnes fragiles comme les femmes enceintes, et les jeunes enfants,*
- *Le bénéfice/risque des scellements de sillons n'est pas en faveur de l'arrêt de leur utilisation,*
- *Afin de limiter la libération de BPA après la réalisation d'une obturation à base de résine composite il est recommandé de : nettoyer et rincer la surface, effectuer un polissage rigoureux, ainsi qu'utiliser un système de digue.*

Conclusion

Le BPA est principalement utilisé en tant que monomère pour la fabrication de polycarbonates et de résines époxydes. Il est également utilisé dans la mise en œuvre de produits tels que le PVC et le papier thermique ou les matériaux dentaires en tant que plastifiant, antioxydant, liant ou durcisseur.

Les différences importantes dans la cinétique de l'absorption, du métabolisme et de l'expression du BPA entre les primates, dont l'être humain, et les rongeurs, ainsi qu'entre les différentes voies d'exposition doivent induire une prudence quant à l'extrapolation à l'homme des études menées chez l'animal.

De nombreuses équipes de recherche se penchent actuellement sur la toxicité de ce composé en période périnatale. Les résultats disponibles à ce jour, en majeure partie suite à des expérimentations animales, vont dans le sens d'une toxicité sur l'appareil reproducteur, le développement et le fonctionnement cérébral, le système immunitaire, le diabète, l'obésité, l'appareil cardio-vasculaire, l'intestin, le système auditif, et la minéralisation dentaire. Le bisphenol A pourrait être un facteur mis en cause dans l'apparition de MIH chez l'enfant

Actuellement, le BPA est présent dans une grande partie de nos matériaux dentaires sous forme principalement de Bis-GMA. Il est principalement libéré dans les premières heures qui suivent sa mise en place dans la cavité buccale par hydrolyse salivaire, suite à des variations thermiques ou de pH. Des règles simples de précaution, telles que la mise en place d'un champ opératoire et un polissage minutieux, paraissent nécessaires afin de protéger nos jeunes patients.

Si les mesures concernant les amalgames d'argent aboutissent à terme à son interdiction, et si les résines dentaires qui contiennent pour une large part du BPA sont également bannies, quels seront demain les matériaux de prévention et de restauration qui pourront être utilisés par les odontologistes, sans prise de risque pour les patients ? A l'heure actuelle, les fabricants proposent un début de solution avec des gammes de composites sans BPA. Cependant, il convient de s'interroger sur la toxicité potentielle des éléments de substitution.

En termes de substitution du BPA, deux approches se côtoient : sa substitution par une autre substance possédant des propriétés approchantes au sein du même matériau, et la substitution du matériau contenant du BPA au profit d'un matériau n'en contenant pas. Cette dernière approche a majoritairement été étudiée pour les principales utilisations du BPA.

Bibliographie

- Abad MC, Askari H, O'Neill J, Klinger AL, Milligan C, Lewandowski F, et al. Structural determination of estrogen-related receptor gamma in the presence of phenol derivative compounds. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;108(1-2):44-54.
- Adlanmerini M, Fabre A, Boudou F, Riant E, Fontaine C, Laurell H, et al. Tissue-specific membrane effects of estrogen receptor alpha. *Med sci.* 2015;31(12):1083-91.
- Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *Eu j of Oral sci.* 2004;112(3):267-72.
- Al-Hiyasat AS, Darmani H, Milhem MM. Cytotoxicity evaluation of dental resin composites and their flowable derivatives. *Clin Oral Investig.* 2005;9(1):21-5.
- Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Garcia-Arevalo M, Ripoll C, Fuentes E, et al. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;355(2):201-7.
- Aninat C, Piton A, Glaise D, Le Charpentier T, Langouet S, Morel F, et al. Expression of cytochromes P450, conjugating enzymes and nuclear receptors in human hepatoma HepaRG cells. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(1):75-83.
- Arenholt-Bindslev D, Breinholt V, Preiss A, Schmalz G. Time-related bisphenol-A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants. *Clin Oral Investig.* 1999;3(3):120-5.
- Asano S, Tune JD, Dick GM. Bisphenol A activates Maxi-K (K(Ca)1.1) channels in coronary smooth muscle. *Br j Pharmacol.* 2010;160(1):160-70.
- Ashby J, Odum J, Paton D, Lefevre PA, Beresford N, Sumpter JP. Re-evaluation of the first synthetic estrogen, 1-keto-1,2,3, 4-tetrahydrophenanthrene, and bisphenol A, using both the ovariectomised rat model used in 1933 and additional assays. *Toxicol lett.* 2000;115(3):231-8.
- Bagheri R, Tyas MJ, Burrow MF. Subsurface degradation of resin-based composites. *Dent Mater.* 2007;23(8):944-51.
- Barbier G. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques: Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. *Rapport du Sénat Français.* 2011;n°765.
- Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, et al. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *Jama.* 2006;295(15):1775-83
- Braniste V, Houdeau E. L'intestin – une nouvelle cible des perturbateurs endocriniens. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 2012;47(4):193-200.

- Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, et al. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*. 2011;128(5):873-82.
- Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect*. 2009;117(12):1945-52.
- Bursztyka J, Perdu E, Pettersson K, Pongratz I, Fernandez-Cabrera M, Olea N, et al. Biotransformation of genistein and bisphenol A in cell lines used for screening endocrine disruptors. *Toxicol In Vitro*. 2008;22(6):1595-604.
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2008;116(1):39-44.
- Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology*. 2003;185(1-2):119-27.
- Clayton EM, Todd M, Dowd JB, Aiello AE. The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003-2006. *Environ Health Perspect*. 2011;119(3):390-6.
- Cox KH, Gatewood JD, Howeth C, Rissman EF. Gestational exposure to bisphenol A and cross-fostering affect behaviors in juvenile mice. *Horm Behav*. 2010;58(5):754-61
- Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent*. 2009;19(2):73-83.
- Darmani H, Al-Hiyasat AS. Reproductive toxic effect of bisphenol A dimethacrylate in mice. *J Biomed Mater Res A*. 2004;69(4):637-43.
- DECLARATION DE PRINCIPE de la FDI : La présence de bisphénol A dans les matériaux de restauration et de prévention dentaire. Version adoptée par l'Assemblée Générale de la FDI : 30 Août 2013 – Istanbul, Turquie
- EFSA Bisphenol A immune system safety to be reviewed 26 avril 2016
- C. Emond, L. Belzunces, J-P Antignac (et al.). Effets sanitaires du Bisphénol A. Rapport d'expertise collective. Connaissances relatives aux usages du bisphénol A. Rapport d'étude, Anses, 2011-09, 311 p. ; 81 p.
- F. d'Arbonneau HF. Hypominéralisation molaires incisives. . *EMC - Médecine buccale*. 2010;1-6 [Article 28-270-C-10].
- Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics*. 2010;126(4):760-8

- Gayrard V, Lacroix MZ, Collet SH, Viguie C, Bousquet-Melou A, Toutain PL, et al. High bioavailability of bisphenol A from sublingual exposure. *Environ Health Perspect.* 2013;121(8): 951-6.
- Goldberg M, BisphénoL A : Vers une interdiction totale? CDF. Décembre 2011. n°1507
- Gripon P, Rumin S, Urban S, Le Seyec J, Glaise D, Cannie I, et al. Infection of a human hepatoma cell line by hepatitis B virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(24):15655-60.
- Guillette LJ, Crain DA, Gunderson MP, Kools SAE, Milnes MR, Orlando EF, et al. Alligators and Endocrine Disrupting Contaminants: A Current Perspective. *American Zoologist.* 2000;40(3):438-52.
- Guillouzo A, Corlu A, Aninat C, Glaise D, Morel F, Guguen-Guilouzo C. The human hepatoma HepaRG cells: a highly differentiated model for studies of liver metabolism and toxicity of xenobiotics. *Chem Biol Interact.* 2007;168(1):66-73.
- Hashimoto Y, Moriguchi Y, Oshima H, Kawaguchi M, Miyazaki K, Nakamura M. Measurement of estrogenic activity of chemicals for the development of new dental polymers. *Toxicol In Vitro.* 2001;15(4-5):421-5.
- Hashimoto Y, Nakamura M. Estrogenic activity of dental materials and bisphenol-A related chemicals in vitro. *Dent Mater J.* 2000;19(3):245-62.
- Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Ryan BC, Gray LE, Jr. Gestational and lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the male long evans hooded rat. *Toxic Sci.* 2008;102(2):371-82.
- J.-L. Schlienger. Impact métabolique de l'exposition au bisphénoL A : état des lieux. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2014;8(3):340-5.
- Jackson D. A clinica study of non-endemic mottling of enamel. *Arch Oral Biol.* 1961;5:212-23.
- Jaeg JP, Perdu E, Dolo L, Debrauwer L, Cravedi JP, Zalko D. Characterization of new bisphenol a metabolites produced by CD1 mice liver microsomes and S9 fractions. *J Agric Food Chem.* 2004;52(15):4935-42.
- Jalevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):59-64.
- 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.* 2013;183(1):108-18.
- Jedeon K, Loiodice S, Marciano C, Vinel A, Canivenc Lavier MC, Berdal A, et al. Estrogen and bisphenol A affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation. *Endocrinology.* 2014;155(9):3365-75.

- Jedeon K, Marciano C, Loiodice S, Boudalia S, Canivenc Lavier MC, Berdal A, et al. Enamel hypomineralization due to endocrine disruptors. *Connect Tissue Res.* 2014;55 Suppl 1:43-7.
- Jetten MJ, Kleinjans JC, Claessen SM, Chesne C, van Delft JH. Baseline and genotoxic compound induced gene expression profiles in HepG2 and HepaRG compared to primary human hepatocytes. *Toxicol In Vitro.* 2013;27(7):2031-40.
- Jobling S, Sumpter JP. Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: An in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquatic Toxicology.* 1993;27(3-4):361-72.
- Jordakova I, Dobias J, Voldrich M, Poustka J. Determination of Bisphenol A, Bisphenol F, Bisphenol A diglycidyl ether, Bisphenol F diglycidyl ether, migrated from food cans using gas chromatography-mass spectrometry. *Czech journal of food sciences.* 2003;21(3):85-90.
- Kabuto H, Amakawa M, Shishibori T. Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice. *Life Sci.* 2004;74(24):2931-40.
- Kang YG, Kim JY, Kim J, Won PJ, Nam JH. Release of bisphenol A from resin composite used to bond orthodontic lingual retainers. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;140(6):779-89.
- Kim YH, Kim CS, Park S, Han SY, Pyo MY, Yang M. Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;312(2):441-8.
- Kobayashi K, Miyagawa M, Wang RS, Sekiguchi S, Suda M, Honma T. Effects of in utero and lactational exposure to bisphenol A on somatic growth and anogenital distance in F1 rat offspring. *Ind Health.* 2002;40(4):375-81.
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology.* 1998;139(10):4252-63.
- Kurebayashi H, Nagatsuka S, Nemoto H, Noguchi H, Ohno Y. Disposition of low doses of ¹⁴C-bisphenol A in male, female, pregnant, fetal, and neonatal rats. *Arch Toxicol.* 2005;79(5):243-52.
- Lauterbach M, Martins IP, Castro-Caldas A, Bernardo M, Luis H, Amaral H, et al. Neurological outcomes in children with and without amalgam-related mercury exposure: seven years of longitudinal observations in a randomized trial. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(2):138-45.
- Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong EY, Ahn RS, Lee K. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxic Sci.* 2003;75(1):40-6.
- Li J, Ma M, Wang Z. In vitro profiling of endocrine disrupting effects of phenols. *Toxicol In Vitro.* 2010;24(1):201-7.

- Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-255:179-86.
- Marmugi A, Ducheix S, Lasserre F, Polizzi A, Paris A, Priymenko N, et al. Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver. *Hepatology*. 2012;55(2):395-407.
- Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Tavares M, et al. Dental composite restorations and psychosocial function in children. *Pediatrics*. 2012;130(2):328-38.
- Mathu-Muju K, Wright JT. Diagnosis and treatment of molar incisor hypomineralization. *Compend Contin Educ Dent*. 2006;27(11):604-11.
- Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One*. 2010;5(1).
- Menard S, Guzylack-Piriou L, Lencina C, Leveque M, Naturel M, Sekkal S, et al. Perinatal exposure to a low dose of bisphenol A impaired systemic cellular immune response and predisposes young rats to intestinal parasitic infection. *PLoS One*. 2014;9(11).
- Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M, Braniste V, Lencina C, Naturel M, et al. Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. *Faseb J*. 2014;28(11):4893-900.
- Mittal R, Chandak S, Chandwani M, Singh P, Pimpale J. Assessment of association between molar incisor hypomineralization and hypomineralized second primary molar. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6(1):34-9
- Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Comparison of Conjugative Activity, Conversion of Bisphenol A to Bisphenol A Glucuronide, in Fetal and Mature Male Rat. *Journal of Health Science*. 2000;46(4):269-74.
- Nishikawa M, Iwano H, Yanagisawa R, Koike N, Inoue H, Yokota H. Placental transfer of conjugated bisphenol A and subsequent reactivation in the rat fetus. *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1196-203.
- Okada H, Tokunaga T, Liu X, Takayanagi S, Matsushima A, Shimohigashi Y. Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. *Environ Health Perspect*. 2008;116(1):32-8.
- Paris F, Balaguer P, Terouanne B, Servant N, Lacoste C, Cravedi JP, et al. Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;193(1-2):43-9.
- Poimenova A, Markaki E, Rahiotis C, Kitraki E. Corticosterone-regulated actions in the rat brain are affected by perinatal exposure to low dose of bisphenol A. *Neuroscience*. 2010;167(3):741-9.

- Prossnitz ER, Maggiolini M. Mechanisms of estrogen signaling and gene expression via GPR30. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;308(1-2):32-8.
- Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, et al. In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. *Retrod Toxicol.* 2007;24(2):199-224.
- Robert D. Le champ opératoire. *J Dent Québec* 1998 ; 35 : 155-158.
- Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. Rapid endocrine disruption: environmental estrogen actions triggered outside the nucleus. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006;102(1-5):163-9.
- Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;304(1-2):55-62.
- Satoh K, Ohyama K, Aoki N, Iida M, Nagai F. Study on anti-androgenic effects of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives using cells stably transfected with human androgen receptor, AR-EcoScreen. *Food Chem Toxicol.* 2004;42(6):983-93.
- Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D. Bisphenol-A content of resin monomers and related degradation products. *Clin Oral Investig.* 1999;3(3):114-9.
- Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *Ntp cerhr mon.* 2008(22).
- Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SC, Fennell TR. Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxic Appl Pharmacol.* 2000;168(3):225-34.
- Soderholm KJ, Mariotti A. BIS-GMA--based resins in dentistry: are they safe? *J Am Dent Assoc.* 1999;130(2):201-9.
- Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Journal Endocrinol.* 1998;158(3):327-39.
- Sonnenschein C, Soto AM. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998;65(1-6):143-50.
- Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environ Health Perspect.* 2009;117(5):784-9.
- Stump DG, Beck MJ, Radovsky A, Garman RH, Freshwater LL, Sheets LP, et al. Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 2010;115(1):167-82.

- Sun H, Xu LC, Chen JF, Song L, Wang XR. Effect of bisphenol A, tetrachlorobisphenol A and pentachlorophenol on the transcriptional activities of androgen receptor-mediated reporter gene. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(11):1916-21.
- Takahashi K, Correia Ade S, Cunha RF. Molar incisor hypomineralization. *J Clin Pediatr Dent.* 2009;33(3):193-7.
- Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Matsuo M, Ebisu S. Estrogenicity of fissure sealants and adhesive resins determined by reporter gene assay. *J Dent Res.* 2000;79(11):1838-43.
- Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse.* 2010;64(6):432-9.
- Tohmé M, Prud'homme SM, Boulahtouf A, Samarut E, Brunet F, Bernard L, et al. Estrogen-related receptor gamma is an in vivo receptor of bisphenol A. *Faseb J.* 2014;28(7):3124-33.
- Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, et al. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol sci.* 2002;68(1):121-46.
- Vandenberg LN. Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol a as a case study. *Dose Response.* 2013;12(2):259-76.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Jr., Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012;33(3):378-455.
- Volkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol.* 2002;15(10):1281-7.
- Von Gøetz N, Wormuth M, Scheringer M, Hungerbühler K. Bisphenol a: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. *Risk Anal.* 2010;30(3):473-87.
- Wang L, Wu Y, Zhang W, Kannan K. Widespread occurrence and distribution of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its derivatives in human urine from the United States and China. *Environ Sci Technol.* 2012;46(23):12968-76.
- Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent.* 2003;4(3):114-20.
- Weerheijm KL, Duggal M, Mejare I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens LC, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent.* 2003;4(3):110-3.
- Willmott NS, Bryan RA, Duggal MS. Molar-incisor-hypomineralisation: a literature review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2008;9(4):172-9.

- Xu LC, Sun H, Chen JF, Bian Q, Qian J, Song L, et al. Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of bisphenol A, octylphenol and nonylphenol in vitro. *Toxicology*. 2005;216(2-3):197-203.
- Yoshihara S, Mizutare T, Makishima M, Suzuki N, Fujimoto N, Igarashi K, et al. Potent estrogenic metabolites of bisphenol A and bisphenol B formed by rat liver S9 fraction: their structures and estrogenic potency. *Toxic Sci*. 2004;78(1):50-9.
- Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*. 2011;82(3):424-30.
- Zalko D, Soto AM, Dolo L, Dorio C, Rathahao E, Debrauwer L, et al. Biotransformations of bisphenol A in a mammalian model: answers and new questions raised by low-dose metabolic fate studies in pregnant CD1 mice. *Environ Health Perspect*. 2003;111(3):309-19.
- Chen L, Suh BI. Bisphenol A in Dental Materials: A Review. *JSM Dentistry*. 2013;1004.

Table des illustrations

Fig.1 : Courbe monotonique, d'après Vandenberg et al. (2012)

Fig. 2 : Courbe non-monotonique, d'après Vandenberg et al. (2012)

Fig.3 : Devenir d'un xénobiotique dans l'organisme humain (Document interne INRA Dr N. CABATON)

Fig. 4 : Vue d'ensemble de la biotransformation d'un xénobiotique X par une cellule compétente

Fig. 5 : Localisation intra-cellulaire de la biotransformation enzymatique

Fig.6 : Voies métaboliques majeures du BPA chez les mammifères (chez l'Homme, la voie prépondérante est celle qui conduit au BPA-glucuronide)

Fig 7 : Structure chimique du bisphénol A et de l'œstradiol

Fig. 8 : Structure du BADGE

Fig.9 : Spectre obtenu lors de l'analyse par HPLC du surnageant des cellules HepG2 exposées à 500 μ M de BADGE

Fig.10 : Courbes de production des 2 métabolites après métabolisation du BADGE en fonction de la concentration d'exposition

Fig. 11 : MIH (molar and incisive hypomineralisation) qui serait survenue suite à une exposition au BPA durant la grossesse ou en périnatal.

Fig. 12 : Période de minéralisation de la couronne des dents temporaires et de dents permanentes

Fig. 13 : Formation du BPA par hydrolyse de ses principaux dérivés

Tableau 1 : Proportion de Bis- GMA et de Bis-EMA dans différents composites présents sur le marché

Tableau 2 : Proportion de Bis-GMA et de Bis-EMA dans différents sealants présents sur le marché

Tableau 3 : Proportion de Bis-GMA et Bis-EMA dans différents ciments de scellement présents sur le marché

LE BISPHÉNOL A : DES HÉPATOCTES AUX ODONTOBLASTES

RÉSUMÉ : Le Bisphénol A est une molécule largement utilisée dans la société actuelle en temps que plastifiant. Il est également retrouvé dans certains matériaux dentaires. La toxicité du BPA à de faibles doses fait actuellement l'objet de nombreuses études. Après avoir présenté le BPA et plus généralement les perturbateurs endocriniens, nous étudions ses différents modes d'absorption ainsi que son métabolisme par l'organisme humain. Puis nous décrivons les effets généraux d'une exposition périnatale au BPA. Enfin, nous nous interrogeons sur la toxicité de cette molécule contenue dans les matériaux dentaires.

TITLE : BISPENOL A : HEPATOCYTES TO ODONTOBLASTS.

SUMMARY : Bisphenol A is a widely used compound in today's society as a plasticizer. Furthermore, it is present in many dental materials. The toxicity of BPA at low doses is the subject of numerous studies. After presenting the BPA and endocrine disruptors in general, we study the different modes of BPA absorption and metabolism in the human body. Then we consider the general effects of perinatal exposure to BPA. Finally, we examine the toxicity of this molecule contained in dental materials.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Odontologie Pédiatrique

MOTS-CLÉS : Pédodontie, bisphénol A, odontologie, matériaux dentaires, hypominéralisation molaires et incisives, composites dentaires, hépatocytes.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR : Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté de chirurgie dentaire. 3, chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex.

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN.